

国立医薬品食品衛生研究所報告

令和 6 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.142

2024



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 6 年

Bulletin of
National Institute of
Health Sciences

No.142 2024

Published by
National Institute of Health Sciences
Kawasaki, Japan

国立医薬品食品衛生研究所

目 次

国立医薬品食品衛生研究所報告第142号第一部

特論

Weight of Evidenceに基づく毒性評価の展望	小川久美子	1
オミクスとインフォマティクスとの融合による迅速、高精度、省動物に適った毒性予測法の開発に向けて	北嶋聡	12
植込み型医療機器の他社製品を組合せて使用した際のMR安全性に係る市販後安全対策に関する研究	宮島敦子	27
バイオ医薬品の不純物である宿主細胞由来タンパク質の分析技術の現状と課題	日向昌司	37

研究論文

コンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーの目擦りを想定した性能劣化と安全性に関する <i>in vitro</i> 評価法の開発	迫田秀行, 坪子侑佑, 岡本吉弘, 山本栄一	42

研究に関する資料

国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物等相談センターについて（第2報）	西沢元仁, 窪崎敦隆	49
「食品安全情報（化学物質）」のトピックスについて — 令和5年度（2023） —	登田美桜, 市川範夫, 井上依子, 河恵子, 春田一絵, 與那覇ひとみ, 畝山智香子	54
Summary of human health hazard assessment of existing chemical substances (X)	広瀬望, 長谷川彩由香, 馬野高昭, 村田康允, 磯貴子, 井上薫, 山田隆志, 増村健一, 松本真理子	63

国立医薬品食品衛生研究所報告第142号第二部

業務報告	71
2023年度所外研究員等の受け入れ名簿	151
誌上発表（原著論文）	155
誌上発表（総説・解説）	257
単行本	289
行政報告	291
学会発表	302
レギュラトリーサイエンス関連会議報告	369
各審議会、委員会等について	377
専門分野を生かした職務関連の社会貢献等について	384
特別講演会・国立衛研例会	398
令和5年度に行った主な研究課題	399
令和5年度行政試験等の処理状況	420
公的認定試験検査機関の活動報告	421
国立医薬品食品衛生研究所報告第142号人名索引	422
国立医薬品食品衛生研究所報告第142号キーワード索引	431

CONTENTS

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.142, Part 1

Special Reports

Prospects for Weight of Evidence-based toxicity assessment	Kumiko Ogawa	1
Development of a Rapid, Accurate, and Animal-Saving Toxicity Prediction Method using Toxicogenomics	Satoshi Kitajima	12
Research on magnetic resonance safety of mixed-brand cardiac implantable electrical medical devices/leads and post-market safety	Atsuko Miyajima	27
Current status and challenges of analytical methods for host cell proteins (HCPs) present as impurities in biopharmaceuticals	Masashi Hyuga	37

Originals

Development of <i>in vitro</i> test for performance degradation and safety of a contact lens-type wearable sensor device simulating eye rubbing	Hideyuki Sakoda, Yusuke Tsuboko, Yoshihiro Okamoto and Eiichi Yamamoto	42

Technical Data

FADCC in NIHS for prior consultation system of application of food additives (Part II)	Motohito Nishizawa, Atsutaka Kubosaki	49
Topics from "Food safety information (Chemical)" in 2023	Miou Toda, Norio Ichikawa, Yoriko Inoue, Keiko Kawa, Ichie Haruta, Hitomi Yonaha, Chikako Uneyama	54
Summary of human health hazard assessment of existing chemical substances (X)	Nozomu Hirose, Sayuka Hasegawa, Takaaki Umamo, Yasumasa Murata, Takako Iso, Kaoru Inoue, Takashi Yamada, Kenichi Masumura, Mariko Matsumoto	63

Bulletin of National Institute of Health Sciences, No.142, Part 2

Annual Reports of Divisions	71
Researchers List in Fiscal Year 2023	151
Summaries of Papers Published in Other Journals (Original Papers)	155
Summaries of Papers Published in Other Journals (Reviews and Articles)	257
Title of Scientific Books	289
Scientific Reports to Governmental Agencies	291
Titles of Speeches at Scientific Meetings etc.	302
Meeting Reports Related to Regulatory Science	369
Committee Members List in Fiscal Year 2023	377
Other Relative Activities	384
Special Seminars	398
Main Research Projects Carried Out in Fiscal Year 2023	399
Inspection Activities Requested by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Fiscal Year 2023	420
Annual Report of Official Medicines Control Laboratory	421
Author Index	422
Subject Index	431

Weight of Evidenceに基づく毒性評価の展望

安全性生物試験研究センター 病理部

小川久美子

Prospects for Weight of Evidence-based toxicity assessment

Kumiko Ogawa

We are surrounded by or supported by many chemical substances, including those we directly ingest, such as pharmaceuticals, pesticides, food additives, and food constituent chemicals, as well as those we are unintentionally exposed to in our living and working environment. In this review, I would like to look back on the objectives of safety assessment of various chemicals around us, and discuss how we can ensure the safety of new chemical substances, that continue to increase year by year.

In addition, after more than 10 years of prospective evaluation study, the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guideline for carcinogenicity testing (ICH S1B(R1) guideline) has been revised and has also been implemented in Japan from March 2023. This revision allows waiver of conducting two-year rat carcinogenicity test if sufficient Weight of Evidence (WoE) can predict the carcinogenicity of a candidate pharmaceutical. In order to evaluate carcinogenicity without compromising safety and in line with the 3R principle with fewer resources, it is expected that additional evidence achieved from samples collected in chronic toxicity studies will complement the data. For this purpose, we aim to establish a carcinogenicity evaluation system using histopathological specimens that utilize γ -H2AX, a DNA damage marker, and also stem cell markers of target organs as indicators of dedifferentiation, one of the malignant phenotypes. We are also investigating an evaluation system using histopathological specimens for the detection of antithyroid agents, which have recently raised concerns about their impact on the developmental neurotoxicity of the next generation. Methods to visualize and quantify changes in biomarker proteins that explain the mechanism of toxicity should have further potential in WoE-based toxicity evaluation. The combination of *in silico* and *in vitro* screening systems with more in-depth *in vivo* evaluation is expected to lead to appropriate and safe use of useful chemicals.

Keywords: WoE, evaluation, immunohistochemistry, histopathological specimen, biomarker

1. 化学物質とヒトの関わり

ヒトの健康を障害する原因には、生物学的要因（細菌、ウイルス等）、物理学的要因（放射線、熱、振動等）、化学的要因（各種化学物質）及び社会心理学的要因があるとされる。その中でも、化学的要因の存在は、ギリシャ

哲学者ソクラテスのドクニンジン、クレオパトラの蛇毒、古代ローマの鉛中毒など、古代文明の頃から知られていた。

また、化学物質の有効利用についても、古代ギリシャのヒポクラテスは、ヤナギの皮や枝から鎮痛薬（のちにサリチル酸が含まれると判明）を作ったと伝えられ、その死後にまとめられたとされる「ヒポクラテス全集」の中には、多くの薬物療法が記されている。さらに遡るメソポタミアや古代エジプトにおいても、すでに生薬を用いた治療法に関する記述が残されている¹⁾。

16世紀の初頭、毒性学の父と称されるパラケルスス

To whom correspondence should be addressed:
Kumiko Ogawa; Division of Pathology, National
Institute of Health Sciences, 3-25-26, Tonomachi,
Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan;
Tel/Fax +81-44-270-6655; E-mail: ogawa93@nihs.go.jp

は、(1) 疾病は特定の臓器（標的臓器）に局在する傾向がある。(2) 化学物質は体内の特定の部位において最大の効果を発揮する。(3) 物質が毒か否かは摂取量によってのみ判断される。(4) 化学物質の有益な作用と毒性作用の両方を研究するためには実験動物の使用が推奨される。(5) データ/事実なしに議論することはできない。と、現代にもつながる用量反応関係の原則、臓器特異性など毒性学の基礎を築いた²⁾。

その後、産業振興の流れの中、さまざまな目的で数多くの化学物質が作られるようになり、金属加工者、印刷工、織工、陶器職人、さらに煙突掃除人の職業病に端を発して、中毒事件・事故及び化学発がんも問題視されるようになった。その対応として、さまざまな化学物質の使用に関する規制と安全性評価のための枠組みが各国内及び国際協調のもとで構築されてきた。

2. 日本における各種化学物質の安全性確保の取り組み

日本では、医薬品の品質を確保するため規格・基準及び標準的試験法等を示す公的規範書として1886年に「日本薬局方」の初版が公布され、今日まで改正が重ねられている。また、1943年に最初の「薬事法」が制定公布され、1948年に新規の法律として医薬品等の製造及び輸入販売などについて登録制度が整備された。その後、サリドマイド禍などの副作用問題、並びに科学技術の進歩を踏まえて幾度も改正がおこなわれ、2014年には医療機器のプログラムや再生医療等製品も対象とした「医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律（薬機法）」に改正されている。医薬品開発時に必要とされるさまざまな安全性試験に関する規定は「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」³⁾や「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」⁴⁾などに定められている。

また、食品、食品添加物、器具又は容器包装、乳児用おもちゃなどについては、1947年に公布された「食品衛生法」で基準、表示、検査などが規制されている。1995年の改正において、すべての添加物が指定対象に拡大されたことに伴い、それまでに日本において既に使用され、長い食経験があるとされた489品目に対しては、既存添加物の枠組みが設けられた。これらについては、その後、安全性評価のため、当所安全性生物試験研究センターを中心に病理部においても反復投与毒性試験が実施されてきた⁵⁻²⁷⁾。実験動物を用いた検討によって発がん性が示されたアカネ色素²⁸⁻³⁰⁾については2004年に消除され、添加物としての使用実態のない品目も段階的に消除されている³¹⁾。牛海綿状脳症（BSE）問題等を契機とした2003年の改正では飲食に起因する衛生上の危害の防止

に加えて、食品の安全性確保についても目的に明記され、2018年には食中毒事例や食環境の変化への対応を目的にHazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) に基づく総合衛生管理製造過程の導入などの改正が行われた。申請時に求められる安全性試験等に関して、例えば食品添加物は「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」³²⁾に規定されている。

一方、一般化学物質については、昭和40年代初期に発生した、絶縁油等に広く使用されていたポリ塩化ビニル (PCB) による健康被害や環境汚染問題を背景に、ヒトの健康を損なうおそれ又は動植物の生息若しくは生育に支障を及ぼすおそれがある化学物質による環境の汚染を防止することを目的として、昭和48年（1973年）に「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）」が成立した。当初は、新規化学物質を製造輸入しようとする者に国への届出を求める「新規化学物質の事前審査制度」を設けることと、①難分解性、②高蓄積性及び③ヒトへの長期毒性を有する化学物質を「特定化学物質」として、その製造・輸入を厳しく規制するという内容であった。その後の改正で、経済協力開発機構（OECD）での合意事項への対応、難分解性ではあるが高蓄積性を有せず、かつ相当程度広範な地域の環境に残留している化学物質への対応、ヒトへの健康影響に加え、動植物への影響の観点も含めた化学物質の審査と把握が加わり、現在に至っている。化審法では、作業や消費者への直接的な暴露ではなく、化学物質が環境を経由した後、ヒト及び動植物への長期的な影響を及ぼすことの防止が目的とされている。化審法に基づき、年間に申請される新規化合物数は、平成20-30年度は合計500件を超えていたが、コロナ禍の影響もあって減少している可能性がある。令和5年度に届出された新規化合物は、事前審査を受けた上で製造・輸入が可能となる通常新規化学物質が169件、申出を行い、確認を受ける低生産量新規化学物質（難分解性でありかつ高蓄積性ではない、年間製造・輸入数量が10トン以下のもの）が112件（合計281件）と報告されている。そのうち、50品目がヒト健康影響の疑いありと判定されているが、多くは遺伝毒性試験及び短期間の投与試験の結果に基づいて判断される³³⁾。

さらに、職場における労働者の安全と健康を確保するとともに、快適な職場環境の形成を促進することを目的とした労働安全衛生法が昭和47年（1972年）に制定され、職場における化学物質暴露に対する健康障害についても必要な措置が求められている³⁴⁾。

以上のような枠組みの中で、ヒトに直接摂取させることを意図して創出される化学物質のうち、医薬品は疾病の治療や症状の緩和というベネフィットを得るため、薬理作用に起因する副作用のリスクとのバランスを考慮の

うえ、医師の管理下で必要としている対象者にのみ投与される。一方、食品添加物などは防腐、加工補助、着香などの目的で、不特定多数のヒトが時に意図せず継続的に摂取することになるため、より厳しい安全性確保が必要と考えられる。これらについては、適切な試験データが申請時に求められ、評価の仕組みが構築されてきた。しかし、間接的暴露を含めたすべての化学物質について、実験動物を用いた詳細な試験を実施することは不可能である。それでも重大影響の懸念があるものを峻別し、適切な使用と廃棄に資するデータを確保する仕組みが、ヒト及び環境にとって重要であることは歴史が物語っているといえる。科学の発展に伴い、ナノマテリアルや新規モダリティーに基づく医薬品開発など、今後もそれまでにはなかった有用な物質の創出が期待される。類似化合物のない新規化合物の安全な利用には十分なエビデンスが必要である。多くの人命を救ったCOVID-19 mRNA ワクチンも免疫への影響などの懸念に対して、前臨床試験などを経て承認に至ったことも記憶に新しい³⁵⁻³⁷⁾。

一方、ヒトや実験動物の全ゲノム解析、cDNA マイクロアレイ、トランスクリプトーム、リン酸化プロテオミクスなどの技術によって生命現象の分子機構の理解が進み、さらにNGS技術、抗体作製や蛍光色素の開発などによって検出感度が格段に向上し、微細な変化も捉えることが可能となってきた。また、測定・解析機器の自動化も目覚ましいものがあり、これらの技術を応用した新規評価方法の開発も期待されている。

3. 医薬品規制調和国際会議におけるがん原性試験ガイドラインの改定

医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH) では、2011年に米国研究製薬工業協会 (Pharmaceutical Research and Manufactures of America; PhRMA) から発表された未承認薬を含む182の医薬品における2年間ラットがん原性試験の結果とその回顧的解析に関する論文発表³⁸⁾を端緒として、医薬品のがん原性試験に関するガイドライン (S1ガイドライン) 改定の議論が開始された。PhRMAの論文に加え、米国食品医薬品局 (FDA) 及び日本製薬工業協会等による後ろ向き解析においても、薬理作用、遺伝毒性及び慢性毒性データなどに基づいて、2年間ラットがん原性試験が明らかに陰性又は陽性の結果となることが一定の確実性をもって予測可能と考えられたことから、S1の改定を目指して2012年4月に専門家作業部会 (EWG) が立ち上げられた。この仮説を検証するため、2013年8月に検証の実施方法を示す規制通知文

書 (Regulatory Notice Document; RND) が作成・公表され、前向き評価が開始された。その後、RNDは2016年1月に改訂され³⁹⁾、秘密保持契約が締結されている日米欧とカナダ保健省及びスイス医薬品局の5つの規制当局において、各製薬企業からの協力を得て提出された、開発中の低分子医薬品に関する試験データや文献情報に基づく証拠の重み付け (Weight of Evidence; WoE) 及びそれに基づく2年間ラットがん原性試験の予測結果をまとめたがん原性評価文書 (Carcinogenicity assessment document; CAD) と、実施後に得られた2年間ラットがん原性試験に関する要約報告書 (Final study report; FSR) が解析された。解析の詳細は、Bourcierら及び西村らの論文^{40, 41)}を参照いただきたい。2017年12月のCAD募集期間終了、2020年12月のFSR募集期間終了までに得られた45件のデータセットが解析に用いられ、約27%の品目については、2年間ラットがん原性試験はヒトでのリスク評価に追加情報を付与しない可能性が高いため、実施の意義はないとの見解が提出企業と全規制当局で一致した。この結果を受けて、医薬品のがん原性試験に関するガイドラインに統合的WoEアプローチを導入した改定が行われた。2022年5月のICHアテネ会合で改定案の承認が決定され、日本においても2023年3月に実装に移っている⁴²⁾。本改定では、がん原性のWoE評価で考慮すべき主要要素として、以下の6点が挙げられている。

1) 薬物標的の生物学的特性、ならびに親化合物およびヒトの主要代謝物の主な薬理学的機序に基づく、発がんの可能性を示すデータ。これにはラットおよびヒトにおける薬物標的の分布に加え、これらの動物種における親化合物および主要代謝物の薬理活性および薬効；遺伝子改変モデルから利用可能な情報；ヒト遺伝子関連研究；がん遺伝子データベース；また、利用可能であればクラス効果に関する発がん性情報が含まれる。

2) 親化合物および主要代謝物の選択性およびオフターゲット作用を示す副次的薬理学的スクリーニング結果、特に発がんリスクに関する結果 (例：核内受容体への結合性)。

3) 親化合物および主要代謝物の血漿暴露マージン評価を含む、特に6ヵ月間のラット試験を重視した、当該化合物を用いた実施済みの反復投与毒性試験の病理組織学的データ。

4) 薬物標的および代償性内分泌反応機序の情報を含むホルモン変動の証拠；反復投与毒性試験における内分泌器官および生殖器官の重量、肉眼的および病理組織学的変化；ならびに、利用可能であれば、生殖毒性試験に関連する結果。

5) ICH S2 (R1) (医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に

関するガイダンス)に基づく遺伝毒性試験データ; ICH S2 (R1) の推奨事項に従っても解決できない不確かな遺伝毒性データは、発がん性に関する不確実性を増大させる。

6) ICH S8 (医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン) に従った免疫調節の証拠。広範な免疫抑制の証拠は、標準的なラットおよびマウスがん原性試験からは追加の情報が得られないヒトへのリスクに対する十分な懸念を提起する可能性がある。

しかし、これらの要素が十分に得られている場合ばかりではなく、1つあるいは複数のWoE要素が決定的でない場合や、発がん性の懸念を示す場合もあり得る。その補足となる探索的アプローチの例として以下のものが挙げられている。

1) 追加の検討試験または過去の試験において採取した検体の分析 (例: 特殊組織化学染色, 分子バイオマーカー, 血清ホルモン値, 免疫細胞の機能, *in vitro*あるいは*in vivo*試験システム, 新規技術によるデータ)

2) 臨床用量および暴露におけるヒトへの機序的な外挿性を示すために得られた臨床データ (例: 尿中薬物濃度および結晶形成の証拠, ヒト血漿中ホルモンの変化を対象とした測定, ヒト画像データ)

今後, WoEによる評価を活用していくためには, これらの探索的アプローチの開発・応用が必要と考えられる。その中には, 毒性や発がんに関する主要な分子機構が動いていないことの証明がevidenceとして利用可能と考えられる。

4. 病理組織標本を用いた膀胱発がん物質の早期検出法 (γ-H2AXの有用性)

ICH S1B (R1) ガイドラインのPart I⁴²⁾ 及びOECDテストガイドライン451⁴³⁾ とともに, げっ歯類を用いた長期がん原性試験には, 雌雄各群50匹以上を割り付けることになっている。これは, 被験物質3用量と溶媒対照群において病変の発生頻度を指標として比較する場合, 比較的稀な腫瘍も統計学的有意差を検出できることを目標に設定されている⁴⁴⁾。一方, 統計学的有意差の検出に必要なサンプルサイズは, 腫瘍の有無などの2値変数よりも, 分子発現の定量値などの連続変数の方が少数で可能となり得る⁴⁵⁾。例えば, OECD 442B-17のBRDU-ELISA or FCMの皮膚感作性試験のELISAデータ解析においても, 1群4匹以上で可とされている⁴⁶⁾。

我々は, 発がんに向かうシグナルを指標とした, 比較的短期の反復投与毒性試験の病理サンプルを用いた早期がん原性評価法の確立を目指して, 検討を進めている。発がんの機序や分子変化は単一ではないが, いずれかのタイミングでDNAに損傷が入った異常細胞が自律的に

増殖しているものと考えられる。そこでまず, 発がん過程ではDNA傷害に対する損傷修復機構が亢進しているとの仮説のもとで, 膀胱発がん物質*N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) を4週間飲水投与後33週間経過観察したラットの膀胱標本を用いて, 各種のDNA損傷修復関連分子の発現を免疫組織化学染色で検出することを試みた⁴⁷⁾。DNA二重鎖切断 (γ-H2AX, MRE11, XRCC), メチル基転移 (MGMT), ミスマッチ修復 (MLH1, MSH6), 塩基除去修復 (APE1), ヌクレオチド除去修復 (DDB1, ERCC1), DNA分解 (TREX1), 細胞周期チェックポイント (SMC1), 及び複製後修復 (RAD18) に関連する酵素等について免疫染色を行ったところ, 多くの因子は対照群の膀胱尿路上皮や間質細胞でも陽性所見が認められ, 正常組織でも恒常的にDNA損傷修復機構が働いていることを反映していると考えられた。一方, γ-H2AXは対照群の膀胱の尿路上皮及び間質細胞ではほぼ陰性であるのに対して, BBN投与動物に誘発された膀胱がん細胞の核は陽性を示した。さらに興味深いことに, BBN投与動物では, がん化に至っていない正常様の尿路上皮においても, 核内にドット状のγ-H2AX陽性像を示す細胞が認められ, 発がん物質暴露による影響を発がんに至っていない領域でも検出できる可能性が示唆された。

γ-H2AXは, さまざまなDNA損傷のなかでも重篤と考えられる二重鎖切断が起こった部位に, コアヒストンの1つであるH2AX蛋白のセリン139のリン酸化によって形成される⁴⁸⁾。哺乳類では, DNA損傷の直後から損傷部位近傍に数百から数千のγ-H2AX分子が形成され, 抗体による可視化が可能である⁴⁹⁾。DNA二重鎖切断は, 放射線照射や化学物質による直接的なDNA損傷のみならず, 活性酸素種, 複製ストレス及びDNA修復不全などの間接的DNA損傷でも誘導され, DNA複製やクロマチン再構成因子の集積に関わっていることから, γ-H2AXは遺伝毒性及び発がん性マーカーとともに抗がん剤の標的としての応用が期待されてきた⁵⁰⁾。我々はさらに, ラットに対する膀胱発がん物質 (BBN, 2-nitroanisole [2-NA], 2-acetylaminofluorene [2-AAF], *p*-cresidine) 及び膀胱以外を標的とする発がん物質 (glycidol, *N*-nitrosodiethylamine [DEN], acrylamide [AA]) を発がん性が報告されている用量で28日間投与し, 膀胱粘膜上皮のγ-H2AX陽性細胞率を溶媒対照群と比較した⁵¹⁾。1群5匹の比較において, 上記の膀胱発がん物質投与群ではいずれもγ-H2AX陽性率の有意な増加が認められた。さらに, 重要なこととして, 発がん物質であっても, 膀胱を標的としないとされている物質の投与群では, γ-H2AX陽性細胞率は対照群と同等であり, 明らかな臓器特異性が認められた。また, マウスを用い

た28日間投与試験においても、膀胱粘膜上皮における γ -H2AX陽性細胞率は、マウスに対する遺伝毒性膀胱発がん物質投与によって有意な増加を示し、非膀胱発がん物質投与では有意な増加は見られなかった。特に、ラットでは膀胱発がん性を示すがマウスでは膀胱への発がん性を示さない2-NA投与群では、 γ -H2AX陽性細胞率の増加は見られず、種特異性を反映していると考えられた⁵²⁾。その後、疫学上、日本においても染料を使用する職業従事者に膀胱がんの発生が報告され⁵³⁾、その原因物質と考えられた芳香族アミン類についても検討を加えた (Fig. 1 A, B)。 γ -H2AXを指標とした膀胱発がん物質の早期検出について、これまでに合計100物質について解析を実施し、 γ -H2AX免疫染色によりラットを用いた28日間反復投与で膀胱発がん性を感度84.6% (33/39)、特異度95.1% (58/61) で評価可能であることを示した⁵⁴⁾。陽性を示した被験物質には遺伝毒性 (Ames陽性) 発がん物質のみならず、非遺伝毒性 (Ames陰性) 発がん物質も含まれ、遺伝毒性の有無に関わらず膀胱発がん物質を検出可能であった。

さらなる感度の向上を図るには偽陰性を補完するマーカーが必要と考えられたため、悪性形質の1つである幼若化 (脱分化) に注目し、尿路上皮の幹細胞マーカーである cytokeratin 14 (KRT14), aldehyde

dehydrogenase 1A1 (ALDH1A1), 及びCD44について検討したところ、14種のラット膀胱発がん物質を投与した膀胱粘膜のうちそれぞれ9, 10, 10物質で発現増加及び局在異常が認められた⁵⁵⁾。特に、 γ -H2AX陽性細胞率の増加が見られなかった3物質のうち2物質において、これらの幹細胞マーカーの発現増加が認められたことから、 γ -H2AXを補完するマーカーとして有用であると考えられた。さらに、これらのマーカーはBBN投与による長期発がん過程においても、投与初期からがん化に至るまで一貫して発現増加が認められたことから、化学物質の暴露による一過性の影響ではなく、発がん過程に密接に関連している可能性が示された^{55, 56)}。

γ -H2AXの形成機序を考慮すると、すべての臓器で応用可能と考えられる。実際、ラットを用いた腎発がん物質の検討では、現在のところ感度84.6% (22/26物質) 及び特異度88.9% (8/9物質) と良好な結果が得られている (unpublished data)。一方、肝臓においても発がん物質の検出に有用であったが (Fig. 1 C, D), Ki67陽性率低値を示す細胞増殖を伴わない化合物において偽陰性を示す傾向が認められた⁵⁷⁾。これらについては、肝臓の幹細胞マーカーによる補完を検討中である⁵⁸⁾。いずれの臓器においても、 γ -H2AXと脱分化マーカーの適切な組み合わせによって感度及び特異度とも高く、発がん性を早期

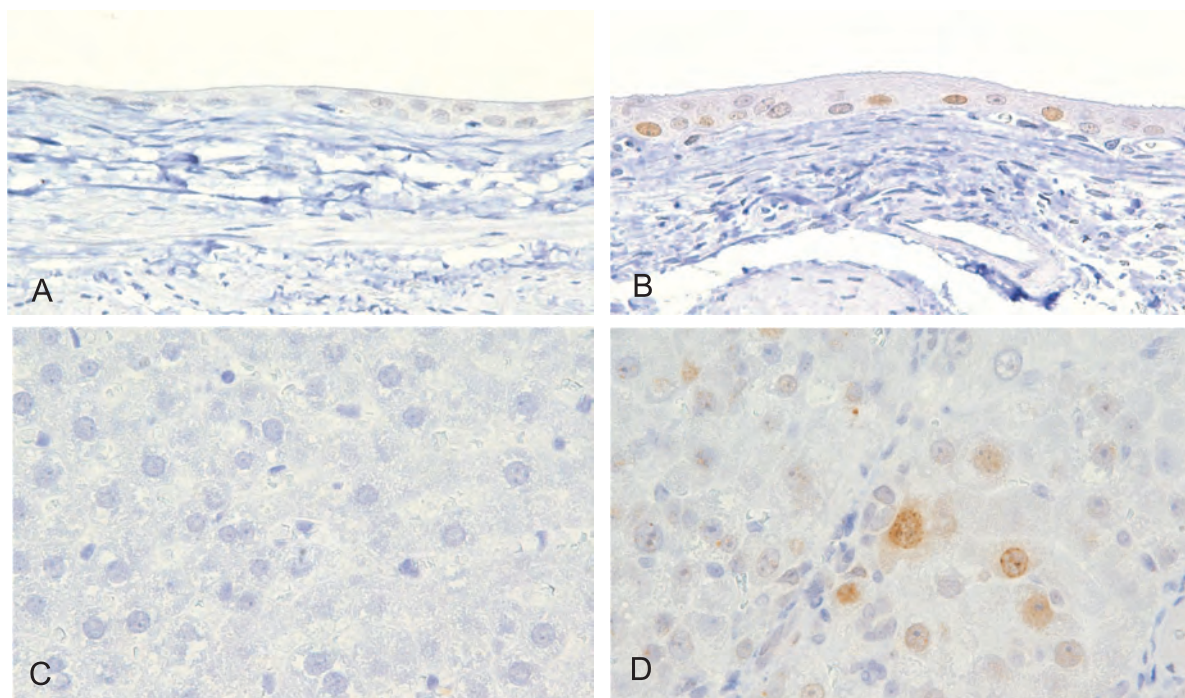


Fig. 1. Representative immunohistochemical staining with anti- γ -H2AX antibody in the urinary bladder (A, B) and liver (C, D) of male rats

A, C; non-treated control, B; 1% *o*-acetotoluidine in the basal diet for 4 weeks and D; 1000 ppm *N*-Ethyl-*N*-hydroxyethyl nitrosamine in drinking water for 4 weeks. γ -H2AX-positive fine dots are visible in the nuclei of the target cells in rats given carcinogen.

に評価できる可能性があり、WoE要素の1つとしての利用が期待される。一方で、全臓器において発がん性の懸念がないことの証明は、いずれかの臓器に懸念があることの証明より困難であり、用量相関性や閾値設定の考え方とともに更なる検討が必要と考えられる。

5. 病理組織標本を用いた抗甲状腺作用の評価の試み

近年、妊娠期の甲状腺機能低下が児の神経発達に悪影響を及ぼすとの報告がヒト及び実験動物で報告されている^{59,60}。妊娠期の特定の時期の変化が次世代に影響するという事実は、化学物質の長期暴露による毒性・発がん性の懸念のみならず、短期間暴露であっても重大な影響を及ぼすという点から、抗甲状腺物質のより厳密な評価が必要との機運が高まっている。OECDでは、2018年に既存のげっ歯類を用いた90日間反復経口投与毒性試験のテストガイドライン (TG408) を改訂し、チロキシン (T4)、トリヨードチロニン (T3)、甲状腺刺激ホルモン (TSH) 及び甲状腺重量の測定並びに、血清総コレステロール、低比重リポ蛋白 (LDL) 及び高比重リポ蛋白 (HDL) も測定すべき評価項目に加えられた⁶¹。これらの項目は、28日間反復経口投与毒性試験 (TG407) においても実施が期待されているが、特に、T4、T3、TSHは感度や採取時のストレスなどによる測定値のばらつきが懸念されている⁶²。また、血清ホルモン定量には比較的多くの血液が必要となることから、特にマウスの場合は測定用に追加動物が必要となる可能性もある。加えて、すでに実施済みのホルモン定量データのない反復投与試験における抗甲状腺影響の精度についても懸念がもたれた。

そこで我々は、定型的なガイドラインに沿った試験で

得られる病理標本を用いたヘマトキシリン-エオジン (HE) 染色による病理組織検査及び各種免疫組織化学染色評価で得られるデータの感度について、血清ホルモン値の感度との比較検討を実施している。具体的には、28日間反復経口投与毒性試験のプロトコルに沿ってさまざまな機序による抗甲状腺物質を3~5用量反復投与し、溶媒対照群と比較した。血清ホルモン値に加えて、甲状腺においては臓器重量、病理組織学的検討、T3、T4及びsodium/iodide symporter (NIS) の免疫組織化学染色による染色強度の解析、脳下垂体においては、臓器重量、病理組織学的検討、TSHの免疫組織化学染色による陽性細胞面積率の解析、さらに肝臓においては、臓器重量、病理組織学的検討、UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ1-6 (UGT1A6) の免疫組織化学染色による染色強度の解析を行い、いずれの項目がより高感度に抗甲状腺作用を検出可能か検討した。現在のところ、まだ限定的なデータではあるが、甲状腺の病理組織変化が概ね最も高感度であった。このことは、甲状腺の病理検査が適切に実施されている限りにおいては、既存試験での抗甲状腺影響は適切に評価されていると考えられることを示している。一方で、血清TSHの変動は脳下垂体のHE染色による病理組織観察のみからは判断できないが、免疫組織化学染色による下垂体のTSH陽性面積率 (Fig. 2) は被験物質に依らず血清TSHと有意に相関しており、有用なマーカーであることが示された。また、NIS及びUGT1A6の免疫組織化学的検討並びに肝重量データを加えることにより、抗甲状腺作用の有無の客観的傍証、機序の推定及びヒトへの外挿性の可否の判断が可能となることが示されつつある⁶³ (および unpublished data)。

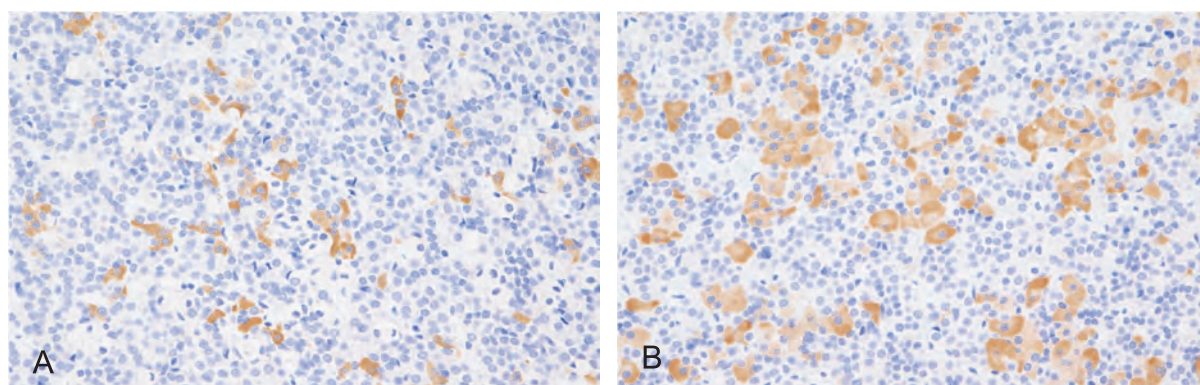


Fig. 2. Representative immunohistochemical staining with anti-thyroid stimulating hormone (TSH) antibody in the pituitary gland of non-treated control (A) and perchlorate-administered (B) male rats

It is evident that the inhibition of thyroid iodine uptake by perchlorate and the subsequent reduction in thyroid hormones increased TSH expression in the pituitary gland through a negative feedback mechanism. (increase in TSH-positive area by perchlorate)

6. 今後の毒性評価の展望

先に述べたように、我々は多くの化学物質に支えられて生活しており、その数は年々増加している。そのすべてについて、詳細な毒性データを求めることは現実的ではないが、環境・社会において広く利用される物質については、安全性の担保が必要と考えられる。そのためには、*in silico*, *in vitro*のスクリーニングの精度向上とともに*in vivo*試験についても、より短期間の、より少数の動物を用いた試験検体を活用し、WoE要素となるシグナル変化から毒性を予測する評価系が必要と考える。心毒性や神経毒性など、定型的な病理検査による形態学的変化の検討だけでは十分に評価できない毒性についても、機序を考慮した分子発現変動を標本上で検討することが可能になるかもしれない。動物実験において、分子生物学的解析用の凍結検体の追加採取は多くのマンパワーが必要となるうえ、甲状腺などの小器官の分割は困難であるが、ホルマリン固定標本を用いた追加の免疫組織化学染色は、染色の自動化や画像の機械学習技術の進化と相まって、評価の精緻化につながると考える。

同時に、生物は多種多様な細胞が繊細かつ複雑に相互に作用して成り立っていること、動物種を超えて共通する部分だけでなく酵素誘導能など個体差が大きい部分があることも理解しておく必要がある。その中で、レギュラトリサイエンスとしては、最大公約数的データを用いた適切な評価が求められていると考える。また、喫緊の課題として、ヒトのみで認められる変化や既存の評価方法では見落とされる可能性の高い毒性についても検討が必要と考えられる。例えば、近年ヒトの死亡原因として増加している膵がん（膵膵がん）^{64, 65)}は、げっ歯類ではほとんど発生しない。ヒトの膵がんの原因はほとんどわかっていないが、疫学的に喫煙^{65, 66)}や過剰なアルコール摂取^{65, 67)}がリスク因子として挙げられていることから、化学物質暴露の関与も否定できない。また、心筋梗塞や脳梗塞の原因となる動脈硬化についても、喫煙との関連が示唆されている⁶⁸⁾ものの、げっ歯類やイヌでは動脈硬化がほとんど起こらないこともあり、原因物質や修飾物質の検討が困難な状況にある。こうした、疫学研究の結果を実験動物で検証できていない毒性影響のリスク評価を可能とする評価系の確立も必要と考えられる。

7. 結語

毒性学の教科書として広く読まれているキャサレット & ドールのトキシコロジー (Casarett & Doull's Toxicology- The Basic Science of Poisons) は2019年に第9版として内容が刷新されたが、その中表紙には第7版 (2007年発行)、第8版 (2013年発行) に引き続きパラケルススの言葉が表題に添えられている。"What is

there that is not poison? All things are poison and nothing (is) without poison. Solely the dose determines that a thing is not a poison. Paracelsus (1493-1541)" 生物の生存に不可欠な酸素や水でさえ、過剰摂取では中毒となることから、毒性評価には、ハザードだけではなく、用量を考慮したリスク評価が必要であることが示されている。

ヒトの生活をより良いものとするための化学物質が危害を及ぼすものとならないように、我々の研究が少しでも役立つものに発展していくように期待している。

謝辞

本稿で紹介した内容は、平成8年度調査以降、既存添加物の安全性評価に関する研究調査に携わられた安全性生物試験研究センター、食品添加物部の先生方及び食品添加物協会はじめ関係企業の皆様、並びに厚生労働省科学研究補助金及びAMED補助金による研究事業の実施にご尽力いただいた皆様の多大なるご協力のもとで遂行されたものです。この場を借りて篤く御礼申し上げます。また、これまでの研究遂行におきまして、多くのご指導をいただきました歴代病理部長の故高橋道人先生、廣瀬雅雄先生及び西川秋佳先生並びに病理部現・元職員、研究生の皆様に心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 久保道德：薬学における過去の名著 - 欧州における薬学書 -。薬学図書館 1999;44:149-54. doi: 10.11291/jpla1956.43.435
- 2) Borzelleca JF: Paracelsus: Herald of Modern toxicology. *Toxicol Sci.* 2000;53:2-4. doi: 10.1093/toxsci/53.1.2
- 3) 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成九年厚生省令第二十一号). https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81997378&dataType=0&pageNo=1
- 4) 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス (薬食審査発0219第4号：平成22年2月19日). https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb5874&dataType=1&pageNo=1
- 5) Niho N, Tamura T, Toyoda K, Uneyama C, Shibutani M, Hirose M: A 13-week subchronic toxicity study of chitin in F344 rats. *Bull Natl Inst Health Sci.* 1999;117:129-34. Japanese.
- 6) Yun L, Onodera H, Takagi H, Koujitani T, Yasuhara K, Mitsumori K, Hirose M: A 13-week subchronic oral toxicity study of Perilla extracts in

- F344 rats. *Bull Natl Inst Health Sci.* 1999;117:104-7. Japanese.
- 7) Nakamura H, Furukawa F, Nishikawa A, Miyauchi M, Son HY, Imazawa T, Hirose M: Oral toxicity of a tocotrienol preparation in rats. *Food Chem Toxicol.* 2001;39:799-805. doi: 10.1016/s0278-6915(01)00025-4
- 8) Niho N, Shibutani M, Tamura T, Toyoda K, Uneyama C, Takahashi N, Hirose M: Subchronic toxicity study of gallic acid by oral administration in F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2001; 39:1063-70. doi: 10.1016/s0278-6915(01)00054-0
- 9) Kanki K, Nishikawa A, Furukawa F, Kitamura Y, Imazawa T, Umemura T, Hirose M: A 13-week subchronic toxicity study of paprika color in F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2003;41:1337-43. doi: 10.1016/s0278-6915(03)00136-4
- 10) Kitamura Y, Nishikawa A, Furukawa F, Nakamura H, Okazaki K, Umemura T, Imazawa T, Hirose M: A subchronic toxicity study of shea nut color in Wistar rats. *Food Chem Toxicol.* 2003;41:1537-42. doi: 10.1016/s0278-6915(03)00170-4
- 11) Hasumura M, Yasuhara K, Tamura T, Imai T, Mitsumori K, Hirose M: Evaluation of the toxicity of enzymatically decomposed rutin with 13-weeks dietary administration to Wistar rats. *Food Chem Toxicol.* 2004;42:439-44. doi: 10.1016/j.fct.2003.10.006
- 12) Kuroiwa Y, Nishikawa A, Imazawa T, Kitamura Y, Kanki K, Ishii Y, Umemura T, Hirose M: A subchronic toxicity study of dunaliella carotene in F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2006;44:138-45. doi: 10.1016/j.fct.2005.06.010
- 13) Cho YM, Onodera H, Ueda M, Imai T, Hirose M: A 13-week subchronic toxicity study of dietary administered morin in F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2006;44:891-7. doi: 10.1016/j.fct.2005.12.002
- 14) Kuroiwa K, Shibutani M, Inoue K, Lee KY, Woo GH, Hirose M: Subchronic toxicity study of water pepper extract in F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2006;44:1236-44. doi: 10.1016/j.fct.2006.01.020
- 15) Takami S, Imai T, Hasumura M, Cho YM, Onose J, Hirose M: Evaluation of toxicity of green tea catechins with 90-day dietary administration to F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2008;46:2224-9. doi: 10.1016/j.fct.2008.02.023
- 16) Tasaki M, Umemura T, Maeda M, Ishii Y, Okamura T, Inoue T, Kuroiwa Y, Hirose M, Nishikawa A: Safety assessment of ellagic acid, a food additive, in a subchronic toxicity study using F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2008;46:1119-24. doi: 10.1016/j.fct.2007.10.043
- 17) Inoue K, Shibutani M, Masutomi N, Toyoda K, Takagi H, Uneyama C, Nishikawa A, Hirose M: A 13-week subchronic toxicity study of madder color in F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2008;46:241-52. doi: 10.1016/j.fct.2007.08.002
- 18) Takami S, Imai T, Hasumura M, Cho YM, Onose J, Hirose M: Evaluation of toxicity of green tea catechins with 90-day dietary administration to F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2008;46:2224-9. doi: 10.1016/j.fct.2008.02.023
- 19) Cho YM, Imai T, Ito Y, Takami S, Hasumura M, Yamazaki T, Hirose M, Nishikawa A: A 13-week subchronic toxicity study of dietary administered saponin-rich and isoflavones-containing soybean extract in F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2009;47:2150-6. doi: 10.1016/j.fct.2009.06.001
- 20) Cho YM, Hasumura M, Takami S, Imai T, Hirose M, Ogawa K, Nishikawa A: A 13-week subchronic toxicity study of hinokitiol administered in the diet to F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2011;49:1782-6. doi: 10.1016/j.fct.2011.04.027
- 21) Hasumura M, Imai T, Cho YM, Ueda M, Hirose M, Nishikawa A, Ogawa K: Toxic effects of a horseradish extract and allyl isothiocyanate in the urinary bladder after 13-week administration in drinking water to F344 rats. *J Toxicol Sci.* 2011;36:763-74. doi: 10.2131/jts.36.763
- 22) Inoue K, Morikawa T, Takahashi M, Yoshida M, Ogawa K: A 13-week subchronic toxicity study of grape skin extract in F344 rats. *J Toxicol Sci.* 2013;38:559-70. doi: 10.2131/jts.38.559
- 23) Toyoda T, Takami S, Imai T, Cho YM, Hasumura M, Mizuta Y, Onami S, Suzuki I, Hirose M, Nishikawa A, Ogawa K: A 13-week subchronic toxicity study of garden balsam extract in F344 rats. *Jpn J Food Chem Safety.* 2013;20:52-60. doi: 10.18891/jjfs.20.1_52
- 24) Toyoda T, Cho YM, Mizuta Y, Akagi J, Ogawa K: A 13-week subchronic toxicity study of ferric citrate in F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2014;74:68-75. doi: 10.1016/j.fct.2014.09.005
- 25) Toyoda T, Cho YM, Mizuta Y, Akagi J, Nishikawa A, Ogawa K: A 13-week subchronic toxicity study

- of sodium iron chlorophyllin in F344 rats. *J Toxicol Sci.* 2014;39:109-19. doi: 10.2131/jts.39.109
- 26) Mitsumoto T, Ishii Y, Namiki M, Nakamura K, Takasu S, Ogawa K: A 90-day subchronic toxicity study of Myrrh in F344 rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2021;127:105076. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.105076
- 27) Matsushita K, Toyoda T, Akane H, Morikawa T, Ogawa K: A 13-week subchronic toxicity study of heme iron in SD rats. *Food Chem Toxicol.* 2023;175:113702. doi: 10.1016/j.fct.2023.113702
- 28) Inoue K, Shibutani M, Masutomi N, Toyoda K, Takagi H, Takahashi M, Fujimoto H, Hirose M, Nishikawa A: One-year chronic toxicity of madder color in F344 rats - Induction of preneoplastic/neoplastic lesions in the kidney and liver. *Food Chem Toxicol.* 2008;46:3303-10. doi: 10.1016/j.fct.2008.07.025
- 29) Inoue K, Yoshida M, Takahashi M, Fujimoto H, Shibutani M, Hirose M, Nishikawa A: Carcinogenic potential of alizarin and rubiadin, components of madder color, in a rat medium-term multi-organ bioassay. *Cancer Sci.* 2009;100:2261-7. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01342.x
- 30) Inoue K, Yoshida M, Takahashi M, Shibutani M, Takagi H, Hirose M, Nishikawa A: Induction of kidney and liver cancers by the natural food additive madder color in a two-year rat carcinogenicity study. *Food Chem Toxicol.* 2009;47:184-91. doi: 10.1016/j.fct.2008.10.031
- 31) 既存添加物の安全性評価の見直しに関する調査研究. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuten/kizon/index.html
- 32) 食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針 (別添). <https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syokuten/960322/betu.html>
- 33) 経済産業省製造産業局 化学物質管理課化学物質安全室: 化審法の施工状況 (令和5年度). (令和6年6月21日) https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/sekou_R5_240621.pdf
- 34) 労働安全衛生法 (昭和四十七年六月八日, 法律第五十七号) https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=74001000&dataType=0&pageNo=1
- 35) Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, Himansu S, Schäfer A, Ziwawo CT, DiPiazza AT, Dinnon KH, Elbashir SM, Shaw CA, Woods A, Fritch EJ, Martinez DR, Bock KW, Minai M, Nagata BM, Hutchinson GB, Wu K, Henry C, Bahl K, Garcia-Dominguez D, Ma LZ, Renzi I, Kong WP, Schmidt SD, Wang L, Zhang Y, Phung E, Chang LA, Loomis RJ, Altaras NE, Narayanan E, Metkar M, Presnyak V, Liu C, Louder MK, Shi W, Leung K, Yang ES, West A, Gully KL, Stevens LJ, Wang N, Wrapp D, Doria-Rose, NA, Stewart-Jones, G, Bennett H, Alvarado GS, Nason MC, Ruckwardt TJ, McLellan JS, Denison MR, Chappell JD, Moore IN, Morabito, KM, Mascola JR, Baric RS, Carfi A, Graham BS: SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature.* 2020;586(7830):567-71. doi: 10.1038/s41586-020-2622-0
- 36) Jain S, Batra H, Yadav P, Chand S: COVID-19 vaccines currently under preclinical and clinical studies, and associated antiviral immune response. *Vaccines (Basel).* 2020;8:649. doi: 10.3390/vaccines8040649
- 37) Liu J, Budykowski P, Samson R, Griffin BD, Babuadze G, Rathod B, Colwill K, Abioye JA, Schwartz JA, Law R, Yip L, Ahn SK, Chau S, Naghibosadat M, Arita Y, Hu Q, Yue FY, Banerjee A, Hardy WR, Mossman K, Mubareka S, Kozak RA, Pollanen MS, Martin ON, Gingras AC, Marcusson EG, Ostrowski MA: Preclinical evaluation of a SARS-CoV-2 mRNA vaccine PTX-COVID19-B. *Sci Adv.* 2022;8:eabj9815. doi: 10.1126/sciadv.abj9815
- 38) Sistare FD, Morton D, Alden C, Christensen J, Keller D, Jonghe SD, Storer RD, Reddy MV, Kraynak A, Trela B, Bienvenu JG, Bjurström S, Bosmans V, Brewster D, Colman K, Dominick M, Evans J, Hailey JR, Kinter L, Liu M, Mahrt C, Marien D, Myer J, Perry R, Potenta D, Roth A, Sherratt P, Singer T, Slim R, Soper K, Fransson-Steen R, Stoltz J, Turner O, Turnquist S, van Heerden M, Woicke J, DeGeorge JJ: An analysis of pharmaceutical experience with decades of rat carcinogenicity testing: support for a proposal to modify current regulatory guidelines. *Toxicol Pathol.* 2011;39:716-44. doi: 10.1177/0192623311406935
- 39) 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課: 医薬品の

- がん原性試験に関するガイダンスの改正に係る前向き評価への参加協力依頼の改訂について（協力依頼）事務連絡（平成28年2月17日）<https://www.pmda.go.jp/files/000210004.pdf>
- 40) Bourcier T, McGovern T, Cavaliero T, Ebere G, Nishikawa A, Nishimura J, Ogawa K, Pasanen M, Vespa A, Van der Laan JW: ICH S1 prospective evaluation study: weight of evidence approach to predict outcome and value of 2-year rat carcinogenicity studies. A report from the regulatory authorities subgroup. *Front Toxicol.* 2024;6:1353783. doi: 10.3389/ftox.2024.1353783
- 41) 西村次平, 小川久美子, 西川秋佳: 医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改定の概要: ICH S1B (R1) ガイドライン. レギュラトリーサイエンス学会誌. 2024;14:237-47. doi: 10.14982/rsmp.14.237
- 42) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長: 医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について（薬生薬審発0310第1号：令和5年3月10日）<https://www.pmda.go.jp/files/000251332.pdf>
- 43) OECD (2018), *Test No. 451: Carcinogenicity Studies*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. doi: 10.1787/9789264071186-en.
- 44) OECD (2014), *Guidance Document 116 on the Conduct and Design of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies, Supporting Test Guidelines 451, 452 and 453: Second edition*, OECD Series on Testing and Assessment, No. 116, OECD Publishing, Paris. doi: 10.1787/9789264221475-en.
- 45) Burgess S: Sample size and power calculations in Mendelian randomization with a single instrumental variable and a binary outcome. *Int J Epidemiol.* 2014;43:922-9. doi: 10.1093/ije/dyu005
- 46) OECD (2024), *Test No. 442B: Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA or -FCM*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. doi: 10.1787/9789264090996-en.
- 47) Toyoda T, Akagi J, Cho YM, Mizuta Y, Onami S, Suzuki I, Ogawa K: Detection of γ -H2AX, a Biomarker for DNA Double-strand Breaks, in Urinary Bladders of N-Butyl-N-(4-Hydroxybutyl)-Nitrosamine-Treated Rats. *J Toxicol Pathol.* 2013;26:215-21. doi: 10.1293/tox.26.215
- 48) Rogakou EP, Pilch DR, Orr AH, Ivanova VS, Bonner WM: DNA double-stranded breaks induce histone H2AX phosphorylation on serine 139. *J Biol Chem.* 1998;273:5858-68. doi: 10.1074/jbc.273.10.5858
- 49) Rogakou EP, Boon C, Redon C, Bonner WM: Megabase chromatin domains involved in DNA double-strand breaks *in vivo*. *J Cell Biol.* 1999;146:905-16. doi: 10.1083/jcb.146.5.905
- 50) Bonner WM, Redon CE, Dickey JS, Nakamura AJ, Sedelnikova OA, Solier S, Pommier Y: GammaH2AX and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008;8:957-67. doi: 10.1038/nrc2523
- 51) Toyoda T, Cho YM, Akagi J, Mizuta Y, Hirata T, Nishikawa A, Ogawa K: Early Detection of Genotoxic Urinary Bladder Carcinogens by Immunohistochemistry for γ -H2AX. *Toxicol Sci.* 2015;148:400-8. doi: 10.1093/toxsci/kfv192
- 52) Sone M, Toyoda T, Cho YM, Akagi JI, 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. doi: 10.1002/jat.3775
- 53) Nakano M, Omae K, Takebayashi T, Tanaka S, Koda S: An epidemic of bladder cancer: ten cases of bladder cancer in male Japanese workers exposed to ortho-toluidine. *J Occup Health.* 2018;60:307-11. doi: 10.1539/joh.2017-0220-OA
- 54) Toyoda T, Ogawa K: Early detection of urinary bladder carcinogens in rats by immunohistochemistry for γ -H2AX: a review from analyses of 100 chemicals. *J Toxicol Pathol.* 2022;35:283-98. doi: 10.1293/tox.2022-0061
- 55) Yamada T, Toyoda T, Matsushita K, Cho YM, Akagi JI, Morikawa T, Mizuta Y, Ogawa K: Expression of stem cell markers as useful complementary factors in the early detection of urinary bladder carcinogens by immunohistochemistry for γ -H2AX. *Arch Toxicol.* 2021;95:715-726. doi: 10.1007/s00204-020-02950-9
- 56) Yamada T, Toyoda T, Matsushita K, Akane H, Morikawa T, Cho YM, Ogawa K: Persistent γ -H2AX Formation and Expression of Stem Cell Markers in N-Butyl-N-(4-Hydroxybutyl) Nitrosamine-Induced Bladder Carcinogenesis in Rats. *Toxicol Sci.* 2022;189:51-61. doi: 10.1093/toxsci/kfac064
- 57) Toyoda T, Sone M, Matsushita K, Akane H, Akagi

- JI, Morikawa T, Mizuta Y, Cho YM, Ogawa K: Early detection of hepatocarcinogens in rats by immunohistochemistry of γ -H2AX. *J Toxicol Sci.* 2023;48:323-32. doi: 10.2131/jts.48.323
- 58) Akagi JI, Cho YM, Toyoda T, Mizuta Y, Ogawa K: EpCAM and APN expression in combination with γ -H2AX as biomarkers for detecting hepatocarcinogens in rats. *Cancer Sci.* 2023;114: 4763-69. doi: 10.1111/cas.15990
- 59) Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB, Steegers EA, Visser TJ, White T, Tiemeier H, Peeters RP: Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:35-43. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00327-7
- 60) Gilbert ME, Hassan I, Wood C, O'Shaughnessy KL, Spring S, Thomas S, Ford J: Gestational exposure to perchlorate in the rat: Thyroid hormones in fetal thyroid gland, serum, and brain. *Toxicol Sci.* 2022;188:117-30. doi: 10.1093/toxsci/kfac038
- 61) OECD (2018), *Test No. 408: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. doi: 10.1787/9789264070707-en.
- 62) Helmreich DL, Tylee D: Thyroid hormone regulation by stress and behavioral differences in adult male rats. *Horm Behav.* 2011;60:284-91. doi: 10.1016/j.yhbeh.2011.06.003
- 63) Akane H, Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T, Kosaka T, Tajima H, Aoyama H, Ogawa K: Comparison of the sensitivity of histopathological and immunohistochemical analyses and blood hormone levels for early detection of antithyroid effects in rats treated with thyroid peroxidase inhibitors. *J Appl Toxicol.* 2024;44:1084-103. doi: 10.1002/jat.4604
- 64) 公益財団法人 がん研究振興財団: がんの統計 2022 -Cancer statistics in Japan 2022. 20. 部位別がん死亡数年次推移 (1965~2020年) https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2022_fig_J.pdf
- 65) Klein AP: Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:493-502. doi: 10.1038/s41575-021-00457-x
- 66) Parkin DM, Boyd L, Walker LC: 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer.* 2011;105 Suppl 2:S77-81. doi: 10.1038/bjc.2011.489
- 67) Tanaka H: Advances in cancer epidemiology in Japan. *Int J Cancer.* 2013;134:747-54. doi: 10.1002/ijc.28519
- 68) Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF: Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:56. doi: 10.1038/s41572-019-0106-z

オミクスとインフォマティクスとの融合による迅速、高精度、省動物に適った 毒性予測法の開発に向けて

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 毒性部 部長
北嶋 聡

Development of a Rapid, Accurate, and Animal-Saving Toxicity Prediction Method using Toxicogenomics

Satoshi Kitajima

Despite advancements in life science technology over recent years, rapid and efficient techniques for toxicity testing have not been developed. Typically, to assess the chronic effects of any drug or compound, it must be administered to animals for at least two years. Comprehensive individual and tissue studies to evaluate toxicity and safety will take approximately one year. In contrast, developing toxicity evaluation systems that integrate new technologies will enhance the efficiency of safety evaluations and markedly reduce costs, contributing to a safer and more secure society. Toxicity tests must be through, highly reliable, and reproducible, with no oversights. Given this premise, we are investigating methods for predicting toxicity based on molecular mechanisms using a limited number of experimental animals, aiming to improve and accelerate the efficiency of toxicity testing, with predictions ideally based on repeated administration over several days.

Specifically, under the framework of “Regulatory Science,” which serves to control the products that are brought about by science and technology to make sure that they truly are helpful to the general public, we are advancing toxicomics research including toxicogenomics to confirm the safety of various chemical substances, such as pesticides, food ingredients, pharmaceuticals, and environmental pollutants, while maintaining comprehensiveness and reliability. Here, we present an overview of this research, including analytical results from applying these methods to assess the toxic effects of several chemical substances, including plant-derived flavors and pesticides.

Keywords: Toxicity prediction, Toxicomics, Percellome, Repeated dose toxicity, Comprehensive gene expression analysis

1. はじめに

ある化学物質のヒトでの毒性・安全性評価は、医薬品以外では通常、齧歯類などを用いる動物実験（毒性試験）を行い、それ以下では有害影響が生じないと考えられる「無毒性量」を求め「安全係数」を適用して行われている。無毒性量を求めるには、閾値の有無を勘案しつつ、用量反応を検討し定量的な判定を行う。生命科学技術の飛躍的進展に対し、大変残念なことに、毒性試験の効率化・迅速化は相対的に遅れている。例えば、慢性影響を検出するために動物への投与期間は最長2年程度、遺漏のない毒性・安全性評価のために全ての個体・組織を対象とした網羅的な検査に1年程度かかる上に、H&E染

色標本による病理組織診断とヒトの健康診断のレベルにとどまる血液検査に終始していると言わざるをえない。

これに対し、新しい技術を導入した毒性・安全性評価系の開発は、安全性評価の効率化やコストの大幅削減につながり、安心・安全な社会の実現への貢献につながる。毒性試験においては、高い信頼性・再現性のもと、見落としのない網羅性の観点が必須であり、できる限り少数の実験動物を用いた分子メカニズムに依拠した毒性予測（理想的には数日間の反復投与による予測）、すなわち、迅速、高精度、省動物に適った毒性予測法の開発を目的として検討している。ここでのヒトへの外挿性は、ヒトの場合も実験動物と同様な分子メカニ

ズム、あるいは、シグナルネットワークを有し、また機能しているのか否か、という観点から検討することになる。具体的には毒性に係るオミクス（生体中に存在する分子全体を網羅的に研究する学問）、すなわち「毒性オミクス」に該当し、「遺伝子から形質発現という流れ」の中で、網羅性、ハイスループット性や信頼性に優れた技術として利用可能なものは、現時点でもmRNAの発現量をみる「トキシコゲノミクス（トキシコトランスクリプトミクス）」しかないため、この手法を中心に検討している。

本手法は、真にヒトと社会に役立つように、もっとも望ましい姿に調整するための科学、すなわちレギュラトリーサイエンスに鑑み、農薬、食品（食品成分）、医薬品、環境汚染物質等の様々な化学物質の安全確認について、従来の試験法による無毒性量の取得に加えて、網羅性・信頼性を担保した上での、生体反応の分子毒性メカニズムの解明や毒性予測を行うトキシコゲノミクスを含む毒性オミクス研究を推進してきたものであり、以下に、いくつかの化学物質（植物由来の天然香料や農薬成分）について適用した解析結果を含めて、この研究の概要について紹介する。

2. 背景

2-1. トキシコゲノミクスを進める背景

DNAマイクロアレイ（DNAチップ）は、細胞内の遺伝子発現量（mRNAの発現量）を測定するために、多数のDNA断片をプラスチックやガラス等の基板上に高密度に配置した分析器具のことであり、1990年代半ばに開発された。全遺伝子スケールの大規模解析を可能とする、このDNAマイクロアレイが実用化されてから30年近くなるが、毒性学研究においてもDNAマイクロアレイが利用されるようになって久しい。加えて近年では次世代シーケンサーが普及し、より一層網羅的になったゲノミクス・エピゲノミクス解析が日常的に実施されるようになっていく。これらの大規模解析技術により、毒性学や薬理学における化学物質の生体影響の分子生物学的な研究は急速に進んでおり、毒性予測や創薬の分野への応用も始まっているが、未だそのポテンシャルが十全に活用されているとはいえず、本格活用はこれからという段階であることは否めない。こうした困難さを抱えつつも、DNAマイクロアレイを用いて、生体中のmRNAの発現量を網羅的にみる「トキシコゲノミクス（トキシコトランスクリプトミクス）」を進めることには、毒性学的なハザード評価上の根本的な動機づけがある。

医薬品開発における非臨床段階あるいは、様々な化学物質の安全性評価においては、通常、実験動物を用いる毒性試験が行われる。この際の前提は「実験動物とヒト

とは基本的には同様な反応を起こす」ということである。従来の化学物質の毒性・安全性評価法は、毒性試験において得られたハザードと量的な情報、すなわち、有害性が認められた最小量を基に、無毒性量（no-observed-adverse-effect level: NOAEL）、あるいは無作用量（No-Observed-effect Level: NOEL）を求め、種差、個体差を含む様々な不確実性を勘案し、100等といった安全係数（不確実係数）で除して、ADIなどのリスク評価指標を得ることにより、ヒトにおける安全量を割り出す、というものである。因みに、ハザード評価に際して安全係数が初めて提案されたのは、1954年に米国FDAにおいて、食品添加物の安全性評価に安全係数100を使ったケースであるとされ、これが安全性に係る定量的評価のはじまりとされる（文献1）。現在に至るまで、安全係数を用いる、こうした安全性評価法が大方うまくいっていることは、周知の事実と考える。しかし、化学物質の影響が、実験動物とヒトの間で極端に違う場合、すなわち大きな種差があった場合には、この前提が崩れることになる。この代表例がサリドマイドの事例であり、ヒトが妊娠初期にサリドマイドを服用することにより生じてしまったアザラシ肢症という奇形は、齧歯類では起きないのである（ウサギではマイルドな奇形が生じる）。考えてみれば、実験動物でもヒトでも、いわばブラックボックスと言っても過言ではないほど、生体内反応が不明な事がまだまだ多く、このことが、化学物質影響の種差あるいは個体差が生じることに通じるものと考えられる。毒性オミクス（生体中に存在する分子全体を網羅的に研究する学問）研究の根本的な動機は、安全係数にも係る、こうした種差・個体差問題を、より近代的に毒性分子メカニズムの解析に基づいて取り扱えるようにすることにある。上述したように、「遺伝子から形質発現という流れ」の中で、毒性評価に欠かせない、網羅性、ハイスループット性や信頼性に優れた技術が利用可能なものは、現時点でもmRNAの発現量をみる「トキシコゲノミクス（トキシコトランスクリプトミクス）」しかないため、この手法を中心に検討している。

毒性オミクス研究を進める上での、もう一つの大きな動機付けは、いわゆる健康食品（法律上の定義は無い）を含む食品の食品成分については、従来型の動物実験に頼るハザード評価法の適用が困難である、という問題が存在するためである。食品の安全性の担保は、端的には「食経験」に基づいている。生しいたけや加熱不完全なしいたけを食べた直後に、湿疹が全身に出現する「しいたけ皮膚炎」や、不完全な処理の綿実油中のゴシポールによるものと考えられている雄性不妊作用の誘発は、食経験が活かされなかった例と言える。食経験には、アク抜きなどを含め適切な調理方法や現実的な摂取の上限量

も寄与している。日本では、いわば毒魚といえるフグでさえも適切な調理を含め、食経験により安全性を担保している。従って、わざわざ食経験が豊富な食品成分について、実験動物を用いてハザード評価を検討することは通常はしない。ところが、いわゆる健康食品、特にサプリメントと称するものの中には、食経験から逸脱し、通常の方法と著しく異なる方法により飲食に供されるものがある。調理・加工方法が異なったり、濃縮・抽出・製剤（カプセル）化したりした製品には、食経験が適用できないわけである。ここで、このような食経験が適用できないような食品成分についてのハザード評価をするために、従来の評価法を適用する思考実験を行ってみる。たとえば混餌投与の際の濃度の上限である5%混餌投与の場合、この上限量が無毒性量となった場合、5%混餌投与の場合の摂取量を、例えば3,000 mg/kg体重/日と試算し、安全係数100を適用すると、参照用量は30 mg/kg体重/日となり、体重70 kgとしても、当該の食品成分については、せいぜい一日2 g程度の量までしか、ヒトでの安全性が担保されないことになる。もちろんこうした従来法は、食品添加物や汚染物質などの場合やハザードが強い食品成分の場合には、問題なく機能するはずであるが、食品成分のハザードはそれほど強くない

ことが多く、かつ、ヒトでの摂取量が比較的多いことから、安全係数に頼る従来法を適用することは困難なのである。実際、食品成分の毒性試験におけるハザード評価においては、安全係数が利用されないケースがある。こうした食経験が適用できないような食品成分についてのハザード評価に際しての方策は、種差を正確に勘案することであり、この場合も、より近代的に毒性分子メカニズムの解析に基づいて取り扱う必要があると考える。

他方で、毒性試験においては、高い信頼性・再現性のもと、見落としのない網羅性の観点が必須であり、こうした毒性学的なハザード評価上の根本的な動機づけに帰するためには、既存のDNAマイクロアレイ技術・解析を間借りする程度の短期的な展望では太刀打ちできず、毒性学的観点に帰すように中・長期的に構え、技術や手法に関して根本から見直し、文字通りのトキシコゲノミクス手法の開発が必要となった。

2.2. 形質非依存的なアプローチの必要性

DNAマイクロアレイ解析を行う際には、化学物質投与により多くの遺伝子発現が変動し、最終的に症状、毒性として観察されるが、トキシコゲノミクスを含む従来の多くのマイクロアレイ解析例では、毒性所見との連関

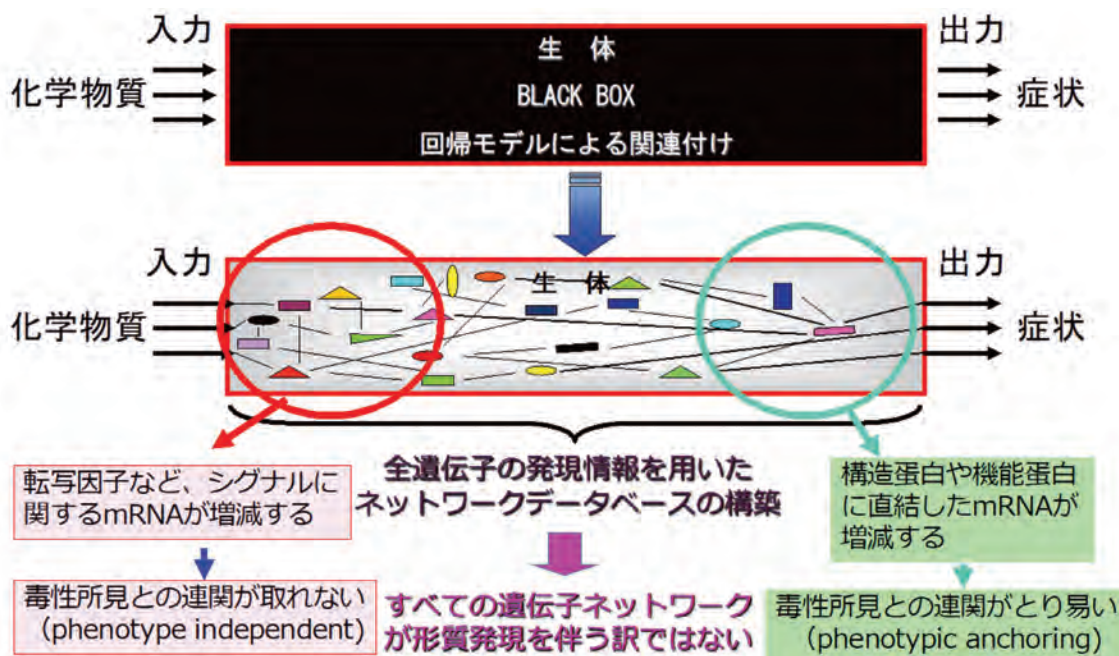


図1：トキシコゲノミクス手法における形質非依存的なアプローチの必要性

毒性分子メカニズムの解明にはシグナルネットワークの全容解明が必要となる。従来の多くのマイクロアレイ解析例では、毒性所見との連関がとりやすい、症状が現れる用量に近いところで観測する事が多いが、この場合は、アポトーシスや炎症等の、化学物質に直接起因しない変化ばかりが目立つ事となり、毒性誘発メカニズムに迫る事は出来ないものとする。そこで、化学物質投与初期の遺伝子発現変動に着目しての、形質非依存的なアプローチをとることとした。

がとりやすい、症状が現れる用量に近いところで観測する事が多い。この場合は、アポトーシスや炎症等の、化学物質に直接起因しない変化ばかりが目立つ事となり、毒性誘発メカニズムに迫る事は出来ないものとする。そもそも、すべての遺伝子ネットワークが形質発現を伴う訳でもない。

毒性分子メカニズムの解析に際して、最も知る必要があることは、生体内での一連の事象であり、遺伝子発現の場合、例えば現時点で機能が未知であったとしても、全ての遺伝子の情報を基とした、シグナルネットワークの全容である。すなわちシグナルネットワークの全容解明が解析上の目標となる。全容解明できれば、上述したように、膨大な時間と費用、労力がかかる定型的な長期毒性試験に比べ、迅速で、種差や個体差を勘案した高精度な毒性予測が可能となることが強く期待される。また小児や老人といった高感受性集団における毒性予測も扱えるようになることも期待される。

そこで我々は、従来の形質依存型のトキシコゲノミクスを根本から見直し、形質にとらわれずに、化学物質投与初期の遺伝子発現変動に着目した、形質非依存的なアプローチをとることとした。また、シグナルネットワークの全容解明のためには、ある特定の遺伝子ではなく、全遺伝子の発現情報を用いたネットワークデータベースの構築をおこなう必要がある。いわば、ビッグデータ級の大規模データベースの構築が必要となる。そのためには、重要とされている、あるいは、興味がある遺伝子といったように、選択した特定の遺伝子群のみの発現変動をみるのではなく、また重みづけをせず、全ての遺伝子を平等に取り扱うこととしている（図1）。毒性学では網羅性という観点が重要であるが、本アプローチはこの観点とも一致している。

さらに、形質非依存的なアプローチをとる、もう一つ別の理由がある。それは簡単な理由であるが、遺伝子の機能が現時点でも未知のものが多数あり、すなわち未認識の「分類」を含んでいるため、既知情報により無理矢理分類してしまい、新分類の予見を見逃し、誤った分類にミスリードしてしまう弊害があるためである。換言すれば、既知の属性（化学物質のラベル、肝毒性、発がん性など）による統計学的な遺伝子リストの抽出法では、原理的に、既知の情報以上の分類を生まないのである。

2.3. 遺伝子発現の絶対量化の必要性：Percellomeプロジェクト

2000年初期にDNAマイクロアレイデータの標準化手法として主流であった統計的な代表値（90%tileなど）による方法、あるいは、ハウスキーピング遺伝子等の内部標準法では、動物投与実験から得た多数の実験データ

を蓄積する際に比較することが困難である。前者では、細胞当たりの総発現量の変化の検出が不可であるためであり、後者では内部標準に用いる遺伝子が発現変動する場合には適用が困難となるためである。またもっと大きな欠点として、同一実験においても多臓器間の比較をすることが困難ということがあった。すなわち、動物投与実験からDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現データを積み重ねて、ビッグデータ級の大規模データベースを構築するには、対象を特定の化学物質に限ったとしても長時間を要するため、実験担当者あるいは実験施設の差異などによる系統誤差の発生が不可避であり、安全性評価に利用可能な信頼性の高い基盤データベースの構築には不向きであった。加えて、核内受容体を介した生体反応のように、遺伝子発現の変動が多くの遺伝子にわたり、顕著に誘発される場合にも、相対的な変動解析法では対応できないという欠点もあった。こうした点から、主流であった相対的な変動解析法を根本から考え直す必要が生じた。プロジェクトの開始に先立ち、2000年に、この問題を解決するブレイクスルーとして、菅野純 元毒性部長が中心となって開発されたのが、遺伝子発現量の絶対量化計算手法であるPercellome法（Kanno et al. BMC Genomics. (2006), 7, 64, 特許第4415079号）である。Percellome法とは、検体の細胞数を正確に測定値に反映させることにより、細胞1個あたりの転写産物（mRNA等）のコピー数、すなわち、遺伝子発現の絶対量をDNAマイクロアレイデータから生成する手法である。具体的には、生体材料の破碎液に、そのDNA含量（=サンプル中の細胞数を反映）に比例した量の、枯草菌由来のRNA混合液を添加してから全RNAを抽出し、そのままマイクロアレイ測定を行う（Affymetrix GeneChipには、予め5種の枯草菌遺伝子のプローブセットが用意されている）。これにより、マイクロアレイ毎に全ての測定値が、枯草菌由来のRNA混合液の測定値から生成した換算式によって、細胞1個あたりのコピー数単位に変換（絶対量化）される。

2002年に産官学のトキシコゲノミクスプロジェクト（TGP、現・国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所）に参加し、その立ち上げ後、翌2003年からPercellome法によるプロジェクトを開始した。TGPではラット及びヒト由来の細胞を用いているのに対して、Percellomeプロジェクトではマウスを選択しているが、この理由は、マウスのゲノム解析が進んでいたことと、遺伝子改変マウスを利用することができるため、毒性シグナルネットワークを、より効率良く解析できると考えたためである。以来、トキシコゲノミクス研究を推進し、データベースの拡充を継続してきた。2024年7月時点で、150化学物質について、経口投与あるいは吸入ば

く露を中心に、マウスを用いた動物実験を行ってマイクロアレイによる網羅的な細胞内の遺伝子の全転写産物（トランスクリプトーム）データセットを得ており、*in vivo*系リソースとしては世界有数の大規模データベースとなっている。

ただし、Percellome法を最大限活かしたとしても、データ精度を担保するためには、サンプリングの厳密な管理が極めて重要である。生体（*in vivo*系）では、恒常性（ホメオスタシス）が機能しているために、トランスクリプトームが安定しており扱いやすいが、一方で、概日リズムという制御が存在するために、飼育環境の明暗周期の管理や、投与・サンプリングの時刻・所要時間の管理を正確に行う必要がある。投与時刻やサンプリング時刻が一定していなければ、マイクロアレイデータの再現性は乏しくなるはずである。換言すれば、概日リズム関連遺伝子の発現量の経時変化を観ることにより、そのデータ全体の信頼性を確認することができる。また高い再現性の確保に向けて、Percellomeプロジェクトの標準プロトコル（後述）では、マウスへの経口投与は計48匹について30分以内（すなわち1匹あたり40秒程度）に終

了し、解剖・各種臓器のサンプリング時間は麻酔時間を含め、計12匹あたり30分以内（すなわち1匹あたり2分30秒以内）に採取している。

他方、培養細胞といった*in vitro*系では、ホメオスタシスが存在しないため、トランスクリプトームが不安定になりやすく、*in vivo*系以上に厳密な管理が必要となってくる。例えば、培養シャーレのインキュベータ内の位置や積み重ね枚数、培養液の交換サイクル、顕微鏡観察の回数や間隔、所要時間、などを一連の研究を通じて、可能な限り一定にする必要がある。*in vivo*系の場合と比較し、*in vitro*系の場合におけるマイクロアレイデータの再現性の確保は、格段に難しいといえる。

2-4. 形質非依存的なトキシコゲノミクスのストラテジーと遺伝子発現の三次元表示（生物系研究者に優しいデータの可視化）

化学物質投与初期の遺伝子発現変動に着目し、シグナルネットワークの全容を明らかにするための、形質非依存的なトキシコゲノミクスのストラテジーは、1時点や1用量のみにおける対照群との比較ではなく、端的に言

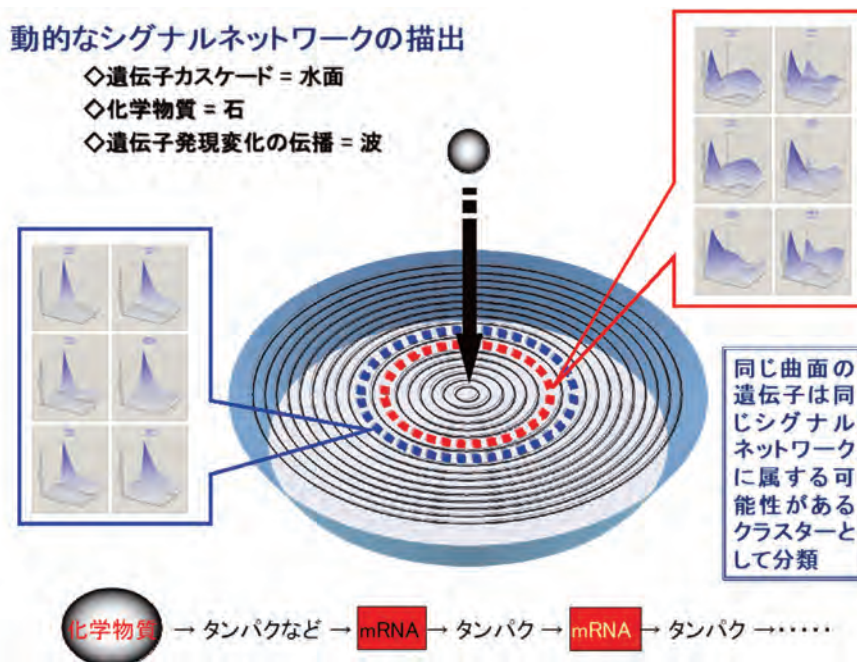


図2：遺伝子発現変動解析のストラテジー

形質非依存的な遺伝子発現変動解析のストラテジーは、1時点や1用量のみにおける対照群との比較ではなく、経時的（動的）なシグナルネットワークの描出である。このストラテジーを、石と水面とその波面を用いて例えると、化学物質を穏やかな水面に投げ込む石に、遺伝子発現変化の伝搬を波に例えられ、同じシグナルネットワークに属する可能性があるクラスターを、その際に生じる波紋と捉えることができる。同一波面上には、同じシグナルネットワークに属する遺伝子が存在する可能性が高いことから、シグナルネットワークへの影響を考える際には、特定の一つの遺伝子の発現変動のみに注目せずに、同一波面上にある多くの関連遺伝子の発現変動が「同様に」起きているか否かについて確認する必要があることとなる。

えば、経時的（動的）なシグナルネットワークの描出である。このストラテジーを、石と水面とその波面を用いて例える。化学物質をあたかも、穏やかな水面に投げ込む石に例えると、遺伝子発現変化の伝搬を波に例えられ、同じシグナルネットワークに属する可能性があるクラスターを、その際に生じる波紋と捉えることができる、というものである（図2）。一般的に、上流の遺伝子発現変動は、多くの、その下流の遺伝子発現変動を伴うが、この点は、この例え話での波紋を想起すれば、波紋が広がるにつれて、関連遺伝子群が増えてくるという観点から、理解しやすくなると考える。別の視座からは、同一波面上には、同じシグナルネットワークに属する遺伝子が存在する可能性が高いことから、シグナルネットワークへの影響を考える際には、特定の一つの遺伝子の発現変動に注目せず、同一波面上にある多くの関連遺伝子の発現変動が「同様に」起きているか否かについて、確認する必要があるものと考ええる。

次に考慮したのは、具体的に、どのような時点のデータを採取し、投与量をどのように決めるか、ということである。前者については、化学物質投与初期の遺伝子発現変動に着目し、化学物質が生体に次々と変化を誘発して行く様子をmRNAの発現変化として、網羅的に追跡することから、投与24時間後まで検討することとし、投与2、4及び8時間後を選択した。後者については、大量に投与すると各臓器に組織障害が誘発される事があり、その際のmRNAデータは細胞障害関連のものが中心となってしまう、被験物質の特徴が抽出困難であったた

め、投与量を「投与24時間以内に従来法で明らかな毒性が検知されない最大量」とした。すなわち投与量の決定に際しては、文献値などに頼るのではなく、毎回、用量設定を行うための予備試験を実施しており、基本的には一般状態の変化ならびに投与24時間後の剖検所見をもとに24時間無作用量を求め、これを高用量とし、公比 $\sqrt{10}$ の中用量、低用量の3用量で検討している（投与液は用時調製）。これに基づき、Percllomeプロジェクトの標準プロトコルは、基本的には、4時点〔投与2、4、8及び24時間後〕 $\times$ 4用量〔溶媒対照、低・中・高用量〕の計16群構成（各3例、計48匹）を採用している（溶媒は、コーンオイルまたは0.5%メチルセルロース液を使用し、懸濁液を作成する場合はメノウ鉢を使用）。遺伝子発現変動解析にあたっては、45,000プローブセットからなる〔Affymetrix GeneChip Mouse Genome 430 2.0〕を用いている。

以上述べたPercllomeプロジェクトでのトキシコゲノミクスの主な特徴をまとめると、従来のトキシコゲノミクスを根本から見直し、1）表現型に依存しないアプローチ、2）遺伝子発現の絶対値化、3）網羅的で動的な解析（「遺伝子から形質発現という流れ」の中で全ての遺伝子発現を扱う）、及び、4）時間及び用量に依存的な遺伝子発現変動解析、ということとなる。

では、解析データを実際に、どのように表し、そして解析するのか、についてであるが、データセットは、基本的に用量4点 $\times$ サンプリング時間4点の計16群構成を採用しているため、これを直感的に評価できるように工

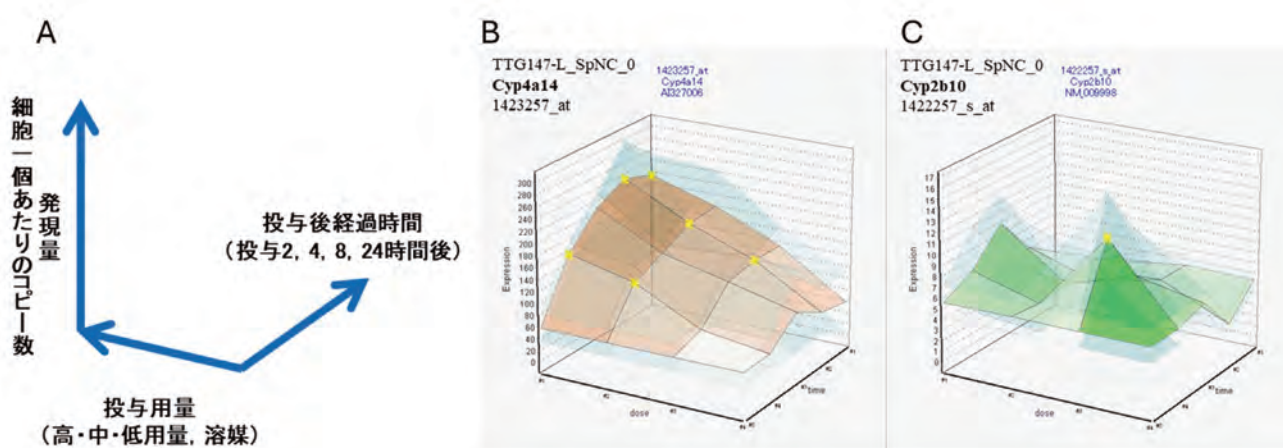


図3：3次元グラフ（Surfaceグラフ）表示

0点からの発現量を垂直軸に示し、用量反応と経時変化を一目で把握できる（A）。各群の平均値、t検定の有意判定（黄色の星印）、加えてこの平均曲面の上下に標準偏差（SD）平面（薄い水色）も表示する。このように3次元グラフとして表示する理由は、各格子点での信頼性の評価、アーチファクトの除去や生物学的な蓋然性を有するか否かの判別に適しているからである。用量相関や経時変化が整っている場合（B）、生物学的に有意な変動と示唆され、整っていない場合（C）は、アーチファクト、いわゆるノイズとして容易に除外できる。

夫した3次元グラフ（Surfaceグラフと呼称）で可視化して、解析処理を行っている（図3）。具体的には、各遺伝子につき濃度依存性、経時変化、遺伝子発現量の変化についての3次元グラフとして示す訳だが、縦軸（Z軸）に絶対値化したmRNAの発現量（細胞1個あたりのコピー数）をとり、X、Y軸にはそれぞれ、投与用量とサンプリング時間をとり、各条件のn=3の平均値曲面で、加えてこの平均曲面の上下に標準偏差（SD）平面も表示する。GeneChipが45,000プローブセットからなるため、一つの被験物質の実験につき、約45,000枚の3次元グラフが描かれることとなる。このように表示する理由は、各格子点での信頼性の評価、アーチファクトの除去や生物学的な蓋然性を有するか否かの判別に適しているからである。またSurfaceグラフから、各変動遺伝子がどの時点から発現変動を開始し、どの時点で最大の発現変動となったか、を判別して変動遺伝子リストを経時的に分割することで、発現シグナルの上流・下流の解析を効率的に行うことができる。またSurfaceグラフの

形状に基づいてクラスタリングを行えば、同様の発現パターンを示す、即ち同様の発現制御を受けている可能性が高いと解釈できることから、同一もしくは関連性の高い発現シグナルに関与する遺伝子群を得やすく、毒性シグナルネットワークの描出に役立つ。これは先に記したように、同じシグナルネットワークに属する可能性があるクラスターは、その際に生じる波紋上に存在する可能性が高いため、3次元グラフ上で同じ発現パターンを呈することが目視により峻別できるためである。この三次元表示を用いた解析は、一次元や二次元グラフを用いた解析と比較し、格段の検出力があることは容易に想像できる。特に、単一用量で、かつ、時間一点のみによる、統計学的手法を用いた単純な解析では、発現が変動した遺伝子の抽出の際には、生物学的な蓋然性のないシグナルネットワークへとミスリードされる可能性は高くなる。

生物学的な蓋然性を有し、生物学的に有意な変動を示す遺伝子の抽出は、変動比や有意差検定等の統計指標だ

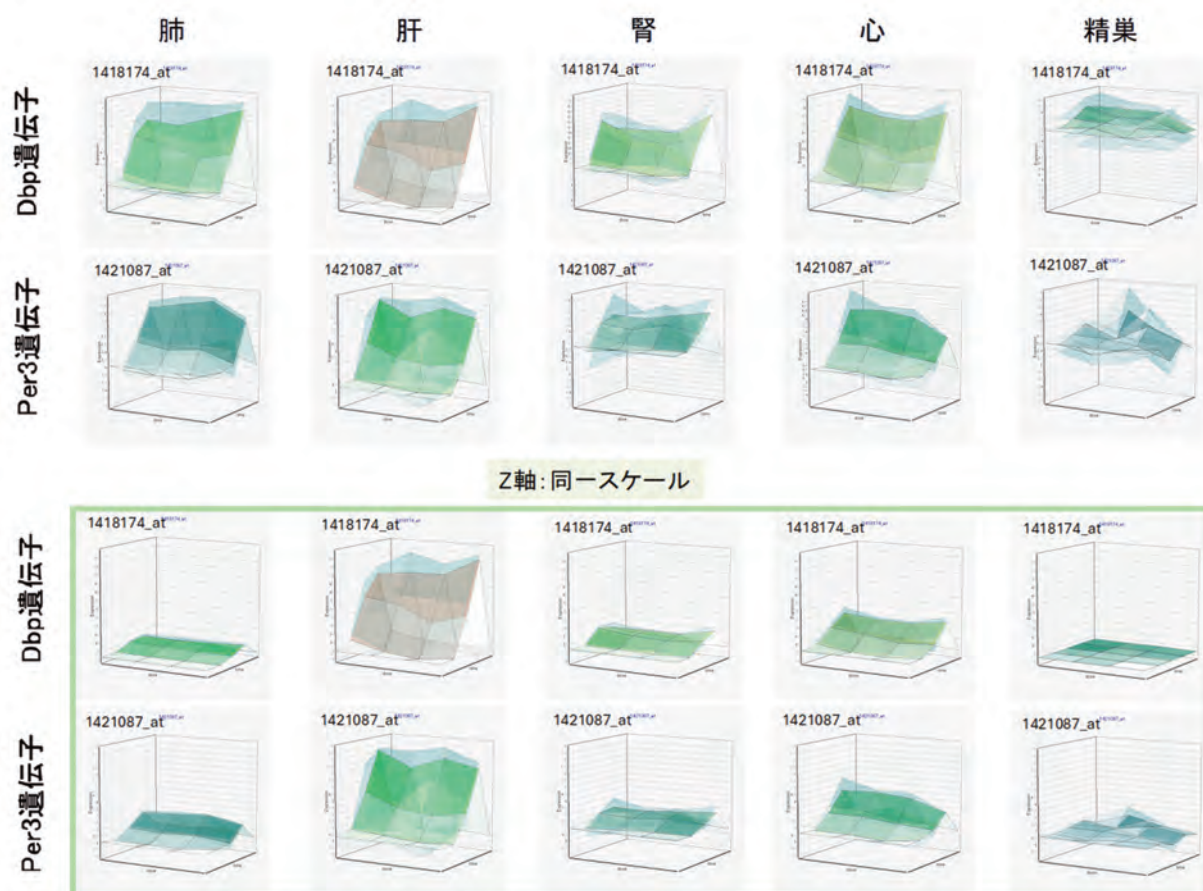


図4：概日リズム関連遺伝子の発現変動の多臓器間比較

化学物質を投与しない状態における、概日リズム遺伝子の一つであるDBP及びPer3遺伝子の発現変動を、肺、肝、腎、心及び精巣の5臓器に亘り示す。これらの遺伝子は、精巣を除く4つの臓器で、自律的に概日変化のパターンを示す。下に示した図は、各臓器のZ軸を同スケールとしたもの。

けでなく、凹凸やピーク位置などのSurfaceグラフの形状に基づいて行っている。形状を重視するのは、生物学的に有意な変動では用量相関や経時変化が整っており、アーチファクト、いわゆるノイズが容易に除外できるからである。すなわち、三次元表示は、生物系研究者に優しいデータの可視化といえる。この抽出処理をできるだけ自動化するために、Surfaceグラフの形状を基に、生物学的に有意な発現変動を示す遺伝子を抽出するソフトウェアRSortを開発した。これにより、データセット毎に45,000枚のSurfaceグラフから数百～数千程度の候補遺伝子が自動抽出される。解析精度を高める場合は、ここからさらに専門家によるヒューマンキュレーション(HC)を行い、偽陽性の変化等を取り除き、最終的な変動遺伝子リストを作成する。この様な遺伝子リストは、被験物質によるトランスクリプトーム上のハザードの特徴を示しており、被験物質による毒性に係るシグナルネットワークを描出することはもちろんのこと、これらの類似点や相違点を比較解析することで、同様の遺伝子発現を惹起しうる化学物質を抽出したり、トランスクリプトーム間の類似性が高い化学物質の毒性から新規化学物質の毒性を予測したりすることができる。

現在、解析作業でボトルネックとなっているSurfaceグラフの生物学的有意判定については、RSortによって1/10ほどに候補を絞り込めるが、false negativeを避け

るためにfalse positiveの発生を避けられず、高精度解析の際はこのHC部分の負荷がかなり大きい。このHC部分の作業の効率化・迅速化のために、専門家が選択したSurfaceグラフの画像セットを用いた機械学習により、専門家による生物学的有意判定を予測する人工知能(deep learning)モデルを作製、この利用を、システム・バイオロジー研究機構の北野宏明博士との共同研究により試みており、高精度なものの作製に成功したことを、最近報告したばかりである(文献2)。

3. 適用例

3-1. 概日リズム関連遺伝子の発現変動の多臓器間比較

本解析法は、被験物質による毒性に係るシグナルネットワークを描出することだけでなく、さまざまな生物学的な解析に応用することができる。例えば、化学物質を投与しない状態(溶媒対照群)での、特定の概日リズム関連遺伝子の発現変動を、24時間に亘り、5つの臓器について多臓器間比較することができる。図4にはDbp及びPer3遺伝子という概日リズム遺伝子の発現変動を肺、肝、腎、心、精巣の5臓器に亘り示す。このように、これらの遺伝子は、理由は依然不明だが、精巣を除く4つの臓器で、自律的に概日変化のパターンを示す。遺伝子発現を絶対量化できるPercellome法により、各臓器で発現コピー数が異なることが一目瞭然でわかる。

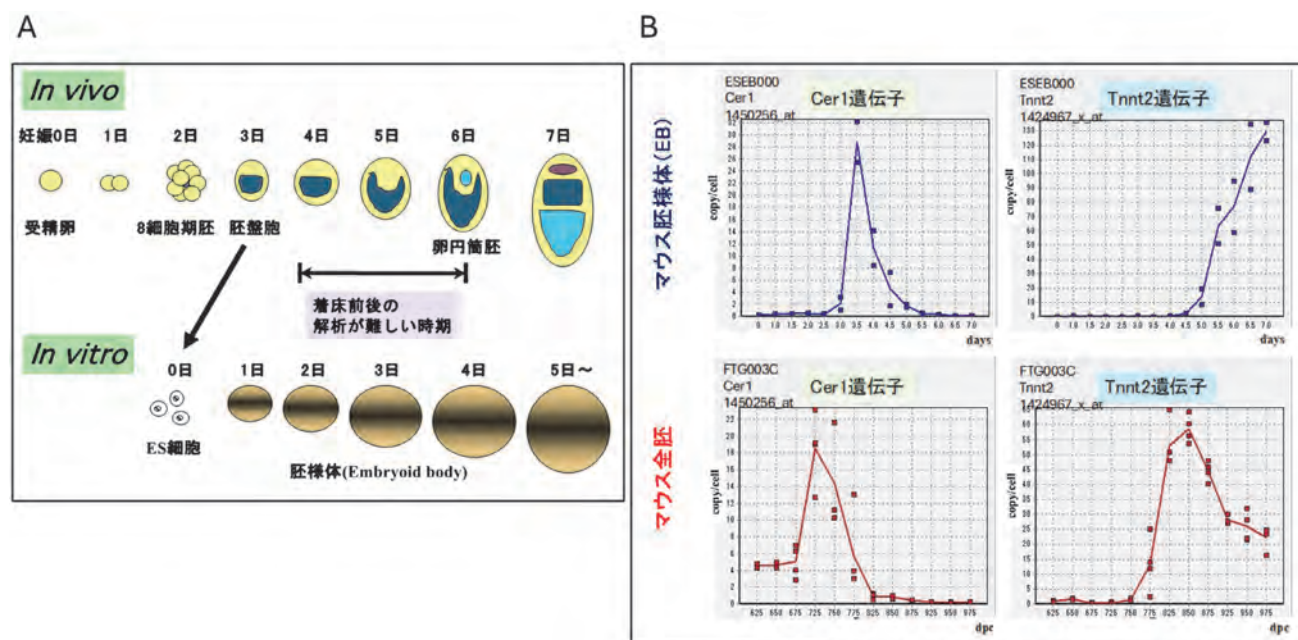


図5：マウス初期胚・全胚，及び，マウスES細胞を用いた胚様体(EB)における遺伝子発現変動の比較

A：マウス初期胚と胚様体との発生ステージの対応。着床前後のサンプリングや解析が困難な期間の補完として、EBの分化過程が参照できる可能性がある。

B：マウス初期胚・全胚とマウスEBとの間での、分化マーカーの経時的な遺伝子発現変動の比較。いずれの場合も非常に似たパターンを示した。

3-2. マウス初期胚・全胚, 及び, マウスES細胞を用いた胚様体 (EB) における遺伝子発現変動の経時データベースの作成と, 両者の比較解析

Percellomeプロジェクトでは, Surfaceグラフ対応のデータセットばかりではなく, それぞれ特徴のある小規模データベースも構築している. 例えば, 激しく変動する遺伝子発現にも対応できるPercellome法の特性を活かして, マウス (C57BL/6) 個体発生過程の全胚トランスクリプトームを6.25~9.75 dpc (days post-coitum) (プラグが確認された日を0.5 dpcとした) まで6時間間隔 (12時点) で実施してデータベースを構築した (卵黄嚢膜は除去した). このデータベースは発生毒性のトランスクリプトーム解析におけるリファレンスとなる貴重なものである. 同様に, マウス胚性幹 (ES) 細胞 (TT2) を分化させた胚様体 (EB) の遺伝子発現経時データベ

ースも作成した (EB形成 1-7日, 14時点). このEBのデータベースを作成した理由の一つは, マウス初期胚のサンプリングは, 事実上6.25 dpc以前のものは難しく, この期間の補完としてEBの分化過程が参照できると考えたからである (図5A). 実際, いくつかの分化マーカーの経時的な遺伝子発現変動を, マウス初期胚・全胚とマウスEBとの間で比較すると, 非常に似たパターンを示すことが明らかとなった (図5B). このことは, 想定通り, 6.25 dpc以前のマウス胚の遺伝子発現変動をEBのデータベースが補完できることを示唆しているものと考ええる. 引き続き, 発生毒性に関わる遺伝子発現変動解析手法の確立に向けて, 催奇形性モデル物質を, 妊娠マウスに投与した際の, マウス胚における本手法の適用と解析を検討中である.

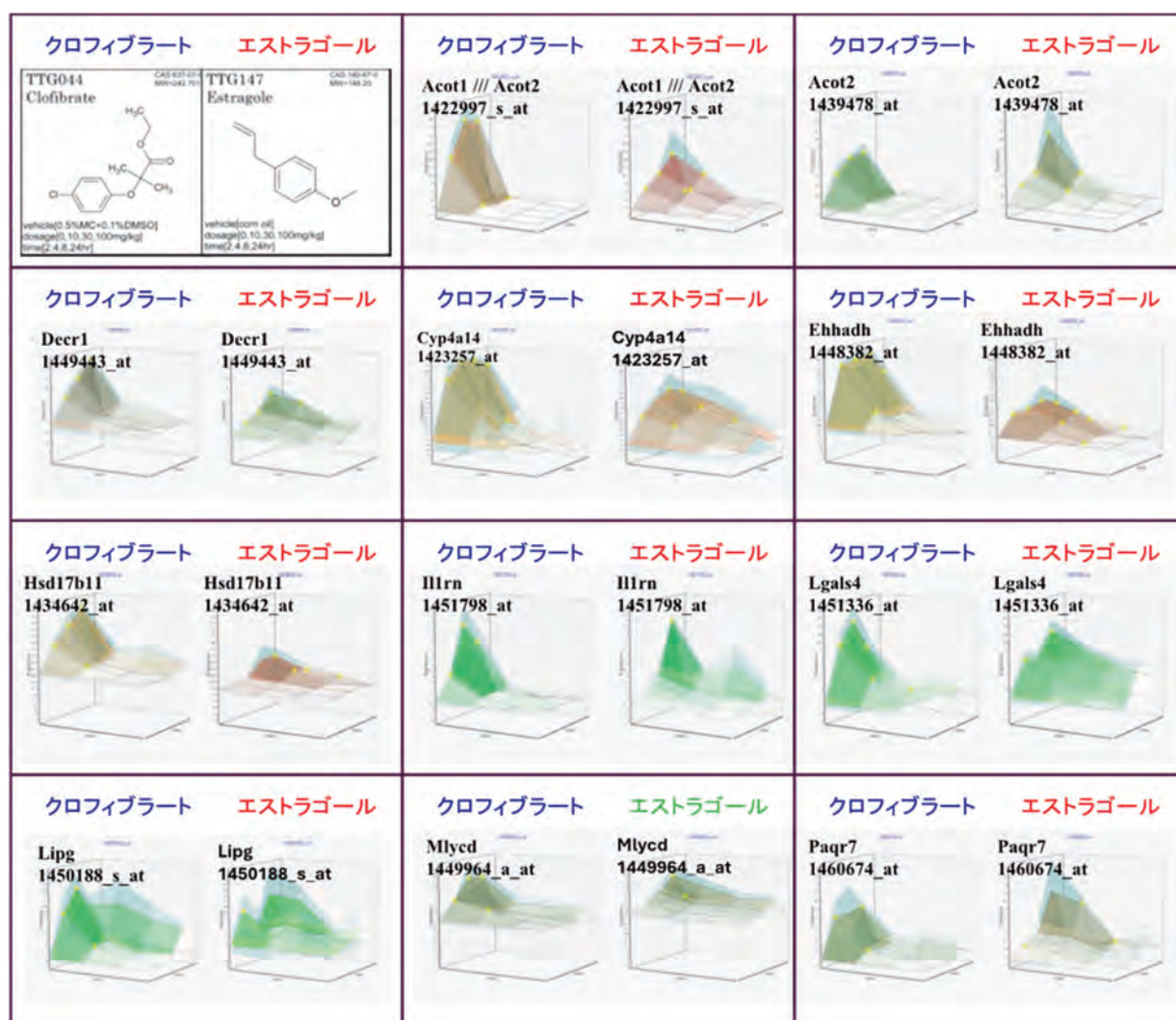


図6: クロフィブラート (左) あるいはエストラゴール (右) による, 複数のPPAR α 関連遺伝子の発現変動の比較. 両者の間で, 同様な変化パターンで遺伝子発現変動が観察された. 用量設定は, 両物質共に同じであったため, 同様なpotencyにて比較できる. 両者で, 遺伝子発現量の絶対値である縦軸のスケールを一致させてある.

3.3. 化学物質をマウスに単回経口投与した際の毒性に係るシグナルネットワークの描出

化学物質の単回経口投与の場合について、本手法を適用した例について、いくつか記載する。エストラゴールは、キク科ヨモギ属の植物タラゴンの香り成分の主成分であり香料として使用されている。またタラゴンは各種料理にハーブとして利用されている。エストラゴールは、げっ歯類において肝発がんを誘発するという報告があるが、その詳しい誘発機序は不明であった。そこでその分子機序を明らかにする目的で、本手法を適用した。予備実験の結果から、溶媒をコーンオイルとし、100 mg/kgを高用量とし、公比 $\sqrt{10}$ で3用量にて（0, 10, 30, 100 mg/kg）、雄性マウスに単回強制経口投与をおこない、投与2, 4, 8及び24時間後と、経時的にサンプリングをおこない、解析した。Surfaceグラフの形状を基に、生物学的に有意な発現変動を示す遺伝子を抽出するソフトウェアRSortを用い、また市販の解析ソフトIngenuity Pathways Analysis (IPA) を利用しつつ検討したところ、*in silico*でのプロモーター解析 (Upstream Regulator Analysis (IPA)) において核内受容体PPAR α が抽出される等、PPAR α シグナルネットワークが活性化することが示唆された。この点、我々が所有するPercellomeデータベースには、PPAR α 活性化薬クロフィブラート（高脂血症治療剤）が含まれていたため、クロフィブラートとエストラゴールの場合とを比較検討することとした。

偶然にも、エストラゴールとクロフィブラートの用量設定は一致していた（0, 10, 30, 100 mg/kg）。図6に、PPAR α 関連遺伝子について、左がクロフィブラートの場合、右がエストラゴールの場合を示す（両者で、遺伝子発現量の絶対値である縦軸のスケールを一致させてある）。すると、驚くほど両者の間で、同様な変化パターンで遺伝子発現変動が観察され、かつ、用量設定はたまたま偶然、両物質の場合で同じであったため、同様なpotencyにて影響をあたえていることが確認された。すなわち、エストラゴールは未報告の性質、即ち、高脂血症治療剤であるクロフィブラートと比しても劣らないほどの強いPPAR α シグナル活性化作用（ペルオキシゾーム増殖作用）を有していることが示唆された。げっ歯類においては、PPAR α シグナルの活性化により肝発がんが誘発されることが知られているため、エストラゴール投与による肝発がんの誘発機序として、PPAR α シグナル活性化作用が示唆された。またこの解析結果は、先に示した波紋の例えのように、当該遺伝子のSurfaceグラフが経時的、濃度依存的に似ているということは、これらの当該遺伝子が同じシグナルネットワーク上に存在する可能性が高いという示唆を、強く支持する結果と考え

る（文献3）。

別の適用例として、除草剤ペンタクロロフェノール (PCP)（現在は農薬登録は失効）の場合を挙げることができる。エストラゴールの場合と同様な検討を行い解析した結果（0, 10, 30, 100 mg/kg）、PCPでの解析でも未報告の性質、即ち、インターフェロンシグナルネットワークが著しく活性化していることが明らかとなった。PCPによる機能変化（急性中毒）としては、発熱、発汗などが認められ、従来、この分子機序として酸化的ストレス、ミトコンドリア脱共役作用が考えられていたが、今回の解析の結果、これらに関する遺伝子の発現変動は顕著に認められず、PCPによる機能変化は、むしろインターフェロンシグナルを介したインフルエンザ様作用であることを示唆し報告した（文献4）。この際、各時点（投与2, 4, 8及び24時間後）における遺伝子発現プロファイルを解析し、経時的・動的なシグナルネットワークの描出についても検討をおこなった。したがって、以上の解析事例から、実際に分子メカニズムに基づいたかたちで迅速に、被験物質の毒性予測に関する情報を得ることができたものと考ええる。

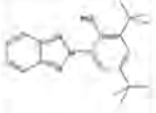
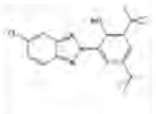
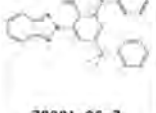
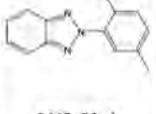
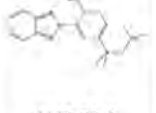
一方、Percellomeデータベースは*in vivo*系のトキシコゲノミクスデータベースとしては世界有数の規模となっており、2024年7月現在では延べ遺伝子数にして7億件（＝9億4千万プローブセット）が登録されている。被験物質としては、その影響を与える遺伝子発現ネットワークのバリエーションが豊富になるように選択しており、150種とはいえ、非常に多くの毒性シグナルネットワークをカバーしていると考えられるため、ビッグデータ級と称して差し支えないと思われる。ところが、この比較作業で扱うデータ量は膨大であり、人手ではかなり困難であるために、このような大規模比較解析を容易に実行できるように、専用ソフトウェアPercellomeExplorerを開発し、毒性分子機序の解析や化学物質の毒性予測等に活用している。ここでは、各化学物質により変動する遺伝子リスト間で、多対多の類似計算を行い、それを基に化学物質のクラスタリングを行えば、化学物質が影響を与える毒性シグナルと、化学物質が惹起する毒性の関連性がたまかながら示唆される。実際に、エストラゴールの場合に適用したところ、やはり、上述したクロフィブラートが、類似度が高い化学物質として挙がってきたことから、この解析手法は有用と考える。

3.4. 化学構造が類似している複数の化学物質のハザード影響についての、トランスクリプトームプロファイルによるカテゴリー化

分子構造、物理化学的性状及び有害性等が類似または規則的なパターンを示す化学物質をグループ化し、未試

験物質を評価する手法として、カテゴリーアプローチが知られており、国際的にも検討が進められている。フェノール性ベンゾトリアゾールは、様々なポリマー製品に添加される紫外線吸収剤であり、海外の化学物質毒性評価プログラムで以前評価されたことがあるが、その構造と毒性の関係については限定的であった。そこで、山田隆志氏（安全性予測評価部室長）との共同研究で、本手法を、化学構造が類似している複数のフェノール性ベンゾトリアゾールについてのトランスクリプトームプロファイルによるカテゴリー化に適用した（OECDにおけ

るIATA事例研究）。フェノール性ベンゾトリアゾールの経口反復投与毒性試験では、肝毒性が主要な毒性であり、毒性のレベルは置換基の種類と程度によって異なることが示されている。構造の多様性や置換の程度が、物理化学的性質、バイオアベイラビリティ、作用機序、毒性学的性質に影響を及ぼすことが予想される。解析の結果、フェノール性ベンゾトリアゾールの肝でのトランスクリプトームプロファイルは、核内受容体経路の活性化および／または酸化ストレスの誘導を強く示唆しており、これらは観察された肝への影響と関連している可能

番号	物質 (CAS 番号)	増加した プローブ セット数*	第1相反応**				第2相反応**	
			AhR- Cyp1	CAR- Cyp2	PXR- Cyp3	PPAR- Cyp4	Nrf2- phase II enzymes	Nrf2+ Keap1
1	 3846-71-7	5480	0	100	100	100	100	100
3	 3864-99-1	3230	0	50	80	100	50	80
5	 70321-86-7	370	0	0	0	30	5	0
6	 2440-22-4	150	0	0	0	0	10	0
7	 3147-75-9	250	0	40	0	40	0	0

*: 投与量: 1,000 mg/kg BW (単回、経口)

***: 1,000 mg/kg BW の場合における半定量的相対誘導度

図7：フェノール性ベンゾトリアゾール類を単回経口投与した際の、マウス肝トランスクリプトームプロファイルの比較

いずれの場合も、核内受容体経路の活性化および／または酸化ストレスの誘導を強く示唆していると同時に、わずかな化学構造の違いでもトランスクリプトームプロファイルに大きく影響を与えることも明らかになった。

性が高いこと、同時に、わずかな化学構造の違いでもトランスクリプトームプロファイルに大きく影響を与えることも明らかになった。このことから、トランスクリプトームプロファイルは、化学構造が類似している複数のフェノール性ベンゾトリアゾールのハザード影響の詳細なカテゴリー化に寄与することが示唆された(図7)(文献5)。この事は、本手法が、化学構造が類似している複数の化学物質のハザード影響についてのカテゴリー化に適用可能であることを示唆するものとする。

以上、記載したこれらの成果は毒性研究分野のみではなく、医薬品開発や他の医学・生物学分野への波及効果が期待されるため、Percellomeデータベースのトランスクリプトームデータについては、Surfaceグラフ対応データの大半をRESTful WebAPIを介してオンラインで提供している(<https://www.nihs.go.jp/tox/percellome.html>)。データだけでなく解析ソフトウェア

の普及・維持については、北野宏明氏(システム・バイオロジー研究機構)が主催しているGARUDAアライアンス(<http://www.garuda-alliance.org/>)がリリースしているGARUDAプラットフォーム上で連携動作する様々なソフトウェア(ガジェットと称する)の1つとして、GUI操作でPercellomeデータベースを利用できる“Percellomeガジェット”を提供している。

4. 反復投与毒性への適用

以上までに記載した単回投与の際のトキシコゲノミクスの適用に加え、反復投与毒性への適用、すなわち、反復投与毒性の場合の毒性予測の迅速化に向け、数日間程度の反復投与の場合も検討中である。反復毒性の毒性分子機序を解明することで、安全性評価の精度の向上だけでなく、反復投与期間の短縮による安全性評価の迅速化が期待される。また反復投与による生体の定常反応の変化、つまり反復毒性成立の分子機序の解明が進めば、被

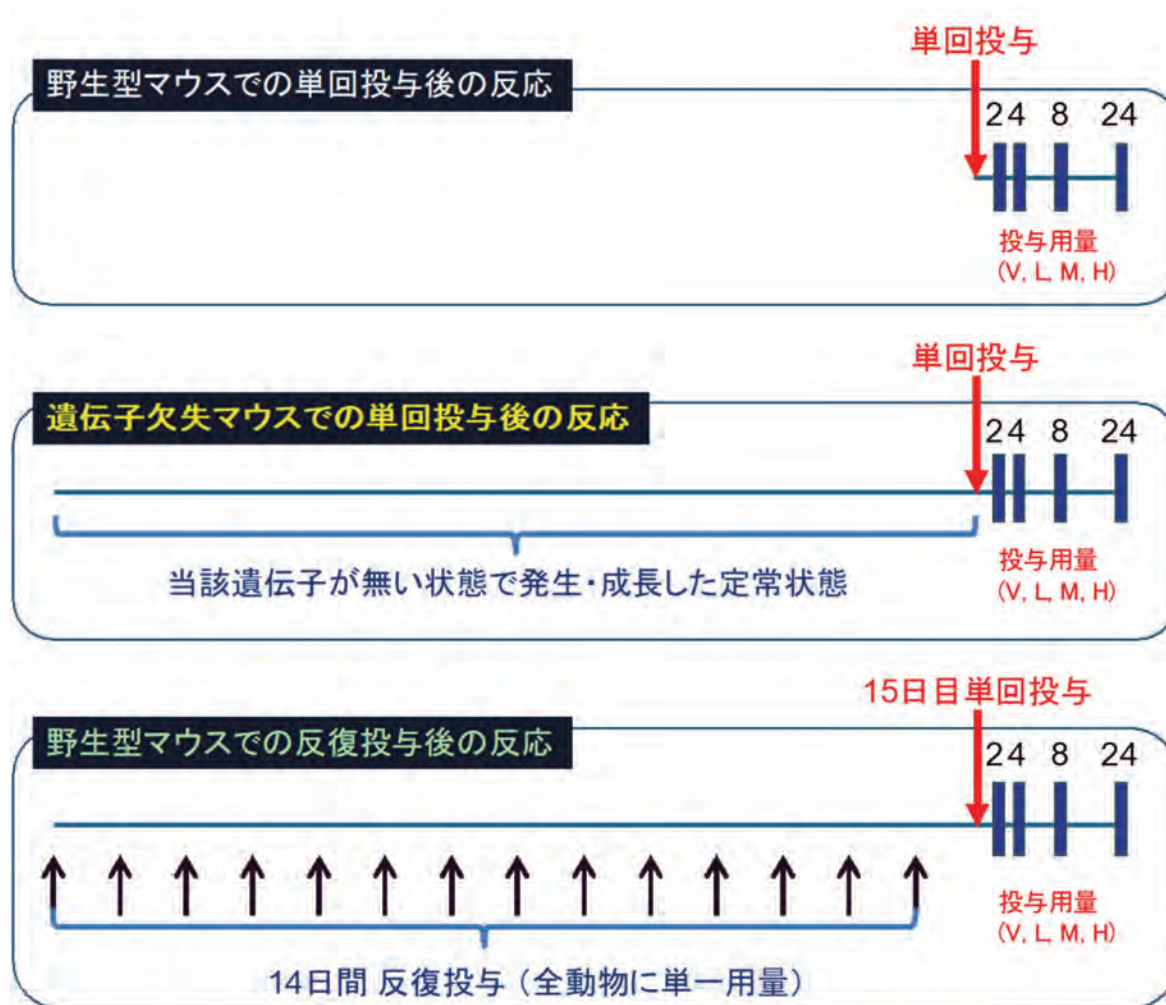


図8：新型反復投与実験

単回投与プロトコル(上段)、および新型反復曝露試験プロトコルの着想となった遺伝欠失マウスでの単回投与(中段)、及び、14日間反復投与+単回投与プロトコル(下段)。

験物質がどのような反復毒性を引き起こすのか、予測することが可能となる。より具体的には、反復投与毒性については成立機序に関わるシグナルネットワークの解析に取り組んでおり（後述）、特にトランスクリプトームとエピゲノムの解析を同時に行って、ヒストン修飾やゲノム DNA のメチル化といったエピジェネティック機構が反復毒性機序へ与える影響の解明を進めている。また解析プロセスへの人工知能（AI）導入による解析規模の拡大や効率向上も試みている。反復毒性試験の短期間化やビッグデータに基づく *in silico* 予測、及び、省動物化した *in vivo* 試験の組み合わせによる毒性予測など本手法の本格活用を目指して検討している。

生物個体（*in vivo*）の系においては、*in vitro* 系とは異なり、ホメオスタシス（恒常性維持）が存在するため、化学物質による影響を、投与前の状態に戻そうとする力が働くはずであり、この点、反復投与の場合と比較し、単回投与の場合は回復が早いものと予想できる。一方、反復投与の場合には、生体が回復しようとしても、被験物質の投与影響が持続するために、体内のシグナルネットワークは投与前とは異なる、ある定常状態に落ち着く可能性が強く示唆され（反復投与による定常状態の変化）、したがって、反復投与毒性の予測を考える場合は、上述した単回投与の場合とは違った戦略が必要となってくるはずである。そこで、反復毒性の分子機序解析に向けて、この反復投与による定常状態の変化と、その状態で単回投与を行った際の急性反応とを分離することのできる「新型反復毒性試験プロトコル」を開発、実施している。このプロトコルは、遺伝子改変マウスに

おける単回投与実験にヒントを得たものである。遺伝子改変マウスの場合、溶媒投与群を含めた全てのマウスで等しく、遺伝子改変による影響を日々繰り返し受けていると解釈できる。よって化学物質の反復投与でも同様の状態を作り出すために、新型反復毒性試験では反復投与期間に「一定量」の化学物質を全数に対して反復投与する。さらに反復投与により変化した定常状態下での急性反応を見るために、最終反復投与の翌日に単回投与実験を行う（図8）。この新型プロトコルで得たマイクロアレイデータをSurfaceグラフにすると、反復毒性シグナルを、反復投与により変容した定常状態を示す「基線反応（baseline response）」と、その定常状態下での生体反応を示す「過渡反応（transient response）」とに分離できる。2024年7月現在、延べ20化学物質について新型反復毒性試験を実施して、関与する毒性シグナルの解析を進めている。多くの化学物質に於いては反復投与によって過渡反応が減弱ないし消失するのに対して、バルプロ酸ナトリウムなど医薬品として用いられる化学物質については反復投与による過渡反応の減弱がほとんど見られなかった。これは繰り返し飲み続けても効果を失わないという医薬品に必要な性質を反映したものである可能性がある。また、化学物質それぞれに特異的な反応が見られる一方で、共通する傾向としては、反復投与により基線反応が低下した際には、過渡反応のピークが低下する傾向が見られた。

化学物質の反復投与により生じた定常状態の変化（基線反応）にはエピジェネティック機構が関与している可能性が高いため、これを確認すべく新型反復毒性試験の肝サンプルを用いてゲノムDNAメチル化解析（全ゲノ

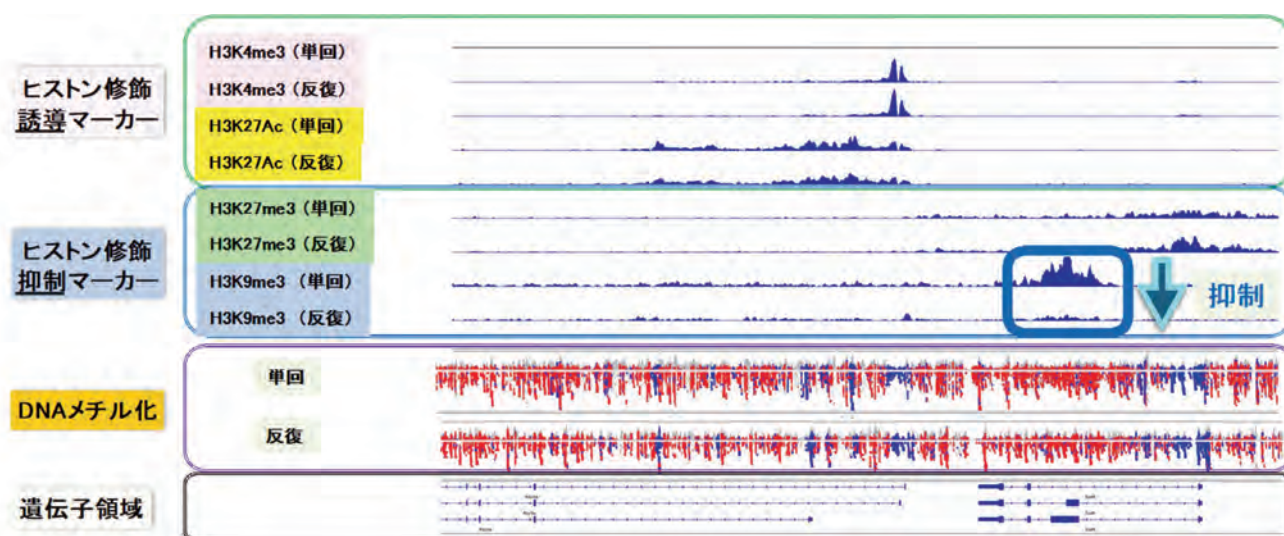


図9：エピゲノム解析図

Integrative Genomics Viewer (IGV) の表示例。上半がヒストン修飾（ChIP-Seq）、下半がゲノムDNAメチル化（WGBS）の解析図。WGBSデータではメチル化されている領域を赤、メチル化されていない領域を青として表示。

ムバイサルファイトシーケンス：WGBS）とヒストン修飾解析（ChIP-Seq）も行っている。新型反復毒性試験において基線反応若しくは過渡反応を示した遺伝子を中心に、それらの転写開始点付近のメチル化状態をIntegrative Genomics Viewer（IGV, Broad Institute）を用いて検討した。WGBSデータではメチル化されている領域を赤、メチル化されていない領域を青として表示している。検討の結果、少なくとも14日以内の反復投与ではゲノムDNAのメチル化パターンはほとんど変化しないことが確認された。一方、「ヒストン修飾」については、誘導マーカーであるH3K4me3とH3K27Ac、抑制マーカーであるH3K27me3とH3K9me3のそれぞれに対応する抗体を用いてクロマチン免疫沈降シーケンス（ChIP-Seq）を実施、それぞれの頻度をヒストグラム表示して解析している（図9）（文献6）。DNAのメチル化状態の場合と異なり、化学物質の反復投与によって、ヒストン修飾の変化は観察された。それぞれの増減の変化を総合して誘導・抑制状態を予測したところ、マイクロアレイによる発現変動パターンと照合したところ、予測と一致する場合が多数確認できた。以上の通り、反復毒性については、エピジェネティック機構、特にヒストン修飾の関与が強く示唆される結果となっている。引き続き、被験物質の数を増やし、ケーススタディーを重ね、分子機序解析を進め、反復毒性予測技術の開発を目指す所存である。

おわりに

Percellome手法を用いるトキシコゲノミクスによる研究成果は着々と積み重ねられており、またその技術基盤はほぼ整ったものといえる。実際、この手法の実用化の例として、2024年度から有機フッ素化合物（PFAS）の規制に関わる優先付け及び合算評価に資する研究へと適用し、PFASの有害性に関わる分子シグナルを明らかにし、用量作用関係を含む毒性予測を行う研究を開始した（主任研究者：相崎健一氏（毒性部室長）、環境省・PFASに関する総合研究）。ここでは、このPFASの分子毒性メカニズムの解明により、PFAS分類法の構築、リスク評価の優先順位付け及び複合影響評価が進むことが期待される。

一方で、化学物質のハザード評価手法としての本格活用はこれからという段階であることは否めない。この状況の打破するためには、トキシコゲノミクス・インフォマティクス研究をもう一段上へ飛躍させると共に、データやソフトウェアの普及、及び、人手や時間が掛かる遺伝子発現解析上の大量に生じるデータ処理の効率化が必須と考える。この点、インフォマティクスやAIの加速度的な技術進歩によって処理能力が大幅に向上している

ため、近い将来、情報密度が高いビッグデータであっても効率よく処理できるようになると見込まれる。これにより、本手法の化学物質のハザード評価手法としての本格活用が始まり、できる限り少数の実験動物を用いた分子メカニズムに依拠した毒性予測（数日間の反復投与による予測）が可能となり、化学物質のハザード評価の高精度化、ヒトへの外挿性向上、及び、省動物につながる事が期待される。あわせて、シグナルネットワークの全容把握の視座からは、新たな毒性シグナルネットワークや想定外のシグナルネットワークに係る新知見の発見が見込まれることから、毒性領域だけではなく、医学・生物学全般への還元も期待される。

謝辞

本稿で紹介した内容の多くは、菅野純氏（国立医薬品食品衛生研究所 名誉所員、元毒性部長）、相崎健一氏（毒性部室長）及び小野竜一氏（毒性部室長）の研究成果をもとにさせていただいた。また本研究は、厚生労働行政推進調査事業費（H27-化学-指定-001, H30-化学-指定-001, 21KD2001）、及び厚生労働科学研究費（H29-化学-一般-005, 20KD1001）のサポートにより実施した。またAIやシステムバイオロジー分野については特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構の北野宏明先生、長谷武志先生、株式会社ソニーコンピュータサイエンス研究所のNatalia Polouliakh先生の御協力を、GARUDAプラットフォームを用いた解析手法開発については国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所バイオインフォマティクスプロジェクトの夏目やよい先生の御協力を頂いた。また毒性部現職員・元職員をはじめ、本稿を含むこれまでの研究遂行に協力していただいた方々に感謝いたします。

引用文献

- 文献1：Lehman AJ and Fitzhugh OG: “100-Fold Margin of Safety” Assoc. Food Drug Off. U.S.Q. Bull. 18, 1954; 33-35.
- 文献2：Hase T, Ghosh S, Aisaki K, Kitajima S, Kanno J, Kitano H, Yachie A: DTox: A deep neural network-based in visio lens for large scale toxicogenomics data. J Toxicol Sci. 2024; 49(3): 105-115. [doi.org/10.2131/jts.49.105]
- 文献3：Kanno J, Aisaki K, Igarashi K, Nakatsu N, Kodama Y, Sekita K, Takagi A, Kitajima S: Application of percellome toxicogenomics to food safety. In: Hormone-Disruptive Chemical Contaminants in Food. Edited by Pongratz I and Bergander L. Royal Society of Chemistry,

London, 184, 2011.

文献4 : Kanno J, Aisaki K, Igarashi K, Kitajima S, Matsuda N, Morita K, Tsuji M, Moriyama N, Furukawa Y, Otsuka M, Tachihara E, Nakatsu N, Kodama Y: Oral administration of pentachlorophenol induces interferon signaling mRNAs in C57BL/6 male mouse liver. *J Toxicol Sci.* 2013; 38(4):643-654. [doi 10.2131/jts.38.643]

文献5 : Case study on the use of an integrated approach to testing and assessment for the repeated-dose toxicity of phenolic benzotriazoles,

Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Series on Testing & Assessment. 2017; 271: 1-44.

[https://one.oecd.org/document/env/jm/mono\(2017\)23/en/pdf](https://one.oecd.org/document/env/jm/mono(2017)23/en/pdf)

文献6 : 相崎 健一, 小野 竜一, 菅野 純, 北嶋 聡: Percellomeプロジェクト～トランスクリプトミクスとエビジェネティクスによる毒性分子機序の探求～, *日本薬理学雑誌*, 2022; 157: 200-206. [doi.org/10.1254/fpj.21122]

植込み型医療機器の他社製品を組合せて使用した際のMR安全性に係る 市販後安全対策に関する研究

宮島敦子

Research on magnetic resonance safety of mixed-brand cardiac implantable electrical medical devices/leads and post-market safety

Atsuko Miyajima

Magnetic Resonance (MR)-conditional cardiac implantable electric medical devices approved by the certification body lose their MR-conditional when the generator is replaced with a product from a different brand than that of the lead. This study aimed to contribute to post-marketing safety by conducting thermogenic tests under MR conditions using mixed-brand cardiac implantable electrical devices/leads, along with a literature review on the effects of MR scans on patients using mixed-brands. Thermogenic generation tests against radio frequency magnetic fields were performed using MR systems for pacemaker/lead combinations from three different companies. The results revealed no significant difference in temperature increase between mixed-brand and single-brand combinations. This study also investigated the literature on legacy, residual, and epicardial leads and MR scans, including literature on MR scans shortly after device implantation and those involving MR scans with mixed-brand pacemaker/lead combinations. Based on the results of these studies, discussions have been held among the three societies, and a revised joint statement of the three societies on facility standards and conditions for implementation and operational guidelines were published.

Keywords: cardiac implantable electrical medical devices, MRI, post-market safety

1. はじめに

近年、科学技術の発展に伴い、IoT医療機器を含む様々な製品のほか、他社製品を組合せて使用する可能性のある医療機器等、新しい形態の医療機器が医療現場に導入されつつある。これらの医療機器では、サイバーセキュリティや、他社製品を組合せて使用する際の留意点等、市販後安全対策に関する新たな課題が存在する。植込み型医療機器等のMR (Magnetic Resonance) 安全性に関する対応と添付文書を通じて提供すべき情報については厚生労働省から通知として発出されているが、他社製のペースメーカーとリードを適用した不整脈患者は、想定外の不具合が発生する可能性があるため、MRI検査を受けられない状況にある。そこで、これらの他社製品を組合せて使用した際のMR安全性に係る市販後安全対策に資する研究として、規制当局、関連学会、関連業界団体と連携の下に検討班を設立した。また、他社製品を組合せた場合のMR下における発熱に関する実証試験ならびに、他社製品を組合せて使用した患者におけるMRI検

査の影響に関する文献及び報告について調査研究を実施した。他社製ペースメーカー/リード組合せ使用時のMRI検査に及ぼす影響評価と安全対策の研究成果について概説する。

2. 条件付きMRI対応植込み型医療機器の登場と学会、厚生労働省の対応

条件付きMRI対応デバイスは、2012年10月にペースメーカーが日本で使用可能（保険償還）になった。翌2013年10月より植込み型除細動器（ICD）、両心室ペーシング機能付植込み型除細動器（CRT-D）も日本で使用可能となり、10年が経過している。日本は世界でも最もMRI検査装置が整えられ、且つ最もMRI検査施行数が多い国である。MRI対応デバイスの使用に関しては、日本医学放射線学会、日本磁気共鳴医学会、日本不整脈心電学会から共同文書や、厚生労働省から通知が発出されている。3学会は、2012年8月（2014年1月改訂）に「MRI対応植込み型不整脈デバイス患者のMRI検査の施設基

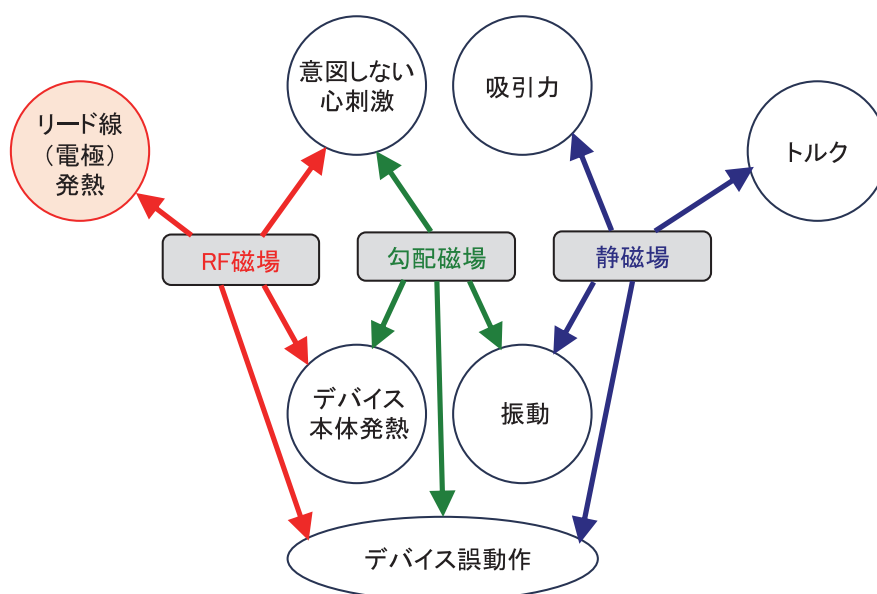
準」¹⁾、2014年11月に「MRI対応植込み型不整脈治療デバイス患者のMRI検査実施条件」²⁾、2016年9月に「植込みデバイス患者のMRI検査に関する注意」³⁾を公表した。2016年に公表された文書では、MRI非対応デバイス装着患者へのMRI検査未遂例や条件付きMR対応デバイス装着患者への不適切な条件による検査例に言及し、植込みデバイス装着患者のMRI検査に際し、十分な確認を促し、条件付きMR対応デバイスの場合は、正確な理解について注意喚起を行っている。そのため、日本国内で現時点では、MRI検査適用のため、交換時において、リードと同じメーカーのMR対応デバイス本体を選択している状況にある。また、厚生労働省からも、2019年8月に「植込み型医療機器等のMR安全性にかかる対応について」の通知⁴⁾及び、2019年11月に「植込み型医療機器等のMR安全性に関する質疑応答 (Q&A) について」⁵⁾、2022年9月に「植込み型医療機器等のMR安全性に関する質疑応答 (Q&A) (その2) について」⁶⁾が発出された。通知においては、植込み型医療機器等のMR検査に関する安全性評価の実施及び添付文書における安全性評価に関する情報提供の方法 (MR安全性評価の実施の有無、MR Safe・Unsafe・Conditionalのラベルリング、MR Conditionalの場合の検査に関する撮影条件等) について取りまとめられている。これらの文書や通知のもと、他社製のペースメーカーとリードを適用した患者は、想定外の不具合が発生する可能性があることから、MRI検査を受診できない状況にある。臨床では、状態が安定していれば、電池寿命の長い他社のペースメーカー本体に交換したいと考えているが、MRI検査において制約があり不

利益となる状況にある。

3. 検討班の設立と実証試験・調査研究の進め方について

(1) 検討班の設立

関連学会として、日本医学放射線学会、日本磁気共鳴医学会、日本不整脈心電学会に事業説明を行い、学会推薦の専門家の検討班への派遣依頼と研究への協力を依頼し、日本医学放射線学会より順天堂大学の青木先生、日本磁気共鳴医学会より東海大学の黒田先生、日本不整脈心電学会より産業医科大学の安部先生が、研究協力者として参画した。関連業界団体については、日本医療機器産業連合会 (医機連)、日本画像医療システム工業会 (JIRA)、日本不整脈デバイス工業会 (JADIA) に事業説明を行った。医機連より専門家1名、JIRAからは3社より専門家が研究班に派遣された。また、JIRAより研究に用いるMR装置本体について協力の可能性ある企業5社についての情報提供があった。また、JADIA内のMRI対応デバイス分科会及びに所属企業に事業説明、ならびに協力依頼を行った。現在日本で販売されているペースメーカーは全て海外企業の製品であり、それぞれ海外本社への確認の結果、JADIAとして専門家派遣は行わないが、総務省への提供と同条件にてリードを販売することは可能との回答があり、後述の実証試験には当該リードを購入し使用した。現在の状況把握、研究の進め方等について、研究協力者の先生方とサブミーティングを4回開催し、全体での検討班会議は、初年度に1回、次年度に1回開催した。



ISO/TS10974 Ed2 より

図1 3種類の磁場によるハザードマップ

(2) 実証試験の進め方

他社製ペースメーカ/リード組合せ使用時のMRI検査に及ぼす影響評価と安全対策について検討するため、実証試験では、他社製品を組合せた場合のMR下における発熱に関する試験を行うことにした。植込み型医療機器とMRの相互作用から患者を保護するための要件が、ISO/TS 10974にまとめられている⁷⁾。図1に3種類の磁場によるハザードマップを示した。植込み型医療機器に対するMRの影響として想定される項目としては、a) 静磁場による変位力・トルク、b) RF磁場による本体/リードの発熱、c) 勾配磁場による発熱、d) 勾配磁場・RF磁場による意図しない心刺激、静磁場・勾配磁場による振動・誤操作、ならびにRF磁場による誤動作が考えられる。項目a)については、静磁場による吸引・回転の力学的作用は他社製品組合せでもほぼ変わらないと考えられ、試験が不要である。項目b) c) d) は試験が必要であるが、b) は現状の試験技術で実施可能な項目、c) の実施には新たな技術開発が必要、d) の実施にはメーカーの協力が必須であることから、本研究においては、b) RF磁場による本体/リードの発熱についての検討を実施することにした。具体的な装置、方法を以下に示す。

(2)-1 MR装置

本研究の開始時期が、新型コロナウイルス感染症の国内感染者数の増大時期と重なったため、MR装置を有する共同実験施設や企業への立入りが制限され、装置の借用の目途が立たない状況が続いた。検討班の先生方協力のもと、順天堂大学医学部附属病院のSiemens Healthineers社MAGNETOM Skyra (3T) 及び東海大学医学部附属病院のPhilips社Ingenia (1.5T) を使用することができ、実証試験を実施した。

(2)-2 ペースメーカ

ペースメーカは、日本不整脈心電学会の植込みデバイス委員会、リード関連検討部会協力のもと収集した抜去デバイスを試験に用いた。収集されたデバイスの中から、収集検体数、患者への適用状況などを考慮し、Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社のASSURITY MRI (PM2272, DR), Boston Scientific社のAccolade MRI EL (L331, DR), Medtronic社のAzure XTDR MRI (W2DR01, DR) を実証試験に用いた (表1)。Abbott社及びBoston Scientific社の製品は試験数日前に、Medtronic社の製品 (24時間で通常モードに自動的に戻る) は試験当日に、MRIモードへの変更を実施して試験に用いた。MRIモードの設定は、DOOモード80 ppm、またはoffとした。

(2)-3 リード

本邦ではスクリータイプが多用されていることを考慮し、Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社TENDRIL STS 2088TC-52, 2088TC-58, Boston Scientific社INGEVITY + 7841, 7842, Medtronic社CapSureFix Novus 5076-52, 5076-58を、JADIA経由で各社またはその代理店より購入し、使用した。3社の52 cmのリードを心房側、58 cm (Abbott社及びMedtronic社) または59 cm (Boston Scientific社) のリードを心室側に接続して行った (表1)。先端のスクリー部分の繰出し長を揃えて試験を実施した。リードキャップはAbbottの4033Aを各社のリードに共通して用いた。

(2)-4 その他の装置

ペースメーカ及びリードの配置は、実臨床における配置を参考にした。これらデバイスと温度測定プローブをファントムに設置するための架台を、BioView株式会社にて作製した。

表1 実証試験に用いたペースメーカ及びリード

	Abbott社 (ST JUDE MEDICAL)	Boston Scientific社	Medtronic社
ペースメーカ本体	ASSURITY MRI (PM2272、DR)	Accolade MRI EL (L331、DR)	Azure XTDR MRI (W2DR01、DR)
モード変更 DOO 80 ppm (paces/min) 又は off	試験数日前	試験数日前	試験当日(24時間で通常 のモードに自動的に戻る)
スクリーリード 心房側	TENDRIL STS 2088TC-52(52 cm)	INGEVITY + 7841(52 cm)	CapSureFix Novus 5076-52(52 cm)
スクリーリード 心室側	TENDRIL STS 2088TC-58(58 cm)	INGEVITY + 7842(59 cm)	CapSureFix Novus 5076-58(58cm)

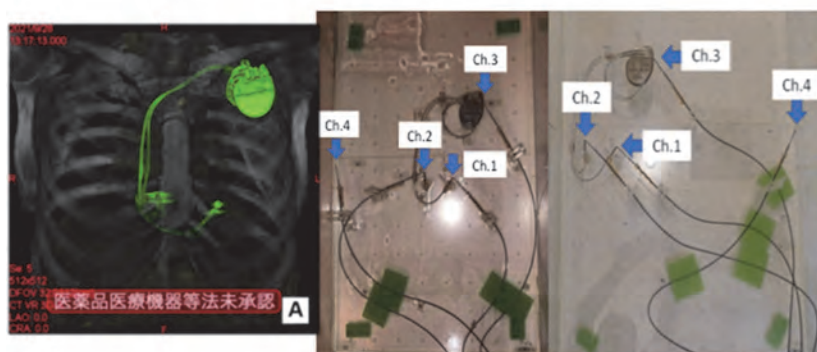
(2)-5 実証試験

MRI対応ペースメーカー/MRI対応リードの組合せについて、MRI実機を用い、体内植込み型医療機器に対するMRの影響についての国際規格 (ISO TS 10974), MRI適合性評価試験の発熱測定試験方法に関する国際規格 (ASTM F2182⁸⁾) 等に準拠する条件で、RF磁場による発熱試験を実施した。ファントム内にペースメーカー/リードまたはリードのみと温度測定プローブを設置した後、ポリアクリルアミドゲルを深さ9 cm充填した。装置内の温度の安定を確認後、MR装置による発熱試験を行い、約17分間、ファントムの温度変化を測定した。測定箇所は、心室位置 (Ch1)、心房位置 (Ch2)、ペースメーカー本体またはリード電極近傍 (Ch3) 及びペースメーカー本体反対側ファントム内の端付近 (Ch4) とした。配置は、実臨床における配置 (RF電界強度の弱い配置；体中心) (Siemens Skyra (3T)) と全体を左側に寄せた配置 (RF電界強度の強い配置；体側) (Philips Ingenia (1.5T)) において測定した (図2)。MR装置の照射条件は、体重80 kg、身長175 cm、年齢20歳、SAR 1.3 W/kg、 B_{1+RMS} 2.5 μ T (3T) または B_{1+RMS} 4.3 μ T (1.5T)、T1FSE Hypにて実施した。Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社、Boston Scientific社、Medtronic社の3社のペースメーカーに対して、同社または他社のリードを接続した9通りの組合せについて測定を実施した。ペースメーカー/リードなし、ペースメーカーのペーシングがoffの設定場合のデータも取得した。また、遺残リードの実験では、Abbott (ST JUDE MEDICAL) 社、Boston Scientific社、Medtronic社の3社のリードを体中心または体側に配置した場合について測定した。体中心の配置については、キャップ有りの場合と無しの場合の6通りについて比較した。遺残リードによる発熱試験に加えて、同社のペースメーカーを接続した場合についても同様に測定し、結果を比較した。さらに、キャップ有

り及び無しの場合、導電性のキャップを装着した場合について、発熱試験を実施した。本研究における抜去デバイスの収集、研究の実施については、国立衛研の研究倫理審査委員会に申請を行い、承認を受けた上で実施した (承認番号：衛研発第0329012号)。

(3) 調査研究の進め方

調査研究においては、2つのタスクフォース (TF) を設立した。TF1の文献調査については、2017 HRS Statement, 2021 ESC Guidelinesを中心として、MRI非対応ペースメーカー装着患者にMRI検査を行った事例に関する論文、学会発表等について、他社製品の組合せの観点及びMRI撮影がもたらすメリットと撮影しないデメリットの観点からデータを精査し、日本不整脈心電学会の専門委員が担当することになった。条件付きMRI対応デバイスの欧米での臨床使用は2008年からであり、本邦での保険償還は2012年であることから、2010年以降に公表された学術論文 (研究論文・症例報告) について、PubMed文献検索を中心にCEIDs, MRI対応, MRI非対応, 安全性, ペーシング閾値, センシング閾値, 等の主要なKey Wordを中心に文献検索を行った。調査研究のTF2実態調査として、「他社製品を組合せて使用している事例について」と「米国と日本の相違について」の調査の2つの項目が挙げられた。他社製品を組合せて使用している患者数の把握、MRI測定が出来なかった事例数については、3学会の文書により、国内ではMRI対応のペースメーカー/リードが他社製品の組合せで患者に使用されている例はないことが分かった。「米国と日本の相違について」は、米国では他社製品の組合せで使用、MR撮影が実施される例があるが日本ではその例がない理由を明らかにする上で、両国の相違が明らかになれば有用な知見となると考えられた。TF1の文献調査においても情報が得られることが期待されたが、保険制度や



患者 X 線 CT 像

体中心配置

体側配置

図2 ペースメーカー/リードの配置図

医療経済的な背景との関連等についての調査が現状では難しいため、今後の課題とした。

4. 実証試験の結果について

(1) 同社または他社製のMRI対応ペースメーカー/MRI対応リード組合せ

(1)-1 Siemens Skyra (3T) MR装置による測定

Siemens Healthineers社MAGNETOM Skyra (3T) による測定は、順天堂大学医学部附属病院にて実施した。配置は実臨床における配置（体中心）、MR装置の照射条件は、体重80 kg、身長175 cm、年齢20歳、SAR 1.3 W/kg、 B_{1+RMS} 2.5 μ T、T1FSE Hypにて実施した。各組合せにおける17分間の温度変化を測定した結果、Ch1では1.0-2.6 $^{\circ}$ C、Ch2では1.3-2.3 $^{\circ}$ C、Ch3では0.4-

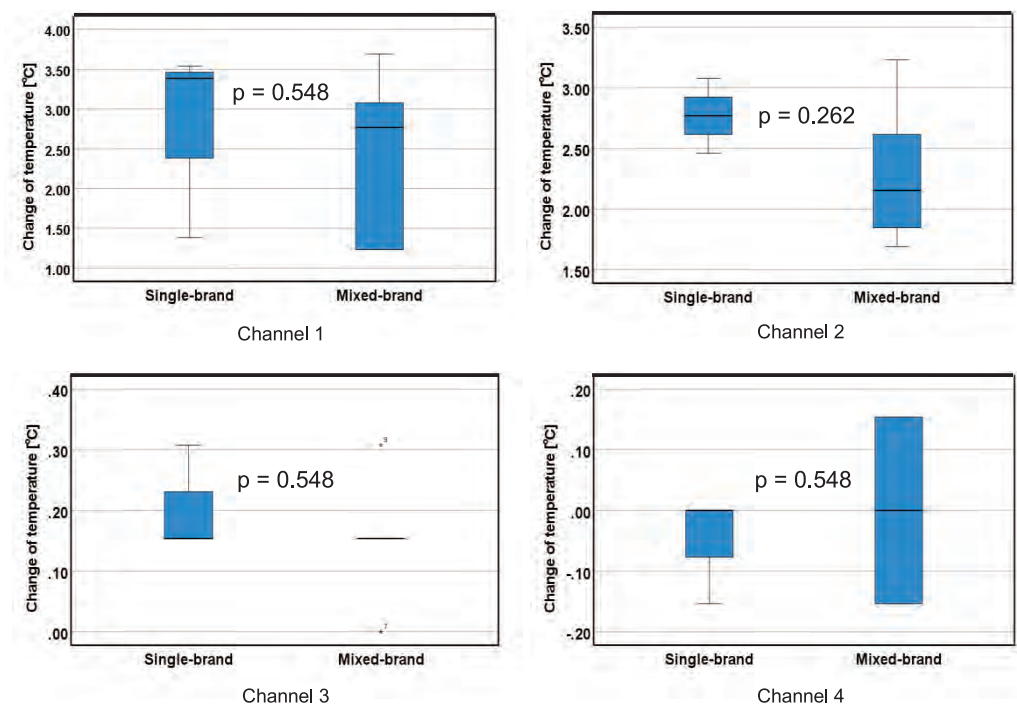


図3 温度上昇の解析結果（シーメンスSkyra 3T）

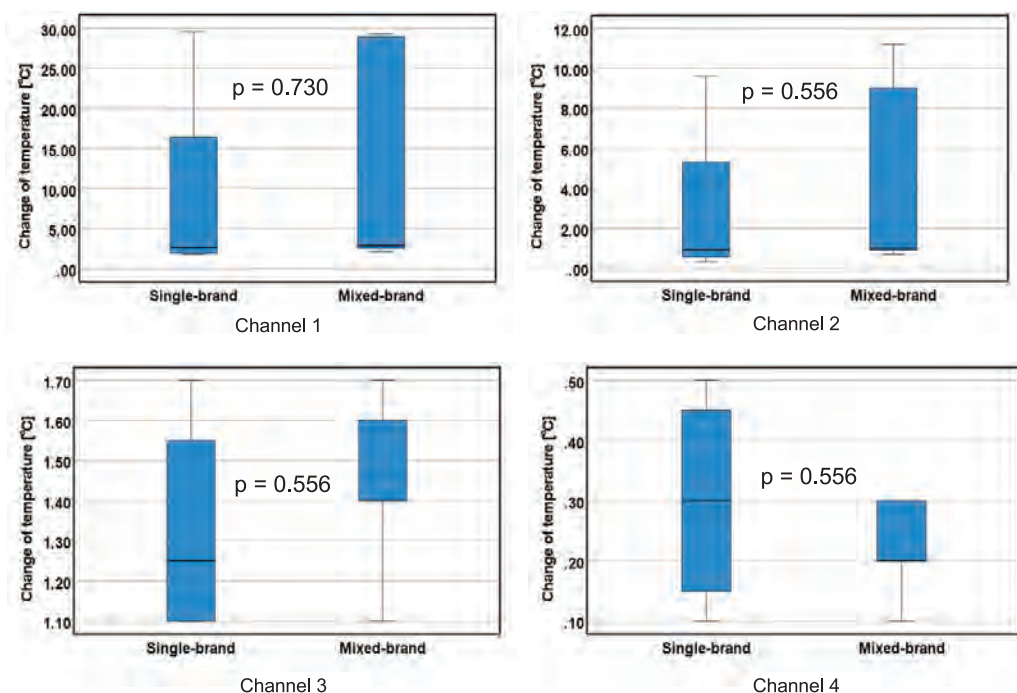


図4 温度上昇の解析結果（フィリップスIngenia 1.5T）

0.6℃, Ch4では0.1-0.3℃の温度上昇が観察された。ペースメーカー/リードなし、ペースメーカーのペーシングがoffの設定場合のデータも取得した。デバイスなしの結果を差し引いた正味の温度上昇に対して、同社と他社組合せ間でMann-Whitney's U-testを実施したところ、有意差は認められなかった(図3)。

(1)-2 Philips Ingenia (1.5T) MR装置による測定

Philips社 Ingenia (1.5T) による測定は、東海大学医学部附属病院にて実施した。初めに実臨床における配置(体中心)にて測定を行ったが温度上昇が観察されなかったことから、全体を左側に寄せた配置(RF電界強度の強い配置; 体側)にて測定した。MR装置の照射条件は、体重80 kg, 身長175 cm, 年齢20歳, SAR 1.3 W/kg, B_{1+RMS} 4.3 μ T, T1FSE Hypにて実施した。各組合せにおける16分46秒間の温度変化を測定した結果、Ch1では1.4-22.8℃, Ch2では0.2-8.6℃, Ch3では0.9-1.3℃, Ch4では0.1-0.4℃の温度上昇が観察された。Ch1では、1社のリードを用いた場合において、同社及び他社組合せで22.2-22.8℃の温度上昇が観察された。3TのMR装置(Siemens社Skyra)では、同様の温度上昇は観察されおらず、測定の配置を変更したことによる、装置とリードの組合せにおける特徴的な結果であると考えられた。デバイスなしの結果を差し引いた正味の温度上昇に対して、同社と他社組合せ間でMann-Whitney's U-testを実施したところ、有意差は認められなかった(図4)。リードのRFインピーダンスはペースメーカーのRFインピーダ

ンスに比べて大きく、心臓植込み型電気機器の全体のインピーダンスを支配しているとの報告(30th Annual Meeting of ISMRM (2021), 2281, 2311)があることから、RF磁場における発熱もリードのRFインピーダンスにより支配されている可能性が考えられた。また、1.5TのMR装置を用いて、Abbott社のペースメーカーと同社のリード、Abbott社のペースメーカーとMedtronic社のリードの組合せについて、繰り返し試験を実施し再現性を確認した。

(2) 遺残リードの影響について

Philips社 Ingenia (1.5T) により東海大学医学部附属病院にて実施した。配置は、実臨床における配置(体中心)と全体を左側に寄せた配置(体側)にて測定した。MR装置の照射条件は、体重80 kg, 身長175 cm, 年齢20歳, SAR 1.3 W/kg, B_{1+RMS} 4.3 μ T, T1FSE Hypにて実施した。温度変化を16分46秒間測定した。まず、リード用の市販のキャップを付した各社の長短2本のリードを、体側または体中心に配置した結果を表2に示した。SAR 1.0 W/Kgに規格化した結果、Ch1では体側で9.0-16.0℃, 体中心で3.4-5.2℃, Ch2では体側で9.5-10.7℃, 体中心で1.7-2.4℃, Ch3では体側で0.4℃, 体中心で0.2℃, Ch4では体側で1.2-1.3℃, 体中心で1.3-1.5℃の温度上昇が観察された。リードの会社により結果に差はほとんど観察されなかった。本試験において、位置やリードの長さにより温度上昇に差が観察され、実臨床に

表2 遺残リードの位置による温度上昇

	Boston Scientific		Medtronic		Abbott	
位置	体側	体中心	体側	体中心	体側	体中心
Ch1 [℃]	9.0	3.4	12.3	5.2	16.0	4.9
Ch2 [℃]	10.2	2.4	9.5	1.9	10.7	1.7
Ch3 [℃]	0.4	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2
Ch4 [℃]	1.2	1.4	1.3	1.5	1.2	1.3

SAR 1.0 W/kgに規格化

表3 遺残リードのキャップの有無による温度上昇(体中心)

	Boston Scientific		Medtronic		Abbott	
Cap	有	無	有	無	有	無
Ch1 [℃]	3.4	0.4	5.2	0.7	4.9	0.9
Ch2 [℃]	2.4	0.7	1.9	0.5	1.7	0.5
Ch3 [℃]	0.2	1.2	0.2	0.9	0.2	1.4
Ch4 [℃]	1.4	1.5	1.5	1.0	1.3	1.5

SAR 1.0 W/kgに規格化

おける配置である体中心の温度上昇は小さかった。これらは、キャップ付きのリード線では、電界の接線成分による誘導電流が、露出された片方のリード先端に集中し、発熱を引き起こしたと考えられた。次に、リード用のキャップを外した状態で、各社の長短2本のリードを体中心に配置した場合の温度変化を測定した。SAR 1.0 W/Kgに規格化した結果、Ch1ではキャップ有が3.4-5.2℃に対し、キャップ無では0.4-0.9℃の上昇、Ch2ではキャップ有が1.7-2.4℃に対し、キャップ無では0.5-0.7℃の上昇、Ch3ではキャップ有が0.2℃に対し、キャップ無では0.9-1.4℃の上昇、Ch4ではキャップ有が1.3-1.5℃に対し、キャップ無では1.0-1.5℃の温度上昇が観察された(表3)。Medtronic社の遺残リードのみによる発熱試験と、同社のペースメーカー/リードを接続した場合の発熱試験における、時間経過と温度上昇を、測定した。その結果、ペースメーカー有に比べて、ペースメーカー無しで遺残リードのみの場合には、キャップ有無共に、Ch1(心室)及びCh2(心房)側のリード先端部分の温度上昇が観察され、温度はMR照射開始直後に急

激に上昇し、照射終了後速やかに低下した(図5)。特にCh1において、キャップ有に対してキャップ無では、発熱が80%低減した。Ch3においては、キャップ無において発熱があり、キャップ有とペースメーカー有の温度上昇は殆ど観察されなかった。他の2社のペースメーカー/リード、リードのみでも同様の結果であった。キャップが有る場合には、リードに対する電界の接線成分によって誘導された起電力により電流が流れ、片方にはキャップが有るため、露出した電極のみから電流が散逸するため、付近の電流密度が高くなりSARが上がると思われる。これに対して、キャップ無しでは、両端が露出しているため、誘導電流に対して伝導電流が支配的になると共に、周囲に散逸する電流密度が薄まりSARが下がり、温度上昇が小さくなったと考えられる。断線や体液浸潤がない条件では、キャップ無しの遺残リードの方が先端部の温度上昇が小さくなったが、実臨床においては体液浸潤による特性変化や感染症の恐れがあることから、キャップは必要であると思われる。そこで、キャップとして、導電性のあるキャップを試作し、従来の非導

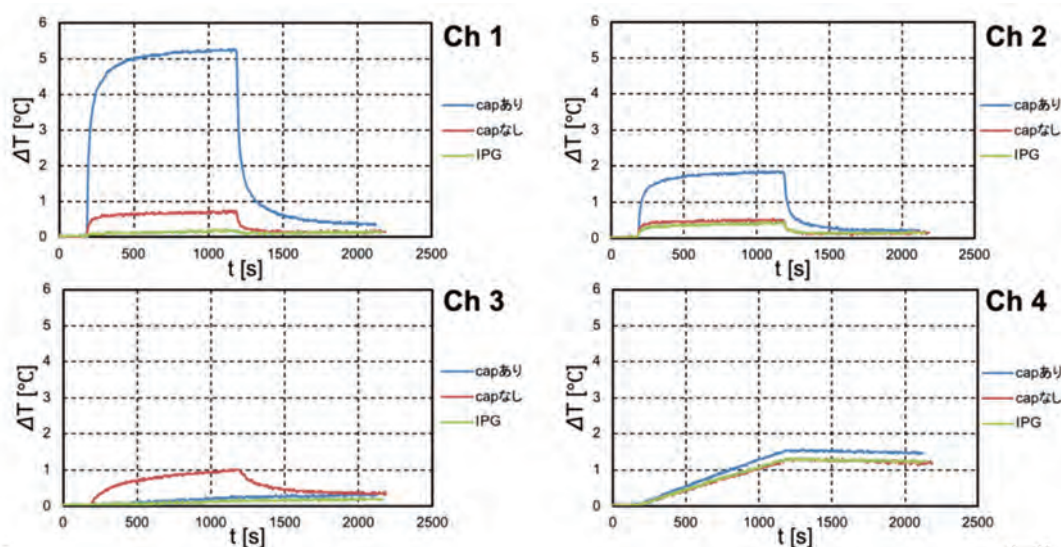


図5 ペースメーカー/リード及び遺残リードによる温度上昇

表4 遺残リードの導電性キャップによる温度上昇

キャップ	Boston Scientific		Abbott	
	非導電性 キャップ	導電性 キャップ	非導電性 キャップ	導電性 キャップ
Ch1 [°C]	3.4	0.4	4.9	0.9
Ch2 [°C]	2.4	0.4	1.7	0.6
Ch3 [°C]	0.2	0.9	0.2	1.3
Ch4 [°C]	1.4	1.4	1.3	1.3

SAR 1.0 W/kgに規格化

電性キャップと温度上昇を比較した (表4)。その結果, Ch1及びCh2において, 導電性キャップでの温度上昇は, キャップ無の場合と同程度であった。以上より, 導電性のキャップが有用であると思われた。

5. 調査研究の結果について

文献調査については, TF1において, 2017 HRS Statement, 2021 ESC Guidelinesを中心として, 欧米のコンセンサス・ステートメントやガイドラインが導かれた科学的背景及びエビデンスについての植込み心臓デバイス患者のMRI検査に関する最新の文献調査を行った。

(1) Legacy lead及び遺残リード・心外膜リードとMRI検査に関する文献

文献検索結果では, 経静脈リードには断線などリード不全はないもののMRI非対応リードである患者 (legacy lead) とMRI対応システム患者との比較, 静脈遺残リードや断線リード, 心外膜リードを有する場合の安全性について検討した。Legacy lead患者でのMRI検査に関する報告数はかなり多く, 前向き大規模臨床研究 (1.5T MRI) もなされており, 各医療機関での院内プロトコルに基づいて施行された場合の安全性についてはほぼ確立した感があった。これまでにLegacy lead患者 (MRI非対応システム) のMRI検査での死亡例や有害事象発生及びパラメーター (感度・閾値・リード抵抗など) 上での明らかな異常の報告はなかった。また, いずれのMRI撮像部位であっても撮像部位に関係なく安全に施行されていた。これまでの臨床報告例では, 遺残リード, 断線リード, 遺残デバイス, 心外膜リードを有するデバイス患者のMRI施行患者数がlegacy leadに比べても少なく, 安全性を評価する上での症例数は少なかった。しかしながら, 総計125名の遺残リード患者のMRI撮像 (1.5T, SAR<1.5 W/Kg) 報告においてはいずれもMRI撮像における何らかの不具合や有害事象の発生はこれまで報告されていなかった。また, 心外膜リードに関しては, 温度上昇によるリスクも実験レベルでは危惧されていたものの, 報告例23名の心外膜リード患者のMRI検査 (内14名には心外膜遺残リード) 結果では, 何ら不具合や有害事象の発生を認めなかったと報告されている。これらの該当患者でのMRI検査に伴う死亡例の報告はない。今後該当患者でのMRI検査の安全性については更なる症例の蓄積と検討が必要と考えられるが, 現時点では不具合や有害事象の報告は現在までなされていない。

(2) デバイス植込み後早期 (<6週間) のMRI検査に関する文献

デバイス植込み後6週間以内の早期のMRI検査につい

ても症例数が少ないため, 現時点でこれらの患者のMRI検査が安全であるとの判断はできないものの, 理論的にはリードに影響を及ぼす程の磁性体物質の含有量では無いためMRI対応システムであればMRI検査で問題となることは無いのではないかと考えられている。しかしながら報告数が少ないため今後更なる症例の蓄積が必要である。

(3) MRI対応の他社製リード/デバイス本体の組合せとMRI検査に関する文献

MRI対応であってもリードとデバイス本体のメーカーが異なる場合は, 現状国内ではMRI対応デバイスシステムとはみなされない (企業からMRIカードが発行されないため, 事実上MRI検査ができない)。他社製デバイス本体とリードの組合せの安全性を検討した論文に関しては, 2つの後向き研究があった (Konig CA et al, Wien Klin Wochenschr 2022, 134: 286-293, Minaskeian M et al, Applied Clinical Medical Physics 2022, 23: e13520)。これらの研究では, 同一メーカーのMRI対応リードとMRI対応デバイス本体による通常MRI対応デバイスシステムと比較して, 他社製MRI対応リードとMRI対応デバイス本体の組合せの安全性を比較検討したものである。1.5T MRI検査による不具合や有害事象の発生, 各種パラメーター (ペーシング/センシング閾値, リード抵抗, 不具合や電池消耗など) が比較検討されたが, いずれにおいても同一メーカーのMRI対応システムと比較して有意な差はなく, 不具合や有害事象の発生もなかったと報告されていた。今回の文献調査において, 報告例の多くが1.5TでのMRI検査結果であり, 3T MRIでの臨床研究の報告例は1.5Tに比べて少なかった。

以上より, 文献調査において, MRI対応デバイスシステム患者でのMRI検査は, 多施設前向き臨床研究での結果からもクラスI (検査の安全性が保たれ, 広く見解が一致している) 適応は妥当であり, Legacy lead患者でのMRI検査での安全性に問題がないことが証明されているためクラスIIa (検査の安全性がほぼ確立している) 適応とする欧米のガイドラインには科学的根拠があると思われる。またデバイス植込み後6週間以内でのMRI検査や, 遺残リード・断線リード・心外膜リードについては更なる症例数の検討が必要と思われるが, これまでの報告例ではMRI検査に伴う不具合や健康被害の報告はなされていなかった。MRI対応デバイスシステムに他社製リード/デバイス本体の組合せを含めることは合理的であり理論的にも問題はないと考えられるが, 本研究における実証試験の結果も参考にして, 今後慎重な議論がなされるべきであると思われた。

6. 3学会合同ステートメント改訂に向けた検討

本研究において実施した発熱試験の結果及び、Legacy lead及び遺残リード・心外膜リードとMRI検査に関する文献、デバイス植込み後早期（＜6週間）のMRI検査に関する文献、ならびにMRI対応の他社製リード/デバイス本体の組合せとMRI検査に関する文献調査の結果を踏まえて、MRI非対応患者であっても適切にスクリーニング及びプログラムされれば、MRIを安全に行うことができると考えられることから、ステートメントの改訂を進めた。3学会合同ステートメントワーキンググループは、心臓植込みデバイス患者のMRI検査に関するステートメント改訂に向けた検討会を、令和5年の2月より開始し、6月、8月、10月に検討会を実施した。検討会においては、心臓植込みデバイス患者におけるMRI検査の安全管理体制と施設基準・実施基準（担当：日本医学放射線学会、日本磁気共鳴医学会）及び、心臓植込みデバイス患者のMRI検査における推奨度とエビデンスレベル（担当：日本不整脈心電学会）、心臓植込みデバイス患者におけるMRI検査施行時の登録制度（担当：日本磁気共鳴医学会、日本医学放射線学会）について討議を行なった。作成した文書に対し、各学会の外部評価委員により評価を実施した。

令和6年1月12日付けで、日本医学放射線学会、日本磁気共鳴医学会、日本不整脈心電学会より、以下の施設基準及び実施条件に関する3学会合同ステートメントの改訂及び運用指針を公表した。

- ・「条件付きMRI対応心臓植込みデバイス患者（MRIカード保有者）のMRI検査の施設基準」（2012年8月

（2014年1月改訂）公表「MRI対応植込み型不整脈デバイス患者のMRI検査の施設基準」の改訂）

- ・「条件付きMRI対応心臓植込みデバイス患者（MRIカード保有者）におけるMRI検査の実施条件」（2014年11月公表「MRI対応植込み型不整脈治療デバイス患者のMRI検査実施条件」の改訂）
- ・「心臓植込みデバイス患者のMRI検査に関する運用指針」

これらのガイドライン文書は、3学会のHPで公開されている。

「心臓植込みデバイス患者のMRI検査に関する運用指針」においては、3学会合同ステートメント改訂に際して、以下の内容が整理されている。

心臓植込みデバイス患者のMRI検査の安全性の推奨に関して、条件付きMRI対応心臓植込みデバイス患者（MRIカード保有者）とMRI非対応心臓植込みデバイス患者（MRIカード非保有者）を分類し、今回の新たに定められたMRIカード非保有者のMRI検査の新たな施設基準、実施条件が示された。

MRI非対応心臓植込みデバイス患者（MRIカード非保有者）のMRI検査と同意取得については、「心臓植込みデバイス本体がMRI対応であれば、MRIカード非保有者であっても、安全性のエビデンスからMRI検査が可能と考えられる状況もある。」とし、

- MRI検査が可能と考えられる状況（MRIモードの設定ができる場合）

- ・MRI非対応リード（legacy lead）で、リード機能自体は正常である患者

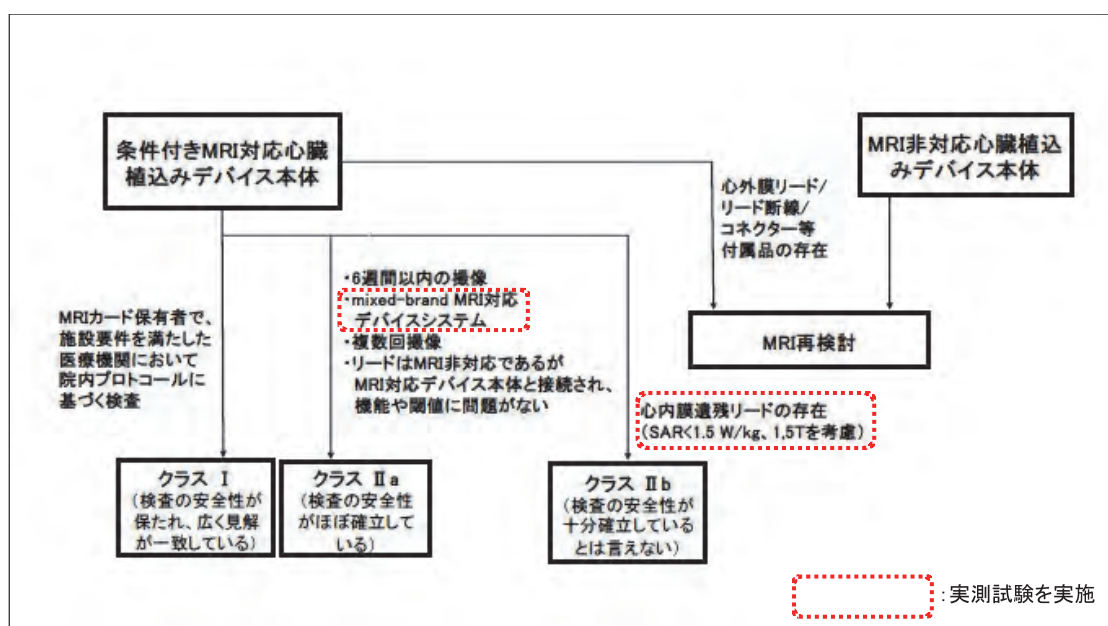


図6 心臓植込みデバイス患者にMRI検査を行う場合のフローチャート

- ・MRI対応リードであるが本体とリードのメーカーが異なる患者 (mixed-brand)
- ・デバイス本体と接続されていない心内膜遺残リードがある患者

b. 現時点ではMRI検査は控えるべきと考えられる状況

- ・コネクタが使用されている患者
- ・心外膜リードを有する患者
- ・リード不全を伴う患者 (ただし、心内膜遺残リードは除く)

に分類し、MRI 検査の安全性・リスクの説明、同意取得は、MRI検査依頼医師 (主治医) とMRI検査のリスクを熟知している不整脈専門医の両者により患者に十分説明を行い、MRI検査を行うことのベネフィットが、リスクを上回ると考えられる場合に限って文書による同意取得を得て検査を行うとしている。

心臓植込みデバイス患者にMRI 検査を行う場合のフローチャートが、MRI検査における安全性の推奨クラス分類と共に示されており、クラスI, IIa, IIbの各推奨クラスにおける、心臓植込みデバイス患者の状況、施設要件について詳細が示されている (図6)。なお、フローチャートにおいて、赤点線で示した「mixed-brand MRI 対応デバイスシステム」、「心内膜遺残リードの存在 (SAR<1.5 W/kg, 1.5Tを考慮)」については、本研究により検討がなされた項目である。

さらに、3学会より公表されたステートメントの改訂に従って、臨床上不可欠と判断して実施したMRI検査事例を登録するレジストリ制度を設け、日本磁気共鳴医学会のHPより登録し、デバイスの種類、撮像プロトコル、患者様情報などに関するデータを蓄積し、臨床上の安全性を検討することとした。

入力項目は、条件付MRI対応でない (オフラベル) 機器、機器の組合せ、使用MRI装置、MRI撮像部位、SARが最大の撮像シーケンス、dB/dtの影響が大きい撮像シーケンス、MRI検査前後のパルスレートとCIEDsの設定、有害事象、患者情報、施設情報の10項目で、これらの情報を報告フォームに入力する。

7. おわりに

今後、国内における、他社製品を組合せて使用した際や遺残リードに関するMR安全性に係るデータが蓄積されることにより、これまでMRI検査が受診できない状況にあった不整脈患者が、科学的根拠を以てMRI検査を受診できるようになり、QOLの向上に役立つことが期待できるとともに、他社製品を組合せて使用した際のMR

安全性に係る市販後安全対策に資することが期待される。

謝辞

本稿で紹介した研究の遂行にあたり、研究協力者として実証試験及び調査研究に参画いただき、多大なるご協力とご指導を賜りました、順天堂大学、東海大学、産業医科大学、日本大学、埼玉医科大学、藤田医科大学、BioView株式会社の研究協力者各位、ならびに国立衛研医療機器部の先生各位に、深く感謝申し上げます。なお本稿の研究結果は、厚生労働行政推進調査事業費補助金 (21KC2007) を得て実施した研究成果の一部である。

引用文献

- 1) 日本医学放射線学会, 日本磁気共鳴医学会, 日本不整脈心電学会共同文書「MRI対応植込み型不整脈デバイス患者のMRI検査の施設基準」2012年8月, 2014年1月8日改訂
- 2) 日本医学放射線学会, 日本磁気共鳴医学会, 日本不整脈心電学会共同文書「MRI対応植込み型不整脈治療デバイス患者のMRI検査実施条件」2014年11月13日
- 3) 日本医学放射線学会, 日本磁気共鳴医学会, 日本不整脈心電学会共同文書「植込みデバイス患者のMRI 検査に関する注意」2016年9月23日
- 4) 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長・医薬安全対策課長「植込み型医療機器等のMR安全性にかかる対応について」薬生機審発 0801 第1号・薬生安発 0801 第4号 令和元年8月1日
- 5) 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課・医薬安全対策課「植込み型医療機器等のMR安全性に関する質疑応答 (Q&A) について」事務連絡 令和元年11月15日
- 6) 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課・医薬安全対策課「植込み型医療機器等のMR安全性に関する質疑応答 (Q&A) (その2) について」事務連絡 令和4年9月20日
- 7) ISO/TS 10974:2018, Assessment of the safety of magnetic resonance imaging for patients with an active implantable medical device
- 8) ASTM F2182:2020, Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating On or Near Passive Implants During Magnetic Resonance Imaging

バイオ医薬品の不純物である宿主細胞由来タンパク質の分析技術の現状と課題

日向昌司

Current status and challenges of analytical methods for host cell proteins (HCPs) present as impurities in biopharmaceuticals

Masashi Hyuga

Host cell proteins (HCPs) are process-related impurities in biopharmaceuticals. The concern for HCPs in biopharmaceuticals is that HCPs not only induce anti-HCP antibodies, but also act as adjuvants to promote the development of anti-drug antibodies. In addition, proteases that digest products and lipases, which digest the components of pharmaceuticals, affect the stability of biopharmaceuticals. Therefore, when developing manufacturing processes, it is necessary to verify the efficiency of HCP removal in the purification process. HCPs should also be monitored for in-process testing and drug substance testing. Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) using anti-HCP polyclonal antibodies (HCP-ELISA) are the gold standard method for quantitative analysis of HCP. In recent years, proteomics using liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) has been explored as an important orthogonal method of HCP analysis that allows the identification and quantification of individual HCPs. This paper outlines the current status and challenges of HCP analytical methods.

Keywords: 宿主細胞由来タンパク質；バイオ医薬品；ELISA；LC/MS/MS

1. はじめに

バイオ医薬品は、微生物や哺乳動物細胞等の宿主細胞に目的物質の遺伝子を導入して強制的に発現させることにより製造されるため、不純物として宿主細胞由来タンパク質（HCP）を考慮する必要がある。HCPは、宿主細胞が産生するタンパク質の混合物で、測定方法によるが、精製前の工程で数百種類以上検出される。通常、ほとんどのHCPは、精製工程で除去されるが、僅かに残留することがある。バイオ医薬品に残留したHCPは、免疫反応を引き起こすだけでなく、抗薬物抗体を誘導するアジュバント様作用を持つ可能性がある。また、酵素活性を持つHCPが、目的物質や製剤の処方成分を分解することで、安定性に影響する場合がある。したがっ

て、バイオ医薬品の製法開発において、各精製工程のHCP除去能力や原薬のロット分析によりHCPが恒常的に除去できていることを検証する必要がある。また、製造において、工程内試験や原薬の純度試験を設定することにより、適切にHCP量を管理する必要がある¹⁾。

標準的なHCP試験法は、酵素免疫測定法（ELISA）が用いられている。また、近年、従来のHCP測定法を補完しうる重要な分析技術として、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC/MS/MS）を用いたプロテオミクスの応用が検討されている。

本稿では、標準的なHCP測定法をはじめ、開発中の代表的なHCP分析技術の現状と課題について概説する。

2. 代表的なHCP分析技術

2.1 HCP-ELISA²⁻⁴⁾

原薬のHCP残留量は、目的物質1 mgあたりナノグラムのオーダー未満となることが目安とされており、大量の目的物質中の複数のHCP種を測定することは容易でない。ELISAは、この測定が可能な分析技術であるが、数百種類の各HCP種に対するELISAを個別に確立する

To whom correspondence should be addressed:
Masashi Hyuga; Division of Biological Chemistry and
Biologicals, National Institute of Health Sciences, 3-25-
26 Tonomachi, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan;
Tel: +81-44-270-6515; Fax: +81-44-270-6517; E-mail:
mhyuga@nihs.go.jp

ことは実務上現実的ではない。そこで、全てのHCP種をまとめて測定するELISA（HCP-ELISA）が、標準的なHCP測定法として採用されており、日本薬局方の参考情報に指針が示されている¹⁾。

1) 測定方法の確立

HCP-ELISAを実施するためには、バイオ医薬品に混在すると考えられる全てのHCP種を抗原として動物に免疫することで、全てのHCP種と反応するポリクローナル抗体を調製する必要がある。例えば、CHO細胞を宿主細胞として分泌タンパク質として目的物質を生産する場合は、目的物質の遺伝子を導入していないCHO細胞の培養上清に含まれるタンパク質を抗原とする。また、この抗原を標準物質とし、得られた抗HCPポリクローナル抗体を捕捉抗体及び検出抗体としてサンドイッチELISAを確立する（図1）。

新たにHCP-ELISAを確立するためには、数ヶ月から年単位の準備期間を要するため、CHO細胞や大腸菌など開発済の測定キットが入手可能である場合は、開発初期の製法開発において、「汎用試験法」として活用されている。ただし、製造に用いる宿主細胞（亜株など）や培養条件（培養液、温度、期間）の違いによって、抗原のプロファイルに差異が生じる可能性があるため、概ね臨床試験に移行する段階までには、製造と同様の条件で

調製したHCPを抗原とする抗HCP抗体を用いたHCP-ELISAを「製品特異的試験法」として確立することが望ましい。

バイオ医薬品の精製工程の開発において、残留HCPを限りなく減らす条件が検討されるため、原薬の段階ではHCP-ELISAの定量下限に到達することもある。定量下限となった場合、通常、高度に精製されていると考えられるが、HCP-ELISAの場合、抗体の性能に依存した測定漏れが生じた結果、残留量を過小評価する可能性に留意する必要がある。

2) HCP-ELISAに用いる抗HCP抗体の評価

HCP-ELISAで測定漏れが発生する原因として、各HCP種の抗原量や免疫原性に差異に加え、免疫に用いる動物の個体差によって、各HCP種に対する抗体の産生に差異が生じる。したがって、HCP-ELISAに用いる抗HCP抗体の性能について、抗原カバー率を評価する必要がある。

抗HCP抗体のカバー率は、二次元電気泳動とウエスタンブロットを用いる手法（2D-WB法）が標準的な評価法として採用されており、日本薬局方の参考情報に指針が示されている¹⁾。2D-WB法は、HCPを二次元電気泳動法で分離した後、ゲルの総タンパク質染色と抗HCP抗体を用いたウエスタンブロット染色で得たスポットパ

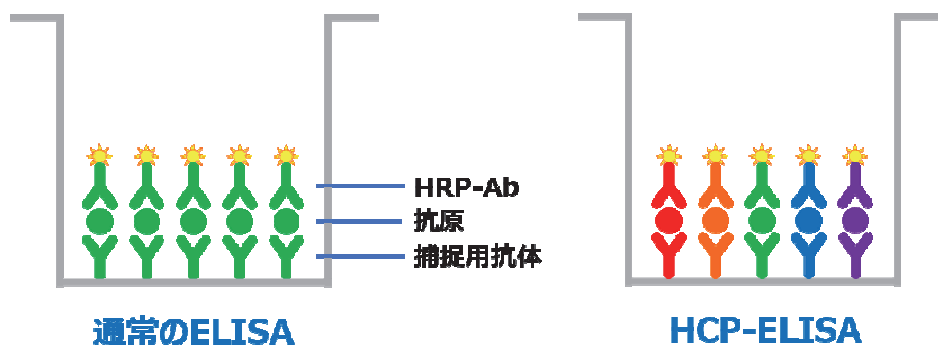


図1 HCP-ELISAの模式図

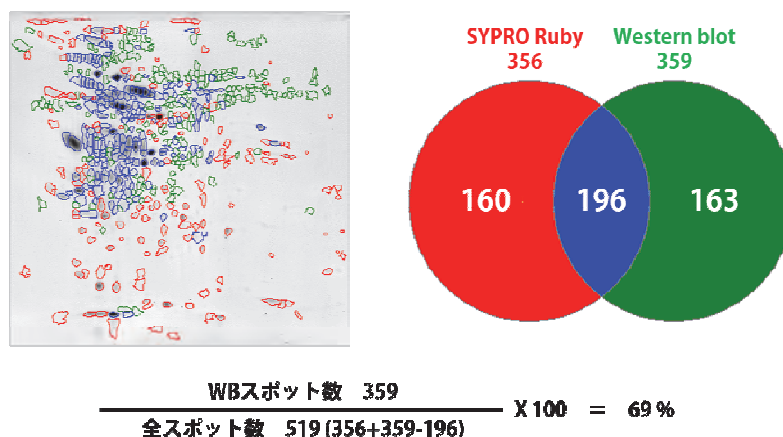


図2 2D-WB法による抗原カバー率の評価

ターンを比較し、総タンパク質染色のスポット数に対するウェスタンブロットで検出されたスポット数の割合を抗原カバー率として算出する（図2）。

カバー率は高いことが望ましいが、下限値は設定されていない。実際、全てのHCPに対する抗体を漏れなく検出することが可能なポリクローナル抗体を作製することは容易でないが、カバーされるHCPの電荷や分子量について、特定の範囲に漏れないことを確認することで、全体の除去状況を推定することが可能な抗体であると判断する場合もある。

2D-WB法の原理的な課題として、HCPが還元剤とSDSで変性されているため、ネイティブなHCPを測定するHCP-ELISAとは抗体の反応性が異なる可能性に留意が必要である。一方、ネイティブなHCPに対する抗体反応性を評価することが可能な手法として、抗HCP抗体を固定化したカラムを用いて抗HCP抗体結合性HCPを回収し、2D法で比較する分析技術も提案されているが、結合力が強い抗体に結合したHCPが回収されない可能性が指摘されている。

現在、抗HCP抗体の新しい評価法として、LC/MS/MSを用いたプロテオーム解析技術の応用が期待されており、2.2の3)において記述する。

3) HCP-ELISAのバリデーション

HCP-ELISAのバリデーションは、HCP標準物質を用いた直線性、定量範囲、真度、精度といった分析法バリデーションに準じて実施する。HCP-ELISAにおいては、これらの項目に加えて、試料の「希釈直線性」の検討が重要である。

通常のELISAでは、試料の希釈率に関わらず定量範囲内の測定値であれば定量値が一定となるが、定量上限を大きく超えた場合、フック効果による測定値の低下が生じることがあるため、試料の希釈直線性を評価する必要がある。一方、HCP-ELISAにおいては、定量範囲内で低い測定値であっても、希釈率によって算出される定量値が一定とならない場合があり、原薬など、精製された試料で生じやすいことが知られている。複数のHCP種を同時に測定するHCP-ELISAに特有の現象で、各HCP種に対する抗体量が十分でないことに起因するものと考えられている。したがって、HCP-ELISAを用いた試験法を設定する場合は、測定対象となる試料について、希釈直線性が得られる希釈倍数の範囲をあらかじめ確認し、適切な希釈倍数と測定値の算出方法を手順書に定めておく必要がある。

4) HCP-ELISAにおける測定値の考え方

残留HCPは、培養工程や精製工程の違いでプロファイルが異なること、HCP-ELISAの抗HCP抗体の性能に依存して測定値は容易に変動しうること、さらに、投与

経路、投与量、投与頻度、対象疾患など、様々な要因がHCPに起因する有害事象の発生に影響すると考えられる。したがって、HCPの限度値を一律に設定することはできず、具体的な限度値は公式に提示されていない。

HCPの限度値については、製造工程や原薬における除去状況の一定性が確認され、医薬品の安定性に影響がないことや臨床において有害事象と関連しないことが裏付けられた場合、それらの試験に用いた製造ロット等のHCPの測定値に基づいて個別に設定する必要がある。

一方、目的物質1mg当たりHCP含量が100ng未満（100ppm、あるいは、100ng/mgと記載される）であることが精製方法の妥当性を裏付ける根拠として説明されることがある⁶⁾。引用を繰り返されるなど、根拠が不明なケースもあるが、Eatonの論文⁷⁾が発端となっているようである。この総説では、「検出感度が1～100ppmである」との記述に留まっており、「限度値として10ppmを目標とすべき」と明記されている。「100ppm」は、公知のように扱われているが、同一の試料であっても、測定方法や測定条件によって測定値は一定ではないことを踏まえると、精製工程を開発する際の目安に過ぎず、HCPの有効性・安全性に対する影響を排除する根拠とはならない。

2.2 LC/MS/MSを用いたHCP分析技術

HCP-ELISAは、全体の除去状況を把握できる有用な測定手法であるが、個々のHCP種の含量は測定できない。また、個々のHCP種に対するレスポンスは低いため、残留したHCP種が少なくなった場合、過小評価されることがある。さらに、すべてのHCP種がカバーできていないため、測定漏れが生じうることも想定される。このような背景から、LC/MS/MSを用いたタンパク質の同定解析技術、定量解析技術を、HCP-ELISAを補完する有用なHCP分析技術として応用することが提案されている。

1) LC/MS/MSを用いたHCP分析技術の特徴

LC/MS/MSを用いたHCP分析技術は、プロテオミクスで培われた解析技術を応用して実施されている。プロテオーム解析技術を用いることで、多種多様のHCPを一回の測定で網羅的に同定することや定量することが可能である。ただし、インタクトの状態での解析ではなく、トリプシンなどの消化酵素を用いて断片化されたペプチドを解析し、そのデータからタンパク質の存在や含量を推定する技術であることを理解しておく必要がある。また、ペプチドの同定には、解析対象となるHCP等の一次構造のデータベースが必要である。

2) 試料調製方法

プロテオーム解析技術は、数千種類のタンパク質の混

合物について、各タンパク質を同定し定量することが可能であり、HCPの分析技術として応用することについて、特段の技術的課題はないものと可能と考えられていた。しかしながら、原薬に残留するHCP量に対し、目的物質は数万から数百万倍量であるため、質量分析におけるイオン化が抑制される現象（イオンサプレッション）が発生することで、測定値を著しく低下させることが明らかになっている。したがって、微量の残留HCPを適切に測定するためには、目的物質に由来するペプチドを減らすことが有効であり、いくつかの試料調製条件が提案されている。

A. 目的物質の排除法

いわゆる免疫沈降法に代表されるように、目的物質に対する抗体を用いることで、目的物質を特異的に排除することが提案されている。また、抗体医薬品であればProtein Aなど、目的物質に対する親和性を有する物質を用いることもできる。

ただし、残留HCPが極めて微量であるため、除去処理操作における非特異的吸着により、HCPが減少することがある。また、弱いながらも目的物質に親和性を有する一部のHCP種は、精製工程で目的物質に乗って残留することからヒッチハイカーHCPと呼ばれており、除去処理操作の際、目的物質とともに排除される可能性に留意する必要がある。これまでに様々な除去処理条件が提案されているが、コンセンサスが得られた条件はなく、現在も研究開発が続いている。

B. 目的物質の消化抑制法

抗体医薬品に限定される方法であるが、IgGが構造的に強固であり、未変性ではプロテアーゼ消化に対して抵抗性である特徴を生かしたインタクト消化法が提案されている。通常、確実に消化させるために、消化前に還元ア

ルキル化を実施するが、インタクト消化法は、消化後に還元アルキル化を実施する。また、通常の消化条件では、IgGが部分的に消化されるため、酵素量や消化時間を削減するなど、最適化が検討されている。

ただし、IgGと同様に、一部のHCP種は消化に対して抵抗性であること確認されており、これらのHCP種はインタクト消化法で検出されにくい。また、インタクト消化法では多くのHCP種は不完全な消化となるため、元のHCP含量を適切に反映しないことや、酵素活性、温度、時間の影響で変動しやすいことが確認されており留意が必要である。

インタクト消化法は、上記のような懸念があるが、目的物質の排除法のような前処理工程がなく、簡便な手法であるため、全体のHCPの除去状況をモニタリングする場合など、目的によっては極めて有用であると考えられる。

3) LC/MS/MSを用いた抗HCP抗体の評価への応用

抗HCP抗体は、動物に免疫して血清から調製するため、一定期間ごとに再調製することが必要となる場合がある。免疫に用いる動物の個体差によって、ロット間でHCP-ELISAのレスポンスに差異が生じることがあり、同等性の評価が必要である。通常、2D-WB法を用いて、スポットの類似性の比較に留まっていた。

2.1の2)において、抗HCP抗体の評価法について記述したが、抗HCP抗体結合性HCPをLC/MS/MSを用いて同定・定量する新しい抗HCP抗体評価技術も開発されつつある。これまでに様々な除去処理条件が提案されているが、コンセンサスが得られた条件はなく、現在も研究開発が続いている。我々がAMED 創薬基盤推進研究事業の研究班で実施している成果の一部を紹介したい。この方法の特長は、実際のHCP-ELISAでの測定条件で

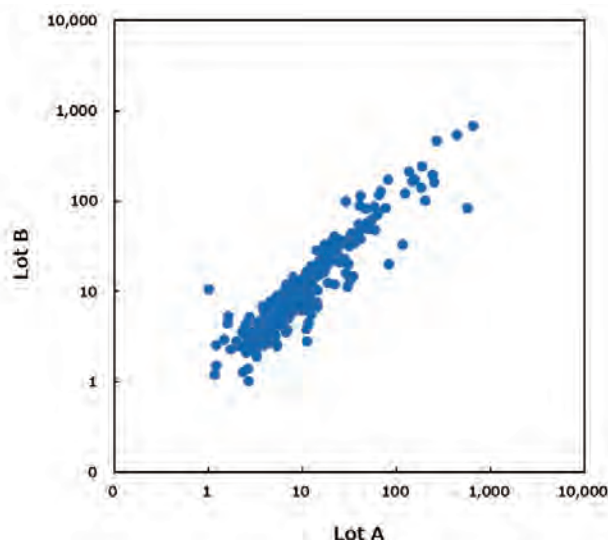


図3 抗HCP抗体のロット間の比較

プレートに結合するHCPを試料とし、LC/MS/MSを用いて同定・定量を行っていることである。その結果、モデルとして用いた二つのロットについて解析された各HCP種の相対定量値の相関を示すことで、個々のHCP種に対する抗体の反応性の同等性が示せることが確認された（図3）。

3. 品質及び有効性・安全性に及ぼすHCP種

これまでに、HCPがバイオ医薬品の品質及び有効性・安全性に及ぼす影響について、免疫原性が高いHCPや、目的物質や製剤の成分を分解しうるHCPに関する知見が蓄積されてきており、リスクの高いHCP（problematic HCP）としてリスト化されている⁷⁾。

免疫原性が高いHCPとしては、Phospholipase B-like 2 (PLBL2)、Clusterinなどが報告されている^{8,9)}。これらのHCPの残留が懸念される場合は、臨床試験において、抗HCP抗体、抗薬物抗体や中和活性の誘導などについてモニタリングし、有害事象の発生に留意すべきである。

目的物質の分解に関わる代表的なHCPとしては、Cathepsin Dなどのプロテアーゼがあり、目的物質を分解して薬効を低下させるだけでなく、凝集体の形成を惹起することで免疫原性を生じさせることが懸念されている¹⁰⁾。また、Lysosomal phospholipase A2などのリパーゼは、製剤に添加されている界面活性剤であるポリソルベートの加水分解で遊離脂肪酸を生じ、凝集体の生成を惹起するため、バイオ医薬品の安定性に影響する¹¹⁾。

Problematic HCPは、製法開発の段階で十分に除去されていることが望ましいことは論を待たない。また、ELISAやLC/MS/MSを用いたHCP分析技術で、Problematic HCPを個別に測定することも可能である。ただし、Problematic HCPでさえ許容される基準値は設定されていないため、測定結果の解釈が課題となっている。免疫原性に関わるHCPについては、知見を積み重ねることで、一定の目安を設定する議論が可能となることを期待したい。一方、リパーゼ類による製剤の安定性に関する課題については、実験による検証が可能な事象であるため、今後具体的な評価結果に基づいた限度値の設定が可能となるものと期待される。

4. おわりに

現在、LC/MS/MSを用いたHCP分析技術は開発途上であり、HCP-ELISAに替わるHCP試験法として実装するためには、更なる検討が必要である。一方、現時点の測定技術レベルであっても、HCP-ELISAを補完する情報を得ることは可能で、今後、技術指針を提示するなど、

活用を推進する必要がある。

謝辞

本特論は、AMED 創薬基盤推進研究事業（課題番号：24ak0101188j0203）のサポートで産学官の共同研究で実施した研究成果の一部が含まれている。また、石井生物薬品部長をはじめ、研究班に参画いただいた多くの先生方との意見交換の成果を踏まえて執筆したもので、深く感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方、参考情報、宿主細胞由来タンパク質試験法〈G3-9-172〉
- 2) 日向昌司、石井明子: Pharm Stage 2022;22(6):13-16.
- 3) 日向昌司: “バイオ医薬品の製剤安定化/高品質化のための不純物の規格設定と評価・管理手法”, サイエンス&テクノロジー, 東京, pp.131-41 (2022)
- 4) 日向昌司: “有効性・安全性確保のためのバイオ医薬品の品質管理戦略 第2版”, (株)じほう, 東京, pp. 102-110 (2020)
- 5) Zhu-Shimoni J, Yu C, Nishihara J, Wong RM, Gunawan F, Lin M, Krawitz D, Liu P, Sandoval W, Vanderlaan M: Biotechnol Bioeng. 2014; 111(12): 2367-79. doi: 10.1002/bit.25327.
- 6) Eaton LC.: J Chromatogr A. 1995; 705(1): 105-14. doi: 10.1016/0021-9673(94)01249-e.
- 7) Jones M, Palackal N, Wang F, Gaza-Bulsecu G, Hurkmans K, Zhao Y, Chitikila C, Clavier S, Liu S, Menesale E, Schonenbach NS, Sharma S, Valax P, Waerner T, Zhang L, Connolly T: Biotechnol Bioeng. 2021; 118(8): 2870-2885. doi: 10.1002/bit.27808.
- 8) Fischer SK, Cheu M, Peng K, Lowe J, Araujo J, Murray E, McClintock D, Matthews J, Siguenza P, Song A: AAPS J. 2017; 19(1): 254-263. doi: 10.1208/s12248-016-9998-7.
- 9) Jawa V, Joubert MK, Zhang Q, Deshpande M, Hapuarachchi S, Hall MP, Flynn GC: AAPS J. 2016; 18 (6): 1439-1452. doi: 10.1208/s12248-016-9948-4.
- 10) Bee JS, Tie L, Johnson D, Dimitrova MN, Jusino KC, Afdahl CD: Biotechnol Prog. 2015; 31(5): 1360-9. doi: 10.1002/btpr.2150.
- 11) Dixit N, Salamat-Miller N, Salinas PA, Taylor KD, Basu SK: J Pharm Sci. 2016; 105(5): 1657-1666. doi: 10.1016/j.xphs.2016.02.029.

コンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーの目擦りを想定した性能劣化と安全性に関する *in vitro* 評価法の開発

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

迫田秀行[#], 坪子侑佑, 岡本吉弘, 山本栄一

Development of *in vitro* test for performance degradation and safety of a contact lens-type wearable sensor device simulating eye rubbing

Hideyuki Sakoda[#], Yusuke Tsuboko, Yoshihiro Okamoto and Eiichi Yamamoto

A variety of contact lens-type wearable sensor devices are currently under development. These devices present an additional risk to traditional contact lenses, including performance degradation due to sensor malfunction and eye damage due to exposure to embedded sensor components. The objective of this study was to develop an *in vitro* test to evaluate the performance degradation and the risk of component exposure due to the physical load associated with eye rubbing.

A contact lens-type wearable sensor product with embedded metal components in the polymer body was employed as the test specimen. The device was activated, and a cyclic compressive load simulating eye rubbing was applied in synchronization with the timing of its periodic measurements. Consequently, the number of cycles before the sensor malfunctioned could be evaluated.

Furthermore, the potential for X-ray computed tomography imaging to detect the exposure of metal components following the physical failure of the sensor was also investigated. The use of a copper filter served to mitigate the impact of metal artifacts introduced by the metal components, yet concurrently resulted in a reduction in contrast. However, the contrast between the polymer body and its surroundings improved when the sensor was imaged while immersed in a potassium iodide solution. Consequently, the outline of the sensor became discernible, thereby enabling the determination of whether the embedded components were exposed.

Keywords: medical device, wearable sensor, fatigue test, X-ray CT imaging, potassium iodide solution

1. 緒言

微細加工技術や情報技術の発展に伴い、ウェアラブルセンサーを用いた生体モニタリングの研究開発が進んでおり、実用化に至った事例も少なくない^{1,2)}。中でも、コンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーは、涙液に極めて低侵襲で接触できること、涙液には血液に由来するタンパク質が含まれていることから、様々な用途への応用が期待されている²⁾。このようなコンタクトレンズ型

ウェアラブルセンサーの実用化に際しては、既存のコンタクトレンズで実施される形状、強度、化学的要求事項、生物学的要求事項などの評価³⁾に加え、センサーの機能異常による性能劣化や、センサー部品の露出による眼球損傷のリスクなど、追加の評価が必要となると考えられる。特に、常時装着するコンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーでは、就寝中も含め無意識に目を擦る可能性があり^{4,5)}、目擦り時には最大22 Nの荷重が加わる可能

[#] To whom correspondence should be addressed:

Hideyuki Sakoda; Division of Medical Devices, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki 210-9501, Japan; Tel: +81-44-270-6544 ext.1722 Fax: +81-44-270-6545; sakoda@nihs.go.jp

性が報告されている⁶⁾。そのため、目擦りによる測定異常、機能の停止、センサーの物理的な破壊、金属製部品の露出に伴う眼球の障害などのリスクが考えられるが、このような追加のリスクをどのように評価すべきか、明確になっていない。

トリガーフィッシュシステムは、トリガーフィッシュセンサー、アンテナ、レコーダーなどから構成される。シリコン樹脂でできたセンサー内部には、Integrated circuit (IC) チップ、アンテナ、ひずみゲージが包埋されており（図1）、ひずみゲージにより計測された眼球の変形から眼圧の変化を24時間にわたって推定する医療機器である⁷⁾。2018年に日本で、2016年に米国で、それぞれ承認を得ている。本製品の臨床試験では、製造上の欠陥が原因であり、使用中に生じた不具合ではないと考えられているものの、センサー部品の露出のため、異物感を感じた事例が報告されている⁷⁾。

本製品は涙液を分析するものではないが、現在、国内で入手可能な唯一のコンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーである。本研究では、これを一例として、目擦り

に起因するコンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーに特有のリスクを評価する試験系を構築した。

2. 材料及び方法

眼球と同等の弾性率を有する直径17 mmのエチレンプロピレンゴム製半球を模擬眼球として用い、アクリル製の水槽内に固定した。経時的に硬化しにくい粘着剤（BBX、セメダイン株式会社）を用いて、試験部位が模擬眼球の頂上になるようにトリガーフィッシュセンサー（株式会社シード、サイズM）を固定した（図2）。試験部位はセンサーの中央部、チップ付近、チップと反対側とした（図1）。水槽内をセンサーの保存液で満たし、使用方法に従いトリガーフィッシュセンサーを起動させ、アンテナ、レコーダーと共に、万能試験機（オートグラフAG-X、または、マイクロオートグラフMST-X、いずれも島津製作所）に設置した（図3）。センサーの正常作動を確認後、ポリエーテルエーテルケトン製の直径10 mmの圧子を用いて、目擦り時の圧縮荷重を計測した文献⁶⁾に基づき、最大荷重6.4 N, 12.8 N, 25.6 N,

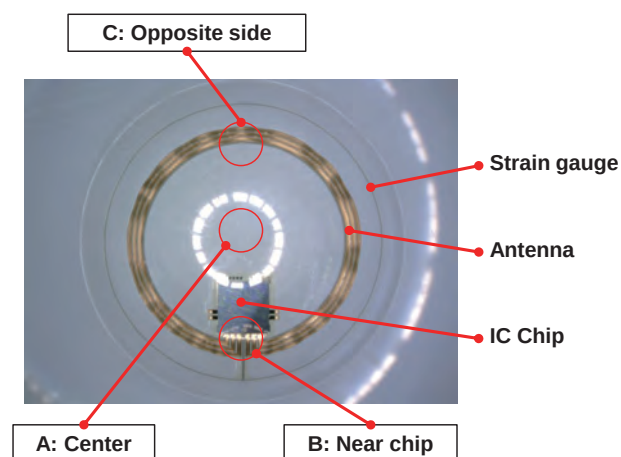


Fig. 1 Internal structure of the Triggerfish sensor and test site. Red circles indicate approximate test sites

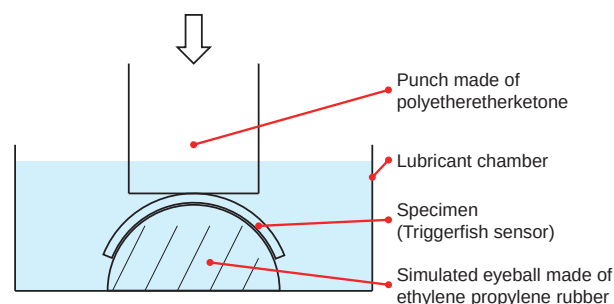


Fig. 2 Schematic diagram of the cyclic compression test

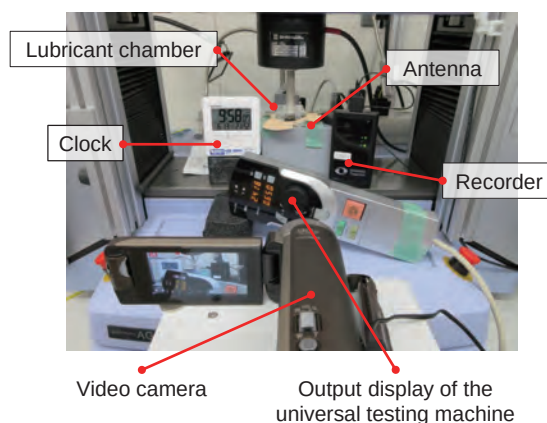


Fig. 3 A view of the compression test

荷重比0.1の繰り返し圧縮荷重を加えた。試験検体数は、最大荷重6.4 Nは2、その他は3とした。なお、試験検体と模擬眼球は、いずれも柔らかく粘弾性を示す材料であり、高い周波数での試験では変形が追従しない可能性があったことから、1サイクルをおよそ20秒とした。

試験検体、レコーダーの状態表示、時刻及び万能試験機の出力データが同時に確認できるように配置し、ビデオで記録した(図3)。トリガーフィッシュセンサーによるデータ取得ができなかった場合をセンサーの機能異常と定義し、一般的な疲労試験を参考に、試験荷重とセンサー機能の異常発生までのサイクル数の関係でセンサーの性能劣化を評価した。また、試験中に得られたトリガーフィッシュシステムの出力データについても評価した。なお、本製品は、5分ごとに行われる計測と同時に異常の有無が判定される。そのため、数回の荷重で異常が発生する高荷重条件の試験では、5分ごとに間欠的に荷重を負荷し、1回の荷重負荷ごとに異常判定がなされるようにした。

トリガーフィッシュシステムは、24時間で自動的に機能が停止し、再使用ができない仕様になっているが、本試験の実施に際しては適応外の使用法により、試験期間を48時間とした。また、万能試験機に保存された2サイクル目の荷重変位曲線から、圧縮荷重による圧子の変位量を求めた。

繰り返し圧縮荷重が負荷された後の検体における、センサー部品の露出の有無を評価することで、センサーの安全性について評価した。チップ付近を対象に最大25.6 Nの荷重を8,640回加え、試験前後のセンサーを光学顕微鏡(VHX-5000またはVHX-8000、いずれも株式会社キーエンス)により観察し、センサーの物理的な破損や金属部品の露出の有無を確認した。また、マイクロフォーカスX線computed tomography (CT) システム(InspeXio SMX-225CT FPD HR、株式会社島津製作所)

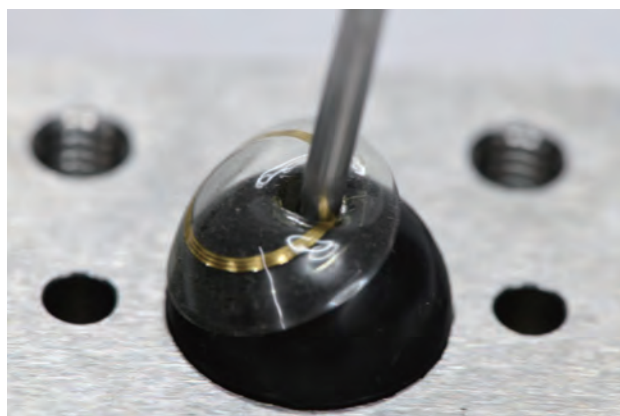


Fig. 4 A sensor intentionally fractured by punching. The punch penetrated the Triggerfish sensor completely

による撮影も行った。X線CT撮影は、タングステンをX線源として用い、管電圧200 kV、管電流70 μ Aの条件で行った。金属アーチファクトを抑制するため、厚さ0.5 mmから4.5 mmの銅製フィルターを用い、至適条件について検討した。また、センサーを構成するシリコン樹脂と空気の間コントラストを改善し、センサーの輪郭を明瞭に撮像するため、X線の透過率が低いヨウ化カリウム(KI)を利用した⁸⁾。予備検討として、濃度12.5 g/Lから800 g/LのKI水溶液を調製し、X線の透過率を確認した。その結果、センサーとのコントラストが良好であった400 g/Lの溶液に試料を浸漬し、X線CT撮影を行った。

未使用のトリガーフィッシュセンサーを、直径2.5 mmの半球状先端を持つステンレス製ポンチで打ち抜き、意図的に破壊を生じさせた。これを画像解析の妥当性を検証するための陽性対照試料とし(図4)、同様にX線CT撮影を行った。

圧子の変位量の試験部位による差について検討した。圧子の変位量は圧縮荷重に依存するため、圧縮荷重を共変量とし、EZRを使用して共分散分析を行った。EZRは、RおよびRコマンドの機能を拡張した統計ソフトウェアであり、自治医科大学附属さいたま医療センターのホームページで無償配布されている⁹⁾。有意水準は5%とした。

3. 結果

センサーに異常が発生するまでのサイクル数を図5に示す。いずれの試験部位でも、一般的な疲労試験の結果

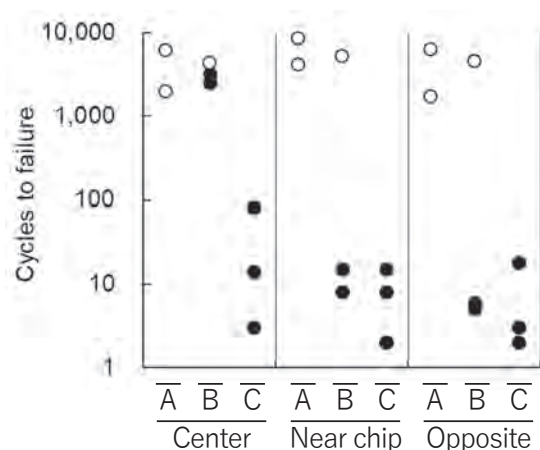


Fig. 5 Results of the cyclic compression tests tested under maximum load of (A) 6.4 N, (B) 12.8 N, and (C) 25.6 N. Closed circles indicate the occurrence of a failure. Open circles indicate specimens that completed the test without failure. The number of specimens was two for a maximum load of 6.4 N, and three for other conditions.

同様に、試験荷重が高くなるにつれ、不具合の発生までのサイクル数が短くなる傾向が見られた。最大荷重 6.4 N で試験した場合は、いずれの試料もセンサーに不具合が発生することなく、試験を完了した。最大荷重 25.6 N で試験した場合は、いずれの試料も 100 サイクルまでにセンサーに異常が発生した。最大荷重 12.8 N で試験した場合は、いずれの試験部位においても、試験中に異常が発生する試料と異常なく試験を完了する試料が混在していたが、異常が発生するまでの期間は、チップ上やチップと反対側に比べ、中央部で長い傾向が見られた。中央部を対象として試験を行った際の変位量は、その他の部位を対象とした場合に比べ小さく、共分散分析の結果、統計学的に有意 ($p < 0.001$) であった (図 6)。

図 7 に、トリガーフィッシュシステムの計測データの一例を示す。最大荷重 12.8 N で試験を行った場合は、センサーに不具合が発生することなく試験を完了した場合であっても、計測データに乱れが生じることがあった。

図 8 に、チップ付近を対象に最大 25.6 N の荷重を 8,640 回加えた圧縮試験前後のトリガーフィッシュセンサーの光学顕微鏡像を示す。チップ、アンテナ、ひずみゲージなどの金属製部品が観察できたが、断線等の検知や、透

明なシリコン樹脂からの露出の有無の確認は困難だった。

図 9 A に、フィルターを用いず空气中で撮像した X 線 CT 像を示す。センサーと空気とのコントラストは良好だが、金属部品の周囲で金属アーチファクトが発生し、センサーの輪郭が確認できない。図 9 B に、厚さ 2 mm の銅製フィルターを用い空气中で撮像した X 線

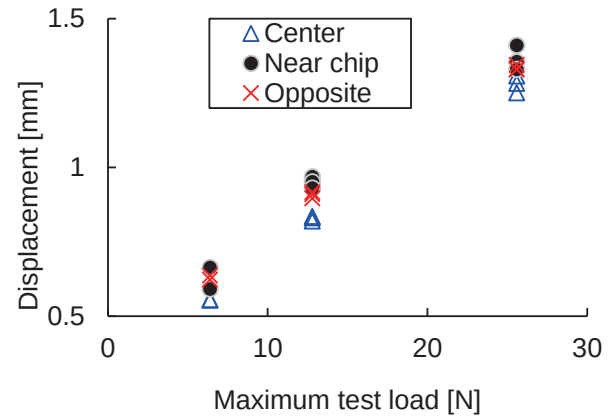


Fig. 6 Comparison of displacements during the test

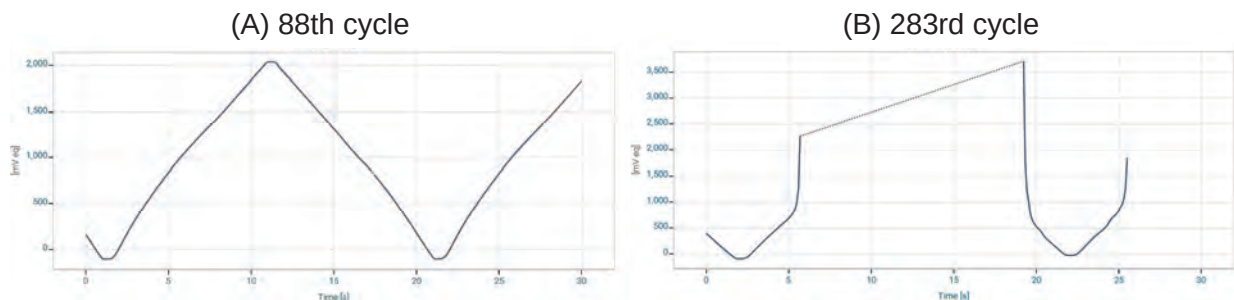


Fig. 7 Triggerfish system measurements when tested at 'Near chip' with the load of 12.8 N. (A) 88th cycle, (B) 283rd cycle.

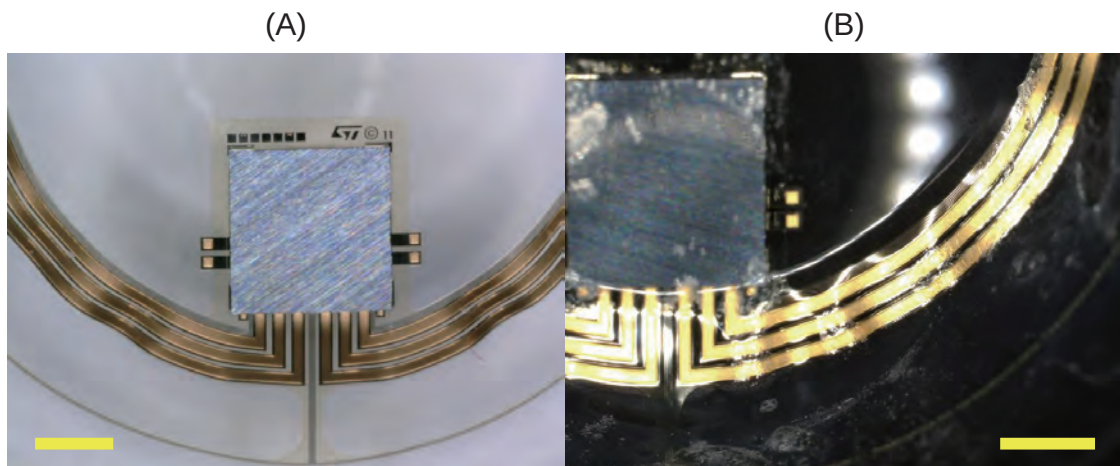


Fig. 8 Optical microscope images of the Triggerfish sensor before and after compression tests with a load of 25.6 N for 8,640 cycles. (A) Before tests, (B) after tests, adhered to the simulated eyeball. Bars indicate 1 mm.

CT像を示す。金属アーチファクトは低減されているが、センサーと空気とのコントラストも低下しており、輪郭の確認が困難になっている。図9Cに、未使用のトリガーフィッシュセンサーを400 g/LのKI溶液に浸漬し、厚さ4.5 mmの銅製フィルターを用いて撮像したX線CT像を示す。金属アーチファクトが抑制され、チップ、アンテナなどの金属製部品が観察された。また、センサーを構成する樹脂とKI溶液とのコントラストが明確で、センサーの輪郭がはっきり確認できた。そのため、金属製部品がセンサーの内部に包埋されていることが確認された。ただし、今回の撮像条件では、ひずみゲージは極めて細いため、X線CTで観察できなかった。図9Dに、25.6 Nの圧縮荷重を8,640回加えた試料のX線CT像を示す。図9Cと同様に、金属製部品がコンタクトレンズの内に包埋されていることが確認された。図9Eに、意図的に物理的な破壊を生じさせた試料のX線CT像を示す。センサーの破断が認められ、破断部では金属製部品とKI溶液が直接接しており、金属製部品の露出が確認された。

4. 考察

本研究では、目擦りを想定したコンタクトレンズ型

ウェアラブルセンサーの物理的な要因による性能劣化と安全性に関するリスクを評価する*in vitro*試験系を開発した。

ウェアラブルセンサーは、定期的にデータを収集、処理、送信する電子機器であり¹⁾、コンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーは、金属材料を含むセンサー部品が樹脂材料に包埋された構造になっている²⁾。今回使用したトリガーフィッシュセンサーは、このような特徴を有した、コンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーを代表する製品と言える。そのため本研究では、データを収集する性能の劣化と、金属製部品露出に伴う安全性について検討した。その結果、センサーの計測のタイミングに同期して荷重を負荷し、荷重の大きさとセンサーの機能異常が発生するまでのサイクル数との関連性を明らかにすることで、センサーの機能異常を評価できる可能性が示された。また、ヨウ化カリウム溶液を用いたX線CT撮影により、センサーの金属部品の露出を評価できると考えられた。ただし、本評価法を他の製品に応用する場合は、評価対象の特徴に応じた改良が必要と考えられる。

目擦りによるリスクを動物試験や臨床試験で評価することは、技術的に困難であるだけでなく、倫理上も問

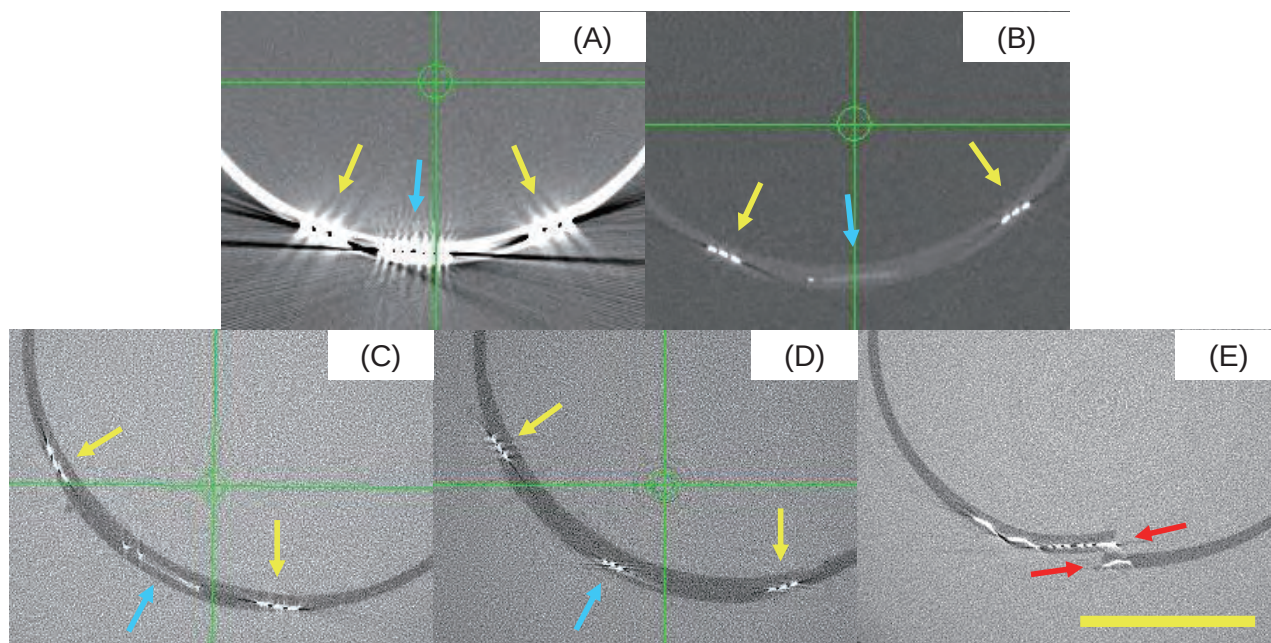


Fig. 9 X-ray CT images of the Triggerfish sensor. (A) Before tests, imaged without filter in air, (B) before tests, imaged with the 2 mm thick copper filter in air, (C) Before tests, imaged with the 4.5 mm copper filter in potassium iodide solution, (D) after cyclic compression test with a load of 25.6 N for 8,640 cycles, imaged with the 4.5 mm copper filter in potassium iodide solution, and (E) after intentional fracture by punching, imaged with the 4.5 mm copper filter in potassium iodide solution. Yellow, blue, and red arrows indicate antenna, chip, and exposed metallic components, respectively. Bar indicates 5 mm.

題があることから、本研究のように *in vitro* 試験による評価が適当であると考えられる。 *In vitro* 試験の設計にあったっては、臨床を再現する条件とする必要があるが、一方で、評価目的に影響しない要素は極力排除し、力学条件などの試験条件と試験結果の関係が明確になるよう、可能な限り単純化することが望ましい。目擦り時には、コンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーに鉛直に加わる圧縮荷重だけでなく、表面に平行の動きと、それによるせん断力が加わる。しかし、眼球や眼瞼とコンタクトレンズの間の摩擦係数は極めて低い¹⁰⁾ことから、コンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーに加わるせん断力やそれによる影響は、鉛直方向の圧縮荷重に比べ小さいと考えられる。そのため、本研究では、圧縮荷重のみを再現し、また、眼瞼の要素も省いた。試験荷重は、目擦りの際の荷重を計測した報告⁶⁾を参考にした。ただし、本報告は円錐角膜患者57名を対象としたものであることや、目擦りを模した動きを天秤に対して行うことで、目擦り時の力を測定したものであることなどに注意が必要である。

試験荷重が加わった際の変位量は、試験部位により異なった。シリコン樹脂より弾性率が高い金属製部品があることで、センサーの剛性に不均一が生じ、外力に対する変位量に違いが生じたものと考えられる。その結果、試験部位によりセンサーに異常が発生するまでのサイクル数にも差があり、荷重に対する変形量が大きくなるに従い、より早期に異常が発生する傾向があった。一般的に、大きなひずみが発生する方が、より破壊を生じやすいためと考えられる。このように、圧縮荷重を加える場所も試験結果に影響するため、評価対象の特徴に応じて、試験部位を検討する必要がある。

本研究では、使用した製品の仕様のため、試験期間を最長で48時間とした。新規の医療機器の評価を行う場合は、当該製品の使用目的や、想定される使用方法に応じて、試験期間を決定する必要がある。ただし、目擦りは、その荷重の大きさだけでなく、頻度にも大きな個体差がある^{4,5)}という点にも考慮した評価を実施し、その結果に基づき、場合によっては、頻回の目擦りの習慣がある患者による使用を制限することも考えられる。

樹脂と金属から構成された試料では、樹脂と金属との間のX線の吸収率の差に比べ、樹脂と空気との差が極めて小さいことから、空気中での撮像では、金属アーチファクトを抑制しつつその輪郭を明確に描画することが困難であった。そこで、銅製フィルターを用いて金属アーチファクトを抑制すると共に、適切に調製したKI溶液に試料を浸漬した状態で撮像することで、樹脂の輪郭と金属製部品の両方を明確に描出することが可能になった。ヨウ素化合物は造影剤として利用されている

が、本研究の結果、空気とのコントラストが低い場合に、撮像の背景としても利用できることが示された。本法は、コンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーだけでなく、その一部に金属を含む様々な医療機器の評価に、広く応用可能と考えられる。

本研究の結果、最大25.6 Nの荷重を8,640回加えた場合でも、センサーの破壊や、金属製部品の露出は認められなかった。また、本製品のように、センサーの破壊が生じる前にセンサーの異常が生じるのであれば、それを検出しアラームを出すことで、センサーの破壊や金属製部品の露出による眼障害を未然に防ぐことができる可能性がある。

5. 結論

目擦りに起因するコンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーに特有のセンサーの機能異常による性能劣化や、眼球損傷の可能性があるセンサー部品の露出を評価する試験系を構築した。荷重とセンサーの機能異常が発生するまでのサイクル数との関連性を明らかにすることで、センサーの機能異常を評価できる。また、ヨウ化カリウム溶液を用いたX線CT撮影を行うことにより、センサーの金属部品の露出を評価できる。

文献

- 1) Tao, Q., Liu, S., Zhang, J., Jiang, J., Jin, Z., Huang, Y., Liu, X., Lin, S., Zeng, X., Li, X., Tao, G., Chen, H.: Clinical applications of smart wearable sensors. *iScience* 2023; 26: 107485.
- 2) Tseng, R. C., Chen, C. C., Hsu, S. M., Chuang, H. S.: Contact-lens biosensors. *Sensors* 2018; 18: 2651
- 3) コンタクトレンズ承認基準の改正について（その2）。厚生労働省医薬・生活衛生局長通知 薬生発0411第8号（平成31年4月11日）
- 4) Najmi, H., Mobarki, Y., Mania, K., Altowairqi, B., Basehi, M., Mahfouz, M. S., Elmahdy, M.: The correlation between keratoconus and eye rubbing: a review. *Int J Ophthalmol.* 2019; 12: 1775-1781.
- 5) Masterton, S., Ahearne, M.: Mechanobiology of the corneal epithelium. *Experimental eye research* 2018; 177: 122-129.
- 6) Hafezi, F., Hafezi, N. L., Pajic, B., Gilardoni, F., Randleman, J. B., Gomes, J. A. P., Kollros, L., Hillen, M., Torres-Netto, E.A.: Assessment of the mechanical forces applied during eye rubbing. *BMC Ophthalmology* 2020; 20: 301.
- 7) Dunbar, G. E., Shen, B. Y., Aref, A.A.: The Sensimed Triggerfish contact lens sensor:

- efficacy, safety, and patient perspectives. *Clinical Ophthalmology* 2017; 11: 875-882.
- 8) Nakashima, Y.: The use of X-ray CT to measure diffusion coefficients of heavy ions in water-saturated porous media. *Engineering Geology* 2000; 56: 11-17.
- 9) Kanda, Y.: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-8.
- 10) Mabuchi, K., Iwashita, H., Sakdai, R., Ujihara, M., Hori, Y.: Development of a pendulum machine for measuring contact lens friction. *Biosurface and Biotribology* 2021; 7: 154-161.

国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物等相談センターについて (第2報)

西沢元仁, 窪崎敦隆

FADCC in NIHS for prior consultation system of application of food additives (Part II)

Motohito Nishizawa, Atsutaka Kubosaki

Food Additive Designation Consultation Center (FADCC), which started in 2014 near NIHS (former main campus at Yoga, Tokyo, Japan), provides unique activities to promote the consumers life fruitful with healthy products through the expert advice for the completion of the application for new designations or modifications of the regulation on the food additives based on the Food Sanitation Act in Japan. Although the support through the FADCC has been worked well, since reflection of the legal circumstances in the international and multi-national regulations, and the advances of scientific research in the fields, FADCC introduced a new system for the applicants. The stage-gate system with check-sheets which utilized by the applicant to recognize real state of preparedness to complete the application offers scientific clarity on the visibility and foreseeability to proceed the application process. FADCC also published its own guidance materials which could be used by applicants to prepare the appropriate documentation. With such updates new FADCC (FADCC 2.0) are working to ensure further fairness and transparency of the regulation on the food additives.

Keywords: FADCC, food additive, stage-gate system, guidance, check-sheet

1. はじめに

我が国の食品衛生法においては、その早期から食品の本来成分以外の化学物質の食品への使用に注目し、人の健康に悪影響を生じない範囲に限り、人々の豊かな食生活を確保しようとするものに限って認めることとしてきた。さらに平成7年には、天然由来の資材についても、その安全性への関心の高まりを踏まえた国際的な潮流を受け、いわゆる化学的合成品たる食品添加物以外にも規制を加えるべく、我が国の食品衛生法の文言及び運用を見直し、広く国民の健康保護に向けた取組みの実施を可能とするに至った。このような枠組みの改正は、国民の健康保護増進に向けた取組みの基盤とすべきものを提示すると共に、多数の未整理な課題を生み出すことともなった。食品添加物指定等相談センター (FADCC) はその開設以来、様々な人々が抱える新しい食品衛生法の枠組みにどう適合させるかという課題解決の支援に当たってきた。本稿では、先に設置並びにその後の主要な活動を報告した第一報¹⁾に続き、その後の活動を「FADCC2.0」として報告するものである。

2. 我が国の指定等手続き

国民の健康保護と福祉の増進は、政府にとっての重要課題であり、これを実現するために不断の取組みが為されてきた。健康に対するリスクについて、可能な限り予見に努め、合理的な手段において、これを排除することは衛生行政の根幹として実施されてきたが、消費者保護について一括して取組む仕組みの創設は世界的な流れであり、我が国においても、国民生活センター開設を皮切りに、消費者保護を主務とする機関が設置されるに至った。衛生行政の一環としての食品衛生行政も、単なる取締まりにより反射的に消費者が便益を享受するのではなく、消費者自身も当事者の一人として、積極的に安全確保に寄与するという、より前向きな取組みが見られるようになった。食品分野でも、それまでばらばらであった食品表示について取組みが為されたことを契機に、総合的な食品安全に向けた取組みが推進されることとなった。食品添加物や残留農薬に係るリスクの評価は、2003年以降、従前の様にとり締り省庁が行うのではなく、内閣府の食品安全委員会 (食安委) がリスク評価を行い、それに基づいて、厚生労働省 (厚労省) や農林水産省等がリスク管理を行う形で、対応が図られることとなった。

食品添加物に関連しては、先の報告を行った2015年以降、食品衛生法の一部が改正されたことに加え、2024年4月1日に厚労省が所管していた食品衛生行政のうち、食品衛生基準行政が消費者庁へ移管されることによる変更が行われた（図1）。

我が国において、食品添加物は食品衛生法第12条の規定に基づき、人の健康を損なう恐れのない場合として、内閣総理大臣が食品衛生基準審議会の意見を聞いて定めるものを除き、その製造・販売等が禁止されている。また、同法第13条第1項により、内閣総理大臣は基準または規格を定めることができ、基準または規格が定められた食品添加物については、同条第2項の規定に基づき、その基準または規格に適合しないものの製造・販売等を行ってはならないこととされている。このため、新たな食品添加物の使用や、既に使用が認められている食品添加物の規格基準の変更を希望する者（指定等要請者）は、内閣総理大臣宛てに要請する必要がある。具体的には、指定等要請者から要請を受けた消費者庁では、リスク評価機関である食安委に対して食品健康影響評価を依頼し、食安委では毒性試験成績等に基づき、許容一日摂取量（Acceptable Daily Intake, ADI）の設定等が行われる。この食品健康影響評価の結果を踏まえ、食品添加物のリスク管理機関である消費者庁では、食品衛生基準審議会において食品添加物の指定の可否や規格基準の設定に関して審議・検討を行い、WTO通報、パブリックコメント等の手続きを経て、食品添加物の指定等が行われるという流れとなっている。

3. FADCCの業務内容

指定等要請者に資格は規定されていないことから、食

品添加物の製造・販売業者に加え、一般の消費者であっても、要請を行うことは可能とされている。また、既に指定されている食品添加物の成分規格や使用基準改正についても、ほぼ同様であり、門戸は広く国民に対して開かれている。しかし、指定対象となるものが何か、どのような基原・原料に由来し、製造工程や精製工程で有害物質が混入することは無いか、食品添加物としての品質は安定であるのか、食品に使用した際に期待される効果は何か等、様々な懸念に対して科学的な根拠をもって示すことが、指定等要請者には求められる。これは、国民に対し、その健康を守るとともに豊かで安全な生活を送ることができるよう、危害の排除を行いつつ、自由経済の原則に従って、人々が新たな可能性への挑戦を行うことが可能な合理的な規制を実施することが求められていることに他ならない。従って、指定等の際には、物の特定と共に、その安全性・有効性が立証されていなければならない。指定等要請者が提出すべき要請書類の整備には相応の知識と労力の投入が必要であり、途中で要請を断念することも珍しくない状況である。このような背景を踏まえ、様々な課題を解決すべくFADCCが設けられた¹⁾。FADCCでの相談業務に当たっては、食安委が公表している評価指針（「添加物に関する食品健康影響評価指針」、「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」、「添加物（酵素）に関する食品健康影響評価指針」、及び「香料に関する食品健康影響評価指針」）、厚労省の「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針（指針）」及び「食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引（手引）」を規範として、指定等要請者へ示し、自助努力を促す形で相談に応じてきた。しかしながら、それら通知の改廃や、関連する諸科

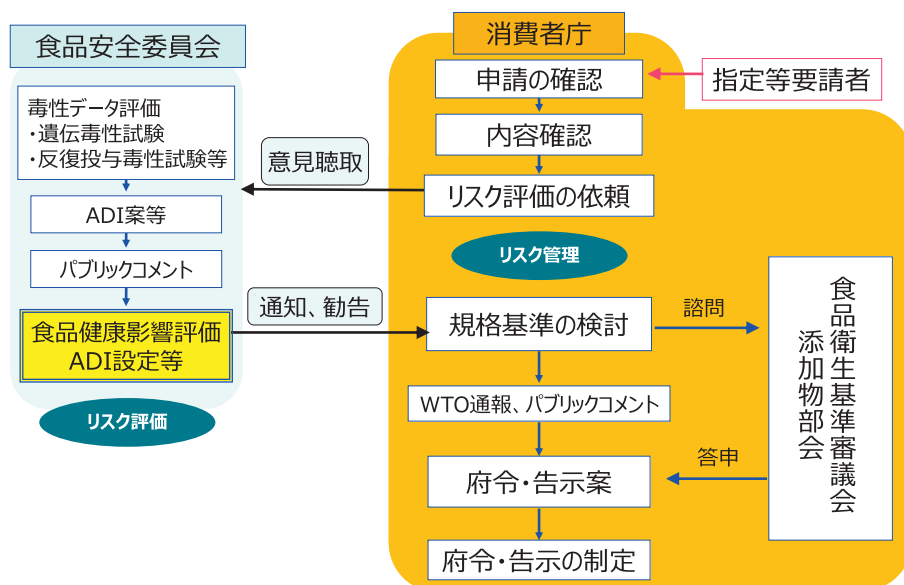


図1 食品添加物の指定、規格基準改正の流れ

学の進展等もあり、FADCCではそれら新たな枠組みへの対処を迫られるようになってきた。

4. FADCC2.0での取組み

FADCC2.0では、欧州食品安全機関（European Food Safety Authority, EFSA）の審査業務体系等²⁾を参考に、指定等要請者と情報の共有を進め、より協働する仕組みの構築を目指すこととした。FADCCでの相談業務とリスク管理及びリスク評価機関との関係を明確にするために、FADCC2.0におけるFADCCでの相談とその後の流れを公表している（図2）。

この中で、リスク管理機関が適切な成分規格を設定することを目的として、試料を用いた試験を実施するために当該食品添加物の試料提供を依頼する可能性を明確にした。また、これまでのFADCCの相談業務に先立って指定等要請者に「事前調査」をしてもらうこととしたが、FADCC2.0を特徴づけるものの一つは、このステージゲート方式の導入である。これは、FADCCにおける相

談申込に始まり、消費者庁への要請書類提出に至る過程を、幾つかのステージに分け、そのステージ終了を確認するゲートを設け、相互に課題克服とその確認が共有されるようにした。

1) ステージゲート方式の採用

食品添加物の指定等の要請に対する相談の流れの概略を図3に示す。このステージゲート方式が機能するために、大きな役割を果たすことが期待されているものが、各ステージで用いるチェックシートと呼ばれる自己点検票である。これらのチェックシートについては、FADCCのホームページからダウンロード可能である³⁾。

ステージ0

FADCCへの相談を申し込む段階であり、相談申込書に相談内容を記載してメールに添付して提出する。相談申込書の記載内容を基に、FADCCの相談業務である食品添加物の新規指定・使用基準改正等を要する案件と判

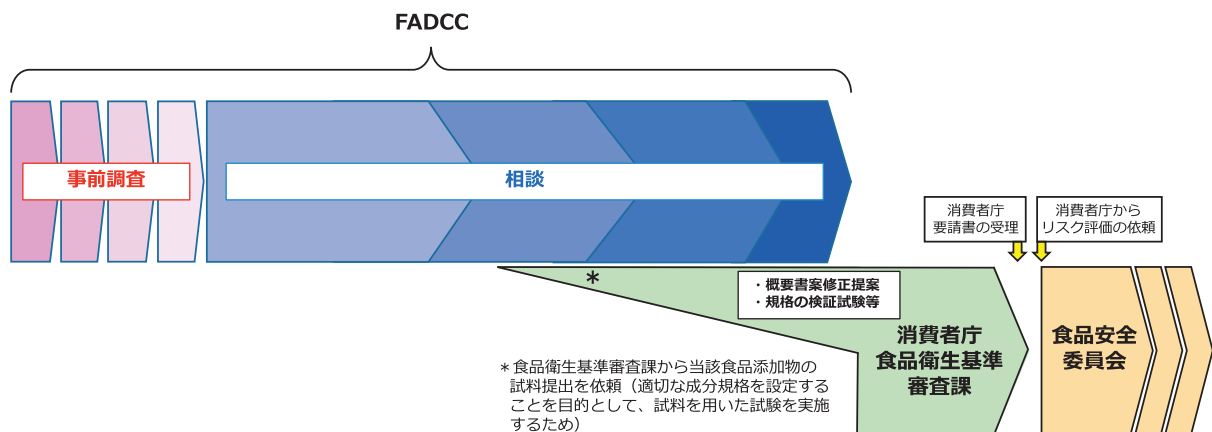


図2 FADCCでの相談とその後の流れ（概略）

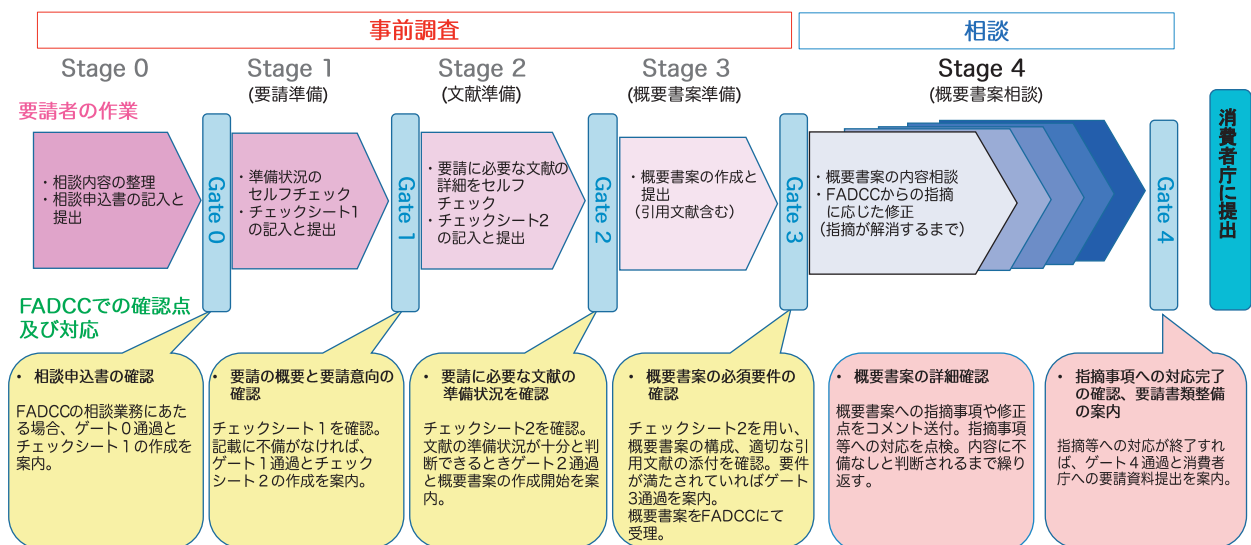


図3 食品添加物の指定等の要請に対する相談の流れの概略

断された場合には、次の段階へ進む。チェックシートにあたる相談申込書において、相談者が悩んでいる案件が、食品添加物に関連するものであるかを、最寄りの保健所や検疫所等の行政機関の助言を得て、確認するように促している。

ステージ1

指定等要請者が整備すべき要請書類を構築するために、チェックシート1を用いて手持ちの資料の準備状況等を自主点検する段階である。指定等要請者の点検結果を示すチェックシート1の提出に対し、FADCCから不足していると思われる項目や、解明すべき事項について助言を行い、それに対する指定等要請者の取組みにより、チェックシート1の各項目への記入を完成させ、次のステージに進んでもらう。チェックシート1には、食品添加物の新規指定、又は規格基準の改正に向けて、指定等要請者が事案を認識し、かつ基本的な材料（もの、安全性、有効性等の情報）を持っているかを確認するように促している。

ステージ2

必要な資料の内容を指定等要請者自ら点検するために、チェックシート2が用意されている。食安委の評価指針が、食品添加物全般を対象としたもののほかに、香料、酵素、若しくは栄養成分に応じた個別の評価指針を設けていることを踏まえ、チェックシート2についても、それぞれの評価指針に対応したものを用意している。指定等要請者が、チェックシート2に示された項目に対応した資料を概要書案の作成を開始できる程度に確保していることが明らかになると、次のステージへ進んで頂く。

ステージ3

既に提出したチェックシート2及び対応する評価指針に沿って、指定等要請者は、概要書案を整備してFADCCに提示する。この概要書案とチェックシート2に記載された引用文献等とを突合させて概要書案に適切に記載されている、とFADCCが判断したならば、事前調査段階であるステージ3を終了し、概要書の完成を目指すステージ4へ進んで頂く。

ステージ4

概要書案の整備にむけ、指定等要請者による概要書案とそれに対するFADCCによる助言とが行われ、行政所管庁である消費者庁、リスク評価機関である食安委での審議に耐える資料の整備が進められる。このステージ4がFADCCにおける相談作業の中核をなすものと言え

る。なお、チェックシート2の提出までは、引用文献その物の提示は為されていないので、もしも、この段階で指定等要請者の理解と、評価指針等の要求するところが大きく異なっていることが判明すると、ステージ2へと一旦戻っていただくことになる場合がある。

2) 手引注解の整備

FADCCが行いいうことは、突き詰めると食品添加物指定等の要請書類の中核となる概要書案の整備に対し、指定等要請者に助言する事である。当初のFADCC対応では、食安委や厚労省の通知である評価指針、指針、及び手引等を示し、既存の食安委の評価書を参照して、指定等要請者の自助努力を促すことに終始していた。しかし、指定等要請者がこのような要請書類作成作業に熟達しているとは限らず、要請しようとする案件にも、様々なものがある。そこで、指針等の改正、並びに、これまでの厚労省における薬事・食品衛生審議会及び食安委での審議の動向を踏まえ、評価指針、指針及び手引の文言では細目にわたって示されていないものについて、FADCCとしての理解を簡明に記載して指定等要請者の理解を促すべく、「手引注解」と称する手引の解説資料集の整備を進め、利用者の利便性を考慮し、成果物はスライド形式のファイルで作成した。

食品添加物全般の新規指定申請の場合を考慮したものから整備を始め、2024年5月末までに「全体的な注意」、「添加物の概要」、「有効性」、「安全性」、及び「一日摂取量」に関してスライド347枚分の「手引注解」を作成した。また、「情報検索の方法」、「食品健康影響評価の考え方」、及び「安全性試験を新たに実施する場合の注意事項」について作成した「手引注解」の別添が151枚あり、これらは既にFADCCのホームページを通じて公開している⁴⁾。

5. 今後の方向性と課題

食品添加物の新規指定等を希望する者に対し、その申請の適正を図るために必要な科学的助言を提供するというユニークな業務を提供するFADCCだが、各国の食経験や法制枠組みの違い等により、これからも新規指定や規格・基準改正を我が国に対して求めてくる案件は、絶えないことと思われる。

FADCC2.0において、ステージゲート方式の採用と手引注解の公表という形で、FADCCの相談業務を可能な限り公開し、指定等要請者の自助努力支援を図ることで、国民の健康と福祉の増進という食品衛生法の目的達成を図るという取組みを開始したが、今後とも、このような取組みを進めていく考えである。指定等要請者にとって、透明性が高く、合理的な業務となるように、可

能な限り情報の公開と、効率的な事業の実施に向けて取り組む考えである。

謝辞

本稿の作成においてご協力いただいたFADCCの相談員である佐藤恭子氏、小島肇氏、田端節子氏、根本了氏、林新茂氏、及び丸山若重氏、並びに事務局員である田副美由紀氏、友澤綾子氏、西川真寿美氏に深く感謝いたします。本稿の内容は、厚生労働科学研究費補助金（22KA1008）の支援を得て実施した研究成果の一部である。

引用文献

- 1) Akiyama H, Sato K: *Kokuritsu Iyakuhiin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku* 2015;133:8-12.
- 2) 椎名綾乃, 窪崎敦隆: *食品衛生研究*, 2023;73:33-41.
- 3) https://www.nihs.go.jp/dfa/FADCC/dfa_fadccsite/002_stage_gate.html
- 4) https://www.nihs.go.jp/dfa/FADCC/dfa_fadccsite/006_fadcc_guideline.html
(最終アクセス: 2024年6月4日)

「食品安全情報（化学物質）」のトピックスについて — 令和5年度（2023）—

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

Topics from “Food safety information (Chemical)” in 2023

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

In today's globalized food distribution system, it is necessary that risk managers promptly identify and address food-related issues not only in Japan but also overseas in order to ensure food safety and protect consumer 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 2023 (e.g. aspartame, titanium dioxide, glyphosate, per- and polyfluoroalkyl substances, bisphenol A, cannabidiol, inorganic arsenic, chlorpyrifos).

Keywords: Food safety information, chemical

1. はじめに

食品の流通がグローバル化した現代において、食品の安全性を確保し国民の健康を保護するためには、食品の問題について国内だけでなく世界的な動向を迅速に把握し対処する必要がある。そのため安全情報部では、海外における食品安全に関する動向把握の一環として、国際機関や諸外国の公的機関から発信される最新情報をまとめた「食品安全情報」を微生物分野と化学物質分野に分けて隔週で発行し、関連の行政機関と一般向けに提供している¹⁾。本稿では、海外における食品安全に関する問題の周知と継続的な記録を目的に、令和5年度に発行した「食品安全情報（化学物質）」から、特に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. アスパルテームの国際的な評価

2023年7月14日、国際がん研究機関（IARC）と国連

食糧農業機関（FAO）／世界保健機関（WHO）合同食品添加物専門委員会（JECFA）が、合成甘味料のアスパルテームに関する各々の評価の要約を同時に発表した²⁻⁵⁾。アスパルテームは1980年代から世界的に使用されている汎用性の高い甘味料であるため、その国際的な評価は大きな注目を浴びた。IARCは、ヒトにおける肝細胞がんの「限定的な（limited）根拠」をもとに、アスパルテームを「ヒトに対して発がん性がある可能性がある（グループ2B）」と分類した。一方、JECFAの結論は、第25回会合（1981年）で設定した許容一日摂取量（ADI）0～40 mg/kg体重/日を変更する理由はなく、現在においてアスパルテームの摂取がヒトに有害影響を及ぼすという説得力のある根拠もないというものであった。

今回のアスパルテームに関する両評価の同時発表で強調されたのが、IARCの評価はヒトにおける発がん性に関する科学的根拠の強さを評価した「ハザード同定」であるのに対し、JECFAは食品として摂取した場合の影響を評価した「リスク評価」であるという、両者の評価を理解する上で最も重要な相違点であった。そのため、IARCとJECFAの発表後に相次いで発表された各国の食品安全担当機関の見解も、食品として摂取した場合のリスクについて評価したJECFAの結論を重視する内容で

[#] To whom correspondence should be addressed:

Miou Toda; Division of Food Safety Information, National Institute of Health Sciences, 3-25-26, Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa, 210-9501, Japan; Tel: +80-44-270-6600 ext.2500; Fax: +81-44-270-6589; E-mail: miou@nihs.go.jp

あった。

3. JECFAによる二酸化チタン評価

二酸化チタン（TiO₂）は、食品、医薬品、化粧品などに白色色素の添加物として広く使用されている。2023年11月24日、JECFAが第97回会合においてTiO₂（INS 171^{注1}）を評価し、前回の評価と同様にADIを「特定しない（not specified）」との結論を出した⁶⁾。この評価が実施された背景として、2022年8月8日に施行されたEUによる食品添加物（E 171）としての使用認可の取り消しと、その根拠となった2021年の欧州食品安全機関（EFSA）の評価が関連している^{7,8)}。そのEFSAの結論は、TiO₂について遺伝毒性（DNA及び染色体の損傷）の懸念を排除できず食品添加物として安全とは考えられないというものであった。しかし、食品添加物としてのTiO₂の使用について安全上の懸念を示したのはEFSAのみであり、EFSAの評価結果の発表後に他国の関連機関からは相次いで懸念を示す根拠はないとの見解が発表され、JECFAによる国際的な評価の行方が注目されていた。

今回の評価でJECFAは、食品添加物であるTiO₂（INS 171）は消化管からの吸収が悪く、ヒトにおける経口バイオアベイラビリティは非常に低い、また遺伝毒性については根拠が不十分であると結論した。その主な理由として、遺伝毒性試験に用いられているOECDガイドラインは一般的な化学物質の試験用に開発され妥当性が確認されたものであり、TiO₂のような難溶性の粒子状物質に用いるには試験法を適応させなければならないことを強調している。そのためJECFAは、遺伝毒性に関する入手可能なデータには限界があり、またいくつかの不明確な所見もあるとして、入手可能なデータはINS 171の遺伝毒性について説得力のある根拠を提供しないと結論した。

TiO₂は粒度分布が広いため、その評価に関する議論では毒性試験に用いられる試験物質の粒子サイズの違いがよく指摘される。例えば、EFSAの評価では食品グレードよりも小さいサイズの粒子を用いた毒性試験の結果も考慮された。この点についてJECFAは、INS 171に該当するTiO₂試験物質を特定したうえで、多数の毒性試験でINS 171に相当しない粒度分布や物理化学的特性を有する試験物質が用いられており、それらの毒性試験はINS 171の安全性評価には関連しないと結論づけている。

注1：食品添加物の国際番号システム（International Numbering System: INS）は、食品添加物の固有名称に代わる統一的な名称をつける制度であり、

INSで始まる分類番号が付与されている。また、EUでは域内で使用される食品添加物についてEで始まる分類番号を付与している。二酸化チタンに付与された分類番号は、それぞれINS 171とE 171である。

4. EUにおけるグリホサートの再認可

EUで2022年12月15日に失効期限を迎えるはずだった植物保護製品（農薬）の有効成分グリホサートの認可が、2023年12月15日まで1年延長されていた⁹⁾。この延長は、認可の更新の可否を判断するための根拠となるEFSAのリスク評価が完了していないことが理由であった。2023年7月26日ようやく評価結果が公表されたことを受けて、欧州委員会（EC）は2023年11月28日にグリホサートの認可を10年間更新する委員会実施規則（EU）2023/2660を採択した^{10,11)}。ただし、簡単に結着したわけではなかった。EFSAの結論は、ヒト及び動物の健康と環境への影響の評価では重要な懸念分野は特定されなかったと述べる一方で、いくつかのデータギャップがあり、グリホサートを主成分とする農薬成分の毒性など最終的な結論を出せなかった未解決の問題があることも指摘していた。そのため、ECにおいてグリホサートの認可更新の可否について審査委員会（Appeal Committee）での投票による採択を諮ったものの、更新又は拒否のいずれにも必要な特定多数を得ることができず、合意に達しなかった¹²⁾。そのような状況に陥った場合、EUの法律では、ECには現行の認可期間が満了する前に決定を下す義務が課せられている。したがってECは、2023年7月に提出されたEFSAの評価結果に基づき、収穫前の乾燥剤としての使用の禁止、適用外生物／植物を保護するための特定措置などの一定の使用条件・制限を設けた上で、グリホサートの認可を10年間更新する手続きを進めることとなった。通常、EUの植物保護製品の有効成分の認可更新は15年であるのに対し、グリホサートは10年としたことの理由をECは次のように説明している¹³⁾。前回の更新期間が5年であったことから、前回と今回の認可更新でグリホサートは15年に満たない短期間のうちに2回評価されたことになる。しかも両評価共に非常に広範な根拠に基づき徹底的に評価されており、今後、短期間のうちに重要な新しい科学的情報や知見が得られ、異なる結論をもたらすことは予想されないことから、今回の更新では短期間のグリホサートの更新は妥当でないと判断された。しかし、現在もグリホサートの研究が盛んに行われており新たな知見が得られることも予想されることから、ECは通常の最大期間よりは短い10年を採用したとしている。

EUが認可を更新したことでグリホサートの話題は一

旦落ち着いたかの様相を呈している。しかし、7年後には次回の認可の更新申請が行われる予定であり、EUの一部の国では今回の更新に反対の意向を示していることを考慮すると、数年のうちには議論が再燃するものと予測される。

5. パー及びポリフルオロアルキル化合物の発がん性評価

2023年11月にリヨンで開催されたIARCモノグラフ第135会合において、パーフルオロオクタン酸 (PFOA) とパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) の評価が行われた¹⁴⁾。その結果、IARCはPFOAを「ヒトに対して発がん性がある (グループ1)」、PFOSを「ヒトに対して発がん性がある可能性がある (グループ2B)」に分類した。PFOAについては再評価 (前回評価: 2014年, グループ2B) であり、PFOSは初めての評価であった。今回の評価の分類の主な理由は次の通りである。

PFOAの分類 (グループ1) は、実験動物における発がん性の「十分な (sufficient) 根拠」と、暴露されたヒトにおけるメカニズム (エピジェネティックな変化と免疫抑制) の「強い (strong) 根拠」に基づいている。更に、ヒトにおける発がん性 (腎細胞がんと精巣がん) の「限定的な (limited) 根拠」と、ヒト初代培養細胞と実験系におけるメカニズム (エピジェネティックの変化と免疫抑制、そのほかいくつかの発がん物質の主要特性) の「強い根拠」も考慮された。一方PFOSの分類 (グループ2B) は、暴露されたヒトを含む試験系全体でメカニズム (エピジェネティックの変化と免疫抑制、そのほかいくつかの発がん物質の主要特性) についての「強い根拠」に基づいている。また、実験動物における発がん性の「限定的な根拠」と、ヒトにおける発がん性の「不十分な (inadequate) 根拠」が考慮された。今回の評価で、PFOAはヒトの疫学研究で根拠が限定的であると判断されつつも、メカニズムの知見を重視してグループ1に分類されるという、従来の評価と異なる特殊な評価となった。

我が国でも内閣府食品安全委員会がPFOAとPFOSを自らの判断で行う食品健康影響評価の対象とすることを決定し、2024年1月に有機フッ素化合物 (PFAS) ワーキンググループが作成した「有機フッ素化合物 (PFAS) の食品健康影響評価書 (案)」を公表した¹⁵⁾。評価書 (案) では、健康影響に関する指標値として、PFOAとPFOSの耐容一日摂取量 (TDI) を動物試験の結果に基づきそれぞれに20 ng/kg体重/日と導出した。2024年3月にパブリックコメントの募集を終了しており、今後、寄せられた意見を踏まえて最終的な評価書が示される予定である。

6. ビスフェノールAの評価

2023年4月、EFSAが食品に含まれるビスフェノールA (BPA) に関する再評価の結果を発表した¹⁶⁾。この評価でEFSAは、BPA暴露に対して免疫系が最も感受性が高いとの考えから、マウスにおける脾臓中のTh17細胞の割合増加を重要な影響と判断し、中間エンドポイントとして採用した。その上で、マウスでの影響をヒト等用量へ外挿した基準点 (reference point) を8.2 ng/kg体重/日と導出し、不確実係数50 (トキシコダイナミクスの種差2.5, トキシコキネティクスの個人差10, 追加の2) を適用してTDIを0.2 ng/kg体重/日と設定した。新たなTDIは前回評価 (2015年) で設定した暫定TDI (4 µg/kg体重/日) の約20,000分の1であった¹⁷⁾。そのため、前回評価で推定されたBPA暴露量と新しいTDIを比較した場合に暴露量が新しいTDIを2~3桁超えることから、EFSAはBPAへの食事暴露は健康への懸念があると結論した。

このEFSAによる新しいTDIへの変更と消費者の健康に懸念があるとの結論について、欧州医薬品庁 (EMA) とドイツ連邦リスクアセスメント研究所 (BfR) が共に同意しないとの見解を示し、意見の相違点をまとめてEFSAとの合同報告書をそれぞれ発表している^{18, 19)}。EMAとBfRが同意できない主な理由は、EFSAが中間エンドポイントとして採用したマウスの脾臓におけるTh17細胞の割合増加が、結果的にヒトでの有害影響につながるという因果関係を示す十分な科学的根拠がなく、TDIの導出に用いるのは正当化できないというものであった。そのためBfRは独自にBPAの評価を行っている。BfRは、Th17細胞レベルの相対的な増加が有害影響を誘発するという根拠はないことからTDI導出に利用すべきでないとして、Wistarラットの成獣における亜慢性暴露による精子数の減少を示した2件の試験に基づき、より保守的なアプローチを適用して0.2 µg/kg体重/日というTDIを導出した。英国毒性委員会 (COT) もEFSA, EMA, BfRの各意見を踏まえ、EFSAの結論には合意せず、現時点ではCOT独自の評価が得られるまではBfRが導出したTDIを暫定的に採用する意向を示している²⁰⁾。

以上のようにEU域内でEFSAの結論に同意しないとの意見があるにもかかわらず、2024年2月にECは食品接触物質中のBPAの使用を禁止する規則案を発表した²¹⁾。EUではこれまで乳幼児用の飲料ボトル及び容器と感熱紙を含む消費者製品へのBPAの使用を禁止していたが、新たな規則案では、食品・飲料缶のほか、台所用品、食器、業務用食品生産に使用される機材も含めて食品接触物質を包括的に対象にしている。今後、パブリックコメントで寄せられた意見を踏まえて加盟国と

ECで検討が進められる予定である。

7. 米国における乳幼児用食品の鉛汚染

2023年10月、米国食品医薬品局（FDA）が、高濃度の鉛が含まれる可能性に基づく米国WanaBana社によるWanaBana Apple Cinnamon Fruit Puree等の関連製品の自主的リコールの実施と、当該製品の摂取との関連が疑われる子供の急性鉛中毒の被害事例が報告されたことを発表した²²⁾。その後のFDAの調査で、当該製品からクロムも検出され、原料に使用されたエクアドルAustrofoods社製のシナモンへのクロム酸鉛の混入が原因であることが確認された。FDAは、混入の原因として、スパイスに添加してその重量と色味を増し金銭的価値を高めるといった経済的な動機による違法混入の可能性を指摘している。

州・地方の保健局から米国疾病予防管理センター（CDC）への報告によると、関連の健康被害は2024年3月22日時点で確定例が計44州、136例に及ぶ²³⁾。CDCは2021年に医学的な観察を必要とする血中鉛濃度の参考値を3.5 µg/dLと指定しており、確定例は、リコール製品の摂取後3カ月以内に静脈検査で血中鉛濃度が3.5 µg/dLを超過し、かつ他の鉛暴露源を排除するフォローアップ調査を受けている例と定義された。ただし健康被害の症状や重篤度については報告されておらず、実際に急性中毒の症状を生じたのかは不明である。

今回の事案を受けて、FDAは小売店から入手したシナモン粉末75検体を対象にした鉛検査も実施している²⁴⁾。その結果、6ブランドの製品で鉛（2.03～3.4 ppm）が検出され自主的リコールを勧告したが、上記の健康被害によってリコールされた製品に関連するシナモンで検出された濃度（2,270 ppm～5,110 ppm）と比べると遙かに低い濃度であった。

この他、カナダ食品検査庁（CFIA）でも2019年から2021年にカナダ6都市の小売店で入手したクミンパウダー、カレーパウダー、ターメリックなど、黄・茶色のスパイス計132検体についてクロム酸鉛の混入を検査した結果を報告した²⁵⁾。その結果、120検体で測定可能な濃度の鉛（不検出～1.84 ppm）とクロム（不検出～10.58 ppm）が検出されたが、いずれの検体も消費者の健康へのリスクはないと判断され、リコールも実施されていない。

8. 英国のカンナビジオール助言更新

大麻草（*Cannabis sativa* L.）の成分であるカンナビジオール（CBD）を含む食品やサプリメントの規制上の取扱いが各国で対応すべき課題の一つになっている。例として、米国FDAは、CBDを添加した製品（CBD製

品）を利用したいという消費者の要望があることを認識しつつも、CBD製品に対する新たな規制の枠組みが必要であり、現時点では安全に摂取できる量や期間を判断できる適切な根拠がないとしてダイエタリーサプリメントなどのCBD製品の販売を認めない意向を示している²⁶⁾。一方、CBDについて他国に先駆けた取り組みをしているのが英国食品基準庁（FSA）である。FSAは2023年10月12日、CBDによる健康への有害影響を予防するために、健康な成人は食品からのCBD摂取を10 mg/日（5% CBDオイル約4～5滴に相当）に制限するよう助言を更新した²⁷⁾。FSAは2020年にCBD摂取の上限を70 mg/日（5% CBDオイル約28滴）とするよう助言していたが、それに比べると更新された助言では上限が大幅に下げられている²⁸⁾。この更新は、業界からの新たな根拠や、独立科学委員会（新規食品・加工諮問委員会、毒性委員会）からの最新の勧告に基づくものであった。その独立科学委員会の共同声明によると、先の勧告ではヒト試験で評価された最低用量をもとに70 mg/日を上限としたが、新たな評価ではより低い用量での薬物相互作用が否定できないと考えられたことから、げっ歯類の90日間反復投与毒性試験をもとに導出した暫定許容一日摂取量（ADI）0.15 mg/kg体重/日（体重70 kgの成人で10 mg CBD/日）を根拠にFSAへの勧告を更新している。EUでは、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と合成カンナビノイドは新規食品に該当することが2019年に確認されており、英国（グレートブリテン）ではEU離脱後も同様の措置が講じられている²⁹⁾。そのため英国FSAがCBD製品を新規食品として認可するための評価を開始するとともに、新規食品の申請書が提出されて認可待ちとなっているすべてのCBD製品のリストを公開した³⁰⁾。そのリストに掲載されている製品数は2024年5月17日時点で12,115件に及び、業界によるCBD製品への関心がいかに高いかがわかる。EUでも非常に多くのCBD製品に関する新規食品の認可申請がなされ、EFSAが評価を実施している。しかし2022年時点のEFSAの声明では、データギャップと不確実性が多いことから、食品としてのCBD摂取についてADIなどの指標値は示さず、新規食品としてのCBDの安全性は現時点では立証できないと報告している³¹⁾。CBD製品については、いずれの国も規制作りの途上であり、今後も動向を注視していく必要がある。

9. EFSAの無機ヒ素の再評価

EFSAが、食品中の無機ヒ素（iAs）に関する再評価の報告書を2024年1月に発表した³²⁾。前回の評価は2009年であり、その後2021年に暴露評価を更新してい

る^{33,34)}。今回の再評価では2009年以降に発表された、食事／飲料水を介したiAsの慢性的な暴露と、皮膚、膀胱及び肺がんの発症リスクとの関連性を調べた疫学研究を検討した。その結果、最もバイアスリスクが低く質の高い研究として米国の皮膚がんに関する症例対照研究をもとにベンチマーク用量信頼区間の下限値 (BMDL₀₅) 0.06 µg iAs/kg体重/日を導出し、暴露マージン (MOE) を算出した。成人におけるMOEは、平均的な消費者で2~0.4, 95パーセンタイルの消費者で0.9~0.2であった。今回の評価で導出された基準点 (BMDL₀₅) は、前回の評価で複数のエンドポイントのBMDL₀₁を統合して得られた基準点の範囲 (BMDL₀₁: 0.3~8 µg/kg体重/日) と比較すると1桁低いという厳しい判断がなされている。従って、以前からiAsは食品汚染物質の中でもMOEが非常に小さくなると報告されているが、新しい基準点ではMOEが更に低くなり、健康影響への懸念がより大きくなったといえる。EFSAは今後、有機ヒ素とiAsの複合暴露に関するリスク評価の結果を別途発表すると報告としている。また国際的な動向として、JECFAが2025年10月開催予定の第101回会合でヒ素 (無機・有機) の再評価を予定している。

そのほか、食品中のiAsについて、米国FDAがリンゴジュース中のアクションレベルを10 ppbと決定した³⁵⁾。アクションレベルに法的強制力はないが、検査でこの値を超過した場合にはFDAが強制措置を講じるかどうかを判断することになる。今後の予定として、FDAは汚染実態データを更に収集して、乳幼児における有害元素の暴露量を低減させる計画「Closer to Zero」の一環としてアクションレベルをより低くすることの可否を検討する予定だとしている。

10. 米国のクロルピリホスのトレランス

有機リン系殺虫剤の有効成分であるクロルピリホスの利用は、世界的に制限される方向に向かっている。そのような中、米国では2021年8月30日に米国環境保護庁 (EPA) がクロルピリホスの残留物に対するすべてのトレランス (残留基準値) を取り消す最終規則を発表し、2022年2月28日に完全に失効した³⁶⁾。しかし、複数の生産者団体がこの最終規則について第8巡回区連邦控訴裁判所に異議を申し立てた結果、2023年11月2日に最終規則を取り消す判決が出され、失効していたクロルピリホスの残留物のトレランスが直ちに全て復活した³⁷⁾。この判決に対して再審請求が提出されなかったことから、2023年12月28日に判決が確定し、その後EPAが2024年2月5日に裁判所の判決を反映させるための法改正を行っている。

EPAは、2020年に発表したクロルピリホスの登録見

直しの中間決定案において、登録者によって重要である、あるいは農作物の生産者にとって有益度が高い用途として11の農作物 (特定地域のアルファルファ、リンゴ、アスパラガス、タルトチェリー、柑橘類、綿花、モモ、ダイズ、テンサイ、イチゴ、春・冬小麦) を特定していた³⁸⁾。EPAの今後の対応として、その11農作物への使用については、登録者と協議を行い、暴露の低減に向けて地理的・散布頻度等に関する追加的な制限を設けるなどトレランスの安全性確保に向けて対処することとし、そのほかのトレランスは取り消すという新規則を提案する見込であると報告している³⁹⁾。

11. いわゆる健康食品の関連情報

令和5年度に諸外国から報告されたサプリメントや伝統薬に関する主な注意喚起等を紹介する。我が国では、重大な事案として、2023年に国民生活センターがある健康茶から医薬品成分のステロイドであるデキサメタゾンが検出されたとの注意喚起を発表したほか、2024年3月には小林製薬が製造・販売した紅麹含有製品による死亡を含む多数の重篤な腎障害が報告された^{40, 41)}。

・キバナキョウチクトウの誤使用による有害事象

米国において、減量用サプリメントとして宣伝販売されていたテホコテ (*Crataegus mexicana*: tejocote) の根と表示されたダイエットサプリメントを与えられた生後23カ月の子供が、吐き気や嘔吐を含む強心配糖体中毒に一致する症状を呈した⁴²⁾。FDAの検査により、原料がキバナキョウチクトウ (*Cascabela thevetia*) で代用されていることが判明した。キバナキョウチクトウには有毒成分としてカルデノリドのテベチンB (thevetin B) が含まれている。テベチンBはジゴキシンなどの他のカルデノリドと同様の影響を及ぼす。

さらに別件で、米国で減量用インドナッツ、減量用インド種子として販売されたNuez de la India (*Aleurites moluccana*) の種子製品を摂取し入院を要した症例が報告され、FDAの検査によりNuez de la Indiaではなくキバナキョウチクトウの種子が製品に使用されたことが確認された⁴³⁾。両植物の種子は外見が似ているとして注意が喚起されている。

・ターメリック・クルクミン含有製品による肝障害

2023年8月、オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局 (TGA) が、ターメリック／ウコン (*Curcuma longa*) をはじめとする*Curcuma*属植物やクルクミンを含む製品の摂取に関連する可能性がある肝障害が複数報告されたことを発表した⁴⁴⁾。*Curcuma*属植物やクルクミンを含む医薬品やハーブサプリメントの購入に処方箋や医療従事者の助言は必要なく、スーパーマーケット、健康食品店、薬局で容易に購入できる。肝障害の発症はまれでは

あるが、現在又は過去に肝臓の障害を経験した人は発症リスクが高いことから、*Curcuma*種やクルクミンを含む医薬品やハーブサプリメントを摂取しないよう注意を喚起した。

・オーストラリアにおけるスポーツサプリメント規制

オーストラリアでは2023年11月30日より、スポーツ、運動、レクリエーション活動用と表示されている医薬品形状（錠剤、カプセル、丸薬など）のスポーツサプリメントは医療用品として規制されることになった⁴⁵⁾。当該製品は、以前は全て食品として扱われていたが、2020年に、スポーツサプリメントのうち、高リスク成分（例えば毒物基準に該当する物質を含むもの）又は世界アンチ・ドーピング規程禁止表国際基準の対象成分を含む製品、そして医薬品の形状をしている製品については「医療用品」とする規則が制定された。その際に設けられていた3年間の移行期間が終了し、このたび発効した。製品の形状から、栄養ドリンクやプロテインパウダーなどは以前と変わらずに食品として扱われている。

・米国のチアネブチン含有製品による有害事象

米国FDAは、Neptune Resources, LLCが販売したチアネブチン含有製品の摂取に関連した発作、意識喪失、死亡などの重篤な有害事象の報告を受け取ったことを発表し、販売業者へ販売を中止するよう要請した⁴⁶⁾。チアネブチンは抗うつ薬成分として使用されているが、米国ではFDAが承認していない。しかしチアネブチン含有製品が、脳機能を改善し、不安、うつ、痛み、オピオイド使用障害などを治療するとの謳い文句で違法に販売されているとして、米国FDAが注意を呼び掛けている。

・アーユルベータ薬による鉛中毒

2024年3月、ニュージーランドMEDSAFEが、直近数ヶ月の間に国内においてアーユルベータ薬を摂取したことによる鉛中毒の報告が8事例あったと発表し、注意を喚起した⁴⁷⁾。ニュージーランドではアーユルベータ薬は承認されておらず、問題の製品はインドで購入した旅行者が国内に持ち込んだものであった。アーユルベータ薬による鉛中毒の報告は珍しくなく、以前から他国でも度々報告されており、伝統薬による注意すべき有害影響の一つである。

12. 最後に

以上、令和5年度に発行した「食品安全情報（化学物質）」から特に重要と考えられたトピックスを紹介した。記録しておくべきそのほかのトピックスとして、EFSAによる食品中のニトロソアミン類のリスク評価、魚及び魚製品中の塩化ベンザルコニウム・塩化ジデシルジメチルアンモニウム及び塩素酸塩の存在に関連するリスク評価、食品中のミネラルオイル炭化水素類のリスク評価、

WHOによるノンシュガー甘味料・総脂肪・飽和脂肪・トランス脂肪・炭水化物の摂取に関する新しい各ガイドラインの発表、魚類摂取のリスクとベネフィットに関するFAO/WHO合同専門家会合の開催、英国FSAによるスラッシュアイス飲料中のグリセロールに関する事業者向けガイダンスの発表、などがあった。安全情報部では、我が国の食品安全にかかわる問題の迅速な把握と対応のために、今後も海外の食品安全に関する情報を継続的に調査し、「食品安全情報（化学物質）」に掲載していく予定である。

引用文献

- 1) Food safety information (in Japanese)
<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/index.html>
- 2) Aspartame hazard and risk assessment results released (14 July 2023)
<https://www.who.int/news/item/14-07-2023-aspartame-hazard-and-risk-assessment-results-released>
- 3) Summary of findings of the evaluation of aspartame at the International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs Programme's 134th Meeting, 6-13 June 2023 and The JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (JECFA) 96th meeting, 27 June-6 July 2023
<https://www.iarc.who.int/news-events/aspartame-hazard-and-risk-assessment-results-released/>
- 4) FAO/WHO: JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES Ninety-sixth meeting (Safety evaluation of certain food additives) 27 June-6 July 2023: Summary and Conclusions (14 July 2023)
https://cdn.who.int/media/docs/default-source/food-safety/jecfa/summary-and-conclusions/jecfa96-summary-and-conclusions.pdf?sfvrsn=f7b61f6c_4&download=true
- 5) Riboli E et al: Lancet Oncol. 2023;24:848-850.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00341-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00341-8)
- 6) Evaluation of certain food additives: ninety-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2024 (WHO Technical Report Series, No. 1051)
<https://www.who.int/publications/i/>

- item/9789240090026
- 7) Safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive (6 May 2021)
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6585>
 - 8) Commission Regulation (EU) 2022/63 of 14 January 2022 amending Annexes II and III to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council as regards the food additive titanium dioxide (E 171)
https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L_.2022.011.01.0001.01.ENG
 - 9) Commission Implementing Regulation (EU) 2022/2364 of 2 December 2022 amending Implementing Regulation (EU) No 540/2011 as regards the extension of the approval period of the active substance glyphosate
https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2022/2364/oj
 - 10) Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate (26 July 2023)
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/8164>
 - 11) Commission Implementing Regulation (EU) 2023/2660 of 28 November 2023 renewing the approval of the active substance glyphosate in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council and amending Commission Implementing Regulation (EU) No 540/2011
https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2023/2660/oj
 - 12) No qualified majority reached by Member States to renew or reject the approval of glyphosate (16 Nov. 2023)
https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/statement_23_5792
 - 13) Renewal of the approval of glyphosate: Questions and Answers (16 Nov. 2023)
https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/QANDA_23_5793
 - 14) IARC Monographs evaluate the carcinogenicity of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) (1 Dec. 2023)
<https://www.iarc.who.int/news-events/iarc-monographs-evaluate-the-carcinogenicity-of-perfluorooctanoic-acid-pfoa-and-perfluorooctanesulfonic-acid-pfos/>
 - 15) 内閣府食品安全委員会：有機フッ素化合物（PFAS）の食品健康影響評価書（案）
<https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kai20240206fsc&fileId=100>
 - 16) Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs (19 Apr. 2023)
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6857>
 - 17) Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs (21 Jan. 2015)
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3978>
 - 18) Report on divergent opinion between EFSA and EMA on bisphenol-A_final adopted
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-divergent-opinion-between-efsa-ema-bisphenol_en.pdf
 - 19) Bisphenol A: BfR proposes health based guidance value, current exposure data are needed for a full risk assessment (19 Apr. 2023)
<https://www.bfr.bund.de/cm/349/bisphenol-a-bfr-proposes-health-based-guidance-value-current-exposure-data-are-needed-for-a-full-risk-assessment.pdf>
 - 20) Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COT); Fourth draft interim position statement on bisphenol A
<https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/2024-01/TOX-2023-08%20BPA%20Position%20Statement%20-%204th%20draft%20Acc%20V.pdf>
 - 21) Food safety – restrictions on bisphenol A (BPA) and other bisphenols in food contact materials
https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13832-Food-safety-restrictions-on-bisphenol-A-BPA-and-other-bisphenols-in-food-contact-materials_en
 - 22) Investigation of Elevated Lead & Chromium Levels: Cinnamon Applesauce Pouches (Nov. 2023)
<https://www.fda.gov/food/outbreaks-foodborne-illness/investigation-elevated-lead-chromium-levels-cinnamon-applesauce-pouches-november-2023>
 - 23) Lead and Chromium Poisoning Outbreak Linked

- to Cinnamon Applesauce Pouches
<https://www.cdc.gov/lead-prevention/news/outbreak-applesauce-pouches.html>
- 24) FDA Alert Concerning Certain Cinnamon Products Due to Presence of Elevated Levels of Lead (6 Mar. 2024)
<https://www.fda.gov/food/alerts-advisories-safety-information/fda-alert-concerning-certain-cinnamon-products-due-presence-elevated-levels-lead>
- 25) Lead Chromates in Spices - April 1, 2019 to March 31, 2021 (18 July 2023)
<https://inspection.canada.ca/food-safety-for-industry/food-chemistry-and-microbiology/food-safety-testing-reports-and-journal-articles/lead-chromates-in-spices/eng/1689276701366/1689276701819>
- 26) FDA Concludes that Existing Regulatory Frameworks for Foods and Supplements are Not Appropriate for Cannabidiol, Will Work with Congress on a New Way Forward (26 Jan. 2023)
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-concludes-existing-regulatory-frameworks-foods-and-supplements-are-not-appropriate-cannabidiol>
- 27) Food Standards Agency and Food Standards Scotland update consumer advice for CBD (12 Oct. 2023)
<https://www.food.gov.uk/news-alerts/news/food-standards-agency-and-food-standards-scotland-update-consumer-advice-for-cbd>
- 28) Joint position paper from the Advisory Committee on Novel Foods and Processes (ACNFP) & Committee on Toxicity (COT) on establishing a provisional acceptable daily intake (ADI) for pure form ($\geq 98\%$) cannabidiol (CBD) in foods, based on new evidence. (12 Oct. 2023)
<https://acnfp.food.gov.uk/JointpositionpaperfromACNFP%26COTonestablishingprovisionalADIforpureformCBDinfoods>
- 29) EU Novel Food status Catalogue: Cannabidiol, Cannabinoids
<https://ec.europa.eu/food/food-feed-portal/screen/novel-food-catalogue/search>
- 30) CBD products linked to novel food applications
<https://data.food.gov.uk/cbd-products/products-list>
- 31) Statement on the safety of cannabidiol as a novel food: data gaps and uncertainties (7 Jun. 2022)
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7322>
- 32) Update of the risk assessment of inorganic arsenic in food (18 Jan. 2024)
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/8488>
- 33) Scientific Opinion on Arsenic in Food (22 Oct. 2009)
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1351>
- 34) Chronic dietary exposure to inorganic arsenic (29 Jan. 2021)
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6380>
- 35) Guidance for Industry: Action Level for Inorganic Arsenic in Apple Juice (1 Jun. 2023)
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-action-level-inorganic-arsenic-apple-juice>
- 36) Tolerance Revocations: Chlorpyrifos (30 Aug. 2021)
<https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2021-0523-0001>
- 37) Chlorpyrifos; Reinstatement of Tolerances
<https://www.federalregister.gov/public-inspection/2024-02153/pesticide-tolerance-exemptions-petitions-revocations-etc-chlorpyrifos>
- 38) Proposed Interim Decision for the Registration Review of Chlorpyrifos (Dec. 2020)
<https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/proposed-interim-decision-registration-review-chlorpyrifos>
- 39) Chlorpyrifos
<https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/chlorpyrifos#schedule>
- 40) 独立行政法人国民生活センター：ステロイドが検出された健康茶の類似商品でも検出！－検出された銘柄を飲用されている方は、医療機関にご相談を－
https://www.kokusen.go.jp/news/data/n-20230517_2.html
- 41) 厚生労働省：紅麹を含む健康食品関係
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/daietto/index.html
- 42) FDA Issues Warning About Certain Tejacote Root Supplements Substituted with Toxic Yellow Oleander (3 Jan. 2024)

<https://www.fda.gov/food/alerts-advisories-safety-information/fda-issues-warning-about-certain-tejocote-root-supplements-substituted-toxic-yellow-oleander>

- 43) FDA Warns Consumers About Toxic Yellow Oleander Purported to be Nuez de la India in Certain Botanical Weight Loss Products (18 Aug. 2023)

<https://www.fda.gov/food/alerts-advisories-safety-information/fda-warns-consumers-about-toxic-yellow-oleander-purported-be-nuez-de-la-india-certain-botanical>

- 44) Medicines containing turmeric or curcumin - risk of liver injury (15 Aug. 2023)

<https://www.tga.gov.au/news/safety-alerts/medicines-containing-turmeric-or-curcumin-risk-liver-injury>

- 45) Changes to the regulation of sports supplements

in medicinal dosage forms (1 Sep. 2023)

<https://www.tga.gov.au/news/news/changes-regulation-sports-supplements-medicinal-dosage-forms>

- 46) FDA warns consumers not to purchase or use Neptune's Fix or any tianeptine product due to serious risks (23 Jan. 2024)

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-consumers-not-purchase-or-use-neptunes-fix-or-any-tianeptine-product-due-serious-risks>

- 47) Recent cases of lead poisoning with Ayurvedic Medicines (4 Mar. 2024)

https://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/Ayurvedic_Medicines_Lead_Poisoning.asp

引用文献

(最終アクセス：2024年6月5日)

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

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

Nozomu Hirose, Sayuka Hasegawa, Takaaki Umato, Yasumasa Murata, Takako Iso, Kaoru Inoue,
Takashi Yamada, Kenichi Masumura, Mariko Matsumoto[#]

Toxicological information on existing chemical substances has been collected by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare in accordance with the Japanese Chemical Substances Control Law. Herein, we disseminate information via the Japan Existing Chemical Database (JECDB). We reviewed and summarized several toxicological examinations of the following five substances: (1) Benzyl(dimethyl)octan-1-yl ammonium chloride (CAS No.: 959-55-7), (2) *cis*-3-hexenyl-salicylate (CAS No.: 65405-77-8), (3) undecanal (CAS No.: 112-44-7), (4) methyl 3-methoxypropanoate (CAS No.: 3852-09-3), and (5) 1-ethoxy-2-(2-methoxyethoxy)ethane (CAS No.: 1002-67-1). The International Uniform Chemical Information Database (IUCID) dossiers for these five substances are available in the JECDB.

Keywords: existing chemical substance, toxicological assessment, JECDB

Introduction

Polychlorinated biphenyls (PCBs) had been recognized as causing chemical hazards for humans and the environment. In keeping with this fact, the Chemical Substance Control Law (CSCL) was established and enacted in Japan in 1973 to regulate using, producing, and importing chemical substances to prevent harm and pollution caused by them to human health and the environment. In the CSCL, chemical substances that were on the market before 1973 are designated as the existing chemical substances. The Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) in Japan has collected the safety data on existing substances, including data on repeated-dose, reproductive/development toxicity, and genotoxicity. We have assessed these toxicological data¹⁾⁻⁹⁾, and our reports for the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) Screening Information Data Sets (SIDS) Initial

Assessment Programme and Cooperative Chemicals Assessment Programme (CoCAP) are available in the OECD Existing Chemicals Database¹⁰⁾.

In this tenth report, we summarized toxicological studies for the following five substances: (1) Benzyl (dimethyl) (octan-1-yl) ammonium chloride (CAS No.: 959-55-7), (2) *cis*-3-hexenyl salicylate (CAS No.: 65405-77-8), (3) undecanal (CAS No.: 112-44-7), (4) methyl 3-methoxypropanoate (CAS No.: 3852-09-3), and (5) 1-ethoxy-2-(2-methoxyethoxy)ethane (CAS No.: 1002-67-1). Each study was conducted in accordance with Good Laboratory Practice Standards and in accordance with the OECD Guidelines for the Testing of Chemicals; for combined repeated-dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422), bacterial reverse mutation test (OECD TG 471), or *in vitro* mammalian chromosomal aberration test (OECD TG 473). The hazard assessment of these chemicals is well described in the International Uniform Chemical Information Database dossiers, which are internationally available in the Japan Existing Chemical Database (JECDB)¹¹⁾. We provide a summary of the examination results, especially findings determined as adverse effects of the test substance. Sharing these toxicological information

[#] To whom correspondence should be addressed:

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

helps to provide global access to important toxicity information.

(1) Benzyl (dimethyl) (octan-1-yl) ammonium chloride (CAS No.: 959-55-7)

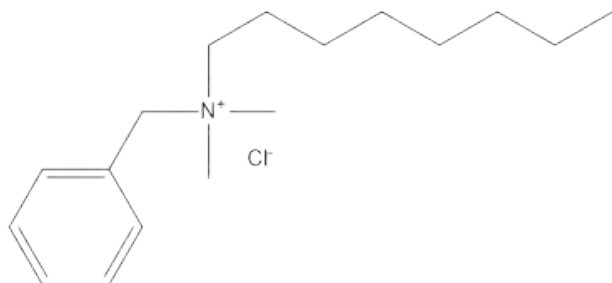


Fig. 1. Structure of benzyl (dimethyl) (octan-1-yl) ammonium chloride (CAS No.: 959-55-7)

Repeated-dose toxicity

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction and developmental toxicity screening test was performed according to the Japanese guidelines (Methods of Testing New Chemicals, March 31, 2011; similar to OECD TG 422). Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered benzyl (dimethyl) (octan-1-yl) ammonium chloride by gavage at 0 (vehicle: water for injection), 15, 50, and 150 mg/kg body weight (bw)/day. Males were dosed for 42 days, including a 14-day premating period and subsequent mating period. Females in the mating group were dosed for 41-47 days, including the 14-day premating, mating, and gestation periods, and until lactation day 4. Ten additional females were dosed at 0 and 150 mg/kg bw/day as a satellite group for 42 days without mating. Five males and five females were selected from each group (males or mating/satellite females). Functional, hematological, biochemistry, and histopathological examinations were conducted for the selected animals, and urological examination was conducted for males and satellite females. Another five males and satellite females at 0 and 150 mg/kg bw/day were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period.

Deaths or moribund sacrifices occurred in 3 males, 3 mating females, and 2 satellite females at 150 mg/kg bw/day. These animals exhibited gasping and a decrease in body weight or restraint of body weight gain. Histopathology of dead or moribund animals showed necrotizing inflammation in the trachea and

bronchus, and alveolar edema and bronchiolo-alveolar inflammation in the lung. Therefore, benzyl (dimethyl) (octan-1-yl) ammonium chloride, which is classed as an irritant, probably entered the respiratory tract via aspiration, causing respiratory failure, deterioration of the general condition, and death.

In clinical observations, transient salivation was observed in males and mating females at 150 mg/kg bw/day and was probably due to the irritant property of benzyl (dimethyl) (octan-1-yl) ammonium chloride.

A body weight gain in males was restrained at ≥ 50 mg/kg bw/day. A transient but significant decrease in the food consumptions was observed on day 2 in males at ≥ 50 mg/kg bw/day and in mating females at 150 mg/kg bw/day.

The urinalysis showed that brown urine was observed in males and satellite females at 150 mg/kg bw/day.

The hematology analysis showed that fibrinogen decreased in males and females at 150 mg/kg bw/day.

In the biochemistry analysis, total bile acid (TBA) decreased in males and females, and furthermore, sodium and chloride decreased in mating females, at 150 mg/kg bw/day.

The gross pathological examinations found large cecum without relevant histopathological findings in males at ≥ 50 mg/kg bw/day and in females at 150 mg/kg bw/day.

In the histopathological analysis, minimal bronchiolo-alveolar inflammation in the lung and hyperplasia of squamous cells in the forestomach were observed in males at 150 mg/kg bw/day.

In the recovery study, gasping was transiently observed in satellite females at 150 mg/kg bw/day, and bronchiolo-alveolar inflammation in the lung was observed in males at the same dose at the end of the recovery period. These findings were probably due to benzyl (dimethyl) (octan-1-yl) ammonium chloride entering the trachea by aspiration or other causes.

Based on these results, the no observed adverse effect levels (NOAELs) for repeated-dose toxicity were determined to be 15 mg/kg bw/day in males and 50 mg/kg bw/day in females.

Reproductive and developmental toxicity

In the screening test described above, no adverse effects on reproductive and developmental parameters

were observed up to the highest dose tested. Therefore, the NOAEL for the reproductive and developmental toxicity was determined to be 150 mg/kg bw/day.

Genotoxicity

In a bacterial reverse mutation assay with *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) TA100, TA98, TA1535, and TA1537 and *Escherichia coli* (*E. coli*) WP2 *uvrA* conducted in accordance with OECD TG 471 and the Japanese guidelines stated-above, benzyl(dimethyl)(octan-1-yl)ammonium chloride was positive with TA1537 with and without metabolic activation. In an *in vitro* chromosomal aberration test using Chinese hamster (CHL/IU) cells performed according to OECD TG 473 and the Japanese guidelines, benzyl(dimethyl)(octan-1-yl)ammonium chloride was negative with and without metabolic activation. Therefore, benzyl(dimethyl)(octan-1-yl)ammonium was determined to be mutagenic *in vitro*.

(2) *cis*-3-Hexenyl salicylate (CAS No.: 65405-77-8)

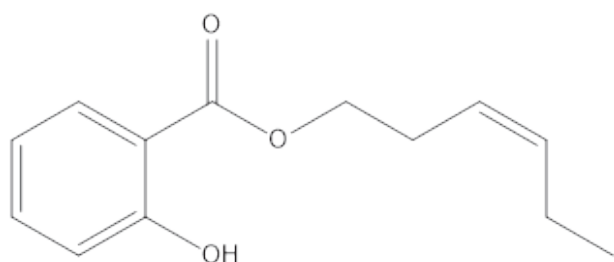


Fig. 2. Structure of *cis*-3-hexenyl salicylate (CAS No.: 65405-77-8)

Repeated-dose toxicity

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction and developmental toxicity screening test was performed in accordance with the above-stated Japanese guidelines. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered *cis*-3-hexenyl salicylate by gavage at 0 (vehicle: corn oil), 40, 120, and 360 mg/kg bw/day. Males were dosed for 42 days, including a 14-day premating and subsequent mating period. Females in the mating group were dosed for 41-49 days, including the 14-day premating, mating, and gestation periods, and until lactation day 4. Ten additional females were dosed at 0 and 360 mg/kg bw/day as a satellite group for 42 days without mating.

Five males and five females were selected from each group for functional, urological, hematological, biochemistry and histopathological examinations at the end of the administration or lactation period. Another five males and satellite females at 0 and 360 mg/kg bw/day were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period.

Deaths were recorded in three mating females at 360 mg/kg bw/day, and one of them exhibited soiled fur and pale skin. In the histopathology of dead animals, acute tubular necrosis in the kidney, vacuolation or necrosis of centrilobular hepatocyte in the liver, increased trabecular bone in the femur, and erosion in the glandular stomach were observed.

Body weights decreased on day 20 of gestation and body weight gain decreased during gestation and lactation in mating females at 360 mg/kg bw/day. In addition, food consumptions decreased on lactation day 4 in mating females at the same dose.

In the urinalysis, water intake increased in males at 360 mg/kg bw/day, which caused an increase in urine volume and a decrease in osmotic pressure.

In the hematology, a decrease in red blood cell count (RBC), increases in mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), and reticulocyte percentage (RET), a prolongation of activated partial thromboplastin (APTT), and a trend toward prolonged prothrombin time (PT) were observed in males at 360 mg/kg bw/day, while a decrease in platelet count was observed in mating females at the same dose.

In the biochemistry, increases in the aspartate aminotransferase (AST), total bile acid (TBA), phospholipids, creatinine (CRNN), inorganic phosphorus (P), albumin (ALB) and albumin/globulin (A/G) ratio were observed in males at 360 mg/kg bw/day. Increases in CRNN and A/G ratio were observed in mating females at the same dose, and increases in the AST, alanine aminotransferase (ALT), triglyceride (TG), P, and A/G ratio, and decreases in glucose (GLU), potassium (K), and chloride (Cl) were observed in satellite females at the same dose.

In the organ weights, decreases in absolute and relative weights of the pituitary were observed in mating females at 360 mg/kg bw/day, while increases in absolute and relative weights of the liver were observed in satellite females at the same dose.

In the gross pathology, dark red focus in the glandular stomach was observed in males and females at 360 mg/kg bw/day.

In the histopathological findings, increased trabecular bone in the femur and, erosion in the glandular stomach were observed in males and females at 360 mg/kg bw/day.

In the recovery study, a decrease in RBC, and increases in MCV and MCH were observed in males at 360 mg/kg bw/day, which were not restored at the end of the recovery period. Increases in absolute and relative weights of the adrenal were observed in satellite females at the same dose.

Based on these results, the NOAEL for repeated-dose toxicity of *cis*-3-hexenyl salicylate was determined to be 120 mg/kg bw/day in males and females.

Reproductive and developmental toxicity

A reproduction and developmental toxicity screening test was conducted with the combined repeated-dose toxicity screening test described above.

For parent animals, trends toward decreased gestation and delivery index, an increase in gestation length, and decreases in number of implantation sites, poor suckling in one dam, and death of all nursing infants in three dams were observed in females at 360 mg/kg bw/day. No reproductive effects were observed in males at the same dose.

For pups, trends toward decreased live birth index and increased number of stillborn offspring, and decreases in number of live offspring, and vestigial tail, complete spinal rachischisis, and exencephaly were observed at 360 mg/kg bw/day. A decrease in viability index on postnatal day (PND) 4, and decreases in body weight and body weight gain in males and females at PND 0 and 4 were observed.

Based on these results, the NOAELs for the reproductive and developmental toxicity of *cis*-3-hexenyl salicylate were determined to be 360 mg/kg bw/day for male parents and 120 mg/kg bw/day for female parents and pups.

Genotoxicity

In a bacterial reverse mutation assay with *S. typhimurium* TA100, TA98, TA1535, and TA1537 and *E. coli* WP2 *uvrA* performed in accordance with OECD TG 471 and the Japanese guidelines stated

above, *cis*-3-hexenyl salicylate was negative with and without metabolic activation. In an *in vitro* chromosomal aberration test performed using Chinese hamster (CHL/IU) cells in accordance with OECD TG 473 and the Japanese guidelines, *cis*-3-hexenyl salicylate was also negative with and without metabolic activation. Therefore, *cis*-3-hexenyl salicylate was determined to be nongenotoxic *in vitro*.

(3) Undecanal (CAS No.: 112-44-7)

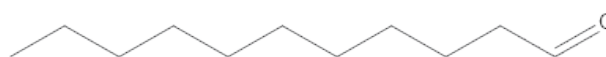


Fig. 3. Structure of undecanal (CAS No.: 112-44-7)

Repeated-dose toxicity

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction and developmental toxicity screening test was performed in accordance with the Japanese guidelines stated above. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered undecanal by gavage at 0 (vehicle: corn oil), 100, 300, and 1,000 mg/kg body weight/day. Males were dosed for 42 days, including a 14-day premating and subsequent mating period. Females in the mating group were dosed for 41-55 days, including the 14-day premating, mating, and gestation periods, and until lactation day 4. Ten additional females were dosed at 0 and 1,000 mg/kg bw/day as a satellite group 42 days without mating. Five males and five females were selected from each group for functional, urological, hematological, biochemistry and histopathological examinations at the end of the administration or lactation period. Another five males and satellite females at 0 and 1,000 mg/kg bw/day were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period.

Sudden death was recorded in one male at 300 mg/kg bw/day although no death was found at 1,000 mg/kg bw/day. The dead animal showed no histopathological effects from undecanal, so the cause of death was not specified.

In clinical observations, transient salivation right after administration was observed in males and satellite females at 1,000 mg/kg bw/day, which was probably due to the irritant property of undecanal (described in the Safety Data Sheet) because there were no neurotoxicological findings.

No effects were observed on the body weight, food consumption, nor hematology in the treatment groups.

In the biochemistry, AST was increased in satellite females at 1,000 mg/kg bw/day.

No effects were observed on organ weights nor in histopathology.

There were no toxicological effects during or at the end of the recovery period.

Based on these results, the NOAELs for repeated-dose toxicity were determined to be 1,000 mg/kg bw/day in males and 300 mg/kg bw/day in females.

Reproductive and developmental toxicity

In the screening test described above, no adverse effects on reproductive and developmental parameters were observed up to the highest dose tested. Therefore, the NOAEL for the reproductive and developmental toxicity was determined to be 1,000 mg/kg bw/day.

Genotoxicity

In a bacterial reverse mutation assay with *S. typhimurium* TA100, TA98, TA1535, and TA1537 and *E. coli* WP2 *uvrA* performed in accordance with the Japanese guidelines, undecanal was negative with and without metabolic activation. In an *in vitro* chromosomal aberration test using Chinese hamster (CHL/IU) cells performed in accordance with the Japanese guidelines, undecanal did not induce structural chromosomal aberrations, but caused polyploidy with continuous treatment (24 h). These results suggest that undecanal is not mutagenic but positive for numerical chromosomal aberration *in vitro*.

(4) Methyl 3-methoxypropanoate (CAS No.: 3852-09-3)

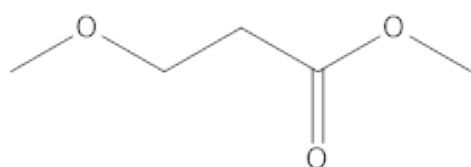


Fig. 4. Structure of methyl 3-methoxypropanoate (CAS No.: 3852-09-3)

Repeated-dose toxicity

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction and developmental toxicity screening test

was performed in accordance with the Japanese guidelines stated above. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered methyl 3-methoxypropanoate (MMP) by gavage at 0 (vehicle: water for injection), 62.5, 250, and 1,000 mg/kg bw/day. Males were dosed for 42 days, including a 14-day premating period and subsequent mating period. Females in the mating group were dosed for 41–44 days, including the 14-day premating, mating, and gestation periods, and until lactation day 4. Ten additional females were dosed at 0 and 1,000 mg/kg bw/day as a satellite group for 42 days without mating. Five males and five females were selected from each group for functional, urological, hematological, biochemistry and histopathological examinations at the end of the administration or lactation period. Another five males and satellite females at 0 and 1,000 mg/kg bw/day were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period.

In clinical observations, transient salivation was found in males and females at 1,000 mg/kg bw/day and was probably caused by the irritation property of MMP because no neurotoxic effects were observed.

Food consumption decreased on administration day 1 in males and satellite females at 1,000 mg/kg bw/day. In mating females receiving the same dose, food consumption tended to decrease on administration day 1 and decreased on lactation day 3.

In the urinalysis, the urine volume increased in males at 1,000 mg/kg bw/day and tended to increase in satellite females. At the same dose, low pH of urine, and tendencies of increases in volume of excreted electrolytes (Na, K, and Cl) and decreases in volume of them (except for Na in females) were observed. Increases in protein, ketone, and Na were also found in females. At the end of the recovery period, the density and volume of electrolytes significantly increased with urinal specific gravity in females.

In the hematology, platelets decreased, PT prolonged, and APTT shortened in satellite females at 1,000 mg/kg bw/day.

Biochemical investigations showed that the TBA in blood increased in males and satellite females and tended to increase in mating females receiving 1,000 mg/kg bw/day. At the highest dose, the total bilirubin also increased in males and satellite females.

Significant increases in lactate dehydrogenase (LDH), GLU, and TG were observed in males at 250 mg/kg bw/day. Tendencies of increases in them were also found in males at 1,000 mg/kg bw/day, and LDH tended to increase in mating females at ≥ 250 mg/kg bw/day.

In the organ weights, absolute and relative weights of the liver increased in mating and satellite females and tended to increase in males at 1,000 mg/kg bw/day. In addition, tendencies toward increases in absolute and relative weights of the kidneys were observed in males and satellite females at the highest dose.

Based on these findings, the NOAEL for repeated-dose toxicity of MMP was determined to be 62.5 mg/kg bw/day for both males and females.

Reproductive and developmental toxicity

Reproductive and developmental toxicity observations were conducted with the screening test described above.

The length of estrous cycle and gestation prolonged in dams at 1,000 mg/kg bw/day. Decreases in numbers of offspring and live offspring at birth were also observed at the same dose.

Therefore, the NOAEL for reproductive and developmental toxicity was determined to be 250 mg/kg bw/day.

Genotoxicity

A bacterial reverse mutation assay was conducted in accordance with the Japanese guidelines. In this test, the genotoxicity of MMP was negative for *S. typhimurium* TA100, TA98, TA1535, and TA1537 and *E. coli* WP2 *uvrA* with and without metabolic activation.

Conversely, an *in vitro* chromosomal aberration test using CHL/IU cells was also performed with the Japanese guideline. In this test, MMP had no clastogenicity but weakly caused polyploidy with metabolic activation. These results suggest that undecanal is nonmutagenic but weakly positive for numerical chromosomal aberration *in vitro*.

(5) 1-Ethoxy-2- (2-methoxyethoxy) ethane (CAS No.: 1002-67-1)

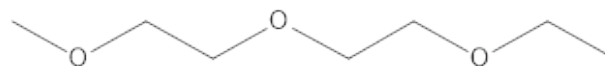


Fig. 5. Structure of 1-ethoxy-2- (2-methoxyethoxy) ethane (CAS No.: 1002-67-1)

Repeated-dose toxicity

A combined repeated-dose toxicity study with a reproduction and developmental toxicity screening test was performed in accordance with the Japanese guidelines stated above. Male and female rats (12 animals/sex/dose) were administered 1-ethoxy-2-(2-methoxyethoxy)ethane (EMEE) by gavage at 0 (vehicle: water for injection), 62.5, 250, and 1,000 mg/kg body weight/day. Males were dosed for 42 days, including a 14-day premating period and subsequent mating period. Females in the mating group were dosed for 41-46 days, including the 14-day premating, mating, and gestation periods, and until lactation day 4. Ten additional females were dosed at 0 and 1,000 mg/kg bw/day as a satellite group for 42 days without mating. Five males and five females were selected from each group for functional, urological, hematological, biochemistry and histopathological examinations at the end of the administration or lactation period. Another five males and satellite females at 0 and 1,000 mg/kg bw/day were allocated to a recovery group and maintained for 14 days after the administration period.

A decrease in locomotor activity in males and females at 1,000 mg/kg bw/day. Transient salivation was observed in males and mating females during gestation and lactation at the highest dose and was probably caused by EMEE-induced irritation because no neurotoxic effects were found in detailed clinical observations nor functional examinations. The body weight was unaffected except for a decrease on gestation day 20 which was probably related to litter loss or growth inhibition in utero during pregnancy at 1,000 mg/kg bw/day. A decrease in food consumption was observed in males and satellite females at the highest dose at the beginning and end of the administration period, and in dams receiving 250 mg/kg bw/day on lactation day 3.

In the urinalysis, decreases in K and Cl were

observed in males at 1,000 mg/kg bw/day on the end of the administration period, and decreases in urine specific gravity and density of Na, K, and Cl were found in satellite females at the same dose on the end of the recovery period.

Hematologic research showed decreases in hemoglobin and hematocrit in males and satellite females at 1,000 mg/kg bw/day. A decrease in RET was also observed in males at ≥ 250 mg/kg bw/day. In addition, RET, MCHC, and platelet decreased in satellite females at the highest dose.

In the biochemistry, the total protein in blood decreased and γ -glutamyl transpeptidase increased in males at 1,000 mg/kg bw/day.

The absolute and relative weights of the thymus decreased, whereas the relative weights of the liver and kidneys increased in males and satellite females receiving 1,000 mg/kg bw/day. In males, the absolute and relative weights of the epididymides and the prostate decreased at the same dose. At the end of the recovery period, a decrease in absolute epididymides weight and an increase in relative liver weight were still observed in males at the highest dose.

In the histopathology, the following findings were found at 1,000 mg/kg bw/day. In the thymus, medulla atrophy was found in males and satellite females. In the liver, hypertrophy of centrilobular hepatocytes and ground glass appearance of hepatocytes were observed in males and females; hypertrophy of centrilobular hepatocytes was also observed in males receiving 250 mg/kg bw/day. In the testis, exfoliation of spermatids, multinucleated giant cells, and vacuolation of the germ cell layer were found in the seminiferous tubule. In addition, cell debris and a decreased number of sperm were observed in the epididymis lumen; a decrease in liquid content in the prostate lumen was also found. These lesions in the testis and epididymis were still present at the end of the recovery period and were poorly reversible.

Based on these findings, the NOAEL for the repeated-dose toxicity from EMEE was determined to be 62.5 mg/kg bw/day in males and females.

Reproductive and developmental toxicity

Reproductive and developmental toxicity observations were conducted with the screening test described above.

The estrous cycle and gestation length prolonged in dams receiving 1,000 mg/kg bw/day. Three of 12 females were not pregnant, and implantation index, delivery index for dams decreased. Also decreases in born offsprings, birth index (both offspring and live offspring), and delivery index for offspring were observed. Nursing behavior for live offspring at birth was lacking. These findings resulted in all offsprings deaths before PND 4.

The NOAEL for reproductive and developmental toxicity from EMEE was considered to be 250 mg/kg bw/day.

Genotoxicity

In a bacterial reverse mutation assay with *S. typhimurium* TA100, TA98, TA1535, and TA1537 and *E. coli* WP2 *uvrA* in accordance with the Japanese guidelines, EMEE was negative with and without metabolic activation. In an *in vitro* chromosomal aberration test using CHL/IU cells performed with the Japanese guideline, EMEE had no clastogenicity. Therefore, EMEE is determined to be nongenotoxic *in vitro*.

References

- 1) Matsumoto M, Kobayashi K, Takahashi M, Hirata Koizumi M, Ono A, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (I), Kokuritsu Iyakuin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2015;133:42-47
- 2) Takahashi M, Matsumoto M, Yamada T, Ono A, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (II), Kokuritsu Iyakuin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2016;134:79-83
- 3) Matsumoto M, Iso T, Yamaguchi H, Igarashi T, Yamada T, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (III), Kokuritsu Iyakuin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2017;135:39-44
- 4) Matsumoto M, Iso T, Igarashi T, Tanabe S, Inoue K, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (IV), Kokuritsu Iyakuin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2018;136:108-113
- 5) Matsumoto M, Iso T, Igarashi T, Tanabe S, Inoue

- K, Hirose A: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (V), Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2019;137:66-72
- 6) Shigeta Y, Iso T, Inoue K, Yamada T, Hirose A, Matsumoto M: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (VI), Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2020;138:33-39
- 7) Iso T, Shigeta Y, Murata Y, Hirose N, Inoue K, Hirose A, Matsumoto, M: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (VII), Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku 2021;139:71-78
- 8) Murata Y, Umano T, Iso T, Shigeta Y, Hirose N, Inoue K, Yamada T, Masumura K, Matsumoto M: Summary information of human health hazard assessment of existing chemical substances (VIII), Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2022;140:54-60
- 9) Hirose N, Umano T, Murata Y, Iso T, Hasegawa S, Inoue K, Yamada T, Masumura K, Matsumoto M: Summary of human health hazard assessment of existing chemical substances (IX), Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku, 2023;141:61-68
- 10) OECD Existing Chemical Database available at <https://hvpchemicals.oecd.org/ui/search.aspx> (May 2024)
- 11) Japan Existing Chemical Data Base (JECDB) available at https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp (May 2024)

令和5年度国立医薬品食品衛生研究所 業務報告にあたって

所 長 本 間 正 充

国立医薬品食品衛生研究所（国立衛研）は国立研究機関であり、所掌とする医薬品・食品・化学物質に関する調査・研究データは各種行政施策の立案・遂行の基盤となり、国民の安心・安全な生活に還元されるもので、国民から重要な負託をいただいている。従って、その発表論文や業務遂行は、誠実かつ公正に行われるべきものである。しかし、残念ながら令和5年12月に公表したとおり、職員1名の論文不正事案及び認定業務不正事案があり、それぞれ対応した審理委員会及び外部調査委員会にて不正が認定された。関係者の皆様に深くお詫びを改めて申し上げたい。両委員会からの意見を基に、再発防止に向け、コンプライアンス教育の内容改訂と徹底、原著論文発表時の手続きの明確化と制度構築、行政文書管理の徹底、様々なレベルでの所内コミュニケーションの促進、不適切な行為の防止対策及び相談・通報体制の整備・周知、職場環境に関する問題点を早期把握しうる機会の創設、所長をトップとする認証業務管理委員会の設置、人材登用における過去の能力評価の活用、等を順に実行している。これら方策の確実な遂行、及びその効果検証に基づく継続的改善により、関係機関を含む国民の信頼を取り戻せるよう、所員一同邁進する所存である。

国立衛研は令和6年に創立150周年を迎える。そのルーツは、明治7年に創設された東京司薬場であり、わが国で最も古い国立試験研究機関である。当初は海外からの輸入医薬品の検査が主であったが、第一次世界大戦の影響により、医薬品の輸入が途絶えたため、重要医薬品の製造を開始し、多くの医薬品の国産化に成功した。また食品や食品添加物、さらには化学物質の安全性評価も重要な業務となり、古くは黄変米事件や原爆マグロ事件等への対応、各種食品添加物の安全性評価、さらに食品へ混入した農薬の同定、東日本大震災後の食品中の放射能調査等、その業務は拡大している。現在は、令和5年度末に発生した機能性表示食品による深刻な健康被害に対し、混入した原因化学物質の分析・同定や毒性評価等の業務を複数部の連携の下、行っている。まさに国民の健康と安全な生活に直結した重大な責務を担っていると考えている。これら社会から求められる業務に対応した組織改正も必要と考えており、業務遂行の迅速化及び深化を図るべく、令和5年度に組織要求を行った。1) ゲノム不安定性等の新しいゲノム安全性評価方法の開発を目指したセンター内の組織改編に伴う「変異遺伝部」の

「ゲノム安全科学部」への改組、2) セラノステイクス等の新しい放射性医薬品への対応業務の増加に伴う「有機化学部」への第三室の設置と「遺伝子医薬部」との所掌の再編、がいずれも認められ、令和6年度から新体制となっている。

国立衛研の研究主体は、「医薬品・食品・化学物質等の人間への影響について、品質・安全性・有効性を科学的に正しく評価するための試験研究（レギュラトリーサイエンス）」である。国立衛研では、引き続き、4つの柱、すなわち①先端的医薬品・医療機器の開発を支援するレギュラトリーサイエンスの強化（健康・医療戦略等への対応）、②食とくらしの安全、化学物質安全研究の拡充、③国として不可欠な試験・検査への対応（健康危機管理への対応）、④医薬品・食品・化学物質3分野の融合研究（情報科学研究の推進）を重点課題として研究を行っている。これら課題に対して、医薬品・医療機器・再生医療等製品分野、食品安全・生活衛生分野、安全性生物試験分野、安全情報・基礎支援分野、及び総務部のすべての部門をあけて、試験・研究・調査等の多くの業務を遂行した。

医薬品の分野では、主として国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）からの研究費を得て、研究業務を推進した。このうち創薬基盤推進研究事業は、医薬品開発の隘路を打破するという行政的な要求に答えるべく、複数の企業からの開発ニーズに基づき産学官の協力体制で実施する研究事業である。令和4年度から3年間の予定で7課題の研究「創薬基盤技術の迅速化・効率化を目的とした革新的医薬品製造技術における高度測定・評価技術の開発研究（薬品部、有機化学部）」「先端的機器分析技術を駆使する革新的な医薬品等の高度特性評価技術の開発に関する研究（医療機器部、薬品部、生薬部）」「先端的バイオ医薬品の最適な実用化促進のためのCMC分野における創薬基盤技術の高度化に関する研究（生物薬品部、有機化学部）」「ドラッグリポジショニングを念頭にした天然物医薬品の適用拡大の基盤整備研究（生薬部）」「4種の新規モダリティ医薬品を対象とする薬物動態評価のための生体試料中濃度等分析法の開発と標準化に関する研究（医薬安全科学部、生物薬品部、有機化学部）」「動物試験で検出困難な毒性を予測するオフターゲット評価法の確立－リスク分子にフォーカスしたターゲットプロテオミクス解析－（遺伝子医薬部）」「IVIVE手法を用いたヒト細胞資源の活用による安全性評価のヒト予測性向上（薬理部）」が遂行中である。約30名の国立衛研および大学の研究者と、のべ82の企業から研究者が参画している。その研究成果は論文や学会発表等の学術的貢献だけでなく、医薬品の公的規格や医薬

品開発のガイドライン等に反映され、医薬品開発のレギュラトリーサイエンスに大きく貢献することが期待される。また毎年の成果は早期公開により、迅速に医薬品開発や審査に役立てることを目標としており、本研究事業の研究成果発表会を3月に開催した。なお、今後は川崎市キングスカイフロント地区等との具体的な連携による共同研究も計画している。

また、政策研究（インハウス研究）としては、①AIを用いた化学物質の次世代型健康リスク予測手法に関する基盤的開発研究（安全性予測評価部、センター長、薬品部、生活衛生化学部、食品部、食品添加物部、毒性部、変異遺伝部）、②ゲノム編集技術を用いた医療及び食品の安全性確保に関する基盤研究（遺伝子医薬部、生化学部）、③医薬品の品質管理の高度化に対応した日本薬局方等の公定試験法拡充のための研究開発（薬品部、生物薬品部、生薬部、衛生微生物部、有機化学部）、④安全性評価の高度化と迅速化に資する新規代替試験法の開発と国際標準化に関する研究（安全性予測評価部、毒性部、センター長）、⑤新興感染症等の緊急時における治療薬等の有効性・安全性確保に関する研究（医薬安全科学部、薬品部、生物薬品部、再生・細胞医療製品部、病理部）を遂行した。

これら研究業務の遂行には定員の確保が重要であるが、毎年、業務改革による合理化減が求められており、令和4年度、同5年度、同6年度には、それぞれ4名、3名、4名の削減が求められた。一方、増員に関しては、令和4年度、同5年度は、いずれも5名の増員が認められていたが、同6年度は11名の大幅な増員が認められた。このため、国立衛研の定員は、令和4年度は202名、同5年度は204名、同6年度は211名となり、平成30年度には198名にまで落ち込んだ定員は、平成24年度の水準まで回復した。それでも、慢性的な人員不足は解消されず、特に室長不在で部長等が併任している室は9室あり、非常勤職員、リサーチレジデント、派遣研究員、大学等からの研究生や実習生の協力が研究の遂行に不可欠となっている。予算面では、ウクライナやパレスチナにおける戦争等に伴うエネルギー価格の高騰により、令和4年度は電気代が前年度の概ね倍額となり、予算を大きく圧迫した。令和5年度はさらなる高騰が予測され、研究所の運営に支障が出ないようあらゆる対策を講じた結果、猛暑であったにもかかわらず電力使用量の削減に成功した。また別途、動物実験施設における蛍光灯のLED化を推進している。その他、用賀跡地の庁舎解体・撤去工事は令和3年度で終了の予定であったが、予想外の地下埋設物等の撤去のため工期が遅れ、新たな予算要求が必要となり、工事終了は令和7年度末以降の見込みとなった。

令和5年度も厚生労働省、AMED、内閣府食品安全委員会（食安委）への出向や、厚生労働省、環境省、農林水産省、経済産業省、国土交通省、人事院、内閣府、消費者庁、医薬品医療機器総合機構、食安委等の専門委員、WHO、FAO、OECD、ICH、IPCS、ICCR、ISO等の国際会議への参画を通じ、国立衛研の多くの職員が国内外の厚生・衛生行政に貢献した。新型コロナウイルス感染症の影響により、令和3年度までは国内外のほとんどの会議はオンラインで実施されてきたが、令和4年度からは徐々に対面での会議が増え、令和5年度からはハイブリッドでの開催が主となった。令和3年度にゼロであった海外出張は、令和4年度となり、ICH、OECD、GSRs等の対面会合への出席のため再開され、令和5年度からは学会出張も再開した。具体的な状況は、各部の業務報告を参照いただきたい。

令和5年度に国立衛研全体が取り組んだその他の主な活動は次の通りである。

- (1) 研究活動の活発化：大学との連携を深める目的で連携大学院の活用を図っており、令和5年度に新たに締結した名城大学を加えて14大学と連携協定を締結し、研究教育活動を実施した。また所内研究委員会は外部の著名な研究者を講師として招き、特別講演会を3回開催した。また、所内研究の相互理解と若手研究者の研究意欲の向上を目的として、前年度に引き続き衛研例会を開催した。令和5年度は計5回開催し、所長に加え、新たに室長もしくは主任研究官に昇任した12名が講演を行った。レギュラトリーサイエンスの実行には自身の研究の専門性だけでなく、幅広い視野と知識を必要とするため、所員同士がお互いの研究内容を知ることが非常に有意義であり、次年度以降も衛研例会の開催を推進することになっている。また、年度末には役職退職を迎えた研究部長3名の退職者講演会を開催した。さらに若手研究者のモチベーション向上を目的に、所長研究費による若手支援研究費制度を創設し、令和5年度は薬品部の森田時生研究員及び藤原恒司研究員の提案が採択された。
- (2) 人材交流：医療イノベーションを推進する上でのレギュラトリーサイエンスに関わる人材育成を目的として、大学や公的研究機関と共同研究を行うとともに、研究員の派遣および受け入れを継続、実施した。また日本学術振興会のリサーチレジデント制度を利用して、博士研究員を1名受け入れた。
- (3) 所員研修：国立衛研における研究活動を円滑に実行するのに必要な情報を伝えること、および公務員としての倫理、法令遵守、利益相反等に関する必須事項を身につけることを目的とする研究教育セミナーを開催した（4月）。ただし、新型コロナ感染拡大防止のため

め、対面での研修は主として新人部長及び新人職員を対象に実施した。また、研究倫理および研究費の執行に関するコンプライアンス研修ならびに情報セキュリティ研修を、対象者全員に関して対面で実施した（5月）。

- (4) 研究活動の広報：①8月に「食品の安全を守るレギュラトリーサイエンス研究」と題し、食品関連5部の部長または室長による国立衛研シンポジウムをオンラインで開催し、316名の参加を得た。②川崎市の「キングスカイフロント夏の科学イベント」に参加し、8月に小学生向けとして、「魔法の水をつくってみよう！（食品添加物部）」及び「果実のDNAを取り出そう（変異遺伝部）」の2テーマで行い、子供24名及びその保護者の参加をいただいた。
- (5) 機関評価：令和5年度は研究部評価の年に当たするため、各部の研究、試験、調査及び人材養成等の状況と成果、研究分野・課題の選定、共同研究・民間資金の導入状況、産学官の連携及び国際協力等、及び外部との交流が評価された。評価結果はホームページに掲載される予定である。
- (6) 共同利用型機器：令和5年4月から、新たにクライオ電子顕微鏡が導入された。ナノ医薬品やタンパク質医薬品等の研究に利用されている。

さらに、学術活動についても令和5年度も国立衛研の職員の功績が多く認められた。学会賞等の受賞としては、食品衛生管理部の大城直雅室長が日本食品衛生学会・学術貢献賞を、医薬安全科学部の田中庸一主任研究官が東京小児がん研究グループ・第10回中澤眞平学術賞を、毒性部の横田理主任研究官が2023年度日本薬学会関東支部・奨励賞を、遺伝子医薬部の山下拓真研究員が長井記念若手薬学研究者賞を、それぞれ受賞した。また、学会での研究発表や論文に関しては、医薬安全科学部の田中庸一主任研究官が第44回日本臨床薬理学会学術総会・優秀演題賞を、毒性部の横田理主任研究官他が第63回日本先天異常学会学術集会・優秀演題賞を、生物薬品部の山元智史研究員が第23回日本再生医療学会総会・優秀演題賞（口演）及びAPS Select Award in Physiological Genomics, The American Physiological Societyを、食品添加物部の藤原恒司研究員他が日本食品化学学会誌・第19回論文賞を、食品衛生管理部の川末慎葉流動研究員が日本食品衛生学会第119回学術講演会・若手優秀発表賞を、それぞれ受賞した。また、有機化学部の出水庸介部長他、食品添加物部の六鹿元雄室長、同部の西崎雄三主任研究官、変異遺伝部の堀端克良室長が、それぞれ指導した研究生や実習生が、各学会で優秀発表賞等を受賞した。

以上、令和5年度も医薬品・医療機器・再生医療等製

品、食品や生活環境中の各種化学物質、食品微生物の品質、有効性、安全性確保のためのレギュラトリーサイエンス研究に全力で取り組んで来た。引き続き、我が国の未来を左右する新規医薬品モダリティや未評価の化学物質等に関する研究、新たな品質・安全性評価技術の開発、さらにこれらの標準化に関する研究に注力すると共に、国の機関として重要な責務である健康危機発生時の緊急対応も含めレギュラトリーサイエンス研究に、全所員を挙げて取り組んで行く所存である。

前述のとおり、国立衛研はその前身となる東京司薬場が設立されてから、令和6年で150周年となる。この慶事を祝すと共に、レギュラトリーサイエンスの益々の普及を図るべく、式典、記念シンポジウム、記念衛研特別シンポジウム、市制100周年を迎える川崎市との合同市民講演会、特別一般公開、等の様々な行事を予定している。また150周年記念史の発刊も予定している。これらの活動を通じて、これまでの関係者各位の当所へのご支援等に対して深く感謝を申し上げますと共に、さらなる50年に向けて、ご指導・ご鞭撻を賜ると幸いです。

総 務 部

部 長 本 間 敏 孝
前部長 橋 本 昌 浩

1. 組織・定員

令和4年度末定員は、202名であったが、令和5年度においては、①食品添加物規制の国際的な調和に関する研究業務の強化に伴う新規増として1名（研究員・研2級）、②*Ex vivo*遺伝子改変細胞加工製品の品質・安全性評価に係る研究業務の強化に伴う新規増として1名（研究員・研2級）、③リアルワールドデータを用いた医薬品等の規制科学的エビデンス創出に係る研究業務の強化に伴う新規増として1名（主任研究官・研3級）④食品の輸出拡大につながる科学情報の総合的な収集・解析・評価等の研究業務強化に伴う新規増として1名（研究員・研2級）が認められた。

一方、2名の削減が行われた結果、令和5年度末定員は指定職2名、行政職（一）27名、研究職175名、計204名となった。

2. 人事異動

- (1) 令和5年度は役職定年制導入初年度であるところ、令和5年度に60歳に達する部長3名のうち、工藤由起子衛生微生物部長、畝山智香子安全情報部長の2名が令和6年3月31日付けで退職し、小川久美子安全性生

物試験研究センター病理部長が同年4月1日付けで安全性生物試験研究センター病理部主任研究官に降任した。

各部長の後任として、大西貴弘衛生微生物部第二室長、登田美桜安全情報部第三室長、豊田武士安全性生物試験研究センター病理部第二室長が同年4月1日付けで昇任した。

- (2) 令和6年4月1日付け組織改正に伴い、同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長が安全性生物試験研究センターゲノム安全科学部長に配置換えとなった。
- (3) 令和6年4月1日付けで橋本昌浩総務部長が厚生労働省医薬局総務課医薬情報公開調査分析官に転出し、同日付けで本間敏孝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。

3. 予算

令和5年度予算の概要は、別紙のとおりである。

令和5年度の一般会計予算は、競争的研究費の間接経費見合い経費として3億8千1百万円が認められた。

「医薬品等規制行政に直結する政策研究費」については、新規2課題を要求し、令和4年度に終了する課題の後継事業として1課題が認められた。

4. 競争的研究費の機関経理

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

令和5年度は、厚生労働科学研究費補助金885,435千円（161課題）、文部科学省所管の研究費139,437千円（104課題）及び日本医療研究開発機構（AMED）補助金1,076,046千円（182課題）等、総計2,131,318千円（453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5年度の海外派遣研究者は、延べ126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21名、その他会議・学会への出席が延べ102名、諸外国の研究活動調査・打合せ等が延べ3名であった。行政に関する国際会議への出席内訳は、OECDが延べ7名、WHOが延べ1名、FAO/WHO合同会議が延べ6名、その他が延べ7名であった。

6. 厚生労働科学研究費補助金の配分機関

当所においては、平成19年3月30日厚生労働省告示第67号で平成19年度より「化学物質リスク研究事業」について配分業務を委任され、令和5年度は11課題に対し、計246,897千円を配分した。

7. シンポジウム及び一般公開の開催

当所の研究内容についてより理解を深めてもらうことを目的に平成23年度よりシンポジウムを実施しており、令和5年度は8月23日に開催した。

テーマは「食品の安全を守るレギュラトリーサイエンス研究」であり、当所研究者が講演を行った。

Web開催にて実施し、外部機関の研究者等を含む316名が聴講した。

令和5年度は一般公開に代わり川崎市が主催する「キングスカイフロント夏の科学イベント2023」に出展した。1階多目的ホールにおいて「魔法の水をつくってみよう！！」（食品添加物部）、「果物のDNAを取り出そう！！」（変異遺伝部）の2つのイベントを開催した。参加者は小学生とその保護者60名（20名×午後3回）、夏の科学イベント全体の参加状況としては、応募児童数2,826名に対し当選者324名（倍率8.7倍）であった。

また、午前中には同内容のイベントを当所職員の家族を対象として実施した。なお、来場者へのお土産としてジャノヒゲ（生薬部提供）の配布を行った。

令和5年度予算額

事 項		令和4年度 (A)	令和5年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B)-(A)
		(千円)	(千円)	(千円)
一般会計				
(組織)	厚生労働本省試験研究機関	3,158,742	3,166,547	7,805
	うち裁量の経費（施設整備関係経費、競争的資金間接経費見合いを除く）	911,183	872,200	0
(項)	厚生労働本省試験研究所共通費	2,101,949	2,108,749	6,800
	うち裁量の経費	126,955	125,311	△ 1,644
	国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	2,101,949	2,108,749	6,800
	既定定員に伴う経費	1,920,802	1,968,678	47,876
	定員削減に伴う経費	0	△ 13,282	△ 13,282
	増員要求に伴う経費	0	20,766	20,766
	振替定員に伴う経費	0	△ 2,531	△ 2,531
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	87,940	43,105	△ 44,835
	うち特殊要因（世田谷庁舎の処分に要する費用）	(42,262)	(0)	(△ 42,262)
	安全性生物試験研究センター運営費	58,380	58,380	0
	施設管理事務経費	28,590	28,590	0
	移転調査検討費	355	0	△ 355
	研究情報基盤整備費	5,882	5,043	△ 839
(項)	厚生労働本省試験研究所試験研究費	1,046,741	1,047,746	1,005
	うち裁量の経費（競争的資金間接経費見合いを除く）	774,176	736,837	△ 37,339
	国立医薬品食品衛生研究所の試験研究に必要な経費	1,046,741	1,047,746	1,005
	国立医薬品食品衛生研究所運営経費	72,209	72,209	0
	基盤的研究費	123,050	114,987	△ 8,063
	安全性生物試験研究センター運営費	73,302	73,302	0
	施設管理事務経費	21,835	21,835	0
	受託研究費	97,388	84,062	△ 13,326
	総合化学物質安全性研究費	14,045	14,045	0
	共同利用型高額研究機器整備費	144,973	144,973	0
	研究情報基盤整備費	5,791	5,791	0
	化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤事業費	3,782	3,782	0
	競争的研究事務経費	331,379	381,003	49,624
	食品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価及び提供に係る研究事業費	10,071	10,071	0
	医薬品の安全性に関する情報の科学的・体系的収集、解析、評価及び提供に係る研究事業費	9,666	9,666	0
	医薬品等規制行政に直結する政策研究費	139,250	112,020	△ 27,230
(項)	血清等製造及検定費	10,052	10,052	0
	うち裁量の経費（施設整備関係経費を除く）	10,052	10,052	0
	医薬品等の国家検定及び検査等に必要な経費	10,052	10,052	0
	一般事務経費	1,650	1,650	0
	事業費	8,402	8,402	0
(デジタル庁一括計上分)				
(項)	情報通信技術調達等適正・効率化推進費	105,672	94,785	△ 10,887
	うち裁量の経費	105,672	94,785	△ 10,887
	国立医薬品食品衛生研究所DBサーバーシステム	41,683	43,522	1,839
	国立医薬品食品衛生研究所医薬品安全性情報システム	5,568	0	△ 5,568
	国立医薬品食品衛生研究所既存化学物質安全性点検体制支援システム	39,721	40,828	1,107
	AIを活用した安全性予測プラットフォーム	18,700	10,435	△ 8,265

* 予算額については兩年度とも当初予算額

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

薬品部

部長 佐藤 陽治

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評価研究を主に実施している。

非常勤職員として令和5年4月1日付で菅野仁美氏が採用された。短期の海外出張については次の通りである。安藤大介主任研究官は、第7回国際マイクロニードル学会での研究発表のため米国・シアトル（令和5年5月）に出張した。佐藤陽治部長、吉田寛幸室長、小出達夫室長および坂本知昭室長は、日米欧医薬品規制調和国際会議（ICH）参加のためカナダ・バンクーバー（令和5年6月）、およびチェコ共和国・プラハ（令和5年10月）に出張した。

業務実績

1. 一斉取締試験

定量試験（103件）：アシクロビル注射用／注射液／軟膏／クリーム合計10品目、サリチル酸ナトリウム・ジブカイン注射液8品目、ドパミン塩酸塩注射液14品目、ナファモスタットメシル酸塩注射用3品目、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム注射用2品目、プリモニジン酒石酸塩点眼液8品目、プロカイン塩酸塩注射液14品目、メピバカイン塩酸塩注射液17品目、ケトコナゾール液／ローション／クリーム合計11品目、テルピナフィン塩酸塩液／クリーム合計14品目、ナルフラフィン塩酸塩カプセル2品目

溶出試験（103件）：エソメプラゾールカプセル17品目、カルベジローレル錠5品目、スルピリド細粒／錠／カプセル合計21品目、テルピナフィン錠7品目、トピラマート錠6品目、ナルフラフィン塩酸塩OD錠3品目、ニフェジピン錠／カプセル合計23品目、ファモチジン錠14品目、フェブキソスタット錠7品目

純度試験（13件）：エバスチン錠13品目

2. 後発医薬品品質情報に関する検討

ジェネリック医薬品品質情報検討会の事務局を担当するとともに、製剤の品質に関する情報を、学会・論文発

表、医薬品医療機器総合機構のおくすり相談窓口の相談事例などから収集して精査した。9成分の解熱鎮痛剤等について地方衛生研究所10機関と共に溶出性の評価を行い、結果について標準製剤との類似性を解析・判定した。またイトラコナゾール製剤について、先・後発品の溶出挙動から、課題となる製品を抽出した。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、データシートをホームページ上に公開した（新規20件、更新35件）。以上の評価および調査の結果をジェネリック医薬品品質情報検討会で報告した。

3. 薬機法に基づく登録試験検査機関の外部精度管理

医薬品医療機器法施行規則に規定する厚生労働大臣の登録を受けた試験検査機関のうち、61機関につき、外部精度管理としてISO17025に準拠した医薬品分析の技能試験を、ウルソデオキシコール酸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37機関についても同様の技能試験を実施した。

4. 国立保健医療科学院特別課程医薬品医療機器の品質確保に関する研修（GMP薬事研修）への協力

坂本室長は、国立保健医療科学院からの委託を受け、当該コースの副主任として、医薬品等製造所のGMP査察に当たっている薬事監視員の研修のためのコースの運営委員を担当した。

5. その他

医薬品等の公的認定試験検査機関（OMCL）業務について、教育訓練および認定査察対応を担当した。

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

日本薬局方新規収載品目及び改正既収載品目原案作成事業として、参照赤外吸収スペクトル（1品目）及び参照紫外可視吸収スペクトル（1品目）を作成した。

研究実績

1. 医薬品の生物薬剤学的評価及び医薬品製剤試験に関する試験・研究

- 1) 医療用医薬品の生物学的同等性 (BE) 評価手法の開発とガイドラインの国際調和に関する研究: ①新たに溶出性に係る研究班を立ち上げ、海外とのギャップに関連する課題を中心にテーマを抽出した。またBE評価を目的としたModeling & Simulationの国内での活用に向けて、情報収集を行った。②昨年度通知を発売した局所皮膚適用製剤 (半固形製剤) の生物学的同等性試験に関する基本的考え方に基づき、既存ガイドラインの改定案およびQA案を取りまとめた。③消化管内の溶出挙動を予測する新規溶出試験システムを用いて、口腔内崩壊錠の水あり・なし投与条件や食事の有無によるBE試験結果予測を行い、システムの有用性を示した。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 2) 新興感染症等の緊急時における治療薬等の有効性・安全性確保に関する研究: 3種 (局方収載, 成人, 小児) の咽頭部モデルを用いて、吸入粉末剤から放出される主薬と添加剤 (吸入用乳糖) の放出特性を評価することで、咽頭部モデルの差異が分散性に与える影響を評価した。(一般試験研究費)
- 3) 医薬品添加剤に由来する薬物相互作用が後発医薬品の生物学的同等性に与える影響に関する研究開発: 2種類の非細胞系*in vitro*膜透過試験法と、Caco-2細胞膜透過試験法により、添加剤が溶解性・膜透過性の異なる複数の薬効成分の膜透過に与える影響をスクリーニング評価した。薬効成分の膜透過性に影響を与えた添加剤について、その濃度依存性を定量的に検証した。また、消化管吸収に影響する添加剤に関してキーワード検索による網羅的な文献調査を開始した。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 4) 脳指向性点鼻剤の薬物動態制御を目指した*in vitro-in vivo* extrapolation (IVIVE) による予測技術の開発: ①噴霧特性が異なる医薬品の鼻腔模型内の動的挙動評価に向けて、市販の点鼻剤の先・後発品を用いた噴霧特性の解析を実施し、スプレーパターンとプルーム形状について、先後発品間で大きく異なることを明らかにした。②RPMI2650細胞株について、既報の結果をよく再現する培養・試験条件を決定した。(文部科学省科学研究費補助金)
- 5) ミニ腸と溶出試験を組み合わせた*in vitro*医薬品消化管吸収予測システムの開発: ミニ腸の薬物透過性について、時間依存的な細胞内およびミニ腸腔内への薬物透過を評価しその特性を予備的に解析した。また、溶出試験機内にミニ腸を入れて溶出試験を実施し、細

胞のバイアビリティへの影響を評価し、各種吸収パラメータの算出を行った。(一般試験研究費)

- 6) 溶出試験におけるマウント回避を目的としたApexベッセルの有用性に関する検討: ピーク高さの異なるApexベッセルを用いて、その有用性を検証した。またApexベッセルとは異なる簡易的なマウント回避用治具を新たに開発した。(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. 医薬品の物性と安定性に関する研究

- 1) マイクロニードルアレイ医薬品の合理的開発に向けた品質評価試験法に関する研究: 前年度までに実施したマイクロニードルアレイ (MNA) の品質評価項目に関する調査結果を踏まえ、アポモルヒネ塩酸塩を含有する溶解型MNAをモデル製剤として、製剤の特性解析を行った。また、針の物理的強度試験に影響を及ぼす要因について検討を行い、圧縮速度と圧縮針本数が針の破壊力に影響することを示した。研究成果について、国際誌2報に発表した。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 2) 医薬品の品質水準の効率的確保に向けた日本薬局方の新規試験法と国際調和の検討-製剤特性に関連する添加剤の物理的特性に関する研究: 医薬品原末の流動性に及ぼす添加剤の影響を、標準処方をもとに調製した混合粉体により検討した。せん断セル測定で得られる動摩擦角とフローファクターを指標としたところ、流動性が不良な原末の流動性は、添加剤比率が30~60%の範囲で添加剤量に依存した改善が認められた。また、流動性を改善する添加剤の効果は混合割合よりも、添加剤自体の流動性の良し悪しを強く反映することが分かった。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 3) X線顕微コンピュータ断層撮影 (CT) 法を用いたマイクロニードルアレイ製剤の皮膚穿刺性能評価技術の高度化: 前年度に確立したマイクロX線CTを用いた人工膜における溶解型MNAの穿刺性能評価系を応用展開し、新たにブタ摘出皮膚をモデルとした、より生体を反映した評価系の構築に取り組んだ。ブタ皮膚では、マイクロX線CTでの溶解型MNAと皮膚の識別が困難であったため、溶解型MNAの表面を金薄膜でコーティングする方法を新たに考案した。これにより、境界面のコントラストが明瞭になり、摘出皮膚においても穿刺状態を高分解能に観察可能であることを示した。(文部科学省科学研究費補助金)
- 4) 化学医薬品の試験における定量NMR (qNMR) 法の活用に関する研究: ^{19}F -qNMRによる絶対定量について、フッ素化合物ポリコナゾール、フルオロメトロ

ン、フルルビプロフェン、フルタミドを用いて検討を行い、さらに¹H-qNMRとの絶対定量値と比較することにより検証を行った結果、¹⁹F-qNMRと¹H-qNMRの定量値はほぼ一致し、¹⁹F-qNMRの妥当性が示された。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

- 5) ラマン分光法を用いた医薬品品質試験における新規解析手法に関する研究：共結晶を含む製剤において、簡易型透過ラマン分光装置を用いることにより精度が十分な定量モデルを作成することができた。この結果から迅速に製剤中の共結晶の評価が可能であることが示唆された。(文部科学省科学研究費補助金)
- 6) 最新科学技術を駆使した医薬品の品質不良の原因解明に関する研究：国外で入手した溶出不良の錠剤を近赤外イメージングにより可視化したところ、主薬の凝集が確認され、これが溶出挙動に影響していることが示唆された。(文部科学省科学研究費補助金)
- 7) 先端の機器分析技術を駆使する革新的な医薬品等の高度特性評価技術の開発に関する研究：①X線CTによる製剤評価：モデル薬物のアセトアミノフェンでは、非晶質と結晶化領域が両者のグレースケールの違いから識別できた。両者の境界は位相回復処理を行うことでより明確になり、分離度が向上した。三次元画像における両領域のボクセル数変化から、結晶化度及び結晶化挙動を評価することができた。②ラマン分光法による非破壊分析：非晶質複合体を含むモデル製剤を用いて、定量モデルを作成することにより、ラマン分光法を用いた製剤中の非晶質複合体の定量が可能であることを明らかにした。(AMED創薬基盤推進研究事業)
- 8) 医薬品の安定性に係る国際調和の推進に関する研究：安定性試験ガイドラインの国際調和を進める上で、ジェネリック医薬品、製造時の安定性については各国で状況異なるため、調査した現状を踏まえ幅広く受け入れ可能な調和案が必要であると考えられた。またモデルを用いた安定性予測については、国内では承認事例がほとんどないため、モデルケースの整備及び導入を図る際には官民での連携が必要であると考えられた。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 9) 放射性医薬品の評価推進に関する研究：放射性医薬品基準の改定に関し、本基準で取り扱う範囲について検討を行った。(医薬品審査等業務庁費)

3. 医薬品の品質保証に関する研究

- 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：ベンズニダゾールを有効成分とするAbarax Tablets (シャーガス病治療薬) の有効成分の定量法を開発し、錠剤中のベンズニダゾールの定量

及び類縁不純物の検出を行った。また、Artesunateを有効成分とするMalacef (注射用アーテスネート、マラリア感染症治療薬) に含まれるArtesunateの定量法を中国薬局方に収載されている方法の改良法を用いて検定を行った。(AMED新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

- 2) 先進的製造・品質管理及び評価手法を反映した医薬品のライフサイクルマネジメントに関する研究：化成品の承認申請書における製造方法欄を中心として、新たな変更管理システムの本格運用に向けた課題を抽出・整理した。化成品の製造工程として特徴的な、例えば、再処理、再加工などの工程における記載例について、日本と海外との取扱いの相違、またこれらの工程に該当すると想定される事例を基に現行とのギャップを分析・整理した。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 3) 精密格子振動計測を利用した極微量不純物定性・定量技術の開発：汎用される医薬品原薬を用いて、ppmレベルの不純物を混入した結晶を作成し、構築した高分解能テラヘルツ波発振器の検出能を評価した。(一般試験研究費／文部科学省科学研究費補助金)
- 4) 先進的な医薬品品質管理・製造工程管理システムにおける品質評価手法の開発及び標準化に関する研究：ラマン分光法を用いてアルドール縮合反応をモデルとするフロー合成工程におけるリアルタイム計測を行った。定常状態への移行をモニターすることが可能であった。また、重要工程パラメータの条件について検討した範囲では、原料の濃度を基準濃度の10倍に高めた際に基準濃度の時には認められなかったピークが観察され、新たに副生成物が生じた可能性が示唆された。(一般試験研究費／AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)
- 5) 創薬基盤技術の迅速化・効率化を目的とした革新的医薬品製造技術における高度測定・評価技術の開発研究：フロー合成のリアルタイム計測時に非接触計測用のセル内に反応溶媒中の溶存ガスに起因する気泡が滞留して計測に影響を与えることがわかり、速やかに排出する構造をもつセルの改良を行い、PAT自動分析システムの構築を前進させる結果を得た。連続攪拌層型反応工程におけるオンライン計測システムでは、中和反応を例として、反応終末点の確認及び原料の半定量的計測も可能なテラヘルツ波を用いたセンシング技術を確立した。(AMED創薬基盤推進研究事業)
- 6) ICH Q3Dに基づく日本薬局方医薬品の元素不純物管理への適用を目指した蛍光X線分析法の標準化に関する研究：エネルギー分散型蛍光X線分析装置を用い、経口製剤(口腔内崩壊錠) 中における元素

(As,Hg,Pb,Cd,V,Co,Ni,Pd)について、日局限度試験の
手順により妥当性確認試験を行い、すべての分析能パ
ラメータで適合基準を満たす結果を得た。ICH-Q3D
や日本薬局方などの元素不純物分析におけるEDXRF
の利用可能性を検証できた。(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)

4. 高機能性製剤の有効性・安全性に関わる品質評価研究

- 1) 脂質ナノ粒子 (LNP) 製剤の品質確保に向けた評価
法の開発に関する研究：新型コロナウイルスワクチン
等で応用されるLNP製剤の有効性・安全性の確保を
目的に、従来までのLNP全体の平均特性値の評価に加
えて、単一粒子レベルの解像度で粒子プロファイル
を測定可能な製剤特性評価法の開発に取り組んだ。「薬
物封入率」を評価するため、フローナノアナライザー
を用いた個数粒度分布評価法を確立するとともに、
mRNAの蛍光標識条件を最適化した。「粒子の硬さ」
を評価するための技術基盤となる、「粗さが僅か数ナ
ノメートル程度の分子修飾基板に脂質ナノ粒子を固定
する方法」の開発に成功した。(AMED医薬品等規制
調和・評価研究事業)
- 2) 細胞内環境応答・崩壊性を有する脂質材料を基盤と
した低起炎症mRNAワクチンの開発：LNP製剤に関
する国内外の最新の規制動向や品質評価技術について
調査し、分析法の技術的課題や留意点について整理し
た。(AMEDワクチン・新規モダリティ研究開発事
業)
- 3) 国産新型コロナウイルスワクチン等品質確保事業：
mRNAを搭載したLNP製剤を対象に、外部ストレス
が製剤の品質特性に及ぼす影響を評価した。mRNA-
LNPをヒト培養細胞に添加し、フローサイトメトリー
によりタンパク質発現量を解析した結果、凍結融解を
繰り返すことでmRNA-LNP製剤の生物活性が低下す
ることを見出した。(医薬品審査等業務庁費)
- 4) 先進的分析法を用いた広範な医薬品等の微量不純物
の管理に関する研究：ヘッドスペースGC-MSを用い
て、複数メーカー及び複数ロットのメトホルミン塩酸
塩錠を対象に、N-ニトロソジメチルアミン (NDMA)
生成リスクを評価した結果、一部の製剤で錠剤中のジ
メチルアミンとPTPシート中のインク成分 (亜硝酸)
が反応することで、NDMAが生成する可能性が高い
ことを明らかとした。(AMED医薬品等規制調和・評
価研究事業)
- 5) 日本薬局方収載医薬品添加物の元素不純物管理に係
る鉛特異的試験法の開発：天然鉍物を原料とするベン
トナイト、カオリン、ケイ酸マグネシウムの3品目に

ついて、原子吸光光度法を用いた鉛特異的試験法を新
たに開発した。(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)

- 6) ペプチド製剤の開発促進を目的とした品質評価に関
する研究：「一般に物質の細胞内移行性を向上させる
ことで知られる分子内架橋修飾が、細胞内移行率を低
下させる場合があること」を理論計算と実験結果の統
合によって明らかにするとともに、本研究で構築した
分析評価系の有用性を示した(国際雑誌での原著論文
掲載および国内学会での発表)。(文部科学省科学研
究費補助金)

5. 国際動向を踏まえた医薬品の品質確保に関する研究

- 1) 生物学的同等性試験に関する研究：ICH-M13Aに
関するパブリックコメントを実施し、意見を整理し
た。収集された意見に基づき、ガイドライン案の修正
を行った。また、ICH-M13Bに関して、ドラフトを作
成した。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)。

生物薬品部

部 長 石 井 明 子

概 要

生物薬品部では、生物薬品(バイオテクノロジー応用
医薬品/生物起源由来医薬品)の品質・有効性・安全性
確保に資するレギュラトリーサイエンス研究を行って
いる。研究業務の対象となる製品には、新有効成分バイ
オ医薬品及びバイオシミラーが含まれ、新薬開発に加
えて社会的観点からアンメットニーズに応えることが
期待されるこれら製品について、品質リスクマネジ
メントに必要とされる評価法の開発と標準化を先導
的に実施することで、バイオ医薬品等の品質安全
性確保を通じて社会貢献することを組織目標として
いる。

令和5年度は、バイオ医薬品等の品質評価に関
する研究として、前年度に続き、AMED創薬基盤
推進研究事業の官民共同研究班での検討を中心
に行い、タンパク質凝集体評価法、不均一性
評価のためのインタクト分析法、宿主細胞
由来タンパク質評価法、糖鎖分析法の開発
と標準化、分析法クオリティ・バイ・
デザインの利用に関する研究を進めた。
AMED次世代抗体事業では、品質
評価の簡略化の点で応用が期待される
液体クロマトグラフィー/質量分析
(LC/MS)を用いたMulti-attribute
Method (MAM)について、規格
及び試験方法での活用のため、
システムの性能評価基準の設定
方法を考案した。また、国立
医薬品食品衛生研究所の共同
利用型機器

としてクライオ電子顕微鏡が導入されたことから、バイオ医薬品の特性解析に応用するため、測定および解析環境の整備を行った。

AMED医薬品等規制調和・評価研究事業では、バイオ医薬品等の有効性・安全性評価に関する研究として、免疫原性に関するリスクアセスメントや抗薬物抗体測定法の標準化等に関する研究成果をもとに、「バイオ医薬品の免疫原性評価に関するガイドライン案」を作成し、厚生労働省医薬品審査管理課に提出して意見公募を行った。抗薬物抗体標準品候補品の作製と国際標準品策定機関（NIBSC）への提供等を行い、抗アグリマブ抗体国際標準パネルの策定に貢献した。バイオシミラーに関する研究では、CDスペクトルを用いた高次構造比較や、高感度LC/MSを用いたproblematic HCPの定量比較法の開発と性能評価を行った。

日本薬局方における生物薬品関連試験法の整備と国際調和に関する研究では、日局生物薬品各条試験法に関する研究の他、第18改正日本薬局方第一追補に掲載された新規参考情報であるフローイメージング法、及び、フローサイトメリーに関して、実際の試験で用いる際に必要なシステム適合性設定の考え方等をまとめた。

令和4年度から研究を開始した新モダリティバイオ医薬品であるエクソソーム製剤の品質評価に関する研究に関しては、サイズ排除クロマトグラフィーあるいはイオン交換クロマトグラフィー・多角度光散乱法を中心に、粒子径分布評価法としての分析性能評価や純度試験としての応用可能性に関する検討を行った他、ナノフローアナライザーを用いた分析法の開発に着手した。また、間葉系幹細胞由来エクソソームをモデルとして、生物活性の測定法を立ち上げ、抗炎症効果の指標となり得る分子を見出した。特筆すべき成果として、令和6年3月23日に開催された第23回日本再生医療学会総会において、山元智史研究員がmicroRNA制御を応用した細胞外小胞大量産生法の確立に関する発表により、優秀演題賞を受賞した。中分子ペプチドに関して、品質確保のためのガイドライン案作成に貢献し、厚生労働省医薬品品管理課からの意見公募を行った。

薬事規制に関する令和5年度の大きなトピックとして、厚生労働省医薬品審査管理課の主催により、「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方」に関する検討会の実施が挙げられる。令和5年7月から令和6年3月までに計9回の検討会議が開催され、主にドラッグ・ラグ、ドラッグ・ロスの解消に向けた方策について議論が行われ、薬事規制の国際的整合性に関する検討が行われた。この中には、承認申請書における製造方法等の記載に関する検討が含まれ、AMED規制調和事業における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で検討していた承認事項の変更カテゴリーの追加や承認申請書記載事項に関する通知改正の具体化に向けて、品質に関する承認事項の在り方を見直す転機となった。令和6年度以降、具体的な制度改革に向けた検討が進められる予定である。

厚生労働省の後発医薬品等品質確保対策事業では、引き続き、バイオシミラーの品質確保のための調査と製品の試験を行った。国内で流通しているバイオシミラー製剤の試験として5製剤を対象に、生物活性試験あるいは純度試験を実施し、規格への適合性を確認した。

人事面では、令和5年10月1日付けで、山元智史博士が任期付き研究員として採用された。

業務成績

1. 行政報告

(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

グラジエント溶出HPLCを用いたバイオ医薬品の試験法における適切なシステム適合性に関する検討を行い、システムの性能において、分離確認用物質等を用いた分離度 (R_s) を設定することが第一選択となるが、 R_s を利用できない場合には、クロマトグラムの視覚的な評価の他、分析性能パラメータとしてピークバレー比 (p/v)、保持時間の差を主ピークのピーク幅で割った値 ($\Delta tR/W$) 及びピークキャパシティー (PC) が有用な指標になり得ることを明らかにした。

(2) 組換えワクチンの品質評価に関する研究

既承認の組換えワクチンについて審査結果報告書を調査し、品質特性解析及び規格試験における評価項目や分析手法を整理した。また、有効成分である抗原タンパク質とアジュバントの粒子径及び粒子径分布の評価方法を検討すべく、市販製剤を試料としてナノ粒子トラッキング法と動的光散乱法での分析を試みた。さらに、フローイメージング法を用いて、ワクチン製剤における不溶性微粒子の評価についても検討し、各分析法の有用性と測定上の留意事項を明らかにした。

2. 国際協力

WHO/NIBSCにより策定が進められているラニビ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) の規制側トピックリーダーおよびICH M10 (生体試料中薬物濃度分析法バリデーション) のラポーターを当部職員が務め、専門家作業部会内での議論に貢献した。

3. 都道府県薬事行政等への協力

国立保健医療科学院薬事衛生管理研修コースの副主任および同コースの講師として、都道府県の薬事規制担当者の研修に協力した。また、富山県薬事総合研究開発センターの講演会や外部評価に協力した。

4. 大学との連携

大阪大学大学院薬学研究科、北海道大学大学院生命科学院、東京大学大学院工学研究科と連携し、講義・審査などを通して学生の指導を行った。また、明治薬科大学から実習生を受け入れ、実験を通じて指導を行った。高崎健康福祉大学薬学部、大阪大学大学院薬学研究科、及び、鹿児島大学理学部において、バイオ医薬品に関する講義を行った。

5. シンポジウム及び学術集会等の開催

令和5年8月8日に、衛研特別講演会として東京大学大学院工学系研究科の一木隆範教授（川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター研究統括兼務）に「細胞外小胞の1粒子精密計測と層別化技術」に関して講演を頂き、マイクロ流路デバイスと散乱イメージングを組み合わせたナノ粒子計測システムや、細胞外小胞の特性評価、分離技術の開発動向と将来展望について議論した。また、令和5年9月26日に開催された2023 ICCP450/JSSX International Joint meetingにおいて、“Current trends in establishment and implementation of new regulatory guidelines related to pharmacokinetics”に関するシンポジウムを企画した。令和5年12月16日に開催された第44回日本臨床薬理学会総会では、「生体試料中薬物濃度およびバイオマーカー分析に関する最新動向」に関するシンポジウムを企画した。

6. その他

厚生労働省薬事・食品衛生審議会、厚生科学審議会、並びにPMDAにおける新有効成分含有医薬品及びバイオ後続品の承認審査及び一般的名称作成に係る専門協議に参画した。また、日本薬局方の改正作業並びに日本薬局方生物製品標準品の品質評価に協力し、第十八改正日本薬局方第二追補案の作成に貢献した。

研究業績

1. バイオ医薬品の品質評価に関する研究

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

前年度に実施した目標分析プロファイル設定ケーススタディに関して、各機関で開発フェーズごとの設定

について検討し、製法が未確立な開発初期、臨床試験開始時を想定した開発中期、承認申請を想定した開発後期における目標分析プロファイルの設定の考え方を明らかにした。

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

2 μmクラス新規粒子標準試料の有用性評価のため、光遮蔽法とフローイメージング法（FI）を使った共同測定を実施し、新規粒子標準試料の光学的特性が反映された結果が得られた。一方でFIで機関間の差異と、粒子径の特性値との差が大きいことが課題となった。分光学的手法を使った微粒子の由来特定について共通試料を使った共同研究を開始し、観察試料の調製方法が課題として挙げられた。

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

トラスツマブの光照射、中性処理、アルカリ性処理を行った強制劣化試料を作成し、それぞれの試料で生じた変化を電荷プロファイル及びペプチドマップにて評価した。その結果、中性及びアルカリ性処理においては主に軽鎖Asn30にのみ影響していること、また、光照射処理においては、主に重鎖Met255の酸化が関与することが示唆された。

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

FcRnへの親和性が異なるアダリムマブ改変体と、異なる抗体医薬品製剤を用いて、カラムからの溶出プロファイルの比較を行った。カラムからの溶出プロファイルと、表面プラズモン共鳴法を用いて親和性解析を行った結果を比較した。

5) LC/MSを用いた宿主細胞由来タンパク質（HCP）試験法に関する研究（AMED 創薬基盤推進研究事業）

LC/MSを用いたHCP分析の試料調製に目的物質除去法を適用する際の留意点を明らかにした。また、LC/MSを用いたHCP-ELISAの測定能予測法を開発し、有用性を明らかにした。加えてNPD法を用いた網羅的HCP評価技術について検討し、HCP由来ペプチドのピーク選別手順を確立した。

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

前年度に作成した細胞基材に関する文書を学術誌に投稿して公表した。バイオ医薬品のウイルス安全性に関するICH Q5Aガイドライン改定に伴い、細胞基材の評価に関する教材において追加すべき事項を検討した。

7) 質量分析を利用した次世代抗体の構造特性評価手法

の確立 (AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業)

複数MSメーカーとの共同研究結果に基づき、LC/MSシステムの性能評価基準を考案した。また、これまでに構築したMAMを用いて、研究班で創製されたRI標識用リンカー付加抗体の構造特性評価を開始した。

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

酵母により産生されたT細胞誘導性二重特異性抗体のフレームワーク置換体の部位特異的糖鎖解析を行い、フレームワーク置換が糖鎖付加に及ぼす影響を明らかにした。また、酵母で産生されたSARS-CoV2_RBD (Omicron株) の構造特性評価を行い、末端配列及びO結合型糖鎖の不均一性を明らかにした。

- 9) バイオ後続品の品質評価に関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

日本で承認されたバイオ後続品に関し、先行品との差異が報告されている品質特性について調査した。また、バイオ後続品の開発時に用いられる品質比較試験に用いられているロット数や比較評価の方法に関し、海外の動向を調査した。

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

11種類のproblematic HCPについて、LC/MSにより一斉定量するための分析条件を決定した。また、トラスツマブを分析対象として分析法バリデーションを実施し、良好な感度、直線性、真度及び精度が得られることを確認した。

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

国内で流通している先行バイオ医薬品及びバイオ後続品の円偏光二色性のスペクトルデータについて類似性を解析する複数の手法を比較し、妥当と考えられる方法を検討した。FT-IR及びラマン分光法においては、測定条件を最適化した。

2. バイオ医薬品の有効性・安全性評価に関する研究

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

抗体薬物複合体のペイロード修飾率を部位毎に評価するための手法を確立する一環として、サブユニットLC/MS分析法を構築した。また、多機関共同研究による応用可能性評価を開始した。

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

WHO国際標準品設定のための国際協力としてNIBSCに送付した抗アダリムマブ抗体10クローンより、協議の上2クローンを選択して大量精製を行った。性質を確認の上、約50 mgと80 mgの抗体を送付した。

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

COVID-19患者試料について各種変異株のスパイクタンパク質に対する抗体価を測定し、武漢株感染後に得られた抗体の交差反応性を評価した。

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

前年度に引き続き、産官学の専門家からなるワーキンググループによる議論をもとに「バイオ医薬品の免疫原性評価に関するガイドライン案」を作成し、意見公募を行った。

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

抗TNF α 抗体医薬品を投与された炎症性腸疾患患者試料のうち抗薬物抗体の陽性検体について中和活性を測定したところ、中和活性陽性の検体が検出された。ただし、疾患活動指標において差は認められず、臨床症状はコントロールされているものと考えられた。

3. 日本薬局方等における生物薬品関連試験法の整備と国際調和に関する研究

- 1) 日本薬局方の国際化に関する調査研究 (医薬品承認審査等推進費)

第十八改正日本薬局方第二追補に収載される生物薬品関連の各条、一般試験法及び参考情報について、告示される日本語版に対応した英語表記の確認を行った。

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

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

- 3) 医薬品の品質確保のための分析法の開発及びバリデーションに関する研究 (AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業)

ICH Q2 (R2)「分析法バリデーション」およびQ14「分析法開発」ガイドラインの意見公募で得られたコメントに対して修正作業を行い、専門家作業部会

内での最終合意に到達した。

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

ICH M10「生体試料中薬物濃度分析法バリデーション及び実試料分析」ガイドライン本文及びQ&Aに関して、通知及び事務連絡発出のための日本語訳を作成した。また、ガイドラインの運用に役立てることを目的に、トレーニング用資材を作成した。

- 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)

バイオ医薬品の製造販売承認申請書記載事項に関して、日本独自のシステムである目標値／設定値や変更カテゴリについて、国内の運用実態と国際的整合性を考慮して、ICH Q12調和後における承認事項の在り方を検討した。また、厚生労働省「創業力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」に参加し、変更管理システムの今後の方向性について議論した。

- 6) 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)

HPLCからUHPLCへの変更事例について、医薬品など変更計画確認申請時に添付する変更計画 (PACMP) のモックアップを作成した。

- 7) 日局各条品生物薬品に含まれる不純物等の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究 (一般試験研究費)

インスリン グラルギンの純度試験を準用し、分離度と各種分析性能パラメータの関連について検討した。p/v、 $\Delta tR/W$ 及びピークキャパシティーは分離度と相関し、分析性能の指標として有用であることが示された。また、ベースライン付近のピーク形状の変化は近接する不純物ピークの含量の評価に影響を与え、p/vは最も良く反応する指標であった。

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

第十八改正日本薬局方第二追補に収載予定であるフローサイトメトリーの参考情報を補足する技術的な情報、特にフローサイトメトリーを用いたバイオ医薬品の生物活性試験の具体的な試験方法や試験成立条件の記載例などを取りまとめ、専門誌へと投稿した。

- 9) 放射性医薬品評価推進事業 (医薬品承認審査等推進費)

放射性医薬品基準の改定に関し、本基準で取り扱う範囲について検討を行った。

- 10) 日本薬局方国際調和推進事業 (医薬品承認審査等推進費)

薬局方の国際調和のために必要な試験法を確立し、データの取得が可能となるよう、必要な設備・体制を整備した。また、日局フィルグラスチム各条に関し、欧米局方の各条との違いを精査し、調和に必要な検討事項を明らかにした。

4. 先端的生物医薬品等開発に資する品質・有効性・安全性評価に関する研究

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

前年度までに得られた抗SARS-CoV-2抗体の結合エピトープと抗体依存性免疫増強の関連に関する研究成果を論文としてまとめ、学術雑誌に投稿した。

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

FcRn親和性を上昇させたアダリムマブ改変体、FcRn親和性を減弱したアダリムマブ改変体、コントロールのアダリムマブについて、異なるロットの樹状細胞を用いて、MHCに提示されるペプチドの比較を行った。また、改変抗体種を増やした解析も開始した。

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

国立医薬品食品衛生研究所へのクライオ電子顕微鏡の導入、立ち上げを行った。グリッドの作製方法と、電顕本体の冷却からビーム出し、試料ステージの調整、高速フーリエ変換の調整、スリットの調整、絞りの調整を行い、タンパク質の単純撮像まで行えるよう準備した。

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

LYTACの部位特異的修飾体を作製し、修飾部位・修飾数の評価方法を構築するとともに、LYTACの生物活性を評価するための実験系を構築した。

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

研究班で試験的製造された非天然アミノ酸及び環状構造を有する細胞内標的特殊環状ペプチドを分析対象として、安定性評価を行い、ペプチド関連不純物のプロファイルの変化を明らかにした。

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

中分子ペプチド医薬品の開発推進と品質確保に資す

る規制上の推奨事項を示すため、「合成ペプチドの品質評価に関するガイドライン案」を作成し、意見公募を行った。

7) IgA製剤の品質確保に関する研究（一般試験研究費）
経口投与されるIgA製剤の重要品質特性について考察し、品質確保の課題について検討した。

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

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

9) 変異型抗体のFc受容体結合に関する研究（一般試験研究費）

変異型抗体のFcR α 親和性とFc γ R親和性を解析し、通常型抗体との比較を行った。

5. 非ペプチド・タンパク質モダリティバイオ医薬品等の品質評価に関する研究

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

前年度に作成した報告書をもとに、日本における考え方について海外に発信するため、総説を作成して国際誌に投稿した。

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

エクソソーム製剤の物性評価に関して、複数の間葉系幹細胞（MSC）由来エクソソーム試料について特性評価を行い、ロット間や製造法間で変動の大きい、もしくは小さい指標が存在することが判明した。表面マーカータンパク質の評価法として、新たに導入したナノ粒子用フローサイトメーターを用いた分析法を確立した。生物活性評価においてはタンジェンシャルフローろ過（TFF）試料を用いてPCRによる抗炎症効果の確認（系の確立）、安定性の確認及びELISAとの比較検討を行った。PCRがELISAより鋭敏に測定できる条件の選定、一般的な炎症マーカーであるTNF α に変わる因子の同定をした。また今後は不死化細胞がエクソソーム製剤の産生細胞として多用されることを見越し、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素（hTERT）で不死化したMSCのエクソソームが品質などの評価に使用可能か検討した。脂肪由来の細胞株で抗炎症効果を確認した。

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

COVID-19に対して行われた回復者血漿療法について主として臨床成績と品質の観点から調査を行い、回

復者血漿の品質安全性確保の課題について検討を行った。

4) 新型コロナワクチン等品質安全性確保事業（一般試験研究費）

抗原とアジュバントが別バイアルの製剤について、動的光散乱法とナノトラッキング解析法（NTA）で測定したところ、試料の希釈倍率が高いほど粒子径が大きく見積もられる傾向が認められた。また、抗原やアジュバントに含まれる大量ナノ粒子がFIによる不溶性微粒子の測定に影響し、不溶性微粒子数が低く見積もられることが判明した。

5) 多発性骨髄腫における細胞外小胞を介した新規免疫調節薬耐性化機構の解明（科学研究費補助金）

薬剤耐性細胞が分泌するエクソソームの薬剤耐性獲得機構への寄与を調べた。内包物に薬剤耐性になると報告のあるマイクロRNAを固定した。がん細胞による悪性化に関わる因子の同定を行った。

生 薬 部

部 長 伊 藤 美千穂

概 要

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

特に、生薬・漢方製剤関連では、日局原案検討委員会生薬等委員会等において、第19改正日局に関する審議に参画し、生薬及び漢方処方エキス等の新規収載及び既収載品目各条、及び関連する一般試験法、参考情報等における原案作成に寄与した。また、日本薬局方外生薬規格（局外生規）の次期改訂に向けた検討を主導した。

違法薬物関連では、新たな指定薬物の指定に貢献し、これらの標準分析法を作成し、分析用標品の交付を行った。また、違法ドラッグデータ閲覧システムについて、新たに指定された化合物の更新作業を行い、令和6年3月時点で887化合物2212製品の情報を掲載する同システムを、引き続き国内外の公的機関を中心にアクセス制限付きで公開した。

生薬及び違法薬物に関する国際活動として、ISO中国伝統医学専門委員会（ISO/TC249）、WHO植物薬に関する国際規制調和会議（WHO/IRCH）、生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区検討会（FHH）国連麻薬委員会に部員が専門家として参画した。

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」に参画し、科学的な知見に基づく食薬区分の見直しに関する検討を行った。また、食品衛生法改正に関連して、食品に含まれる指定成分等の分析法検討に貢献し、機能性表示食品制度に関連して、届出のあった製品の分析法の検証作業に寄与した。

人事面では、令和5年4月1日付で内山奈穂子第二室長が生活衛生部長に就任したことに伴い、同日付で伊藤美千穂部長が第二室長併任となった。令和5年7月1日付で花尻瑠理第三室長が医薬安全科学部長に就任したことに伴い、同日付で伊藤美千穂部長が第三室長併任となった。令和5年9月1日付で増本直子第二室長が着任し、同日付で伊藤美千穂部長の第二室長併任が解除された。

海外出張は、伊藤美千穂部長及び政田さやか第一室長が、WHO-FHH SC2国際会議（2023年9月18～19日、済州島、韓国）に出席した。伊藤美千穂部長がISO/TC249 WG1&2国際会議（2023年11月1～4日、紹興市、中国）に出席、ウォーレシア・パプア域の沈香一種の分布・成分・遺伝資源保全の共同研究に伴い、2024年2月10～13日にインドネシアでの現地調査を行った。田中理恵主任研究官が、国際法中毒学会（the 58th TIAFT meeting：2023年8月25日～9月2日、ローマ、イタリア）及び第10回新規向精神作用物質（NPS）に関する国際会議（the X-International Conference on Novel Psychoactive Substances：2023年11月4日～11月9日、アブダビ、UAE）に出席、発表をおこなった。

業務成績

1. 局外生規2026の発出を目指し、専門家から構成されるWGを組織し、新規収載原案及び既収載品目の改正案を検討した。
2. 財務省関税局より厚生労働省を通じて依頼があった「指定薬物と類似の成分を含有すると推測される検体」もしくは「指定薬物である疑いがある物品」192試料について含有成分を分析すると共に、植物試料については遺伝子分析を実施し、結果を報告した。
3. 3種のシルデナフィル構造類似化合物の迅速分析法を作成し、医薬局監視指導・麻薬対策課に報告した。
4. あへん（国内産あへん5件）中モルヒネ含量につい

て試験を行い、結果を医薬局監視指導・麻薬対策課に報告した。

5. 鑑識用麻薬標品として、令和5年度に新たに麻薬に指定された7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6年3月時点で鑑識用麻薬標準品として179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5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化合物および包括指定された7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6年3月時点で指定薬物分析用標品として519化合物2植物を管理し（包括指定化合物の一部を含む、麻薬指定化合物を除く）、依頼に応じて全国の分析機関に交付した。
7. 令和5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化合物および包括指定された7化合物についてGC-MS及びLC-MSによる標準分析法を作成した。以上の結果は、医薬局監視指導・麻薬対策課に報告した。また、本標準分析法は、厚生労働省より監視指導・麻薬対策課長通知として全国に配布された〔薬生監麻発0628第8号（令和5年6月29日）、薬生監麻発0801第1号（令和5年8月1日）、医薬監麻発0908第1号（令和5年9月8日）、医薬監麻発1102第8号（令和5年11月2日）、医薬監麻発1129第1号（令和5年11月29日）、医薬監麻発0104第1号（令和6年1月4日）、医薬監麻発0125第1号（令和6年1月25日）及び医薬監麻発0313第2号（令和6年3月13日）指定薬物の測定結果等について〕。
8. 麻薬Eutylone及びその構造類似であるカチノン類について、定性・定量分析並びに各薬物の解説を記した分析法マニュアルを作成した。
9. 違法ドラッグデータ閲覧システムについて、引き続き全国の公的分析機関及び海外の公的機関にアクセスを制限して公開した。さらに今年度に新たに指定された化合物について順次データベースに追加して更新作業を行なった。また、公的機関からの危険ドラッグに対する問い合わせに対応した。令和6年3月時点で違法ドラッグデータ閲覧システムは887化合物2,212製品の情報を掲載し、国内外約400機関が登録している。
10. 麻薬及び乱用薬物に関する情報収集（医薬局監視指導・麻薬対策課及び地方厚生局麻薬取締部）に協力した。特に、令和5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8回、依存性薬物検討会1回）、これらの薬物について有害性情報を収集整理し、医薬局監視指導・麻薬対策課に

報告した。本報告は、厚生労働省が開催した薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、問題となる薬物を指定薬物に指定するための判断根拠となる科学的データとして提示された。

11. 税関等の公的分析機関から送付された未同定危険ドラッグ成分を含む危険ドラッグ製品について含有成分分析を実施した。
12. 各都道府県より買い上げられた強壮用健康食品について、23種の強壮作用を有する医薬品類を対象に分析を行った結果、124製品中1製品から医薬品が検出され定量を行った。以上の結果を医薬局監視指導・麻薬対策課に報告した。
13. 各都道府県の協力により買い上げられた瘦身用健康食品30製品について分析を行った。
14. 厚生労働省インターネット買い上げ強壮用健康食品について、上記対象薬物の分析を行った結果、29製品中9製品より対象薬物及び医薬品が検出され、定量を行った。以上の結果を医薬局監視指導・麻薬対策課に報告した。
15. 厚生労働省インターネット買い上げの瘦身用健康食品29製品について分析を行い、6製品から医薬品成分を検出した。
16. 厚生労働省インターネット買い上げ偽造医薬品調査において、本年度買上げたミフェプリストン等6製剤28製品及び昨年度買上げたバラシクロビル等9製剤28製品について分析を行った結果、偽造医薬品の疑いのある製品は認められなかった。以上の結果を医薬局監視指導・麻薬対策課に報告した。
17. タクシャ10検体について重金属に関する分析試験を行った。
18. 専ら医薬品に関する情報収集に協力した。
19. 令和4年10月から令和5年9月末までに届出のあった機能性表示食品製品のうち新規の機能性関与成分を有する品目について、届出書類を基に分析方法の検証事業に参画した。
20. カンナビジオールを含む食品の流通実態、健康被害報告、諸外国における食品分野の規制等取扱いに関する調査を行った。また、これら食品のカンナビジオールの分析法を検討した。
21. メリロートを含むいわゆる「健康食品」における健康被害について、市場流通品を収集し、原因物質のひとつと考えられるクマリンを定量した。
22. 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。
23. 厚生労働省の共同利用型大型機器の管理・運営のとりまとめを行った。

研究業績

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

- 1) 漢方処方の局方収載のため、専門家から構成されるWGを組織し、第19改正日本薬局方収載に向けた収載原案を作成した。
- 2) 日本薬局方に収載される漢方エキスのうち、五苓散19検体及び呉茱萸湯8検体を対象にヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。
- 3) 日本薬局方ヒ素試験法における検液の色について亜鉛の形状や共存する元素による呈色への影響を検討した。
- 4) 生薬の国際調和に関する研究として、第21回FHH Standing Committee会議及び第二分科会（ハイブリッド開催）に参加し、関連する国際共同研究を行った。
- 5) WHO-International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines（世界保健機関 植物薬国際規制調和会議）第14回年会に参加し（web開催）、「伝統医学の近代化」ワークショップにて座長を務め、また「生薬による副作用」ワークショップにて講演を行った。
- 6) 東アジア三国薬局方（生薬等）検討会の開催計画について中国・韓国の関係者と情報共有を行った。
- 7) 日局における生薬の性状の記載の問題点に対応するため、研究班を組織し、改正の要否について検討を行った。結論が得られた5課題について、局方改正提案を行った。
- 8) 局外生規収載候補生薬プランタゴ・オバタ種皮及びタンチクヨウについて、遺伝子情報に基づく基原種鑑別を行った。
- 9) 日局収載候補生薬キンギンカについて、遺伝子情報に基づく基原種鑑別を行うとともに、類似生薬サンギンカを排除するための規格設定（性状及び純度試験）を検討した。
- 10) 日局収載生薬エイジツについて、性状、遺伝子、成分情報による品質評価を行った。
- 11) 局外生規収載候補生薬トシシについて、確認試験法案を作成するとともに、指標成分の同定を行った。
- 12) 日局収載生薬トウガラシの品質評価のため、中国市場品について、遺伝子情報に基づく基原種鑑別を行い、日局規定種であるCapsicum annuumの他に、C. frutescens, C. chinensisが流通することを確認した。
- 13) チョウトウコウアルカロイドを含む局方生薬の定量法として、定量NMRとHPLCを組み合わせた相対モル感度法を確立し、基準物質についても定量NMRによる最適測定条件を検討し、日局収載原案を作成した。
- 14) 局方試薬1品目について¹Hスピン情報を用いた参照NMRスペクトルによる確認試験法を検討し、日局

収載原案を作成した。また、 ^1H スピン情報に関する日局参考情報追加の原案を作成した。

- 15) 迅速かつ簡便な個別重金属測定法の開発を目的として、エネルギー分散型蛍光X線分析装置を用いて植物由来生薬及び鉱物由来生薬について重金属のスクリーニング分析を行いICP-MSによる測定値と比較し、生薬品質評価への応用可能性を示した。
- 16) 日局及び局外生規の既収載品目の試験法の改正及び新規設定のため、TLC確認試験及びHPLC定量法等を検討し、7品目について日局改正案を作成した。
- 17) 官能評価の規格である生薬・生薬製剤の味と色について、味認識装置や測色計等の分析機器を用いて数値化し、五感に代わる品質評価法となり得るかを検討した。
- 18) 生薬分野における日米欧の国際調和を念頭に、生薬試験法<5.01>灰分の灰化温度の検討を行うとともに、生薬各条セネガとゲンチアナのTLCによる確認試験を検討した。

(以上、医療研究開発推進事業補助金・医薬品等規制調和・評価研究事業)

- 19) ニンジン（薬用人参・高麗人参）の国産増強に資する研究として、特徴的な土壌成分や生育環境を明らかにし、薬用資源としての成分特性等を究明した。
- 20) 医療用漢方製剤の適用拡大に繋がる効能効果の読替や追加のためのガイドライン案作成を目指し、承認書の効能効果と臨床現場での適用にギャップのある複数処方について、既存のエビデンスデータ（がん支持療法及び高齢者疾患等）を収集し、エビデンスデータパッケージ（臨床適用・有用性等）を作成した。このうち、抑肝散の認知症周辺症状への新規効能をモデルとして選択し、新規薬効を担保するための薬効連動成分の品質評価法を作成した。
- 21) ニトロソアミン類を対象として、SFE/SFC/Q-TOFMSシステムを用いた医薬品中の微量不純物の全自動一斉迅速分析法を検討した。

(以上、医療研究開発推進事業補助金・創薬基盤推進研究事業)

2. 生薬及び生薬資源の開発と利用に関する研究

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

(以上、一般試験研究費)

3. 麻薬・依存性薬物及び指定薬物に関する研究

- 1) 令和5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7化合物を同定した。内

訳としては、1種のカチノン系化合物、1種の合成カンナビノイド、さらに、新たな危険ドラッグ成分のグループとしてアリールシクロヘキシルアミン2種、ベンゾジアゼピン系化合物1種、aminorex類似体2種であった。

- 2) 令和5年度に入手したLSD類縁体と推定されるシート状危険ドラッグ製品1種の成分についてNMR等を用いて分析した。その結果、成分をLSD類縁体の1T-LSDと同定した。
- 3) 危険ドラッグ製品からの検出事例も散見されるシルデナフィル等のPDE-5阻害活性を有するED治療薬及び類縁体116化合物について、SFC-QTOF-MSを用いて、迅速な分離と、プレカーサー及びプロダクトイオンの精密質量値を取得可能なスクリーニング法を開発し、実際の製品分析に適用した。さらに、キラルカラムを用いて光学異性体の分析法について検討し、製品中の立体異性体含有の実態を明らかにした。
- 4) 令和5年度に入手したTHCアナログの含有を標榜する製品の成分についてNMR等を用いて各異性体の構造を同定した。その結果、THCjdの含有を標榜する製品から Δ^8 -THCjdと Δ^9 -THCjdを、HHCPの含有を標榜する製品から9(R)-HHCPと9(S)-HHCPを同定した。
- 5) 令和4年度に入手した天然由来カンナビノイドの含有を標榜する2製品から、それぞれCannabicitran (CBT)、Cannabichromene (CBC) を同定した。
- 6) 危険ドラッグ市場流通品9製品のDNA分析を行った。ジメチルトリプタミン (DMT) 検出製品4製品からDMT含有植物である*Acacia confusa*又は*Mimosa tenuiflora*のDNAが検出された。また、大麻草 (*Cannabis sativa* L.) のDNAが検出された2製品では、半合成カンナビノイドの人工的な添加が示唆された。
- 7) 大麻取締法等の改正に関し、大麻草の種子の発芽から結実までの栽培試験を行い、研究を進めるにあたり必要となる環境を整備し、栽培や分析等に関する基本的なデータの収集を行った。

(以上、厚生労働行政推進調査事業・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

- 8) 大麻草由来カンナビノイド試薬、 Δ^9 -THC及びTHCA (THCA-A) について、 ^1H -qNMR法を用いて純度の測定を検討した。その結果、 Δ^9 -THCは93.04~94.75%、THCAは95.51~96.82%の純度値であった。
- 9) 日本国内に流通する大麻草由来のカンナビノイド、cannabidiol (CBD) の成分含有を標榜する製品について調査した。どのような形態の製品が市場に流通しているか、表示されている含有成分と含量、その他特

徴等について調べ考察した。

(以上、厚生労働行政推進調査事業・厚生労働科学特別研究事業)

4. 天然有機化合物及び無承認無許可医薬品等に関する研究

- 1) 依頼のあった新規な植物及び動物由来物並びに化学物質等について専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)であるかどうか調査を行った。
- 2) 食薬区分リストに学名を追加する記載整備案を作成した。
- 3) 非医リストより専医リストへの移行が適当と結論された2品目について、成分情報、安全性情報の収集を進め、食薬区分上の扱いの変更の必要性について検討した。

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

5. 生薬の形態学的試験及び検査に関する研究

- 1) 日本薬局方収載の生薬の性状、内部形態等について検討した。
- 2) 局方生薬オウレンの自家蛍光について産地により違いがあることを見だし、この原因のひとつに亜鉛が寄与している可能性があり検討を進めた。

(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 安田 智
前部長 佐藤 陽治

概要

わが国では、既に16品目のヒト細胞加工製品が製造販売承認されているが、令和5年度は、国内の企業とアカデミアによるヒト同種iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の治験が米国で開始され、国内で開発された細胞加工製品の国際展開も着実に進んでいる。

再生医療等製品は、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。当部は、中でもヒト細胞加工製品及び動物細胞加工製品について、品質と安全性の確保を目指し、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。令和5年度も細胞加工製品に特有の品質・安全性評価の課題である造腫瘍性及びウイルス安全性等の評価法を中心に研究開発を進めた。

造腫瘍性関連試験系については、これまでAMED官民共同研究の枠組みにおいて、業界団体である再生医療イノベーションフォーラムの多能性幹細胞安全性評価委員会(FIRM-CoNCEPT)との多施設検証を実施してきたが、残された課題として試験法の国際標準化があった。令和5年度に採択された厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業(内閣府研究開発とSociety 5.0との橋渡しプログラムBRIDGEからの移し替え)においては、国際標準化機構(ISO)の専門委員会TC 276(バイオテクノロジー)の国内審議団体であるFIRM ISO/TC 276国内委員会と協働して、国際プラットフォームでの審議化を目的としたiPS細胞加工製品の造腫瘍性試験法に関する国際標準文書案の策定を行った。またFIRM-CoNCEPTとは、*in vivo*および*in vitro*造腫瘍性試験法の比較検証に取り組み、国際潮流である3Rsの理念に即して*in vitro*試験法の外挿性の検討を行った。

国際連携・協力については、Health and Environmental Sciences Institute (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グローバルなコンセンサス形成と試験法標準化を視野に入れた、*in vitro*造腫瘍性試験に関する多施設バリデーション試験とポジションペーパーの作成に参加し、国内外のステークホルダーと共同で研究を展開した。さらに、国際幹細胞研究学会(ISSCR: International Society for Stem Cell Research)のStem Cell Standards Steering Committeeの委員として、令和5年6月に公表されたISSCR Standards for Human Stem Cell Use in Researchの作成をリードし、幹細胞のゲノム解析のセクションの作成に貢献した。

細胞加工製品の開発における課題として、安全性・有効性・品質の評価法の開発に加え、低コスト化と大量製造のための製造技術の開発が大きな課題と認識されている。当部は、細胞加工製品のQuality by Design (QbD)製造に関するフィージビリティスタディ(AMED再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業ACEプロジェクト:代表・大阪大学)に令和2年度より参加しており、令和5年度は細胞加工製品のQbD製造のために必要な*in vitro*ポテンシーアッセイのプロトコルの標準化を共同研究機関と共に進め、さらにQbD製造における重要品質特性(CQA)の探索するための体系的アプローチ方法の一つとして間葉系幹細胞加工製

品のポテンシーに特に寄与する細胞亜集団の特定等の解析を行い、関連するバイオマーカー（細胞特性指標）の探索に繋げた。

バイオ医薬品および再生医療等製品のウイルス安全性を所掌する当部は、令和元年11月よりICHでQ5Aガイドライン（ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価）の見直しのための専門作業部会（EWG）に日本の規制側トピックリーダーとして参加し、令和5年11月に公表されたステップ4文書の作成に貢献した。これに関連して、バイオ医薬品等のウイルス安全性に関する国際研究コンソーシアム（AVDTIG: Advanced Virus Detection Technologies Interest Group）においても、アジア担当共同座長として次世代シーケンサー（NGS）によるウイルス安全性試験法の性能評価に関する多施設国際共同研究を主導すると同時に、議論に資するNGSデータ蓄積および測定技術の開発をAMED再生医療実用化研究事業の一環として実施している。また、令和4年に米国で初めてブタ心臓のヒトへの移植が実施されたことを受け、令和5年度にAMED医薬品等規制調和・評価研究事業として鹿児島大学を代表とする異種移植の医療への応用を想定した研究が始まり、動物細胞加工製品の品質・安全性に関するガイドライン案の策定作業に参画するとともに、NGSを用いたブタ内在性レトロウイルスの検出試験法の開発を行っている。

また、これまで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が存在していなかったが、令和5年にICHでCell and Gene Therapy Discussion Groupが組織され、当部も日本の規制側副トピックリーダーとして、細胞遺伝子治療薬のガイドライン化方針の議論に参加している。

人事面では、令和5年4月1日付で、部長である佐藤陽治博士が薬品部長との併任になった。また、同日付でAMED創業事業部規制科学推進課に出向していた河野健博士が第四室室長に復帰した。令和5年7月1日付で、第三室長である安田智博士が部長に就任し第三室長との併任となり、佐藤陽治博士の再生・細胞医療製品部長が併任解除された。令和5年11月1日付で、主任研究官であった黒田拓也博士が第三室長に就任し、安田智博士の第三室長が併任解除となった。

海外出張は以下の通りであった。三浦は、9月7日から12日まで米国・ヒューストン市に渡航し、国際細胞治療学会（ISCT）北米地区会議2023に参加して、ヒト間葉系間質／幹細胞の薬理作用に寄与する細胞亜集団を同定するための新しいツールとして単一細胞RNAシーケンス解析が有用であることを発表した。安田は、9月26

日から30日までイタリア・パルマ市に渡航し、第13回レギュラトリーサイエンス世界サミット（GSRS23）に参加して、iPS細胞由来細胞加工製品の安全性評価について口演を行った。安田は、10月3日から7日まで米国・ワシントンDC市に渡航し、HESIで開催されたCT-TRACS 委員会年次会議に参加して、細胞加工製品の造腫瘍性細胞検出試験法の多施設検証について発表した。三浦は、12月2日から8日までオーストリア・ウィーン市に渡航し、ISSCRウィーン国際シンポジウムに参加して、単一細胞トランスクリプトーム解析によってヒト間葉系幹細胞の血管新生能予測バイオマーカーを同定したことについて発表した。安田は、1月17日から21日まで米国・アーリントン市に渡航して、米国立標準技術研究所（NIST）で開催された米国－日本バイオテクノロジー標準会議に参加し、細胞加工製品の造腫瘍性試験に関するISO標準文書策定について意見交換した。

業務成績

1. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

新規技術を活用した次世代の医療機器および再生医療等製品について、開発の迅速化及び薬事審査の円滑化に資するための評価指標等の検討が進められている。当部が事務局を担い、角膜上皮障害等の治療を目的として適用される再生医療等製品（ヒト（同種）iPS細胞由来角膜上皮細胞シート）に関する評価指標案を作成した。

2. 学会活動

日本再生医療学会の理事として、同学会の国際委員会、選挙管理委員会、再生医療認定医制度委員会、臨床研究委員会、ナショナルコンソーシアム運営委員会、再生医療等適正性評価ワーキンググループの委員の活動を行うとともに、同学会データベース委員会副委員長として、再生医療等の臨床データベースNational Regenerative Medicine Database（NRMD）の構築と運営を担当した。この他に、日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会世話人、医薬品等ウイルス安全性研究会世話人、日本PDA製薬学会再生医療等製品GCTP研究分科会委員を務めた。

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

3. 各種委員会等への参画

- ①薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 医療機器・再生医療等製品安全対策部会の委員を務めた。
- ②薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 再生医療等製品・生物由来技術部会の委員を務めた。
- ③薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 医薬品等安全対策部会の委員を務めた。
- ④薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 動物用医薬品等部会委員を務めた。
- ⑤薬事・食品衛生審議会 薬事分科会 動物用再生医療等製品・バイオテクノロジー応用医薬品調査会座長を務めた。
- ⑥薬価算定組織 保健医療専門委員を務めた。
- ⑦ICH 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。
- ⑧ICH Cell and Gene Therapy Discussion Groupの規制側副トピックリーダーを務めた。
- ⑨厚生労働省・経済産業省「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会/医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会」の委員を務めた。
- ⑩厚生労働省「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会の事務局を務めた。
- ⑪厚生労働省委託事業(医政局)「認定再生医療等委員会の質向上事業」の標準化検討班委員を務めた。
- ⑫PMDAの専門委員を務めた。
- ⑬ISO/TC276国内委員を務めた。
- ⑭日本医学会連合「ゲノム編集技術の医学応用に関する検討作業部会」の委員を務めた。
- ⑮AMED「橋渡し研究戦略的推進プログラム」研究開発課題評価委員会委員を務めた。
- ⑯AMED「医薬品の品質管理・製造法管理及び変更管理の新たな手法の評価法に関する研究(軽微変更WG)」のバイオ医薬品分科会委員を務めた。
- ⑰AMED 移植医療技術開発研究事業課題評価委員を務めた。
- ⑱AMED「再生医療等製品用ヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給促進事業」のプログラムオフィサーを務めた。
- ⑲AMED「再生・細胞医療・遺伝子治療産業化促進事業」のプログラムオフィサーを務めた。
- ⑳AMED 難治性疾患実用化研究事業課題評価委員を務めた。
- ㉑神奈川県再生・細胞医療産業化連携プロジェクト評価委員会の委員を務めた。
- ㉒京浜臨海部ライフイノベーション国際戦略総合特区(殷町地区)連携協議会ワーキンググループのメン

バーを務めた。

- ㉓HESI CT-TRACSの委員及び造腫瘍性サブグループ共同座長を務めた。
- ㉔Cellular and Gene Therapy Committee, International Alliance for Biological Standardization (IABS)の委員を務めた。
- ㉕一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム 細胞評価及び製造基盤標準化委員会の委員を務めた。
- ㉖国立成育医療研究センター研究部門評価委員会委員を務めた。

4. 業務外の社会貢献・教育活動

アウトリーチ活動の一環である連携大学院におけるレギュラトリーサイエンスの教育活動については、大阪大学大学院薬学研究科(レギュラトリーサイエンス講座)、名古屋市立大学大学院薬学研究科(医薬品質保証学講座)において実施されている。

東京医科歯科大学、慶應義塾大学、東北大学、東海大学、および公益社団法人革新的医療開発支援機構の特定認定再生医療等委員会に再生医療の有識者として参加し、再生医療等提供計画の審査を行った。

研究業績

1. 細胞・組織加工製品の特性と品質評価に関する研究

- ①ヒト細胞加工製品の製造に向けたQbDに基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成：
*in vitro*評価(混合リンパ球反応試験)系の分析法バリデーションを他の分担研究機関と共同して進め、本プロトコルの更新を行った。また、混合リンパ球反応試験の標準細胞株として、不死化MSCの妥当性についても検討した。また、デジタル実験ノートによる研究開発データの集積を開始した。さらに、ヒトMSCの免疫抑制能に特に寄与する細胞亜集団の探索を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)
- ②GVHD治療用MSCの品質評価を目的とした新規バイオアッセイ法の開発：
生体内の免疫反応を模倣したモデルとして、T細胞株(MOLT-4)または単球細胞株(THP-1)の培養系を導入し、MSCとの共培養系のための条件検討を実施した。蛍光タンパク質を発現させる遺伝子をノックインしたMOLT-4を共培養系に用いた結果、画像解析による蛍光タンパク質の発現を指標とした細胞増殖の評価が可能となった。(科学研究費補助金(日本学術振興会))
- ③間葉系幹細胞の細胞老化に伴って破綻する幹細胞恒常性の維持機構の解明：

増殖能が異なるヒトMSCにおいてRNA-Seq解析を実施し、培養期における経時的な遺伝子発現プロファイルの結果を基に、Gene Ontology (GO) 解析を実施した結果、培養早期に増殖能が低下するヒトMSCの細胞株においては、分化・発生、及び、細胞増殖に関わるGO-term関連遺伝子の発現が優位に減少していることが示唆された。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

④神経細胞製造の原料としてのヒト多能性幹細胞の品質試験法の開発:

同定した神経分化予測マーカー候補遺伝子ROR2の機能解析、複数のiPS細胞株を用いた再現性確認や異なる神経分化誘導方法における確認等を行い、ROR2を新規神経分化予測マーカーとして用いた原料の規格試験の有用性・汎用性を評価した。当該内容について、Scientific reports誌に発表した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑤原料又は最終製品としてのヒトMSCの生理機能を予測するための品質評価法の開発:

ヒトMSCの骨分化能を反映するバイオマーカー候補としてこれまでに同定された複数の骨分化能予測関連遺伝子の品質評価における有用性を検証するために、3つの候補遺伝子の機能解析を行った。それぞれの遺伝子のヒトMSCの骨分化能に及ぼす影響について検討し、それぞれの機能的相互関係についての一部を明らかにした。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑥最終製品中の加工細胞の形質転換リスクを惹起する潜在的ハザードとしてのゲノム不安定性を評価するための試験法の開発:

がん抑制遺伝子変異導入細胞株の培養前後における一塩基バリエーション変異 (SNV)、の動的変動を、次世代シーケンサーを用いて定量的に分析し、増殖優位性の程度と全エクソン領域におけるDNA変異の数的変化の相関を評価した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑦浮遊細胞製品に混在する形質転換細胞の高感度検出法の開発及び性能評価:

ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) からT細胞を分離し、CAR遺伝子の導入によりCAR-T細胞モデルを作製し、IL-2非依存的細胞増殖特性解析法に供した。本試験法は、ポジティブコントロール細胞を用いた性能評価を実施することにより、CAR-T細胞製品の品質・安全性試験として検証可能であることが示唆された。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑧エクソソーム製剤の品質管理戦略構築に関する研究:

脂肪および歯髄由来MSCから分泌されたEVを複数ロット調製し、正常軟骨細胞の遊走能に及ぼすEVの影響をスクラッチアッセイにより評価した結果、EV添加により軟骨細胞の遊走能がEVの濃度依存的に増強されることが認められた。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑨マルチオミックス解析を用いたヒトiPS細胞分化指向性制御機構の解明:

同定したSALL3と物理的相互作用する転写因子について、WT株、SALL3 KO株 (WTに比べ神経分化効率低下) を用いてヒストン修飾のChIP-Seq解析を行った。取得済みの遺伝子発現プロファイルを用いたパスウェイ解析、上流解析を行うことにより、SALL3と関連のある遺伝子発現調節を解析した。(科学研究費補助金(日本学術振興会))

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

ヒトMSC加工製品における血管新生能を評価するための*in vitro*ポテンシーアッセイとして、スクラッチアッセイの頑健性・精度について確認し、他の研究分担機関においても同一のアッセイ系が実施可能な体制を整備した。また、MSCにおける軟骨細胞への分化誘導法の準備を開始した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑪国際標準化に資する多能性幹細胞由来細胞加工製品の遺伝的不安定性評価法に関する研究:

ゲノム編集により作製したTP53変異iPS細胞を心筋に分化誘導し、重度免疫不全動物であるNOGマウスに皮下移植し、造腫瘍性試験を行った。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

⑫再生医療等製品 (安全性の評価方法) に関する国際標準化:

iPS細胞由来製品の造腫瘍性試験法の国際標準化を目指し、ISO/TC276国内委員と協働して標準原案の策定を行い、さらに各種の*in vivo*および*in vitro*試験法を実施して造腫瘍性細胞検出能を集約した。ゲノム不安定性については、試験の妥当性の判断に資する標準陽性対照細胞株の作製を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

2. 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標に関する研究

再生医療等製品の評価指標に関する研究:

角膜上皮幹細胞疲弊症の治療を目的としたヒト (同種) iPS細胞加工製品の実用化にあたり、TF委員会及びWG委員会をそれぞれ2回開催して、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について調査及び討議し、「ヒト（同種）iPS細胞由来角膜上皮細胞シートに関する評価指標（案）」を作成した。さらに、昨年度作成した3つの評価指標についてのパブコメに対応し、厚労省・PMDAとWGそれぞれの意見の調整を図り、それぞれ通知が発出された。（医薬品審査等業務庁費）

3. 細胞・組織加工製品等のウイルス安全性に関する研究

①細胞加工製品の非臨床安全性評価に関する試験法開発：

アデノウイルス3型（Ad3）及び11型（Ad11）を感染させた間葉系幹細胞（MSC）から抽出したRNAを段階希釈し、次世代シーケンサー（NGS）の1つであるHiSeqを用いて、Adの検出限界を検討した。その結果、Ad3は 10^6 倍希釈まで検出され、Ad11は 10^5 倍希釈まで検出された。したがって、HiSeqにおける各Adの検出限界が示された。この差は、希釈前のAd感染MSC中のAd由来RNA量がAd11に比べて、Ad3の方が約10倍高かったことに起因し、NGSにおけるウイルスの血清型による影響は少ないことが示唆された。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

②新規モダリティ医薬品等の開発のための生物由来原料基準の更新に資する研究：

生物由来原料基準更新案作成ワーキンググループにおいて、業界団体との対話によって明らかとなった生物由来原料基準の諸課題の解決策を議論し、生物由来原料基準更新案として取り纏める作業を進めた。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

③再生医療等製品に関するウイルス安全性評価の国際標準化研究：

再生医療等製品のウイルス安全性試験にNGSを用いた場合の留意点を論文としてまとめ発表した。それを元にAVDTIG内で議論し、国際多施設共同試験を実施することの合意を得た。また、多施設試験用の共通RNAサンプルの調製を行った。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

④混入ウイルスの感染性を推定可能な次世代シーケンサーによるウイルス検出法の開発：

非特異的な核酸分解酵素であるBenzonaseを用いて、粒子中のウイルスゲノムが効率的に検出可能となるBenzonaseの作用条件を検討した。その結果、細胞由来の核酸および遊離のウイルスゲノムを完全に分解することはできなかったものの、ウイルス粒子中のウイルスゲノムの検出に影響を与えることなく、細胞由

来の核酸および遊離のウイルスゲノムを十分に分解する条件を確立した。（科学研究費補助金（日本学術振興会））

⑤移植医療への応用を想定した動物由来臓器の品質・有効性・安全性評価法に関する研究開発：

共同研究先から2種類のブタ胎仔線維芽細胞を提供していただき、PacBioを用いて、DPFブタの全ゲノム配列を決定した。決定したゲノム中に存在するPERV配列を複数同定し、各PERV配列の相同性を評価した。また、ヒトにおける開始コドンと終止コドンの観点から転写・翻訳され得るPERV配列を評価した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

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

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

再生医療等製品業界団体（FIRM、製薬協、MTJAPAN）へのヒアリングや検討班による議論等により明らかにした再生医療等製品リスク管理計画（RMP）指針作成にあたっての課題・留意点を基に作成したRMP指針素案について、規制当局との協議及び検討班での議論を進めて改訂を重ね、「再生医療等製品リスク管理計画指針（案）」を作成した。（厚生労働科学研究費補助金）

遺伝子医薬部

部長 井上 貴雄

概要

近年、次世代シーケンサー等を用いたゲノム解析技術が大きく進展し、疾患の発症が遺伝子配列やゲノム構造の変化として理解されるようになってきた。また、ウイルスベクターや脂質ナノ粒子等を活用した核酸導入技術や修飾核酸技術が進展したことにより、ゲノムDNAあるいはRNAのレベルで作用する核酸・遺伝子医薬（遺伝子治療用製品、ゲノム編集製品、核酸医薬、mRNA医薬など）の実用化が本格化している。新型コロナウイルス感染症に対するmRNAワクチンの開発に象徴されるように、核酸・遺伝子医薬はこれまで対応が難しかった医療ニーズに応える切り札として、治療と予防の両面から期待が寄せられている。ゲノム解析技術の進展は一方で、個の医療への転換を促しており、2019年

度にはがん遺伝子パネル検査が保険適用されるなど、新たな体外診断用医薬品を活用した医療の最適化が進んでいる。しかし、現時点では遺伝子変異が特定されても対応する薬剤が存在しないケースも多く、今後も遺伝子変異に応じた新たな分子標的薬の開発が求められるところである。このような先進的医療技術の開発は日進月歩であり、現段階では承認例の少ないタンパク質分解医薬やRNA標的低分子医薬等の次世代低分子医薬についても、今後、急速に臨床開発及び実用化が進んでいくものと期待される。

遺伝子医薬部では、以上に示したような革新的な医療技術の恩恵をいち早く医療現場に届けるために、品質・安全性の確保を念頭においたレギュラトリーサイエンス研究を行っている。具体的には、第一室においてアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター等の遺伝子治療用製品及びゲノム編集製品の品質・安全性評価に関する研究、第二室においてアンチセンス医薬やsiRNA医薬に代表される核酸医薬の品質・安全性評価に関する研究、第三室において新しい作用機序を有する次世代低分子医薬の安全性評価に関する研究、第四室において核酸増幅検査薬やコンパニオン診断薬等の体外診断用医薬品の性能評価に関する研究を推進している。

人事面としては、令和5年3月31日付で鈴木孝昌第四室長が定年退官し、これに伴い令和5年4月1日付で築茂由則主任研究官が第四室長に昇任した。また、令和5年4月1日付けで内田安則博士が主任研究官として採用された。また、同日付けで佐々木澄美博士が非常勤職員として採用された。客員研究員、研究生については、以下のとおりである。降旗千恵客員教授（青山学院大学）：客員研究員として引き続き共同研究に参画。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（令和5年6月15日まで）。山本真梨子氏（東京理科大学大学院薬学研究科）：研究生として引き続き研究に従事。

特記事項として、山下拓真研究員が日本薬学会の2024年度長井記念若手薬学研究者賞を受賞した（令和6年3月28日）。

業務成績

令和5年度の当部職員の業務成績を以下に列举する。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会委員として、再生医療等製品・生物由来技術部会の審議に協力した。

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

厚生労働省先進医療会議技術専門委員として、先進医療会議の審議に協力した。

（独）医薬品医療機器総合機構の専門委員として、遺伝子治療用製品、核酸医薬及びワクチンの承認申請に係る専門協議、カルタヘナ法に基づく第一種使用規程承認申請に関する専門協議、医薬品一般名称の作成に係る専門協議に協力するとともに、医療機器承認基準等審議委員会、マイコプラズマ否定試験検討WGの委員として審議に協力した。

（国研）日本医療研究開発機構の医療研究開発革新基盤創成事業プログラムオフィサー、ゲノム創薬基盤推進研究事業科学技術調査員として、課題の評価及び助言を行った。また、再生医療実用化研究事業、再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム、難治性疾患実用化研究事業、再生医療実現拠点ネットワークプログラム事業及び創薬ベンチャーエコシステム強化事業の課題評価委員として、委員会の審議に協力した。

文部科学省科学技術・学術審議会専門委員として、生命倫理・安全部会ヒト受精胚等を用いる研究に関する専門委員会の審議に協力した。

研究業績

1. 遺伝子治療用製品の品質・有効性・安全性に関する研究

1) ゲノム編集技術を用いた医療及び食品の安全性確保に関する基盤研究：*in vivo*ゲノム編集によるオフターゲット変異の評価法及び評価手順を提示するため、種々の培養細胞において生じるオフターゲット変異の違い等について検討を行った。また、ウェット検証の結果及び文献調査の結果を基に、*in vivo*ゲノム編集によるオフターゲット変異の予測・評価法について、技術的考慮事項をまとめた。（一般研究費）

2) ゲノム編集細胞におけるオフターゲット変異の高感度検出法CIamp-seqの確立：ゲノム編集により生じる極めて低頻度の変異配列を優先的に増幅・検出するため、モデル鋳型DNA（野生型配列）と完全相補結合する化学修飾オリゴDNA群を設計し、野生型配列及び変異型配列の核酸増幅抑制効果に及ぼす影響を解析した。これにより、野生型配列の増幅を選択的に抑制するオリゴDNAのデザイン（修飾核酸の配置）を明らかにした。（科学研究費補助金（文部科学省））

3) 遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発－ウイルスベクターの品質・安全性確保のための規制科学による評価：デジタルPCRを用いたAAVベクターの含量測定法について、そのデータの信頼性に係る前処理の条件を明らかにした。この知見を踏まえて標準プロトコルを作成し、国内15機関で多施設共同検定を実施した。検定の結果から、デジタルPCRを用いたAAVベクターの含量測定法の精度等の現状や安定し

た測定値を取得するための留意点等をまとめ、関係機関に公表した。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業))

- 4) AAVベクターを用いた遺伝子治療用製品の安全性評価法に関する研究: AAVベクターを用いた遺伝子治療用製品の肝毒性の予測・評価法確立に向け、*in vitro*評価系に適した細胞株のスクリーニングを行うとともに、マウスに対するモデルAAVベクターの投与条件を決定した。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/遺伝子・細胞治療研究開発基盤事業))
- 5) 遺伝子治療用製品の細胞内動態制御機構に関する研究: 遺伝子治療用製品が細胞内に導入された後に核内に移行するメカニズムを解析するため、核内移行に関与する分子群を特定するための実験系の構築を行った。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 6) 医薬品の安全性及び品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究: ICH-S12(遺伝子治療用製品の非臨床生体内分布の考え方)とQ5A(R2)(ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価)の国内WGに参画した。S12は和訳版が国内通知として発出された。Q5A(R2)は、Step4文書案とその和訳案に対して修正点を指摘し、最終版に一部反映された。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/医薬品等規制調和・評価研究事業))
- 7) 遺伝子改変を行った異種臓器の移植に関する再生医療等安全性確保法の適用と運用および公衆衛生上の安全性の確保に向けた調査研究: 遺伝子改変された異種臓器移植により発生しうる人獣共通感染症や種のバリアを超えた感染成立のリスク、臓器移植後のモニタリング、関連する現行法における課題等を議論し、異種臓器移植を再生医療等安全性確保法下で臨床研究として実施する際の具体的な対応案をとりまとめた。また、平成27年度に異種細胞移植を念頭にまとめられた「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」の改定案を作成した。(厚生労働科学特別研究事業(厚生労働省))
- 8) 医薬品一般の名称に関する研究: 国際医薬品一般名(INN)とINNの命名に用いられるステムに関する研究として、核酸医薬品、再生医療等製品、ワクチンの国内外の承認品目及び申請中の製品をステムにより分類し、化学構造や作用機序、対象疾患等に関する調査結果をまとめた。化学薬品、生物薬品に関する同様の調査結果と合わせて書籍用原稿を作成した。(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: 同種細胞・オルガノイド移植時の免疫拒絶回避・生着促進を目的として、血管内皮前駆細胞から*in vivo*での血管床の形成を試みた。高い免疫制御能と抗炎症応答性を持つ新規血管内皮前駆細胞(sEPC)をマトリックスと共に*in vivo*に埋植したところ、sEPCは高い血管誘導活性・血管床形成能を示し、その有用性が確認された。(一般試験研究費)

2. 核酸医薬の品質・有効性・安全性に関する研究

- 1) デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬プラットフォームに関する研究: 毒性発現に種差があることが知られる核酸医薬の毒性評価系として、ヒト肝キメラマウスを用いた肝毒性評価系を構築した。また、本評価系が通常の動物を用いた非臨床試験では検知できない肝毒性を高い確度で予測可能であることを実験的に示した。(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/先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業))
- 2) アンチセンス医薬による自然免疫活性化の新規機序の解明と評価・低減手法の開発: 独自に見出した「アンチセンス医薬の自然免疫活性化の評価に適したヒト培養細胞株」に対して、転写因子応答性レポーター遺伝子を導入し、自然免疫活性化をレポーター活性として検出可能な評価細胞株を樹立した。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 3) RNA製品(mRNA医薬及びsiRNA医薬)の品質・安全性評価に関する研究: mRNA原薬の品質評価法として、全長mRNA含有率及び二本鎖RNA含量を評価する際の留意事項の明確化に資する基盤データを取得した。また、mRNAの高次構造と炎症原性の関連を検証するためのモデルRNAの製造及び分析を進めた。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/医薬品等規制調和・評価研究事業))
- 4) アンチセンス医薬の細胞内送達に関与する分子群の機能解析: 先行研究で同定したアンチセンス医薬の取り込みに関わる分子について、その機能ドメインを明らかにするため、アミノ酸配列を置換した一連の変異タンパク質を発現する細胞の構築を進めた。(科学研究費補助金(文部科学省))
- 5) 脂質ナノ粒子を基盤としたワクチンプラットフォームの構築: 本研究で開発する高病原性インフルエンザウイルスを対象としたmRNAワクチンについて、品質評価等に関する情報の提供及び品質評価の考え方に関する助言を行った。(医療研究開発推進事業費補助金((国研)日本医療研究開発機構/先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業))

- 6) RNA標的創薬技術開発／核酸医薬品実用化のための製造及び分析基盤技術開発（核酸医薬品の製造・精製・分析基盤技術の開発）：核酸医薬に含まれる目的物質由来不純物のオフターゲット評価の必要性を検証するため、不純物の中でも最もオフターゲット作用の発現が懸念されるヌクレオチド欠損体／付加体に着目した遺伝子発現変動解析を行い、不純物により実際にオフターゲット作用が生じることを実験的に示した。（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／次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業））
- 7) 国産新型コロナウイルスワクチン等品質確保事業：凍結融解がmRNAワクチン（mRNA含有脂質ナノ粒子製剤）に与える影響を解析した。その結果、凍結融解を繰り返してもmRNAの鎖長分布には大きな影響はないが、培養細胞に発現させた際のタンパク質発現が徐々に低下することを見出した。その他の研究の結果も踏まえ、本研究により、mRNAワクチンの品質評価においては、機器分析による評価に加えて、生物学的評価の実施が望まれることを実験的に示した。（医薬品承認審査等推進費（厚生労働省））
- 8) 次世代モダリティのオフターゲット評価法の開発：siRNA医薬のシード配列に依存するオフターゲット作用（主に翻訳抑制）が、実際に生体においてどの程度起こるかを検証するため、当該検証に適した配列特性を有するsiRNA群を意図的に設計・合成し、培養細胞を用いて最適配列の選別を行った。（受託研究／創薬基盤推進研究事業）
- 9) 革新的アジュバント・ワクチンキャリアの開発と技術支援ならびにデータベースの構築：モデルmRNAを作製し、キャピラリーゲル電気泳動を用いて全長mRNA含量率の解析を行った。今後、これらの基盤データを本邦におけるmRNAワクチンの研究開発に広く活用するため、当該研究班で構築されるデータベースに格納する。（医療研究開発推進事業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構／ワクチン・新規モダリティ研究開発事業））
- 10) 核酸免疫に関する研究：一本鎖あるいは二本鎖の核酸を感知する核酸免疫シグナル経路の活性化を検出するための実験系、および生体膜環境を形成するタンパク質の発現抑制系を構築した。（科学研究費補助金（文部科学省））
- 11) 細胞内環境応答・崩壊性を有する脂質材料を基盤とした低起炎性mRNAワクチンの開発：本研究で開発するmRNAワクチンについて、mRNA原薬の品質評価に関する技術及び情報の提供、ならびに品質評価の考え方に関する助言を行った。（医療研究開発推進事

業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構／ワクチン・新規モダリティ研究開発事業））

- 12) ユビキチンリガーゼを標的としたアンチセンス核酸の安全性評価：ユビキチンリガーゼを標的としたRNA分解型アンチセンスの設計にあたり、オフターゲット毒性の回避に関する技術・情報提供を行った。（一般試験研究費（基盤的研究費等試験研究費））

3. 分子標的薬の有効性・安全性に関する研究

- 1) 動物試験で検出困難な毒性を予測するオフターゲット評価法の確立：ターゲットプロテオミクス技術を用いた新規オフターゲット評価系について、再現性よく内在性タンパク質を定量できること、また、定量の精度が高いことを実験的に示した。（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) 中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性評価に関する研究：細胞内を標的としたペプチド医薬モデルについて、ペプチドの立体構造に由来する毒性が生じるケースがあることを見出した。（医療研究開発推進事業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構／医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 3) がん特異的に発現するE3リガーゼを利用したプロテインノックダウン法の基盤構築：タンパク質分解医薬の新規モデル化合物について構造活性相関の解析を行い、当該化合物が特定のE3リガーゼを利用するために必要な化学構造特性を明らかにした。（科学研究費補助金（文部科学省））
- 4) 受容体共役因子によるB型肝炎ウイルス感染制御と創薬研究：オフターゲット評価法の開発に有用なタンパク質分解医薬のモデルとして、EGF受容体を効果的に分解する抗体薬物複合体を開発した。（医療研究開発推進事業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構／肝炎等克服実用化研究事業））

4. 診断用医薬品の品質・有効性に関する研究

- 1) COVID-19等診断用核酸増幅検査薬の信頼性確保に関する研究：感染症診断用核酸増幅検査薬について、プライマー間相互作用やヒト核酸－プライマー間の相互作用により、偽陽性あるいは偽陰性が比較的高い頻度で生じることをウェット検証により見出した。（医療研究開発推進事業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構／医薬品等規制調和・評価研究事業））
- 2) 体外診断用医薬品性能評価促進等事業：今後の新興感染症の発生に備え、緊急時に入手困難な臨床検体の代替として、核酸増幅検査薬の性能評価に利用可能な疑似臨床検体（マトリックス＋スパイク物質）の開発

を進めた。今期は具体的には、ウイルスRNAをスパイクしても分解されない、血清由来マトリックスの試作品の開発を完了した。（医薬品承認審査等推進費（厚生労働省））

- 3) Cell free mRNAを対象とした遺伝子変異検出法に関する研究：非侵襲的ながん診断法（リキッドバイオプシー）の信頼性確保に資する研究として、がん細胞から放出されるRNAの検出にあたり、検出感度の高いプライマーの選別方法を構築した。（科学研究費補助金（文部科学省））

医療機器部

部長 山本 栄一

概要

医療機器部は、医療機器及び医用材料等の品質、有効性及び安全性を確保するため、それらの化学的・物理的特性、機械的安定性、生体適合性等に関する業務を行うと共に、医療機器の試験的製造、検査、規格・基準の策定に関する業務を実施している。また、保有する知識や技術を活かして、医療機器の安全性規格及び性能試験を含む新規評価法の開発と標準化、革新的医療機器の開発及び審査の迅速化に資するガイドラインの策定、医療機器開発支援ネットワーク及び医療機器よろず相談等を介した情報提供、国際標準化支援活動、並びに国内で流通する医療機器の買上検査を実施している。

令和5年度は、研究活動としては、主に1) 眼接触型医療機器の品質及び安全性評価手法の高度化に関する研究、2) 脱細胞化組織を利用した医療機器の品質及び安全性評価法の開発に関する研究、3) 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、4) 医療機器の感作性試験動物実験代替法の高度化と標準化に関する研究、5) 新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究に取り組んだ。また、マイクロニードルと脱細胞化生体組織を活用して再生医療の補完機能を果たす医療機器に係る有効性・安全性等の評価方法の開発や医療機器・医用材料の耐久性・疲労・寿命に関する研究においても成果を挙げた。加えて、医療機器以外にも、先進的分析法を用いた広範な医薬品等の微量不純物の管理に関する研究、医薬品不純物の効率的なリスク評価に資する管理閾値の設定に関する研究や、先端的機器分析技術を駆使する革新的な医薬品等の高度特性評価技術の開発に関する研究にも取り組んだ。

調査研究では、医療ニーズが高く実用可能性のある新

規技術を活用した次世代の医療機器の品質、有効性及び安全性を科学的根拠に基づいて適切かつ迅速に審査するための道標となる評価指標である「次世代医療機器評価指標」として、1) 半月板修復再建用医療機器、2) 脱細胞化組織利用機器、3) 包括的高度慢性下肢虚血用医療機器に関する調査研究を実施し、1) 及び2) につき評価指標案を取りまとめた。その他、SaMD (Software as a Medical Device) 米国調査及び国内制度整備事業、開発が困難な小児用医療機器の実用化推進事業及び再製造SUD基準策定等事業についても実施した。

新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究にて閣議決定に従い単年度の取り組みで作成した「医療機器サイバーセキュリティに関する不具合等報告の基本的考え方について」が令和6年1月に通知として発出された。また、医療機器部が複数年にわたり注力してきた再製造SUD基準策定事業の成果として、令和6年2月14日に開催された中医協総会（第584回）において、再製造単回使用医療機器（特定保険医療材料に限る。）を手術に使用した場合に、再製造単回使用医療機器使用加算として保険点数を加算する。」との内容が新設された。

海外出張は以下のとおりであった。宮島は、令和5年9月にリュブリャナ（スロベニア）で開催されたEuroTox2023に参加し、医療機器の皮膚感作性に関する*in vitro*評価系の開発に関する研究成果を発表した。山本、中岡は、令和5年10月にAI/ML-SaMDに関する情報収集を目的に、シルバースプリング（米国）のFDAを訪問した。山本、中岡、宮島、加藤は令和5年10月にアーリントン（米国）で開催されたISO/TC194総会に出席し、医療機器の生物学的評価手法に関する国際標準化文書策定に参画した。迫田は、令和6年1月に、人工関節摺動面材料の新規デラミネーション試験法の国際標準化に向けた協力体制の構築を目的に、リーディング（ドイツ）及びロンドン（英国）の関係機関を訪問した。

人事面では、令和5年4月1日付で林美和氏と長谷川千恵氏が非常勤職員として再採用された。

業務成績

1. 国際標準化活動

ISO/TC 106 (歯科材料) 国内委員会, ISO/TC 150 (外科用インプラント) 国内委員会, ISO/TC 194 (医療機器の生物学的及び臨床評価) 国内委員会, ISO/TC 210 (医療機器の品質管理と関連する一般事項) 国内委員会, ISO/TC 261 (積層造形) 国内委員会, ISO/TC 276 (バイオテクノロジー) 国内委員会, 国際電気標準会議 (IEC) /TC 62 (医用電気機器) 国内委員会及び関連SC 国内委員会等に参加し、国内における医療機器の標準化

作業に関する業務を行った。ISO/TC 194では国内委員会を運営するのみならず、コロナ禍以降初めて開催された米国での対面式会議に参加すると共に、医療機器の生物学的安全性に関する基本的考え方に関する標準を作成するためのWG 1会議を東京で主催した。ISO/TC 150国内委員会では、日本が幹事国を務めるISO/TC 150/SC 7（再生医療機器）の運営及び業務も行った。

2. 国内規格・基準

一般社団法人日本歯科商工協会が作成した8件の医療機器承認基準原案を確認し、これらを規格・基準原案とした。加えて、承認基準1件、認証基準4件の改訂及びチェックリストの改訂398件に携わった。

3. シンポジウム及び学術集会等の開催

本邦におけるSaMD、特に機械学習（ML）利用SaMDの開発状況共有と産学官関係者の意見交換を目的として、令和5年9月21日に第3回SaMD産学官連携フォーラム（主催：厚生労働省、経済産業省）を開催した。本フォーラムでは、産学官関係者による現状把握と総合討論を介した課題共有を行うと共に、アンケートを実施して今後期待されるSaMDのあり方やそのための課題等の把握を試みた。また、令和6年2月7日、「プログラム医療機器の海外展開における現状と課題について」と「AMEDの産学官SaMD支援施策について」の2テーマについて議論したSaMD産学官サブフォーラム2024（主催：厚生労働省、経済産業省、国立研究開発法人日本医療研究開発機構）の運営に協力した。医療機器部は第3回SaMD産学官連携フォーラムの開催にあたり、事務局を務めた。

また、山本は日本薬学会関東支部の第48回学術講演会（2023年10月14日）の実行委員長を務めた。

医療機器部ホームページ上に「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13件の相談に応じた。令和5年9月8－10日に開催された第71回日本心臓病学会学術集会、並びに令和5年11月9－11日に開催された第61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、東京医科歯科大学、千葉工業大学、北海道大学大学院医学研究科、昭和大学薬学部、崇城大学大学院工学研究科応用生命科学科での講義等を通じて学生を指導した。また、国立保健医療科学院「医薬品医療機器の品質確保に関する研修」の運営に携わった。

5. 試験検査への対応

厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課から依頼された試験検査として、再製造SUDの清浄性を残留エンドトキシン量に基づいて評価し、薬事承認事項への適合性を判定した（令和6年2月29日報告）。

研究業績

1. 医療機器の感作性試験動物実験代替法の高度化と標準化に関する研究

1－1 医療機器のin chemico感作性試験に関する研究：感作性応答のKey event（KE）1の評価法であるAmino acid Derivative Reactivity Assayについて、医療機器評価用に試験系を改変した。陽性対照材料を利用して改変in vitro試験法の評価を進めたと共に、光感作を評価できる手法について検証した。（医療研究開発推進事業費補助金）

1－2 医療機器の感作性試験に用いる新規標準材料開発に関する研究：感作性が報告されている加硫促進剤を過剰に含んだイソプレンゴム材料を試作したが細胞毒性が強かったため、母材そのものの選定を実施した。イソプレンゴム及び可塑剤にTOTMを使用したポリ塩化ビニルは一部試験系で陽性を示したが、低軟化点を有するポリエチレンは陰性だったことから当該材料を母材の第一選択肢として検討を進めることとした。（医療研究開発推進事業費補助金）

1－3 医療機器のin vitro感作性試験に関する研究：感作性応答のKE 2のEpiSensAについて、感作性物質を含有する2種類のポリウレタンシートの生理食塩液及びゴマ油抽出液を用いて暴露量を変化させ、遺伝子発現及びばす影響について検討した。溶媒対照においても暴露量の増加に伴うCt値の変化が観察された。（医療研究開発推進事業費補助金）

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

2－1 残留物質の同定及び評価に関する研究：界面活性剤処理、高水圧処理に加えて凍結融解処理を施した脱細胞化処理組織における残留物評価を実施した。LC/MSによるプロテオーム解析の他、イムノアッセイによる炎症性サイトカイン及び血管組織関連糖蛋白質の組成変動を調査した。（医療研究開発推進事業費補助金）

2－2 マクロファージ表現型を指標とした新規生体適合性試験法に関する研究：マクロファージ様細胞であるTHP-1のみならず、ヒト末梢血単核細胞から作製された不死化ミエロイド系細胞であるaMylcを用いてマクロファージ様細胞の分極状態を免疫染色で検出す

ることを試みた。その結果、活性型であるM1を検出できる抗体候補を見出すと共に、抑制型であるM2を効率良く検出できる抗体との二重染色が可能となる条件を見出した。また、aMyLC細胞の方が染色状態が良好となることも明らかになった。（医療研究開発推進事業費補助金）

2-3 生物学的安全性評価の問題点抽出と解決に関する研究：試験対象を高圧処理による脱細胞化ブタ大動脈組織とし、原理の異なる細胞毒性試験を4つ（1：コロニー試験、2：WST法、3：ニュートラルレッド法、4：Elution法）を実施した。Elution法において、従来の試験プロトコル及び評価基準では他の3試験と異なる判定になることが判明した。（医療研究開発推進事業費補助金）

2-4 力学特性評価法に関する研究：対象とする組織は、ブタ大動脈とし、引張試験及びコンプライアンス試験の予備検討を実施し、サンプル採取位置による影響を確認した。また、界面活性剤を用いた脱細胞化処理による力学特性への影響を評価した。（医療研究開発推進事業費補助金）

3. 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

3-1 AIを利用した医療機器プログラムの市販後学習時の性能評価に資する研究：AIを利用した医療機器プログラムの市販後学習時の性能評価における課題を検討するため、今年度もテストデータの再利用によるバイアスの発生とその解決法などに資する実証研究の実施とその状況管理を行った。その結果、特定の追加学習方式においてバイアスが生じることが明らかとなった。また、市販後性能に影響を及ぼす追加学習データの要因を検討するための実証研究の進捗管理を行うと共に、市販後学習における留意点に関する調査を実施しその整理を行った。（医療研究開発推進事業費補助金）

4. 眼接触型医療機器の品質及び安全性評価手法の高度化に関する研究

4-1 コンタクトレンズに特化した新規細胞毒性試験法の開発に関する研究：再構築ヒト角膜モデルであるLabCyte CORNEA-MODELを用いる細胞毒性評価法のフィージビリティを確認した。本法では、zinc diethyldithiocarbamateやzinc dibutyldithiocarbamateを含有する標準陽性対照物質を用いて、炎症誘発性サイトカインを指標とした。（医療研究開発推進事業費補助金）

4-2 コンタクトレンズの新規摩擦試験法の開発に関

する研究：本研究で改良して実使用条件を模倣した環境での測定が可能となった振子式摩擦係数測定装置を利用して種々のCLの摩擦係数を測定すると共に、顔料の含有に伴い摩擦係数が増加したカラーCLなどの表面状態を種々の装置を用いて観察した。その結果、色素包含により摩擦係数が増加したカラーCLの表面粗さが色素不含有のCLより高くなっていることが示唆された。また、無色のCLにおいても摩擦係数と表面粗さとの関連性を示唆する結果が得られた。（医療研究開発推進事業費補助金）

4-3 化学分析を用いた溶出物試験法の開発に関する研究：N-ニトロソ化合物及びアゾキシ化合物群を検出できる試験法の条件検討を進めた。また、医療機器基材からのN-ニトロソ化合物の評価能を検証した。（医療研究開発推進事業費補助金）

4-4 再構築ヒト角膜様上皮モデルを利用した眼刺激性試験の性能検証に関する研究：Genapol-X080（Genapol）含有モデルCL、市販品であるカラーCL及びセンサー内蔵型レンズの刺激性評価をRhCEを利用した*in vitro*試験で検証したところ、当該試験が再現性良く刺激性を評価できることが確認された。一方、当該試験では1% Genapol含有モデルCLでは刺激性有と判定、0.5% Genapol含有モデルCLでは刺激性無と判定されたのに対して、*in vivo*試験では1% Genapol含有モデルCLでも陰性と判定されたことから、当該試験の方が感度が高く、動物実験代替法として有望であることが示された。（医療研究開発推進事業費補助金）

4-5 家兎眼装用試験と*in vitro*評価法との相関性評価に関する研究：異なる濃度のGenapolを含有させたCL型標準材料の生理食塩液及びゴマ油抽出液を用いて家兎眼刺激性を実施し、*in vitro*評価法との相関性を評価した。RhCEモデルを用いた眼刺激性試験に比べて刺激性が低く、本標準材料においては、RhCEモデルの感度が高いことが示された。（医療研究開発推進事業費補助金）

4-6 センサー内蔵型コンタクトレンズの物理的安全性評価法の開発に関する研究：センサー内蔵CLの複数部位にて荷重負荷と機能不全にいたるまでの回数の関係性を評価しSN曲線を確認し、荷重負荷に機能不全になる可能性を確認した。また、機能不全になったサンプルの内部破壊構造をX線CTにて確認した。（医療研究開発推進事業費補助金）

4-7 標準材料の開発に関する研究：新規摩擦試験法の開発に関する研究、再構築ヒト角膜様上皮モデルを利用した眼刺激性試験の性能検証に関する研究及び家兎眼装用試験に用いる試料（標準材料）を提供した。

(医療研究開発推進事業費補助金)

5. 医療機器の規格・基準及びガイドライン等の作成に関する研究

5-1 再製造SUD基準策定に関する研究：再製造SUDの普及活動の一環として、試験研究を実施すると共に、成果を公表した。普及活動の一環として昨年度アンケート調査結果を整理すると共に、問題点を抽出し、検討班で議論した。その結果、診療報酬改定において再製造SUD使用による加算を新設できた。また、関連団体と連携した活動を実施した。(医薬品審査等業務庁費)

5-2 半月板修復再建用医療機器の評価指標に関する研究：前年度の調査結果を反映し、評価指標を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

5-3 脱細胞化組織利用機器の評価指標に関する研究：昨年度の調査研究及び討議結果を踏まえ、ワーキンググループ(WG)、タスクフォース(TF)で非臨床及び臨床評価項目を精査し、脱細胞化組織利用機器の評価指標案を作成した。(医薬品審査等業務庁費)

5-4 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5年度JIS規格及び適合性認証基準等原案作成事業では、JIS規格8件を作成した。また、医療機器承認基準等原案検討委員会などへの参画を通じて、承認基準1件、認証基準4件の改訂及びチェックリストのみの改訂398件に寄与した。(医薬品審査等業務庁費)

5-5 医療機器の先進的非臨床試験法に係るガイドライン・国際標準の策定に関する研究：早稲田大学が推進する革新的医療機器等国際標準獲得推進促進事業に参画し、血栓除去デバイス及び腸骨静脈用ステントの性能評価法に関する国際標準化作業を支援した。(医薬品等審査迅速化事業費補助金)

5-6 新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究：他社製のペースメーカーとリードを組合せた場合の磁気共鳴下における発熱試験の実施及び文献調査の結果を踏まえて、日本医学放射線学会、日本磁気共鳴医学会、日本不整脈心電学会において共同文書の改訂が進められた。誤接続防止コネクタの国内導入に係る安全対策に関して、神経麻酔分野のコネクタ切替え時の状況の把握と課題の抽出、対応案について討議し、提言案をまとめた。医療機器サイバーセキュリティの市販後安全対策に関して、海外の規制状況調査及び不具合報告事例調査の結果を踏まえて、提言案を取りまとめた。(厚生労働科学研究費補助金)

5-7 包括的高度慢性下肢虚血用医療機器の評価指標

に関する研究：平成25年の次世代事業通知「重症下肢虚血疾患治療用医療機器の臨床評価」発出以降に生じた対象疾患の用語及び定義の変更内容、新たに設けられた疾患分類などを確認するため、招聘した委員による講演及び討議を行うなど、改訂作業における留意点の整理に資する調査を実施した。(医薬品審査等業務庁費)

5-8 SaMD米国調査及び国内制度整備に関する研究：FDAのSaMD審査担当者と面談して、米国の現状及び今後の展開について方針などを直接確認することで、国内規制において参考となる情報を得た。また、認証機関の協力を得て、国内におけるSaMDの認証品目数及び認証に要した期間を調査し、その結果を取りまとめた。更に、SaMDにおける現状及び課題を産官学で共有するため、9月21日に第3回SaMD産学官連携フォーラムをハイブリッド形式で開催し、対面式参加者212名、Web参加者1541名を集めた。(医薬品審査等業務庁費)

5-9 開発が困難な小児用医療機器の実用化推進に関する研究：先天性心疾患用のステントの申請用評価において非臨床試験実施時の留意点について、数値計算を用いる場合も含めて取りまとめた。また、開発企業へのヒアリングにて、FDAでの要求事項を確認し、今後の評価の効率化案について検討を実施した。更に、非臨床評価系として、右室循環系の循環動態を模擬した評価系の構築を検討した。(医薬品審査等業務庁費)

6. 医療機器、医用材料、医薬品等の品質及び安全性評価法等の開発に関する研究

6-1 先端の機器分析技術を駆使する革新的な医薬品等の高度特性評価技術の開発に関する研究：粒子サイズや薬物搭載量が異なるリポソームをモデルとして遠心フィールドフローフラクシオネーションによる評価法を開発し、市販医薬品やコロナワクチンを評価した。得られた成果を雑誌に投稿済。また、ポリリジン修飾モノリスカラムによるコロナワクチンなどの脂質ナノ粒子の評価法を開発した。(医療研究開発推進事業費補助金)

6-2 先進的分析法を用いた広範な医薬品等の微量不純物の管理に関する研究：医薬品中の微量不純物のうち高リスクのDNA反応性不純物としてニトロソアミン類を主な対象として、当該不純物の混入の抑制、信頼性の高い評価・管理手法の開発を目的とした。世界初でイトラコナゾールなどの難水溶性薬物中の低分子ニトロソアミン類をLC-UVで一斉高感度定量できる前処理法を開発し、論文報告した。さらに本法を基に

- したLC-MS/MSによる世界最高感度の分析法の開発に取り組んだ。(医療研究開発推進事業費補助金)
- 6-3 国際標準化獲得に向けた支援および戦略策定に関する研究：産官学メンバーからなる医療用マイクロニードル(医療用MN)のコンソーシアムを結成した。本コンソーシアムにて医療用MNの評価に係る国内ガイドランス案の作成を今後の成果目標として設定した。米国を中心とする医療用MNの臨床試験を含む開発状況、特許さらには国際標準に係る情報を調査した。また、国際競争上、重要な国際標準化活動(日本発の国際標準提案など)を対象に、必要経費(審議参加国への対応に係る調査研究、国内委員会の開催経費、国際会議への参加経費、国際標準形成過程に必要な追加データ取得などの経費など)を支援した。(厚生労働科学研究費補助金)
- 6-4 組織再生を促進する新規機能性医用材料の創製に関する研究：新規RNAアプタマー固定化材料の評価するため、アプタマーのデザインと性能検証を実施した。また、足場材料候補としてポリエチレングリコールゲル及び脱細胞化組織を選定し、品質及び安全性を検証するための評価法開発を実施した。(厚生労働科学研究費補助金、一般試験研究費)
- 6-5 生物学的安全性試験用新規標準材料の開発と標準化に関する研究：生物学的安全性試験のうち、感作性及び遺伝毒性試験用陽性対照材料を開発したと共に、その成果を論文化した。(厚生労働科学研究費補助金、一般試験研究費)
- 6-6 ホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置の中性子ビーム特性評価の標準化に関する研究開発：関係者と検討班を設立し、中性子特性評価ガイドライン作成に向けた議論を進めた。(医療研究開発推進事業費補助金)
- 6-7 医薬品不純物の効率的なリスク評価に資する管理閾値の設定に関する研究：医療機器の対照材料を用いたDST除外規定成分の検出において確立したLC/MS分析法に加えて、GC/MSによる一斉試験法の開発を検討した結果、妥当性評価試験により良好な室内再現精度が得られた。(医療研究開発推進事業費補助金)
- 6-8 刺激性試験動物実験代替法の性能評価に関する研究：当該RRS結果を取りまとめ、JaCVAMへの報告書を提出した。また、当該モデルのISO 10993-23(irritation test)への収載を目指し、TC194アーリントン会議で当該RRSの結果を報告した。(一般試験研究費)
- 6-9 バイオ界面の水和構造に着目した医用材料*in silico*スクリーニング法の開発：温度応答性高分子材料に対する水和状態についてシミュレーションにより検討した。(一般試験研究費)
- 6-10 胸腹部外科手術におけるナビゲーションシステムの開発に関する研究：システムのエラーを解決し、ユーザビリティ上の問題改善を行った。(一般試験研究費)
- 6-11 非接触三次元形状計測による臓器の機能評価に関する研究：新規に導入されたマイクロCTを用いて、約10 μm の空間分解能で形態的情報を取得するための方法を検討した。(一般試験研究費)
- 6-12 医療機器の清浄性評価のための色情報を利用した定量的イメージングに関する検討：現在のガイドラインが示す清浄性評価法では、回収溶媒中に抽出されたタンパク質量を定量するが、熱凝固によって器材に固着し残留する汚れについては、タンパク質が溶解せず、現状の評価法では十分に評価できないことがわかった。(厚生労働科学研究費補助金、一般試験研究費)
- 6-13 管腔組織におけるデバイスからの作用力評価系の構築とデバイス選択指針の検討：狭窄条件として、径の違いがバルーンから血管へかかる圧力にどの様に影響するか定量的に把握した。(文部科学省科学研究費補助金)
- 6-14 血管への接触圧力分布を可視化するカテーテルシミュレータの開発：カテーテルシミュレータを構築する上でのフィルムセンサの課題を抽出し、対応策を検討した。(文部科学省科学研究費補助金)
- 6-15 アイトラッキングによるカテーテル術者の目線解析と訓練に役立つ目線パターンの解明：解析症例数を増やし、解析条件を検討し経験値の相違に基づく視線情報の特徴について検討した。(文部科学省科学研究費補助金、医療研究開発推進事業費補助金、一般試験研究費)
- 6-16 拍動回路を用いた血管内デバイス評価装置に関する研究：脳動脈瘤瘤内でのコイル状態を把握するための評価系を検討した。(一般試験研究費)
- 6-17 医療機器開発における献体使用の基盤構築：献体を利用した医療機器開発に係る実施基準の作成に向けた支援を実施した。(文部科学省科学研究費補助金)
- 6-18 有限要素解析を用いた大腿骨骨幹部骨折の荷重開始時期と荷重量の予測評価方法の開発：骨折部の骨の物理特性の変化を経時的に評価する方法を検討した。(文部科学省科学研究費補助金)
- 6-19 コーティング型マイクロニードルアレイの品質・安全性評価法の開発に関する研究：薬剤透過性などの化学分析評価法及び力学特性評価法の開発を推進した。また、穿刺性能評価法開発を進めた。(医療研究開発推進事業費補助金、厚生労働科学研究費補助金)

金，一般試験研究費)

6-20 人生100年時代に応えるインプラント材料の探索：赤外分光光度計を用いた測定に基づく脂質指数を提案し，これを用いた脂質収着量の評価と，新規材料劣化評価法の妥当性に関するデータを取りまとめ，論文発表した．様々な材料劣化評価法を比較検討するための試験を開始した．(文部科学省科学研究費補助金)

6-21 整形インプラント材料の新規デラミネーション試験法の性能検証と標準化に関する研究：新規デラミネーション試験法の感度，頑健性，再現性に関する論文を投稿した．ISO/TC 150/SC 1/WG 5会議にて，提案内容に関する討議を行った．ドイツ及びイギリスを訪問し，関係者に国際標準化に向けた協力依頼を行った．(医療研究開発推進事業費補助金，一般試験研究費)

6-22 石灰化病変拡張時に冠動脈血管に生じる三次元ひずみ分布の実験的計測法開発の試み：これまでに開発した透明石灰化病変モデルに対して臨床で用いられる冠動脈用non-compliantバルーンでの拡張を実施し，石灰化の破壊現象を模擬する病変モデルの作製技術が確立できた．(文部科学省科学研究費補助金)

6-23 右心室組織ハイブリッド循環シミュレータを用いた新たな三尖弁治療デバイスの提案：健常者のCTデータから右心室内腔の形態的特徴を抽出した弾性右心室モデルを作製し，ブタ三尖弁を縫着した組織ハイブリッド型右心室モデルを開発した．また，開発した右心室モデルを空気圧駆動により拍動させ，右心血行動態を模擬する循環シミュレータを構築した．(文部科学省科学研究費補助金)

6-24 心外膜下脂肪量及び脂肪肝に着目した虚血性心疾患予測のための機械学習モデルの構築：虚血性心疾患予測を目的として2021年度までに構築した心外膜下脂肪組織(EAT)及び非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)，患者基本情報及び血液バイオマーカーなどの情報を学習データとする機械学習モデルに対して，学習用の症例数を追加し，新たな特徴量として冠動脈CT検査時に同時に取得可能な脾臓と肝臓のCT値を追加したことで，診断精度の向上に資する性能変化を得ることができた．(文部科学省科学研究費補助金)

6-25 補助人工心臓技術を組込んだ体外心臓灌流による長時間心機能保存：体外心臓灌流(EVHP)時の心臓の挙動を，超音波診断装置を用いてリアルタイムに観察可能な実験装置を試作した．試作機に経食道超音波プローブを組み込み，EVHP中の四腔像をリアルタイム取得することに成功し，長時間の観察に向けた装置の改善点の抽出が行えた．(文部科学省科学研究費補助金)

6-26 外科術後のリンパ節検索の適正化を目的とした脂肪除去技術の研究開発：外科術後の摘出標本における組織学的リンパ節検索を高効率化する機器を開発し，がん患者の適切な病期進行度の診断に資する評価法を提案するため，高効率脂肪処理装置のプロトタイプ機を開発した．開発機器を用いた酵素・超音波・攪拌の組み合わせによって，脂肪除去の時短化・効率化を実証できた．(文部科学省科学研究費補助金，一般試験研究費)

生活衛生化学部

部長 内山 奈穂子

概 要

生活衛生化学部は，生活環境中に存在する有害物質による健康影響を未然に防ぎ，暮らしの安全を図ることを使命に，室内空気，大気，上水，環境水に含まれる汚染化学物質及び自然派生物質，化粧品・医薬部外品及びそれらの原料並びに家庭用品に含まれる有害物質に関する試験及び検査並びにこれら規格及び基準策定に必要な研究を行っている．第一室は，化学物質による室内空気汚染の実態調査と汚染物質の発生源及び要因解明，並びに経気道曝露評価に係る研究，第二室は，化粧品及び医薬部外品中の不純物やアレルギー性物質，並びにそれらの基準規格に係る調査研究，第三室は，水道水や水道原水に混入する恐れのある化学物質の検査方法の開発と実態調査，及びその基準策定に資する研究，第四室は，家庭用品中の有害物質の分析法開発および基準策定に必要な試験研究を所掌業務として行っている．また，化学物質の種類や研究手法などで複数の室が関係するような課題については，それぞれ協力して対応に当たっている．

室内空気関連では，全国24機関の地方衛生研究所の協力のもと全国実態調査を実施した．

化粧品・医薬部外品関連では，医薬部外品原料規格の原案作成要領(案)を作成し，改正要望の別紙として事務連絡された．研究面では，化粧品・医薬部外品製品中の有害微量不純物及び配合禁止物質の分析法の開発を更に進め，アレルギー物質の評価手法開発に関する研究を行った．

水道水関連では，「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法」に，当部が中心となって検証・提案した試薬の調製量や採水容器の材質に関する規定等が新たに収載された．さらに，「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法」に関する質疑応答集を更新・追加し，生活衛生化学部の

Webサイト上で公開した。

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（家庭用品規制法）」における有害物質の基準と試験法の改正に向けた研究を、地方衛生研究所と協力して実施した。また、家庭用品規制法における検討対象物質選定スキーム案作成のための情報収集等を行った。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、令和5年6月30日付で秋山卓美第二室長が辞職した。令和5年12月1日付で、久保田領志主任研究官が第二室長に昇任した。客員研究員として当部の前部長である五十嵐良明氏（国民生活センター）及び当部の前第二室長である秋山卓美氏（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団）を新規に受け入れると共に、引き続き、鹿庭正昭氏（元国立医薬品食品衛生研究所）、手島玲子氏（岡山理科大学）、神野透人氏（名城大学薬学部）、及び香川聡子氏（横浜薬科大学）を受け入れた。

酒井信夫第一室長はISO/TC146/SC6（Air Quality/Indoor Air）国際会議（令和5年9月、イタリア・ローマ）にWG20のプロジェクトリーダーとして出席した。

業務成績

1. 室内空気関係

1) 生活環境関連化学物質の曝露評価に関する研究

（1）化学物質による健康被害のリスク評価におけるエクスポソームの有用性について最新の知見をまとめた。（一般試験研究費）

2) 室内空気環境汚染化学物質調査

（1）室内空気汚染の全国実態調査を地方衛生研究所（24機関）と共同で行い、一般居住住宅（96軒）における揮発性有機化合物（53化合物）の汚染状況を明らかにした。（厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）

（2）国内市場に流通するカーテン製品についてJIS A 1901に基づく放散試験を実施し、高濃度・高頻度で放散される化学物質を同定した。（厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）

（3）室内濃度指針値の改定等を検討する化学物質についてリスク評価を実施した。（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）

3) 国設自動車排ガス測定局の管理運営

東京都内3カ所（霞ヶ関、新宿御苑、北の丸公園）の国設自動車排出ガス測定局において、二酸化硫黄、窒素酸化物、オキシダント、一酸化炭素、炭化水素、浮遊粒

子状物質及びPM 2.5の常時監視を実施した。（環境省水・大気環境局環境管理課環境汚染対策室）

2. 化粧品・医薬部外品関係

1) 化粧品成分の分析法に関する調査

配合禁止成分（カドミウム化合物、水銀及びその化合物、ストロンチウム化合物、セレン化合物）を総量として評価するマイクロ波分解-誘導結合プラズマ質量分析法を用いた試験法を検討し、確立した。認証標準物質を用いた妥当性評価試験を実施し、真度、併行精度及び室内精度について良好な結果を得た。（厚生労働省医薬局医薬品審査管理課）

2) 医薬部外品原料の規格に関する調査

医薬部外品原料規格原案作成要領（案）を作成し、改正要望募集の別紙として事務連絡された。約1000ある要検討課題を重要度や困難度、改正時期や通知の要不要で分類し、医薬部外品原料規格検討連絡会議にて議論した。（厚生労働省医薬局医薬品審査管理課）

3) 一斉取締試験

評価品目の副腎皮質ステロイド類15種類を対象に試買試料した20品目について試験を実施し、全ての試料から評価品目は検出されず、化粧品基準に適合していると判断した。（厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課）

3. 水道水関係

1) 水質基準等検査方法検討調査

告示法および通知法に記載されている試薬の調製量や採水容器の材質に関する規定等について改正案を作成するとともに、告示法および通知法の改正に係る手続きを行った。また、検査方法のQ&Aを更新して生活衛生化学部のWebサイトに掲載した。（厚生労働省健康・生活衛生局水道課）

2) 水道水質検査の精度管理に関する研究

水道水質登録検査機関207機関、水道事業体168機関、衛生研究所等49機関に対し、硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素、ホルムアルデヒドの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。（厚生労働省健康・生活衛生局水道課）

3) 水道水質管理向上に関する検討調査

有機フッ素化合物（PFAS）80物質を対象に、全国36地点の浄水場における調査を行い、水道原水・浄水中のこれらのPFASの存在実態を明らかにした。（厚生労働省健康・生活衛生局水道課）

4. 家庭用品関係

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

40種類の有機フッ素化合物（PFAS）について、防水・撥水エアゾール製品、撥水剤及び撥水加工製品等76製品中の実態調査を行った。（厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）

- 2) 皮膚障害防止に向けた家庭用品中の化学物質の実態に関する調査

皮膚に長時間接触する可能性のあるアクリル及びシリコン樹脂製70製品（75試料）について、44種類のアクリルモノマーの含有量について実態調査を実施した。（厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）

- 3) 家庭用品規制法における検討対象物質選定スキーム案の作成事業

家庭用品規制法における検討対象物質選定スキーム案作成のための情報収集等を行った。（厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）

- 4) 防水スプレー製品等による中毒事故に関するフォローアップ調査

2014年11月～2023年10月の間に報告された防水スプレー製品等による47症例（42報告）の情報を収集し、解析した。（厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室）

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

研究業績

1. 室内空気中化学物質の試験法及び安全性評価に関する研究

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

（1）揮発性有機化合物の加熱脱着法において、Tenax GRおよびCarbotrapTM-217捕集管の適用性を評価した。

（2）準揮発性有機化合物（フタル酸エステル類・殺虫剤）の同時分析法を確立した。

（3）室内空気中化学物質の測定マニュアルの改訂を作成した。

（4）ISO TC 146/SC 6国際会議に出席し、ISO 16000-33の国際規格原案を作成した。（厚生労働行政推進調査事業費補助金）

2. 化粧品・医薬部外品の試験法及び安全性評価に関する研究

- 1) 医薬部外品・化粧品とその原料中の不純物及び配合禁止物質等の試験法と規格基準に関する研究

イオン液体カラムを用いた固相マイクロ抽出GC-MSにて欧州で表示義務のある香料アレルゲンを検出した。氷冷捕集・乳酸エチル溶解によるヘッドスペースGC-MSでスプレー噴射剤中ベンゼンを良好に回収する方法を作成した。アイシャドウのシリーズ製品の含有金属類実態調査及び配合色材情報を精査し、業界団体から入手した化粧品に配合されている色材の含有金属類実態調査を行った。化粧品配合禁止物質及び配合限度値設定物質について、探針エレクトロスプレーイオン化質量分析法を用いた一斉スクリーニング法を検討した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

- 2) 医薬部外品成分の白斑誘導能の評価体系に関する研究

高濃度ジメチルスルホキシド存在下で、水溶性の低い4置換フェノールをチロシナーゼと反応させてSHペプチド付加物として検出することが可能となった。（厚生労働行政推進調査事業費補助金）

- 3) 医薬品等の含有成分によるアレルギー発症防止のための評価手法開発に関する研究

外用消炎鎮痛剤、絆創膏及び化粧品等10製品中のロジン関連化合物（アビエチン酸類及びロジン酸グリセリンエステル類）について分析を行い、製品によって組成が異なること等を明らかにした。また、高分解能質量分析法及び多変量解析を用いて、染毛剤ヘナ表示製品の原料植物種を推定した。（日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金）

- 4) オウゴンの副作用を制御するための方策とその応用
オウゴンに含まれる副作用成分の体内動態解明に資する分析法を確立した。新規オウゴン配合処方方を調整し、その成分情報を整備した。（科学研究費補助金）

3. 水道水質の検査方法及び安全性評価に関する研究

- 1) 水道水及び原水における化学物質等の実態を踏まえた水質管理の向上に資する研究

標準品を用いずにデータベース登録情報を基に迅速・簡便に定性・定量を行う農薬GC-MSスクリーニング分析法の実運用案を策定するとともに、有害試薬であるジクロロメタンを用いない固相抽出-GC-MS一斉分析法について検討した。（厚生労働科学研究費補助金）

- 2) ヒト用医薬品の環境動態予測手法の高度化

水系暴露濃度予測モデルにより荒川、多摩川、淀川、

白川水系を中心に2018, 2019年の11医薬品の河川中濃度を出荷量等のパラメータを更新して推計した。また, ジフェンヒドラミンおよびケトプロフェン分解物の分析条件を確立し, 環境中濃度を測定した。(日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金)

1) 資機材等における新規・未規制材料に対応した安全性評価スキーム構築に係る研究

本邦及び海外で水道用資機材等に使用される化学物質に関する調査・情報収集を行い, それらから水道水への浸出性の観点で留意すべき化学物質群のリストを作成した。また, それらの分析法に関する調査を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

4. 家庭用品に含まれる化学物質の試験法及び安全性に関する研究

1) 家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

クレオソート油及びそれらで防腐・防虫処理された木材中のベンゾ [a] ピレン等の分析法について, 妥当性評価試験を実施するとともに, ヘリウム代替キャリアーガスをを用いたGC-MS分析条件を検討した。前年度に実施した家庭用品中金属類の実態調査で高濃度であった, おむつカバー, 合成樹脂塗料及び靴クリーム) について, 追加調査を行った。エアゾール製接着剤等に含まれるトルエン及びシクロヘキサンの曝露評価を行った。(厚生労働行政推進調査事業費)

2) 接触皮膚炎症例における要因物質の探索

貼付型消炎鎮痛剤, 患者識別バンド, 消毒剤の目的外使用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等があり, 当該製品を分析して得られた情報を提供した。(一般試験研究費)

5. 生活環境化学物質の安全性評価に関する研究

1) ナノマテリアル吸入曝露影響評価のための効率的慢性試験法の開発に関する研究

OECDのナノマテリアル作業グループで進められているテストガイドラインおよびOECDガイダンス文書の進捗状況について調査を行い, ナノマテリアルのリスク評価への適用性について評価した。(厚生労働科学研究費補助金)

これらの摂取量推定に関する研究を通して, 食品の安全性に係わる研究を行っている。

令和5年度は主な業務として, (1) 食品中の残留農薬及び動物医薬品の試験法開発, (2) 食品中の環境汚染物質及び調理加工により生成する有害化学物質の分析法の開発並びにそれらの含有実態調査, (3) ダイオキシン類等の残留性有機汚染物質, 放射性物質, 及び有害元素等の摂取量推定に関する研究, (4) 食品中の天然有害物質及びいわゆる健康食品や機能性表示食品の安全性に関する研究, (5) 食品の輸出拡大のための食品安全対策に必要な研究を実施した。研究の実施にあたっては, 全国の地方衛生研究所や食品衛生登録検査機関, 大学等から多大な協力を頂いた。成果の一部であるが, 開発に協力した残留農薬等の5試験法が厚生労働省より通知された。食品からの有害物質の摂取量推定を継続して実施し, ダイオキシン類及び放射性物質の摂取量推定結果が厚生労働省より公表された。厚生労働省が発出した錠剤, カプセル剤等の形状の食品の安全性確保に係わるガイドラインの作成に協力した。作成に係わった残留農薬等データベース検索システム(日本語版及び英語版)の更新及び維持管理を行った。また, 国際活動としてOECD/NEA(経済協力開発機構/原子力機関)「食の安全フレームワーク」等に協力した。

人事面では, 令和6年4月1日付で松山大学薬学部为天倉吉章教授, 立命館大学薬学部の井之上浩一教授, 星薬科大学薬学部の穂山浩教授を客員研究員として, 慶應義塾大学薬学部の植草義徳助教を協力研究員として受け入れた。令和6年4月1日付で張本雅恵氏及び川又香予氏を非常勤職員として採用した。令和6年3月31日付で非常勤職員の縄田裕美氏が退職した。

鍋師裕美第二室長はHealth Physics Society 68th Annual Meetingにおける研究発表のため米国・ナショナルハーバー(令和5年7月23日~7月27日)に出張した。鈴木美成第四室長は5th International Caparica Conference on Pollutant Toxic Ions and Molecules 2023における研究発表のためポルトガル・リスボン(令和5年11月5日~11月9日)に出張した。高橋未来研究員は43rd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin2023)における研究発表のためオランダ・マーストリヒト(令和5年9月10日~9月14日)に出張した。山崎由貴主任研究官は, 海外研究留学のためオランダ・ヴァーヘニンゲン大学食品安全研究所(令和5年4月25日~10月24日)に出張した。

食 品 部

部 長 堤 智 昭

概 要

食品部では食品中の有害物質等の分析法の開発及びそ

業務成績**1. 残留農薬等の個別試験法の開発（食品等試験検査費）****1) サリノマイシン、ナラシン、モネンシン及びブラサロシド試験法（畜産物）の開発**

動物用医薬品サリノマイシン、ナラシン、モネンシン及びブラサロシドを対象としてLC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。

2) テブラロキシジム試験法（畜産物）の開発

農薬テブラロキシジム及び代謝物5-OH-DP, DL, GP, OH-GP, GL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) センデュラマイシン及びマデュラマイシ試験法（畜産物）の開発

動物用医薬品センデュラマイシン及びマデュラマイシンについて、LC-MS/MSを用いた畜産物中の試験法を開発した。

4) セトキシジム試験法（農産物）の開発

農薬セトキシジム及び代謝物B, C, G, H, I, J, K, Mを対象としてLC-MS/MSを用いた農産物中の試験法を開発した。

5) メトラキシル及びメフェノキサム試験法（畜水産物）追加検討

農薬メトラキシル及びメフェノキサム、並びに代謝物2, 6-ジメチルアニリンを対象としてLC-MS/MSを用いた畜水産物中の試験法の開発の追加検討を実施した。

2. 残留農薬等の一斉試験法の開発（食品等試験検査費）**1) はちみつ一斉試験法の開発**

40品目45成分の農薬を対象としてLC-MS/MSを用いたはちみつ中の試験法開発を実施した。

2) 超臨界クロマトグラフィー質量分析による残留農薬一斉分析の検討

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

3. 試験法の検討結果の事前確認（食品等試験検査費）

食品中の残留農薬等公示試験法を審議する残留農薬等試験法開発事業評価会議における審議に先立ち、開発されたクロフェンテジン試験法（畜産物）等13試験法の開発報告書を評価し問題点等を整理した。

4. 食品中の残留農薬等試験法開発（食品等試験検査費）

1) 農産物を対象としたニトラピリン等、8品目の個別試験法の開発を地方衛生研究所、食品衛生登録検査機関及び大学と協力して実施した。

2) 通知一斉試験法「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅰ（農産物）」(25化合物, 9食品)及び「LC/MSによる農薬等の一斉試験法Ⅲ（畜水産物）」(25化合物, 10食品)の妥当性評価試験を、地方衛生研究所及び食品衛生登録検査機関と協力して実施した。

5. 食品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プロモフェノホス等、3品目の個別試験法の開発を地方衛生研究所、食品衛生登録検査機関及び大学と協力して実施した。

2) 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LC-MS/MS法（通知案別表3の化合物：25化合物, 9食品）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。

6. 食品中の放射性物質実態調査等（食品等試験検査費）

1) 福島第一原子力発電所周辺の17都県を産地とする流通段階の一般食品（計685試料）を買い上げ、放射性セシウム濃度を調査した。また、市販の乳児用食品（25試料）についても放射性セシウム濃度を調査した。

2) 総PCBsスクリーニング法の基礎検討として、魚介類5種（20試料）におけるPCBs指標異性体濃度の総PCB濃度に対する割合を明らかにした。

7. 食品中の放射性物質検査結果集計事業（食品等試験検査費）

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

8. 食品中の放射性物質の摂取量等調査（食品等試験検査費）

1) 福島第一原子力発電所周辺を含む全国15地域のトータルダイエット試料（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ット試料

(計420試料)を作製した。

9. 国際的な放射線防護に関する調査研究事業（食品等試験検査費）

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

10. いわゆる「健康食品」の製造管理・品質管理通知の見直し（食品等試験検査費）

「錠剤、カプセル剤等食品の製造管理及び品質管理（GMP）に関する指針（ガイドライン）」及び「錠剤、カプセル剤等食品の原材料の安全性に関する自主点検及び製品設計に関する指針（ガイドライン）」の原案を作成した。

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

- 1) 2022年10月1日から2023年9月30日までに届出された製品のうち、機能性関与成分が新規のもの（49成分）について、届出資料の分析方法が妥当か否か検証した。
- 2) 2023年9月30日までに届出された全ての機能性表示食品のうち分析方法に疑念のあるもの（44成分）について、届出資料の分析方法が妥当か否か検証した。

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

国内で入手可能な牛乳中プロゲステロン濃度および牛肉中のゼラノール含有量実態調査を行った。くわえてこれまでの実施した牛肉中のプロゲステロン濃度の実態調査結果を取りまとめ、天然に含有する最大量の推定を行った。

13. 食品中の鉛の含有実態調査に係る試験検査（食品等試験検査費）

国内で入手可能な食品100検体中の鉛含有量の実態調査を行った。

14. 食品中の農薬等の代謝物評価等に係るデータベース作成及び審査支援業務（食品等試験検査費）

残留農薬審査支援のためのデータの整理並びにツールの改良を行った。食品中の残留農薬等の基準値ならびに試験法の改正に伴い、公開データベース「残留農薬等データベース検索システム」の情報の更新（914農薬品目の標準品、計53農薬品目の3567食品の基準値、61試験

法）を実施した。

15. 食品中の残留農薬等試験法等の英訳・和訳業務（食品等試験検査費）

薬事・食品衛生審議会農薬・動物用医薬品部会において取りまとめられた試験法のうち、優先順位が高いものについて英語版を作成した（試験法31報）。

研究業績

1. 新型コロナウイルス感染症対策に取組む食品事業者における食品防御の推進のための研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

食品テロ等の毒物・異物等混入事件時に健康被害が発生した場合に備えて、蛍光検出ポストカラムHPLC法を用いたヒト尿中のシアン化物イオン及びその代謝産物であるチオシアン酸イオンの迅速同時分析法を開発した。また、加工食品に含まれる界面活性剤の分析法を検討した。

2. 食品中残留農薬等の試験法開発における課題の解決に向けた研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

- 1) 農産物を用いて試料調製方法及び試料の均質性が分析結果へ与える影響を検討した。水産物を対象として凍結粉碎による試料調製方法を検討した。
- 2) GC-MS/MSを用いた通知一斉試験法の精製操作の簡便化及び自動化を検討した。

3. 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資する研究（厚生労働省科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

令和5年度に厚生労働省のホームページで公開された放射性セシウム検査データの集計・解析を行った。食品カテゴリ、流通状況、栽培/飼養管理状況、産地等のパラメータ別の基準値超過率等や放射性セシウム濃度分布を解析し、地方自治体において行われているモニタリング検査をより効果的・効率的に実施するための検査計画の検討やガイドライン改定による検査結果への影響を検討した。

4. 食品中の放射性物質の基準値施行後の検証とその影響評価に関する研究（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）

国際機関や諸外国等における食品中の放射性物質の規制値や食品摂取に伴う内部被ばく線量の評価等に関する基礎的な資料を作成する作業の一環として、食品中の放射性物質の規制および基準値等の設定の際に用いられた

汚染率についての情報や摂取量の少ない食品（少量消費食品）についての取り扱い等について、アジア地域（中国、香港、台湾、韓国）および北欧地域（フィンランド、スウェーデン）の国々の設定状況を調査した。

5. 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発のための研究（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地域で調製したトータルダイエツト試料中のダイオキシン類及びPCBsを分析し、食事を通じた摂取量を推定した。
- 2) 乳児用および幼児用の一食分試料（昼食試料各32食分）からのPCBs摂取量を調査した。
- 3) 畜水産物を対象にしたGC-MS/MSを用いたダイオキシン類分析法の性能評価を実施した。
- 4) 全国で調製したトータルダイエツト試料を分析し、鉛、ヒ素、カドミウム、水銀等の有害元素の網羅的測定を行い、食事を通じた摂取量を推定すると共に、食品における濃度実態について調査した。また、2地域で調製されたトータルダイエツト試料中の有機フッ素化合物（PFAS）を分析し、食事を通じた摂取量を推定した。

6. 動物性食品輸出の規制対策の強化に資する研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

EUへ動物性食品を輸出する際のモニタリング検査において、禁止または未承認薬理活性物質が検出された場合に求められる原因調査のための分析法として、牛尿中のゼラノール誘導体分析法及び2-チオウラシル等分析法を開発し、妥当性評価試験を行った。

7. 「昆虫食」における大規模生産等産業化に伴う安全性確保のための研究（厚生労働科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

昆虫食に含まれる有害化学物質の汚染実態調査に向け、昆虫食を対象とした有害元素（カドミウム、鉛、ヒ素及び水銀）、農薬及びダイオキシン類の分析法を確立した。

8. 加工食品中の残留農薬等による暴露量を評価するための研究（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）

農薬の最大残留基準値（MRL）設定時に行われる暴露量推定に使用可能な生鮮農産品（RAC）消費量を算出するため、食品変換係数と配合割合から構成されるプロセスを構築した。また、対象食品を18のworkable

packageに分け、「7果実類」特有の技術的特記事項をまとめ、配合割合と食品変換係数を決定した。

9. 金属ナノ粒子は非金属ナノ粒子と区別して食事性曝露評価を行う必要があるのか？（科学研究費補助金）

粒径が既知のTiO₂（粒径：500 nm）に対して、食品の存在下で人工消化液を用いた逐次抽出を行い、粒径分布の変化及び粒子数濃度の変化における食品とのインタラクションを評価した。

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

HPLC同時分析における分析対象化合物の保持時間や分離を検討した。複数の分析カラムを比較した結果、いずれの分析対象化合物においても良好な分離が得られ、最適な測定条件を確立することができた。

11. 定量的リスク評価を用いた給食等における残留抗原へのアレルギー症状誘発確率の解明（科学研究費補助金）

給食における残留抗原のばく露量を推定するために、給食及び抗原が残留した揚げ油の模擬試料を作成する準備を進めた。抗原の調理器具や食器等への移行・残存について洗剤の効果を検証した。

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

EFSAの食品中に含まれる微小粒子の技術的要件に関するガイダンスに引用されている文献を調査し、ナノ粒子の分析手法に関する情報整理と課題抽出を行った。

食品中のナノ粒子成分の粒子分布分析に関するケーススタディとして、日本で入手可能な工業用あるいは食品添加物用の二酸化チタンに対して、種々の条件で人工消化液による処理を行い、粒径分布の変化を解析した。

13. 食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理手法の導入のための研究（厚生労働省科学研究費補助金、食品の安全確保推進研究事業）

JECFAのGEADEモデルの考え方に基く動物用医薬品の短期暴露評価の検討を行った。

14. 食品に含まれるトランス脂肪酸の摂取量推計に係る研究（食品健康影響評価技術研究）

トランス脂肪酸の摂取量推定に向けて、トランス脂肪酸分析法及び分析対象分子種について調査を行った。また、本研究で分析対象とする食品を選定した。

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

ヘッドスペース-固相マイクロ抽出法/GC-MS法の加工食品中のフラン及びその類縁体の分析性能を評価した。

食品添加物部

部長 杉本直樹

概要

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

令和5年度は、規格基準の設定に関与した、フィチン酸カルシウム及びポリビニルアルコールが新規に指定され、硫酸銅及びL-システイン塩酸塩の規格基準が改正された。通知により、作成に関与した、類又は誘導体として指定されている18項目の香料（18類香料）に関するリストの照会様式の変更、削除品目リストの公表等がなされた。また、検討結果に基づき、第2版食品中の食品添加物分析法が改正され、スクラロース等4項目の追加、亜硝酸ナトリウム等12項目の改正、統廃合による15項目の削除及び通則の改正等がされた。検討結果に基づき、食品中の食品添加物分析法妥当性確認ガイドラインが新たに通知され、質疑応答集が公表された。既存添加物については、第5次消除に向けた消除予定添加物名簿作成に係る既存添加物の販売等調査の実施のため、候補品目の選定等を検討した。食品添加物公定書（公定書）の作成に伴い、令和6年2月6日付で「食品、添加物等の規格基準」が告示され、第10版公定書が令和6年2月9日に公表された。更に、第11版公定書への改正に向けて食品添加物公定書作成検討会を新たに設置し、改正案について検討した。器具・容器包装関連では、平成30年6月の改正食品衛生法の公布に伴うポジティブリスト制度の整備、並びに食品用器具及び容器包装に関する規格基準の改正案の作成に貢献した。我が国の食品添加物の指定等の手続きの透明性の向上を目指し、国際的な動向を踏

まえ、食品添加物指定等相談センター（FADCC）の相談業務の改善と関連情報の公開を進めた。

人事面では、令和5年4月1日付で黒原崇博士が第四室に、令和6年2月1日付で藤原恒司博士が第三室に、それぞれ研究員として採用された。令和5年9月1日付で、増本直子主任研究官が生薬部第二室長（令和6年3月31日食品添加物部主任研究官併任解除）に昇任した。令和6年3月31日付で片岡洋平生化学部第一室長の食品添加物部主任研究官の併任が解除された。また河村葉子博士、山崎壮博士（実践女子大学教授）及び伊藤裕才博士（共立女子大学教授）を客員研究員として、大槻崇博士（日本大学准教授）を協力研究員として、引き続き受け入れた。令和6年3月末付で、第二室の西崎雄三主任研究官、FADCCの小島肇特別研究員が退職した。

藤原恒司研究員が筆頭著者である論文が日本食品化学学会誌第19回論文賞を、六鹿元雄第三室長が指導した共著論文が食品衛生学雑誌第63巻論文賞を受賞した。また、西崎雄三主任研究官らは日本食品化学学会第29回総会・学術大会若手優秀発表賞を受賞した。

国際学会としては、六鹿元雄第三室長及び藤原恒司研究員が第15回食品容器包装の規制に関する国際シンポジウムで研究成果を発表するため、米国・ハートランドに出張した（令和5年6月13日～6月17日）。

国際会議への参加としては、多田敦子第一室長がFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会第96回会議（令和5年6月27日～7月6日、ジュネーブ）、杉本直樹部長が同委員会第97回会議（令和5年10月31日～11月9日、ローマ）に専門家として出席した。また、杉本直樹部長がISO/TC34総会（令和6年1月16日～19日、さいたま市）にWG24（qNMR）のプロジェクトリーダーとして出席した。

業務成績

1. 食品添加物の規格基準の設定

- 食品添加物公定書の改正の迅速化のため、第11版食品添加物公定書作成検討会を設置し、次回成案について議論を開始した。令和5年度は、本検討会を2回開催し、改正案等をまとめ厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告した（食品等試験検査費）。
- 食品添加物公定書に収載される各品目の成分規格等の改正案を作成した（食品等試験検査費）。
- 第11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）。
- 食品添加物公定書の一般試験法の改正のための調査を行った（食品等試験検査費）。
- 「食品添加物の成分規格等データベース」に収載さ

れる情報を更新した（食品等試験検査費）。

- 6) 添加物等の指定又は規格基準改正（指定等）に向けた調査研究として、規格基準に関わる試験等を実施し、基礎情報を収集した（食品等試験検査費）。
- 7) 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な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）。
- 8) 食品添加物の規格及び規格試験法に関する研究として、タール色素試験法において、測定対象物質の標準試薬を用いない未反応原料、反応中間体及び副成色素の定量法の検討を行った（食品等試験検査費）。

2. 食品中の食品添加物分析法の開発

- 1) 食品中の食品添加物分析法設定に関する研究として、分析法13項目について、最新の科学的知見に基づき、分析法原案の検討及び検証を行った。また、16項目の分析法の原案を精査し、通知に向けた分析法案及び改正案を作成した（食品等試験検査費）。
- 2) 食品中の食品添加物分析法の妥当性確認ガイドライン案をまとめ、補足事項の検討を行った（食品等試験検査費）。

3. 食品添加物の一日摂取量調査等に関する研究

- 1) 食品添加物一日摂取量調査として、地方衛生研究所8機関の協力により、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保存料、着色料、甘味料、結着剤及び発色剤の一日摂取量調査を実施した（食品等試験検査費）。

4. 既存添加物の成分の解明等

- 1) 成分規格が未設定または改正が必要とされる既存添加物24品目について成分組成を調査すると共に、試験法や成分規格案を検討した（食品等試験検査費）。
- 2) 既存添加物18品目を対象に公定書に従った試験が実施可能かどうかの検証を行った（食品等試験検査費）。
- 3) 第10版食品添加物公定書に対するパブリックコメントを整理し、今後の対応方針を検討した（食品等試験検査費）。
- 4) 既存添加物の成分規格作成状況を整理し、当所ホームページ上に公開すると共に、情報提供を受けるための窓口を設定した（食品等試験検査費）。

5. 食品用器具・容器包装の規格基準の設定

- 1) 器具・容器包装の規格基準改正に向けた検討として、規格基準のポジティブリスト制度導入に伴う整理及び試験法の通知化に関する検討を行った（厚生労働

調査研究費）。

- 2) ポジティブリスト制度に関する検討及び調査として、ポジティブリスト収載物質についての整理を行い、ポジティブリスト改正案を作成した。さらに、ポジティブリスト収載物質のばく露量推定に関する検討、製造管理基準に対する事業者向けの手引き案の作成を行った（厚生労働調査研究費）。

6. 指定等手続きの相談業務

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

研究業績

1. 食品添加物に関する研究

- 1) 生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究

食品添加物製造・輸入業者を対象に、指定添加物の令和4年度の生産量等について調査を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 2) 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イソチオシアネート系香料を分析し、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）。

- 3) 香料化合物の摂取量調査研究

香料化合物の海外調査結果との比較及び天然香料物質の過去の調査結果との比較を行った。また、主要香料化合物のSPET法による調査を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 4) ICPを用いた規格試験法に関する研究

食品添加物中の鉛等を対象とし、内標準元素を用いた誘導結合プラズマ（ICP）発光分光分析法等について検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 5) 卓上NMRを用いた規格試験の開発に関する研究

卓上NMRを用いた分析法の確認試験への導入のため、スペクトル解析法を検討し、その分離分析精度を確認した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 6) 食品添加物の規格試験法の改良に関する調査研究

添加物の定量法や純度試験法の改良に向け、アスパルテムと不純物2種の分離分析条件を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 7) 既存添加物の品質向上に資する研究

既存添加物について、自主規格、自社規格等の情報を整理した。成分分析、確認試験法、相対モル感度

(RMS)を利用した分析法, 蛍光X線分析法 (EDX), 酵素の基原同定法を検討した (厚生労働科学研究費補助金)。

8) NMRに基づく化学物質のデジタル化とその利活用に関する研究

反復計算ソフトを用いた化学物質のNMRスペクトル情報の抽出方法及びその利用方法について検討した (厚生労働科学研究費補助金)。

9) 食品添加物の国際動向に関する研究

Codex委員会の第54回食品添加物部会に向けて電子作業部会等での審議の動向を踏まえ今後の対応等について考察した (厚生労働行政推進調査事業費補助金)。

10) 食品添加物の指定等手続きの国際整合に資する研究

我が国の食品添加物の指定等手続きの透明性と公平性向上のために, 我が国の指定等手続きにおける相談業務の透明化に資する資料の作成, 国際的な動向の把握, 手引草案の作成を行った (厚生労働科学研究費補助金)。

2. 器具・容器包装等に関する研究

1) 市販製品に残存する化学物質に関する研究

合成樹脂製器具・容器包装に含有される非意図的添加物質の探索, 総溶出物試験の室間共同実験, 紙及び竹製のストローからの金属の溶出量調査, ポリ塩化ビニル製玩具から検出された未知可塑剤に関する調査等を行った (厚生労働科学研究費補助金)。

2) 器具・容器包装の自主的な製造管理に関する研究

ポジティブリスト導入に対応した分析法整備の一環としてLC-MSを用いた分析法の検討を行った。また, ゴム及び紙製器具・容器包装について, それぞれの原材料に関する情報収集と整理を行った (厚生労働科学研究費補助金)。

食品衛生管理部

部長 上 間 匡

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5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推進した。業務関連では, 清涼飲料水の製造基準 (加熱殺菌) との同等性評価に係るガイドラインの検討, 遺伝子組換え食品等の製造基準に係る調査研究, マリントキシン検査外部精度管理事業に係る試験検査, 食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化, 食中毒検体試験 (フグ毒1件) を行った。

行政に関連した審議会, 専門委員会への参加では, 厚生労働省「薬事・食品衛生審議会食中毒部会」「乳肉水産食品部会」「食品衛生外部精度管理調査成績評価委員会」「食品衛生管理に関する技術検討会」「食品の営業規則の平準化に関する検討会」「食品安全制度懇談会」「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」, 食品安全委員会が開催する「微生物・ウイルス専門調査会」「遺伝子組換え食品等専門調査会」, 農林水産省「カキのノロウイルスに係る平常時の水準調査委員会」「英国, 欧州連合, スイス及びノルウェー向け輸出水産食品の施設認定に関する認定審査委員会」国際標準化機構「ISO/TC34/SC9国内対策委員会」「ISO/TC34/SC5国内審議委員会」に参加した。

また, 保健医療科学院において開催された自治体食品衛生職員を対象とし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上間匡部長, 大城直雅第二室長, 岡田由美子第三室長, 百瀬愛佳主任研究官が副主任として, 遠矢真理主任研究官が研修講師として研修講義や実地見学引率を行なったほか, 各研修運営委員として研修運営に参加し, 食品衛生監視員などの人材育成に積極的に関わった。その他, 上間部長が, 厚生労働省が開催する全国食品衛生監視員研修会, 並びに食肉及び食鳥肉研究発表会に審査員として参加した。

人事面では, 流動研究員として川末慎葉博士, 短時間非常勤職員として國吉杏子氏, 鈴木亜希子氏の2名を採用した。また, 客員研究員として五十君静信博士, 天野富美夫博士, 野田衛博士, 協力研究員として高木弘隆氏, 中山達哉博士, 山本詩織博士を受け入れた。令和6年3月1日付けで, 山崎栄樹第一室長が着任した。

学術面では, 大城第二室長が令和5年度日本食品衛生学会学術貢献賞を, 川末博士が日本食品衛生学会第119回学術講演会若手優秀発表賞を受賞した。

海外出張は, 岡田室長が令和5年6月26日から6月30日にかけてスウェーデン・ストックホルムで開催されたISO/TC34/SC9及びCEN TC463に参加し, 食品中微生物の検出のための国際標準試験法の策定及び改訂の討議に参加した。上間部長が令和5年8月6日から8月13日にかけて米国アルバニー市で開催された「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」に参加し、日米の食品由来微生物に関する監視体制等について情報・意見交換を行なった。遠矢主任研究官及び上間部長が令和6年3月9日から3月16日にかけてケニア・ナイロビで開催された「第54回Codex委員会食品衛生部会（CCFH54）」に参加し、食品中の微生物の衛生管理ガイドライン等のCodex文書策定において微生物専門家として各国参加者と情報・意見交換を行なった。

また、大城室長が令和5年11月13日から14日に沖縄県で開催された「International Symposium in Okinawa, 2023, on Ciguatera and Related Marine Biotoxins」の実行委員長としてシンポジウムを主催した。

業務成績

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

清涼飲料水の現行製造基準である加熱殺菌処理と同等以上の効力を有する非加熱処理手法の検証に関して、高圧処理による微生物汚染低減効果を調査し、ガイドライン案の策定に向けた検討を行った。

2. 遺伝子組換え食品等の製造基準に係る調査研究

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

3. マリントキシン検査外部精度管理

対EU向け輸出用ホタテガイ及びマガキの検査を実施する1機関2施設に対し、同検査の品質保証について検証を行った。

4. 食品媒介ウイルスの分子疫学的データのネットワーク化

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

5. 食中毒処理要領に基づくフグ毒試験

自治体からの要請を受けた厚生労働省監視安全課からの依頼により、食中毒関連検体のフグ毒検査を実施した。

研究業績

1. 食中毒菌に関する基礎的研究

1) 食品製造工程における食中毒菌の損傷菌発生及び回

復機序の解明（日本学術振興会・科研費）

国産及び輸入冷凍食品由来のリストERIA・モノサイトゲネス菌株の性状について解析を行った。

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

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

3) 食中毒細菌の比較ゲノム解析を行った。

4) ヒト由来*Pseudomonas*属菌株の菌種再分類及び臨床細菌学的特性の解析を行った。

5) Swine PathoScan法を用いたタイ・ベトナムでの豚感染症の網羅的解析を行った。

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標準化実装に向けた研究（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、リストERIA属菌試験法及びクロストリジア試験法の検討を行うと共に、デジタルPCR及び試験法検証のガイドライン作成を進めた。

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

野菜類の衛生管理における微生物規格基準の国際整合化進展に向け、生鮮果実の食中毒事例について文献調査を実施すると共に、果実類を原因とする国内外の食中毒事例についてまとめた。野菜浅漬け類を対象としたリストERIA・モノサイトゲネス検出のための試験法の検証を実施した。

3) と畜・食鳥肉処理場におけるHACCPの検証及び食肉・食鳥肉の衛生管理の向上に資するための研究（厚生労働科学研究費補助金）

食鳥処理場における衛生管理の問題点抽出のため、市販鶏肉における食中毒菌汚染実態及び食鳥処理工程における衛生管理手法に関する文献調査を実施した。

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を実施した。

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を実施した。

4. マリントキシンによる食中毒に関する研究

1) 自然毒等のリスク管理のための研究（厚生労働科学研究費補助金）

卸売市場搬入時における雑種フグの混入実態を探知

するため、自治体等の協力を得て雑種フグの収集を行い、魚種同定調査を進めた。

2) マリントキシンのリスク管理に関する研究（一般試験研究費）

有毒魚類及び原因毒素標品を入手し、危機管理事案発生時対応に備えた。

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

食中毒残品を材料として、原因物質の毒性評価法について検討した。

5. 食品媒介性ウイルスに関する研究

1) 汎用性の高い食品からのウイルス検出に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

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

2) 食品製造時の具体的なノロウイルス対策に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

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

3) ノロウイルスの新規汚染経路に関する研究（厚生労働科学研究費補助金）

ノロウイルス及びサポウイルスの細胞培養系に関する検討を行った。

4) ウイルス性食中毒の被害実態の推計に関する研究を行った（厚生労働科学研究費補助金）

5) デジタルPCRの食品からのウイルス等検出への導入に関する研究を行った（厚生労働科学研究費補助金）

6. 食品中のバイオテロに関する研究

1) 食品防御の対策法と検証に関する研究（一般試験研究費）

ボツリヌス症事例発生に備え、ボツリヌス菌の食品検査に関する検討を行った。

の代謝産物に係る試験および検査並びにこれらに必要な研究を行っている。

令和5年度は、食品微生物及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原因食品及び原因菌の究明、食品の輸出に必要な食中毒細菌試験法の外部精度管理、アニサキス等寄生虫汚染による食中毒の原因食品の究明や汚染状況の調査を行うとともに、これらの検査法の開発及び試験法策定に寄与する試験研究を行なった。さらに、食中毒発症機構の究明につながる基礎研究を発展させた。食品中の真菌産生毒素関連では、規格基準策定に必要な科学的根拠を集積するとともに、分析法の策定及びその評価のための妥当性試験等に関する試験研究を行なった。また、真菌産生毒素産生阻害物質の探索やヒト細胞由来タンパク質合成系を用いた真菌産生毒素の毒性評価など、真菌産生毒素による健康被害防止に資する研究を行なった。医薬品の微生物関連では、エンドトキシン定量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などの医薬品品質工程試験法拡充に関する調査・研究を行なった。環境微生物関連では、住宅や施設の室内における真菌・ダニ汚染とアレルギー発症に関する調査研究や容器包装表面におけるウイルスの生残性に関する試験など、室内環境の衛生管理の評価に関する研究を行なった。

また、保健医療科学院で開催された食品衛生危機管理研修において、大西貴弘第二室長は副主任を務め運営に参加したほか、工藤由起子部長、大西貴弘第二室長、渡辺麻衣子第三室長は講義を行った。同じく、同科学院で開催された医薬品医療機器の品質確保に関する研修では、大屋賢司第一室長が講義を行った。

人事面では、令和5年4月1日付で西角光平氏が研究員として採用され、新井沙倉研究員が主任研究官に昇格した。令和6年3月31日付で工藤由起子部長は定年退官し、令和6年4月1日付で大西貴弘第二室長が部長に昇格した。客員研究員としては、小西良子東京農業大学教授、高鳥浩介NPO法人カビ相談センター理事長、菊池裕千葉県立保健医療大学教授、山口照英金沢工業大学加齢医工学先端技術研究所長、協力研究員として豊田淑江元日本薬科大学非常勤研究員を迎え、さらに研究生1名、実習生7名とともに、精力的に研究を進展させた。

海外出張は以下のとおりである。工藤由起子部長、大西貴弘第二室長、渡辺麻衣子第三室長は令和5年8月6日～11日まで米国・カリフォルニアで開催された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に出席した。大屋賢司第一室長は令和6年3月11日～15日までケニア・ナイロビで開催されたJoint FAO/WHO Food Standards Program・CODEX Committee on

衛生微生物部

部長 大西 貴弘
前部長 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、環境等に及ぶ幅広い分野における有害微生物及びそ

Food Hygieneに出席した。

業務成績

1. 医薬品の品質管理の高度化に対応するための微生物学的研究

新しい発熱性物質測定法として注目されている単球活性化試験法の性能を日本薬局方エンドトキシン標準品と、非エンドトキシン性の発熱性物質を用いて確認した。また、日本薬局方エンドトキシン試験法の適用が検討されているデキストラン70について、エンドトキシン試験が実施可能であることをゲル化法によって確認した。

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

米食肉輸出認定施設における牛肉汚染している腸管出血性大腸菌の検査精度を確認するために、16機関参加のもと外部精度管理試験を実施した。

3. 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7事例の検体収集を行い、原因微生物の推定を行った。また、自治体への陽性検体の配布や技術指導を行なった。

4. 食品中のかび毒に係る汚染実態調査及びばく露評価に関する研究

小麦加工品を対象としたデオキシニバレノールの汚染調査を実施した。さらに、精米中のアフラトキシンの分析法の妥当性評価のために、国内12機関と協力して多機関共同試験を実施した。

研究業績

1. 医薬品の微生物に関する研究

(1) エンドトキシン国際標準品検定の実施及び同試験法候補の調査研究（医薬品承認審査等推進費）

日本薬局方エンドトキシン試験法のゲル化法用のライセート試薬の使用法を確認した。また、エンドトキシン試験の適用が検討されているデキストラン70について、エンドトキシン試験を実施可能であることをゲル化法によって確認した。

(2) 医薬品の品質管理の高度化に対応した日本薬局方等の公定試験法拡充のための研究開発（医薬品等規制行政に直結する政策研究費）

日本薬局方エンドトキシン標準品と、非エンドトキシン性の発熱性物質の検出感度を単球活性化試験（MAT）で測定したところ、エンドトキシンとは異なる

反応性を示すことが確認された。また、末梢血単核球に個人差があり、検出感度に影響することが確認された。

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

無菌試験法には直接法とメンブランフィルター法の2手法が収載されているが、直接法が適用されるヒアルロン酸製剤の無菌性を確認し、直接法による無菌試験法の手順を検証した。

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

ウイルスのゲノム核酸である二本鎖RNAを模した合成核酸であるPoly（I：C）について、アガロースゲル電気泳動によって二本鎖RNAの形成領域の鎖長を確認する方法を構築した。

(5) 日本薬局方無菌試験法に収載された培地の微生物検出能に関する研究（医療品医療機器レギュラトリーサイエンス財団）

日本薬局方に記載されている微生物及び医薬品を汚染した報告がある細菌を無菌試験法に収載された培地に接種し、検出能を検証した。メチロバクテリウムの検出には無菌試験法に記載された14日間の培養期間を超える長期間の培養が必要であることを確認した。

2. 食品微生物等に関する研究

(1) 「昆虫食」における大規模生産等産業化に伴う安全性確保のための研究（厚生労働科学研究費）

国内に流通する昆虫食を用いて、微生物培養法、遺伝子検出法および化学分析による細菌・真菌・寄生虫・カビ毒調査法の予備検討を行った。

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

国内に流通する野生鴨肉を収集し、*Campylobacter*属菌の汚染実態調査、および*Campylobacter*属菌を鴨肉に接種しての低温加熱調理による消長を定量的に検証した。

(3) 食品添加物公定書の策定に関わる検討（食品・添加物等規格基準策定費）

第9版食品添加物公定書の微生物限度試験法におけるサルモネラの培養法について、添加物及び培地種類などを組み合わせて検討した内容を精査した。

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

微生物に関連する機能性表示食品30品目について、開示を受けた届書類を元に機能性関与成分を定性、定量

可能か検討を行った。

- (5) 牛伝染性リンパ腫ウイルスの汚染食品を介した人への影響に関する研究 (文部科学省科学研究費)

文献調査により牛伝染性リンパ腫ウイルスと乳がんとの関連性について体系的に整理し、生肉・生乳・乳製品の消費量が多い国における乳がん罹患率と患者からの牛伝染性リンパ腫ウイルス検出率の相関関係を評価した。

- (6) 新型コロナウイルス等に関連した食品等からの汚染検出のための研究 (一般試験検査費)

ウシコロナウイルスをトリプシン消化し、MALDI-TOF MSを用いて、検出の標的として利用可能なウイルス由来ペプチドを明らかにした。また、ウシコロナウイルスの検出感度を検討した。

3. 食中毒微生物に関する研究

- (1) 広域散発食中毒事件等の調査の迅速化・高度化に関する研究 (厚生労働科学研究費)

地方自治体から食品関連サンプル由来の腸管出血性大腸菌株を収集し、ゲノム解析を実施した。

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

牛枝肉でのサルモネラおよび志賀毒素産生大腸菌の汚染状況等を地方自治体と協力して調査した。また、米国向け食肉輸出認定施設の標準作業手順書を収集し内容を精査した。

- (3) 食中毒原因細菌の検査法の整備のための研究 (厚生労働科学研究費)

地方自治体等と協力し解析した結果、市販の食品から分離された*astA*保有大腸菌株には様々なO抗原遺伝子型の株が存在し、保有する*astA*遺伝子の配列も多様であることが示された。また、*astA*保有大腸菌株を食品から特異的かつ高感度に検出するリアルタイムPCR法を新規に開発した。

- (4) ウエルシュ菌食中毒の制御のための検査法の開発及び汚染実態把握のための研究 (厚生労働科学研究費)

カレーにおけるウエルシュ菌の増殖挙動を解析し、ウエルシュ菌増殖に影響を及ぼす因子について検討した。また、食品分離株の分子疫学的解析を開始した。

- (5) 食品中のブドウ球菌エンテロトキシンの検出及び嘔吐活性の解明に関する研究 (厚生労働科学研究費)

食中毒事例由来株のコアグラマーゼ型別、保有するブドウ球菌エンテロトキシン型の遺伝子解析を実施した。一部の株については全ゲノム配列を取得し、主要なハウスキーピング遺伝子の配列による遺伝子型別を実施した。

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

豚肉由来株の*E. albertii* O抗原遺伝子型を特定し、いずれの菌株も病原因子の*eae*を保有することを明らかにした。

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

健康人から分離された非定型下痢原性大腸菌18株の完全長ゲノムを取得し、患者、家畜、食品から分離された株との比較解析を行った。特定の線毛の組み合わせが病原性に関わっていることを示唆するデータを得て、誌上発表の準備を開始した。

- (8) 食品由来薬剤耐性菌の薬剤耐性獲得動向に関するサーベイランス (厚生労働科学研究費)

鶏肉由来病原細菌の薬剤感受性試験と性状試験を実施した。サルモネラは分離率、薬剤耐性率共に季節変動 (冬期に高い) があること、コリスチン耐性の基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生腸内細菌科の分離頻度が高いことを明らかにした。

- (9) 大規模食中毒事例の原因食品由来大腸菌の病原性に関する研究 (一般試験検査費)

動物モデル試験、細胞障害性試験等による病原性の確認及び遺伝子解析をさらに進めた。

4. 医薬品・食品・環境中の真菌およびウイルスに関する研究

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

MALDI-TOF MSによるペプチドマスフィンガープリンティングを用いた添加物酵素の微生物基原種同定の検討を行った。

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

ハウスダスト中の真菌叢とダニの増殖性との間の関連性について明らかにする目的で、これまでに得られた住宅ハウスダストサンプルにおける真菌叢及びダニアレルゲンタンパク量を比較解析し、関連の有る住宅要因を検出した。また、真菌やダニ、住宅性能及び居住者の住まい方との関連性について解析し、考察した。

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

ウシコロナウイルスを用いて、試料含有添加物の溶出実験と溶出液存在下でのウイルス感染力価測定実験を行った。その結果、食品用容器包装の添加物や素材原料の溶出は、表面に付着した感染性ウイルスの生残性に対して影響を及ぼすことを明らかにした。

5. 真菌産生毒に関する研究

- (1) 国内流通食品におけるマイコトキシン産生菌の分布及び産生条件に関する研究（厚生労働科学研究費）

モニリフォルミン（MON）産生性の*Fusarium*属菌種の食品種類及び産地の分布傾向を把握する目的で、国内流通穀物由来株の分離、同定及び液体培養を行い、穀物種毎にMONを高濃度に産生する菌種を明らかにした。

- (2) 国内流通食品に検出されるカビ毒に対する安全性確保の方策の確立に資する研究（厚生労働科学研究費）

デオキシニバレノールとオクラトキシンAについて、多機能カラムを用いた同時分析法を開発し、多機関共同試験による妥当性の評価を行った。添加回収試験と人工汚染検体の測定結果のいずれにおいても事前に設定したクライテリアを満たしたことから、分析法の妥当性が示された。

- (3) カビのキチン生合成を標的とした小麦赤カビ病の新規防除法の開発（（公財）エリザベス・アーノルド富士財団研究助成）

市販農薬とキチン生合成酵素阻害剤ポリオキシシン類による、カビのトリコセセン系カビ毒産生阻害活性を評価した。その結果、ポリオキシシン類の一部においてデオキシニバレノール産生阻害活性が見出された。

- (4) 新興トリコセセン系カビ毒の分析法の開発と汚染調査（一般試験検査費）

日本産の穀類を汚染するカビが生産する新興トリコセセン系カビ毒であるイソベルカロールについて、ヒト細胞由来のタンパク質合成系を用いて毒性評価を実施した。

- (5) 食品中の発がん性カビ毒の日本人におけるばく露量の推定と簡易分析法の開発（一般試験検査費）

これまでの研究内容をまとめ、日本人におけるステリグマトシスチンのばく露量の推定結果について、論文発表を行った。

6. 寄生虫に関する研究

- (1) アニサキスに起因する食中毒のリスク低減効果の評価手法に関する研究（内閣府食品健康影響評価技術研究）

魚筋肉の脂肪量とアニサキス汚染量を調査した結果、脂肪量とアニサキスの汚染量との間に相関性があることを見出した。

有機化学部

部長 出水 庸 介

概 要

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

当部は、厚生労働省管轄の研究所の中で唯一の有機化学を研究分野としている部である。有機合成化学、計算機化学、メディシナルケミストリー、ケミカルバイオロジー、機器分析化学を基盤として、基礎的研究分野からレギュラトリーサイエンスに関する諸研究を推進すると共に所内の他部門への研究支援、共同研究を積極的に推進している。薬品部とは医薬品の品質確保のための日本薬局方改正に向けた試験法開発に関する研究を行っている。遺伝子医薬部とはタンパク質分解医薬の安全性評価手法開発に関する共同研究を行っている。生薬部とは危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集および危害影響予測に関する共同研究を行っている。食品添加物部とは既存添加物の品質確保のための評価手法に関する研究を行っている。安全性予測評価部とは合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査に関する研究を行っている。医薬安全科学部とは日本薬局方および、日本医薬品一般の名称データベースの整備・運営を行っている。

令和5年度の研究業務として、1) 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究、2) 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究、3) 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究、4) 医薬品の品質確保に関する研究、を行った。

研究員の受け入れに関しては、奥田晴宏博士（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団会長）、栗原正明博士（国際医療福祉大学薬学部教授）、内藤幹彦博士（東京大学薬学部特任教授）、伊豆津健一博士（国際医療福祉大学）、福原潔博士（昭和大学薬学部教授）、山口潤一郎博士（早稲田大学理工学部教授）、牛島健太郎博士（山陽小野田市立山口東京理科大学教授）、大庭誠博士（京都府立医科大学教授）袴田航博士（日本大学生物資源科学部教授）に客員研究員として参画いただいた。また、協力研究員として、谷口陽祐博士（九州大学薬学部准教授）、藤井晋也博士（東京医科歯科大学准教授）、水野美麗博士（昭和大学薬学部講師）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（極低温プローブ付600 MHzNMR）、質量分析装置（LC-ITTOF-MS）及びリガク単結晶X線結晶構造解析装置の管理・運営を行った。

業務成績

当部職員は、以下の活動を実施した。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会日本薬局方部会委員および、医薬品医療機器総合機構（PMDA）専門委員として、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、日本薬局方部会委員、毒物劇物部会委員、化粧品・医薬部外品部会委員、依存性薬物検討会委員および、化学物質調査会委員として審議に協力した。

PMDA 日本薬局方原案検討委員会として、総合委員会、総合小委員会、標準品委員会、化学薬品委員会、医薬品名称委員会、化学薬品委員会各条国際調和パイロットWG、総合委員会天秤WG、総合委員会ICH M7日局取込み検討WGに参画した。また、PMDA専門協議において医薬品一般名称（JAN）の作成に協力した。

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

危険ドラッグ等の乱用薬物の規制に関して、カンナビノイド類縁体であるテトラヒドロカンナビノール（THC）やヘキサヒドロカンナビノール（HHC）、およびそのO-アセチル体の標品を合成し関係機関に供給した。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究

- 1) 抗体薬物複合体の品質評価を行うために、多様なリンカー/ペイロードコンジュゲート化合物の合成を行い関係部に供給した。（AMED）
- 2) 抗HBV医薬品創出を目指したニューモダリティ創薬研究として、HBV侵入阻害剤、HBVカプシド阻害剤（GLS4）を利用したタンパク質分解誘導剤（PROTAC）のデザイン・合成を行い候補化合物の創出に成功した。（AMED）
- 3) シグナルペプチドペプチダーゼ（SPP）と細胞老化に着目したHCV治療薬の開発として、SPP阻害剤、PROTACのデザイン・合成を行い候補化合物の創出に成功した。（AMED）
- 4) 既存添加物の品質確保のための研究として、フォトダイオードアレイ（PDA）検出器の校正に利用可能な化合物の開発を目的とし、ビスアリアルマレイミド誘導体の設計・合成を行った。

5) 多剤耐性菌を標的とした新規抗菌フォルダマーの合成を行った。また、多様な多剤耐性菌に対する抗菌活性およびヒト血液への溶血性試験を行った。また、分解酵素に対する耐性試験、計算科学を利用した活性メカニズム解析を行った。（AMED）

6) 非アルコール性死亡性肝炎関連肝がん（NASH）治療薬開発を目指し、NASH関連タンパク質の機能を阻害できる化合物のデザイン合成を行った。（AMED）

2. 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究

- 1) 合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査として、ポジティブリスト掲載物質の分類と化学構造式作成を行った。今年度はリストの精査と新規登録物質についての検討を行った。（試一般）
- 2) 法規制薬物の分析と鑑別等の手法開発のための研究として、国内で流通する大麻の幻覚作用の主体である Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール（ Δ^9 -THC）、 Δ^8 -テトラヒドロカンナビノール（ Δ^8 -THC）のアルキル鎖の異なるTHCHおよびTHCPを規制するために、これらの高純度標準品を効率的に合成した。また、コンピュータモデリングにて、カンナビノイド受容体に対する結合親和性を評価した。（厚労科研費）
- 3) 危険ドラッグ等の乱用薬物の迅速識別に関する分析情報の収集及び危害影響予測のために、テトラヒドロカンナビノール（THC）誘導体である、ヘキサヒドロカンナビノール（HHC）の11位のジアステレオ異性体である11 α -HHCおよび11 β -HHCの分析用標品合成を行った。また、コンピュータモデリングにて、カンナビノイド受容体に対する結合親和性を評価した。（厚労科研費）

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

- 1) ペプチドの二次構造制御に基づく創薬研究（タンパク質間相互作用阻害剤、細胞膜透過性ペプチド、PROTAC）を行った。（文科研費）
- 2) 中分子ペプチド及び、オリゴ核酸を標的タンパク質のリガンドとして利用したケミカルプロテインノックダウン技術を開発した。（文科研費）
- 3) 細胞内タンパク質の寿命を制御できるケミカルツールの開発を行った。（文科研費）
- 4) 細胞内標的中分子ペプチド医薬品の細胞内動態手法の開発として、重水素あるいはアルキンラベル化されたアミノ酸、ペプチドのデザイン・合成を行った。また、ラマン顕微鏡観察を用いて合成したペプチドの細胞内局在解析を行った。（AMED）

- 5) 糖タンパク質を用いたO糖鎖ラベル化法を検討した。化合物の溶解性を改善する必要性が示唆された。(文科科研費, AMED)
- 6) 生体内の標的タンパク質特に転写因子に対するタンパク質間相互作用阻害剤の開発を行った。(文科科研費)
- 7) 膜透過性E3リガーゼリガンドの開発とナノ粒子型分解誘導剤への応用。(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。さらに研究班内でペプチド医薬品の品質及び非臨床安全性評価に関するガイドライン案の作成を行った。(AMED)
- 2) グリクラジド及びインダパミドからニトロソアミン化合物が生成するメカニズムの解析を行った。(AMED)
- 3) 日局データベースの記載事項・内容の拡充を行った。JANデータベースでは記載事項・内容の拡充を行うとともに2022年度に発出された16報のJAN通知の収載を行った。(試一般)
- 4) 新モダリティ医薬品の定量・類縁物質試験法について、分離の改善を中心とした検討を進めた。また、微量不純物に関する医薬品規制調和国際会議ガイドラインの広範な医薬品への順次適用に向けて、DNA反応性(M7, 変異原性)物質関連の試験法について検討した。(試一般)
- 5) 日局の国際化に向けた試験法改定に係る研究として、一般試験法に用いる試薬・溶媒量の低減に繋がる研究を行うことを目的とし、核酸医薬品の円偏光二色性による二次構造解析について検討した。(AMED)
- 6) 医薬品原薬のフロー合成法について検討した。特に近赤外スペクトルカメラのPATへの応用について検討し、簡易な測定法の開発を行った。(AMED)

以上の研究は、永沼美弥子、伊藤貴仁、平野元春、許涵喬、古内志拓、田村早季、中村美希、藤田陽、大澤陽、高野玲奈、周東睿、渡邊大嗣、武田紗和、宮本真歩、堀越奏子の研究生、実習生および、所内関連各部の協力を得て行った。

研究の成果は、下記学会等で発表した。

出水部長は日本薬学会第144回年会シンポジウム：がんと闘うアカデミア創薬の新挑戦、日本薬学会第144回年会シンポジウム：中分子医薬および超分子DDSの開発・評価とレギュレーションについて考える、日本薬学会第144回年会シンポジウム：中分子ペプチド医薬品の未来を拓くイノベーションとレギュレーション、R022量子構造生物学委員会第13回研究会、「集え、多分野研

究者！」感染症キャンプin宮崎、第96回日本生化学会大会シンポジウム「タンパク質寿命学の創出」、山陽小野田市立山口東京理科大学創薬・育薬特別講演会、タンパク質寿命が制御するシン・バイオロジー「キックオフシンポジウム」、長崎大学薬学部薬化学講演会2023、次世代モダリティ研究会で招待講演を行った。また、長崎大学、広島大学、横浜市立大学、東邦大学で特別講義を行った。

正田第一室長は、日本分析化学会第72年会、第42回日本糖質学会年会、日本薬学会年会で発表を行った。また、慶應義塾大学薬学部、神戸薬科大学薬学部、日本大学生物資源科学部で講義を行った。レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会で講演を行った。

三澤第二室長は、日本ケミカルバイオロジー学会第17回年会、第60回ペプチド討論会、第40回メディシナルケミストリーシンポジウム、日本薬学会第144回年会で発表およびシンポジウム：適切な生物応答の精密化学制御において発表を行った。

辻主任研究官は、第21回次世代を担う有機化学シンポジウム、日本薬剤学会第38年会で発表を行った。また、ニトロソアミン原薬関連不純物(NDSRI)の規制動向、許容値設定と生成リスクの予測(技術情報協会)でセミナー講演を行った。

横尾研究員は、第9回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム、日本プロセス化学会2023サマーシンポジウムで発表を行った。

論文及び総説・解説等は、*Methods Mol. Biol.*, *Chem. Pharm. Bull.*, *Heterocycles*, *Antibiotics*, *Expert Opin. Drug Discov.*, *ChemistrySelect*, *Pharmaceutics*, *Bioorg. Med. Chem.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *ACS Med. Chem. Lett.*, *Biomolecules*, *Int. J. Mol. Sci.*, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, *Digital Discovery*, *Chem. Sci.*, *Bioconjug. Chem.*, *ACS Omega*, *Bioorg. Chem.*, *Org. Lett.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *Antibiotics*。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、化学と工業、月刊PHARMSTAGE、月刊細胞、MEDCHEM NEWS等に発表した。

生 化 学 部

部 長 柴 田 識 人

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5年度は、主に以下の5つの課題、(1)食物アレルギーに関わる免疫系細胞の機能に及ぼす影響に関する生化学的研究、(2)食物中アレルギー物質の表示に関する研究、(3)遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する分析化学および生化学的研究、遺伝子組換え食品と添加物の主要国における法制度に関する調査研究、(4)ゲノム編集食品の安全性確保に関する基盤研究および体制整備、(5)放射線安全管理及び放射性医薬品の品質等に関する研究、について研究業務を実施した。

人事面では、安達玲子第三室長が令和5年6月1日付けで第二室長に異動した。爲廣紀正博士（内閣府食品安全委員会事務局評価第一課課長補佐）が令和5年10月1日付けで第三室長に着任した。中野達也第四室長が令和6年1月10日付けで、安達玲子第二室長が令和6年3月31日付けで退職した。蜂須賀暁子主任研究官（再任用）が令和6年3月31日付けで有機化学部主任研究官（再任用）に異動となった。令和6年4月1日付けで薬品部の原矢佑樹主任研究官が第四室長に昇任、田口千恵主任研究官（任期付）が主任研究官として第三室に着任した。外国出張は、曾我慶介主任研究官は新たな表示に関する遺伝子組換えとうもろこし検査法の開発及びそのバリデーション試験結果の発表のためにAOAC 137th Annual Meeting and Exposition（アメリカ、ニューオーリンズ、令和5年8月26日から9月1日）に出張した。

研究員の受け入れに関しては、最上知子博士（当所元生化学部長）及び近藤一成博士（当所前生化学部長）に客員研究員として参画していただいた。また協力研究員として、高倉大輔博士（横浜市立大学生命医科学研究科特任准教授）、早川英介博士及び中迎菖平博士（国立研究開発法人理化学研究所環境資源科学研究センターメタボローム情報研究チーム研究員及び同研究チーム特別研究員）と共同研究を行った。

放射線管理業務関連では、放射線の量等の測定の信頼性確保のための放射性同位元素等の規制に関する法律施行規則の改正に伴う、放射線障害予防規程の変更届を令和5年9月に原子力規制庁へ提出した。また、新たな計量管理区域の設定に伴う計量管理規定の変更承認の申請書を令和5年9月に原子力規制庁へ提出し、令和5年10月27日付けで承認された。

業務成績

1. 新開発食品関係

- 1) 遺伝子組換え食品検査法の各試験検査機関における技能確認のため、多機関による未承認遺伝子組換えコメ（63Bt, CpTI, NNBt）の検査法を対象として外部精度管理試験を実施した（食品等試験検査費）。
- 2) 安全性未承認遺伝子組換え食品監視対策のため、リアルタイムPCR法による遺伝子組換えズッキーニ（ZW20, CZW3）の検知試験法の開発、遺伝子組換えパパイヤ（PRSV-YK, PRSV-SC, PRSV-HN）検知試験法における検出限界に与えるPCR試薬の影響についての検討、海外で承認された遺伝子組換え作物等の情報収集を行った（食品等試験検査費）。
- 3) 現行の通知試験法の妥当性を確認するために、遺伝子組換えダイズの国内流通品種の実態調査を実施した。また、新たな遺伝子組換え食品検知技術についての情報収集を実施した。（消費者政策調査費）。
- 4) 遺伝子組換え食品等について、EU・英国・米国・カナダ・オーストラリア・ニュージーランド・中国の安全性審査制度や法令およびリスク分析に関する動向を調査すると共に、合成生物学を利用した食品等について、EU・米国・シンガポール・イスラエルにおける法規制制度や、研究開発状況について調査した。また厚労省のゲノム編集食品等の届出制度における事前相談案件について、専門調査会委員からの意見収集等を行うとともに、文献等からも科学的な知見を収集して、体制整備に資する業務を行うと共に、ゲノム編集食品や遺伝子組換え食品に関するQ&Aの素案を作成した。（食品等試験検査費）。

2. 食物アレルギー関係

- 1) 近年食物アレルギー症例数が増加しているカシューナッツを対象とした定量検査法及び定性検査法の開発等を検討した（消費者政策調査費）。

3. 放射線管理業務及び関連分野に関する研究

- 1) 令和5年度放射線業務従事者17名（他一時立入者登録29名）、取扱等業務従事者7名、1MeV以下の電子線等取扱等業務従事者39名の登録があった。放射線管理業務としては食品中放射性セシウム、ストロンチウム等の分析等所内の業務対応可能な施設の構築及び維持のほか、所内の放射線使用に関する教育指導も含めた全般に対応した。また、防護管理体制について片岡洋平第一室長および曾我慶介博士を防護管理者に追加した。
- 2) 食品等試験検査（食品中の放射性物質の摂取量等調査）のため、トータルダイエツトスタディ調査を食品

部と行った（食品等試験検査費）。

4. その他

- 1) 国立保健医療科学院食品衛生危機管理コース（令和5年10月）において「遺伝子組換え食品の安全性」について講義を行った。
- 2) 厚生労働省薬事分科会動物用医薬品等部会動物用医薬品残留問題調査会，薬事・食品衛生分科会新開発食品調査部会及び遺伝子組換え食品等調査会，人事院国家公務員採用総合職試験（薬学・生化学）試験専門委員，内閣府食品安全委員会遺伝子組換え専門調査会，消費者庁食物アレルギー表示に関するアドバイザー会議，内閣府科学技術・イノベーション推進事務局医療用等ラジオアイソトープ製造・利用専門部会に協力を行った。

研究業績

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

- 1) 「医薬品等の含有成分によるアレルギー発症防止のための評価手法開発に関する研究」として，医薬品等に使用される成分について，経皮感作により産生される抗原特異的抗体のクラス等に関する詳細な解析を行った（医療研究開発推進事業費補助金）。
- 2) 「食品用途となるナノマテリアルの暴露による毒性評価に関する研究」として，食品及び化粧品類に使用される酸化チタンナノマテリアルについて，食物アレルギーモデルマウス等を用いて免疫細胞への影響を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 3) 「新たなバイオテクノロジーを用いて得られた食品の安全性確保とリスクコミュニケーションのための研究」として，アレル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（厚生労働科学研究費補助金）。
- 4) 「昆虫食における大規模生産等産業化に伴う安全性確保のための研究」として，昆虫食のアレルゲン性について，甲殻類アレルギーとの交差反応性の解析を行った（厚生労働科学研究費補助金）。
- 5) 「制御性T細胞による食物アレルギー抑制機構の解明」として，T細胞のクロマチン構造変化に起因する細胞運命への影響が食物アレルギーの発症に与える影響を精査した（科学研究費補助金）。

2. 遺伝子組換え食品の検査法・安全性に関する研究

- 1) 「新たなバイオテクノロジーを用いて得られた食品

の安全性確保とリスクコミュニケーションのための研究」において，ゲノム編集に伴う意図しない変化の影響解析として，全ゲノムシーケンスによる外来遺伝子の残存を評価する手法の開発・性能評価とその必要要件の検討，標準サンプルの検討，解析手順の標準化に向けた検討を実施した。またこれまでの研究班で開発した機械学習を活用したアレルゲン予測法の性能評価を実施するとともに，アレルゲンデータベースの情報更新を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。

- 2) 「農作物特異的新規マルチコピーDNAマーカーのバイオインフォマティクス的探索と応用」において，コメゲノム特異的プライマー配列を選抜するために，公共データベース及び相同性検索等アルゴリズム利用について検討し，高感度なプライマーを作成するパイプラインを開発した（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

- 3) 「ゲノム編集食品の安全性確保に関する取り組みの周知とさらなる安全性確保に寄与する手法の探求」において，ゲノム編集食品の安全性確保に関する情報提供媒体を用いて一般消費者と研究者を対象とした調査研究を実施した（科学研究費補助金（厚生労働科学研究費補助金））。

- 4) 「ゲノム編集食品に関する国民の理解を深めるリスクコミュニケーション方法の確立」において，一般消費者を対象とした調査結果を解析し，どのような情報提供がゲノム編集食品の受容に影響を与えるかを明らかにした（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

- 5) 「核酸等温増幅反応を用いた食品遺伝子検査の新規プラットフォーム開発に係る研究」において，全国の地方衛生研究所，検疫所，食肉衛生検査所に迅速検査を目指した核酸等温増幅反応の需要調査を実施し，現行の遺伝子検査法の問題点を明らかにした。トウモロコシをモデルに粗抽出DNAを用いたLoop-mediated Isothermal Amplification（LAMP）及びRecombinase Polymerase Amplification（RPA）の適用性について評価を行った。サルモネラ，カンピロバクター遺伝子のRPAによる検出を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

3. 健康影響評価のための調査・研究

- 1) 「ゲノム編集を用いた医療及び食品の安全性確保に関する基盤研究」において，ゲノム編集技術応用食品における意図しない変化の影響評価として，オフターゲットゲノム編集部位を予測するSITE-seq法の予測精度を高める改良法を検討し，その有効性を確認した（一般試験研究費）。

- 2) 「細胞周期制御型CRISPR/Casシステム構築のため

の基盤研究」において、CRISPR/Cas9によるDNA切断を蛍光検出する発現誘導型レポーターシステムを組み込んだ細胞用いて、DNA切断に伴う変異を検出するための最適条件の検討を行った（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

- 3) 「Cas9タンパク質の制御によるCRISPR/Cas9オフターゲット編集の抑制」において、構築したCas9の細胞内タンパク質発現量を制御するシステムについて、適用可能な細胞の選定とその分子機序について解析を行った（科学研究費補助金（日本学術振興会））。
- 4) 「CRISPR/Cas9の長期曝露による遺伝リスクの検証」において、細胞内のCas9を誘導・分解を制御できる細胞株の作成および評価を行った（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

4. 食物中アレルギー物質に関する研究

- 1) 近年食物アレルギー症例数の増加が報告されているカシューナッツについて、定量検査法及び定性検査法開発のための標準品に関する検討を行った。また現行のアレルゲンを含む食品の検査法の改良のため、現在流通している国産小麦の主要な品種・銘柄を入手し、標準品として使用する場合の基礎データとなるタンパク質含有量等について比較した（消費者政策調査費）。

5. 放射線安全管理及び関連分野に関する研究

- 1) 「食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に資する研究」において、より効率的な検査法に資するため非破壊式放射能測定法の性能評価を厚生労働省、農林水産省及び福島県を始めとした地方自治体の協力も得て行い、得られた研究結果は非破壊検査法に反映された。また、天然放射性核種であるポロニウム210の魚類中の濃度の実態を調査した（厚生労働科学研究費補助金）。
- 2) 「放射性医薬品評価推進に関する研究」として、放射性医薬品基準の改定に関し、本基準で取り扱う範囲について検討を行った。また短半減期核種に関する医療放射性廃棄物問題等規制に関して、現在の4核種以外の2核種について国際的なクリアランス基準に基づく処理について検討した（医薬品等審査迅速化事業費）。
- 3) 「セラノスティクス対応放射性医薬品の試験要件についての評価研究」として、ICH Q3に記載される事項のうち不純物について、放射性物質と非放射性物質について検討し、比活性あるいは非放射性物質量の重要性を指摘した（日本医療推進事業費補助金）。
- 4) 「放射性医薬品の国産化推進のための基盤整備に関する研究」として、放射性医薬品基準に記載されてい

る試験及び新たに規定すべき試験について、データの取得が可能となるように既存の機器に追加して、新規に機器を購入し体制を整備した（医薬品等審査迅速化事業費）。

安全情報部

部長 登田 美桜
前部長 畝山 智香子

概要

安全情報部は、食品の安全性に関する情報の収集、加工、解析、評価、蓄積及び提供並びにこれらに必要な情報の調査及び研究を行うこと、また図書の収集、保管及び閲覧並びに業績誌及び情報誌の編集及び頒布に関することを所掌としている。その所掌のもと、主に、食品の安全性情報に関する研究、食品安全行政に資する国際的な整合と貢献に関する研究、食品中の微生物の情報に関する研究、食品中の化学物質の情報に関する研究を行っている。

令和5年度は、引き続き国際協力のためのNational GEMS Centreとして活動し、Codex委員会における国際食品規格策定やその国内規制への反映の多様な側面での支援を行った。また輸入食品安全監視を科学的な根拠をもとに支援した。食品の安全性に関する海外の最新情報、緊急情報及び学術情報を調査し、「食品安全情報」として定期的に発行するとともにwebサイトにおいて提供した。食品中微生物分野では、日本でのHACCP制度の導入支援のため国内外の調査事業に協力し、新型コロナウイルス（COVID-19）に関する食品安全関連情報ページの最新情報を更新した。食品中化学物質分野では、食品汚染物質、自然毒による食中毒、昆虫食の安全性に関わる調査や研究等を行った。

さらに、図書情報サービス、及び国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務等を行った。

人事面では、令和5年6月1日付で藤原綾博士が主任研究官として採用された。その後、令和6年4月1日付で藤原綾主任研究官は内閣府食品安全委員会事務局に出向し、評価第一課評価専門官に着任した。また令和6年3月31日付で畝山智香子部長が定年退官し、令和6年4月1日付で登田美桜第三室長が部長に昇任した。

海外対応としては、渡邊敬浩第一室長が、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42回会合（令和5年6月13日～16日、及びバーチャル6月20日）、食品基準審査課からの依頼でCodex残留農薬部会第54回会合（令和5年6月26日～7月1日）に出席し、

政府代表団の一員として討議に加わるとともに科学的助言を提供した。また窪田邦宏第二室長が、世界保健機関（WHO）が実施している食品由来疾患による被害実態推定を行う食品由来疾患疫学リファレンスグループ（WHO FERG）の専門家として、第5回全体会議（バーチャル、令和5年6月15日、19日）、第6回全体会議（アラブ首長国連邦・アブダビ市、令和6年2月5日～7日）、及び各作業部会定例会議や各種打ち合わせ等（バーチャル）に参加した。国際食品保全学会2023年次学術集会IAFP2023（カナダ・トロント、令和5年7月16日～19日）に参加し、研究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。オーストラリア、ニューサウスウェールズ州農林水産省食品安全局、シドニー市カウンスル、パラマタ市カウンスル及びマーウィランバ市トゥイード・シャイア・カウンスルを訪問し（令和5年10月3日～6日）、オーストラリアNSW州における小規模食品取扱い事業者の食品衛生監視指導実態の調査を行った。

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、74タイトル（和雑誌：11、洋雑誌：63）を購入した。また、図書は、55冊を受け入れ、単行本は約11,000冊、製本雑誌は約32,000冊となった。

文献の相互貸借業務に関しては、外部から27件の依頼を受け、外部へ96件（申込144件、うち謝絶48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5年、第141号）の作成と配布に関し、当所の国立衛研報告編集委員会に協力した。

研究業績

1. 食品に残留する農薬等の検査データの集計と解析

令和4年度に全国の自治体等（135組織）及び検疫所で実施された食品（農産物、畜水産物、加工食品）検査の結果を、約290万件のデータとして集計・解析し、さらに結果の視覚的な提示方法を検討した他、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議が公開した評価書から作物残留試験データを収集しデータベースに構築した（食品等試験検査費、健康・生活衛生局食品基準審査課）。

2. 食品中の農薬等の確率論的な摂取量推定手法検討

農薬等の食事性ばく露量をより現実的に推定するための確率論的方法について検討した。令和5年度は、国際標準となる方法を構築するために、欧州食品安全機関（EFSA）による先行調査・研究をレビューし、行政調査の一環として確率論的なばく露量推定が初めて実施・報告されたことを明らかにした。またばく露量推定に使用される食品消費量データセットに関する根本的であり重要な課題を明らかにした。さらに実際の検査データを使用したモンテカルロシミュレーションを試行することで、確率論的推定の特徴や課題を明らかにした（食品等試験検査費、健康・生活衛生局食品基準審査課）。

3. 公示が予定される汚染物質分析法の妥当性確認のためのガイダンス文書の作成に関する研究

国が公示する汚染物質分析法を国際標準となる考え方と方法によって妥当性確認するためのガイダンス文書の作成について検討した（食品等試験検査費、健康・生活衛生局食品基準審査課）。

4. 食品行政における国際整合性の確保と食品分野の国際動向に関する研究

1) Codex委員会に設置されている分析・サンプリング法部会（CCMAS）、残留農薬部会（CCPR）、及び汚染物質部会（CCCF）における議論を精査し、その背景にある科学的な原理・原則を踏まえ考察した。また、国際整合のために今後我が国が採るべき行動について、各部会における議論への貢献の仕方も含め提言した。

2) 研究班全体の活動を統括した。また、厚生労働省職員を対象とした研修の企画を支援し講師を務めた。その他、シンポジウム「コーデックス60周年記念イベントー国際食品安全の今後10年先を見据えて」をオンライン開催し、500名以上が参加する盛況を得た（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

5. 残留農薬規制における国際整合を推進するための研究

食品がグローバルに流通する今日においては、残留農薬規制の国際整合が必要である。これまでの研究により国際整合の基礎は構築されたが各論の課題は残されたままである。本研究においては、先進諸国における新たな残留農薬規制の動向を調査する他、国際整合の推進に必要な後作物由来食品を対象とした最大残留基準値（MRL）設定、グループMRL設定に資する新規データ取得手法、並びに茶を対象とした簡易分析法の開発と導入について検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

6. 加工食品中の残留農薬等によるばく露量を評価するための研究

加工食品に含まれる可能性のある農薬残留物のリスク管理の国際標準に関する情報を得ることを目的として、諸外国の規制動向やばく露評価の実態を調査した。また生鮮農産品消費量の算出に際して、仕様書作成及び技術的特記事項検討の必要性を明らかにし、本年度は果物類について仕様書を作成して技術的特記事項を検討し、同時に生鮮農産品消費量の算出に際しての課題を整理した（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

7. 食事摂取状況等を考慮したいわゆる「健康食品」の安全性確保に資する研究

栄養補助食品の摂取量を考慮せずに食事摂取量を推定すると、栄養素摂取量の不足または過剰の程度を正確に把握できない可能性がある。このため、栄養補助食品からの栄養素摂取量を推定するための質問票の開発を目指し、本年度は当該質問票のスクーピングレビューのプロトコルを確立した（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DG SANTE及びEFSA、米国FDA、USDA、CDC、英国FSA、カナダCFIA等）の最新情報、規制情報、評価情報等、及び主要な学術雑誌を調査し、重要な情報を要約した「食品安全情報」（隔週刊）を26報発行した。「食品安全情報」はwebで一般公開している。また、国内外で新たに生じた食品安全上の問題や健康への影響が懸念される課題等について、網羅的に情報を収集し、検討した（例：COVID-19に関する食品安全関連情報、アスパルテム等）。その他、webサイトで提供している食品添加物及び農薬・動物用医薬品の許容一日摂取量データや食品化学物質のトピックス等を更新した。また各種アウトブレイクや関心の高い事項に関する食品関連情報webサイトの更新を適宜行った（一般試験研究費）。

9. 食中毒関連情報調査

食品保健総合情報処理システムへの食中毒事件調査結果詳報の新規データの入力及び更新を行った。また隔週で発行している「食品安全情報」のデータベースへの入力を行った。食中毒関連のメディア情報を収集し、毎日関係者に配信するとともにデータベースへの入力を行った（食品等試験検査費、健康・生活衛生局食品監視安全課）。

10. 食品媒介感染症被害実態の推計に基づく施策評価のための研究（宮城県及び全国における積極的食品由来感染症病原体サーベイランス並びに下痢症疾患の実態把握）

食品媒介感染症による被害実態把握を目的に、宮城県の臨床検査機関及び全国を対象とした民間検査機関からの積極的病原体サーベイランスデータを電話住民調査からの医療機関受診率、検便実施率と組み合わせることで食品由来疾患の被害実態推定を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

11. 小規模事業者等におけるHACCPの検証に資する研究

小規模食品取扱事業者等に対するオーストラリアにおける定期衛生監視指導による効果の評価に関して情報収集を行い、その効果や影響に関する研究論文を紹介することで国内の小規模食品製造施設等における衛生指導方法等の改善及び影響評価等を検討した。食品への異物混入に関して公共及び民間データの比較に基づく食品への異物混入被害状況の把握を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

12. 我が国における生物学的ハザードとそのリスク要因に応じた規格基準策定のための研究

食肉加工食品を対象とした国際的な微生物規格基準に関する情報や食中毒発生情報の調査を行うことで日本における規格基準の国際整合性を検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

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FDA及びUSDA FSIS、及びカナダCFIAのそれぞれのデータベースの検索・解析を行った（食品等試験検査費、健康・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

我が国の食品輸入監視計画作成のための基礎資料として、米国、カナダ、EU、オーストラリアの行政機関が実施した直近3年間の食品中の残留農薬及び動物用医薬品のモニタリング検査を対象に、検査計画（担当機関、目的、対象品目、対象物質）及び検査結果を調査して傾向を解析した。EU RASFFポータルベースを利用して、EU域内で確認された残留農薬及び動物用医薬品の違反

等の情報を調査した（食品等試験検査費，健康・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

カビ毒のT-2/HT-2トキシンについて規制や毒性等の情報を網羅的に調査・整理し，リスクプロファイルを作成した。さらに，これまでに作成した5物質のリスクプロファイルについて新規情報をもとに更新した（食品等試験検査費，健康・生活衛生局食品基準審査課）。

16. 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

規制機関による汚染物質等の評価状況とパー及びポリフルオロアルキル化合物（PFAS）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）。

17. 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び食薬区分リストの整備に関する研究

我が国の食薬区分制度のあり方を改めて検討するための参考資料とすることを目的として，シンガポールにおける関連の法規制について調査した（厚生労働行政推進調査事業費補助金）。

18. 食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究

以前に実施した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たことから，適切なリスク管理を可能にする情報提供のありかたについて検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

19. 食品の安全確保推進研究事業の総合的推進のための研究

食品の安全確保推進研究事業により得られた知見・提言を横断的かつ俯瞰的に評価・検討し，研究事業の中長期的な戦略策定を充実するための検討を行った。特に若手研究の充実が課題と同定されたため，広報や介入を行った（厚生労働科学研究費補助金）。

20. 「昆虫食」に関する諸外国の規制等に関する研究

諸外国の規制機関から発信された「昆虫食」に関する情報の概要をまとめるとともに，いくつかの文献情報を収集した。また最も利用が進んでいると思われる食用コオロギについて，欧米のリスク評価・リスク管理機関がどのような情報を考慮しているのかを検討した（厚生労働科学研究費補助金）。

21. 自然毒等のリスク管理のための研究

厚生労働省ホームページに掲載されている「自然毒のリスクプロファイル」の更新を目的に，必要な写真及び資料の収集と更新作業を実施した。毒キノコと食用キノコの誤認について注意喚起するためのパンフレットを作成した（厚生労働科学研究費補助金）。

22. 自然毒食中毒に関するネットワークの構築及び維持

地方衛生研究所全国協議会の協力のもと，植物性及び動物性自然毒食中毒に関する分析法，分析用標品の有無，その他必要な科学的・専門的事項に係わる情報ネットワークを維持し適宜対応した（健康・生活衛生局食品監視安全課）。

医薬安全科学部

部 長 花 尻 瑠 理
前部長 齋 藤 嘉 郎

概 要

当部は，医薬品及び再生医療等製品の安全性に関する情報の解析及び評価，医薬品及び再生医療等製品による副作用の発現の予測及び防止その他の医薬品及び再生医療等製品の安全性の確保に関する研究を所掌する。医薬品等の臨床試験，市販後における安全対策・適正使用に関し，1～数年後の行政施策立案に必要な研究を行うと共に，ヒトでの知見を非臨床等にフィードバックすることを目標に業務を遂行している。

令和5年度は，主として1）ジェネリック医薬品やバイオ後続品の使用実態や国際動向調査，及び医薬品の市販後安全性に関する情報収集と提供，2）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，3）重篤副作用の発症機構の解明や発症予測系の確立に関する研究を行った。特に令和5年度から，新たにAMED規制・調和において，1）薬剤性間質性肺炎および重症薬疹の新規診断バイオマーカーの適格性確認に関する研究，2）医薬品添付文書へのゲノム薬理学情報の記載要件に関する研究，また厚労科研費において，3）AIを用いた医療情報の医薬品安全への活用に向けた諸要件の調査研究，4）アジア地域における国際共同治験の推進に向けた環境整備に関する研究を開始した。医薬品安全対策におけるAI活用のエビデンス創出に関する研究では，今後，本邦において医薬品安全対策へのAI活用の指針ができることにより，副作用検出のための情報処理や因果関係評価作業の効率化が進み，安全対策の

迅速化が図られることが期待される。行政関連業務としては、引き続き、厚生労働省の医薬品等行政評価・監視委員会の海外調査、アジア地区担当官を対象として独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が主催している医薬品開発における国際共同治験（MRCT）セミナーに協力した。また、再生医療等製品の電子添文記載要領の改訂、治療用放射性医薬品に関する非臨床安全性評価指針等、数種の行政指針作成や改訂に協力している。PMDA専門委員として日本薬局方の改訂作業等に協力した。さらに第4室において、所内研究情報ネットワークの適切な管理・運用を行った。

人事面では、令和5年5月1日付けで安部博幸非常勤職員が着任した。また、令和5年7月1日付けで、花尻瑠理部長が着任し、齋藤嘉朗副所長が部長併任解除となった。令和6年3月1日付けで、吉田彩夏研究員（任期付）が着任した。中村亮介室長は、令和6年3月31日付けで退職し、4月1日付けで帝京大学薬学部へ異動となった。長年にわたる多大な貢献に感謝したい。

研究面では、田中庸一主任研究官が、第44回日本臨床薬理学会学術総会にて、優秀発表賞を受賞した。また、東京小児がん研究グループより、第10回中澤眞平学術賞を受賞した。花尻瑠理部長が、第10回国際NPSカンファレンスにおいて化学賞を受賞した。海外出張としては、花尻瑠理部長が薬物の健康危害予測に関する成果発表のため、令和5年8月25日から9月2日にかけてイタリアのローマに、令和5年11月4日から11月9日にかけてUAEアブダビに出張した。また、中村亮介室長および田中庸一主任研究官が、ソウル大学病院および食品医薬品安全処（MFDS）訪問のため、令和6年1月30日から2月1日にかけて、大韓民国ソウルおよびオソンに出張した。佐井君江主任研究官は医薬品識別情報の国際規格策定に関する会議（ISO/TC215 W6）へ出席のため、米国アーリントン（令和5年11月12日～11月18日）へ出張した。

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更改、運用を行った。

2. 医薬品使用実態調査・安全対策推進事業

後発医薬品ならびにバイオ後続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、利尿薬の後発品ならびに免疫抑制剤のバイオ後続品を対象に、NDBオープンデータや医療情報データベースを用いて、

後発品ならびにバイオ後続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

ソウル大学病院のHye-Ryun Kang教授を訪問し、重症薬疹のファーマコゲノミクス研究に関する研究の現状、臨床試料の収集、研究の方法、バイオマーカーの利用の現状に関する情報を収集した。また、韓国食品医薬品安全処（MDFS）を訪問し、大韓民国における医薬品市販後の副作用情報の収集方法に関する情報を収集した。遺伝子マーカーの調査に関しては、アモキシシリン・クラブラン酸、ニトロフライトイン、フェニトイン、バンコマイシン、漢方薬、抗結核薬、抗てんかん薬に関する報告を追加した。

4. 医薬品の安全性情報に関する業務

令和5年度は前年度に引き続き、海外公的機関からの医薬品及び再生医療等製品の安全性に関する情報を収集し、信頼性の評価を行った上で重要な情報を選別し、日本語に翻訳/要約して「医薬品安全性情報（26号発行、総ページ数276ページ）」として研究所のホームページ上で情報提供した。

5. 医薬品等行政評価・監視に関する海外調査

米国FDA及び欧州EMAを対象に、「日本の再審査及び再評価制度に相当する欧米の制度の有無（存在する場合はその内容）」の調査を行って委員会に報告した。また個別医薬品に関しても、欧米における安全対策措置の実施状況を調査し、3カ月に1回報告した。

6. 新興感染症等の緊急時における治療薬等の有効性・安全性確保に関する研究

新型コロナウイルス感染症に対する日本の既承認のワクチン及び新規治療薬を対象に、リアルワールドデータによる臨床研究事例を文献等で調査し、エビデンスレベルの評価並びにリアルワールドデータの利用性及び留意点を整理した。

研究業績

1. 医薬品の国内外の安全性情報の解析及び評価に関する研究

1) 医薬品識別情報の国際規格の国内導入及び安全性確保等への活用に関する研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

個別症例安全性報告等に活用する医薬品識別情報の国際規格の実装に向けた海外の活動状況の調査及び課題の整理を行い、さらに国内導入における基盤整備及

び医薬品ライフサイクルを通しての安全性評価等における活用の在り方についての提案書を作成した。

- 2) 東南アジア地域で国際共同治験を計画する際の留意事項に関する研究（厚生労働行政推進調査事業費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

国際規制調和や臨床試験への参加が比較的遅れているアジアのICH非加盟国を中心に臨床試験環境、特に国際共同治験等の臨床試験関連の規制状況について調査を行った。今年度はタイ王国を対象とし、治験環境の規制状況を調査した。

- 3) バイオマーカー分析及び薬物濃度分析法に関する研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

定量PCRによるバイオマーカー分析法に関する留意点文書について、ホワイトペーパーとして公表した。また、その日本語版を当部のホームページにて公表した。

- 4) リアルワールドデータを用いたバイオシミラーの臨床的同等性評価と影響因子の分析（日本学術振興会・科研費）

TNF α 阻害薬を対象としたバイオシミラーとその先行品との臨床的同等性の評価並びに同等性に影響する要因について分析するため、インフリキシマブを対象に、医療情報データベースを用いて、バイオシミラーと先行品との治療継続性の比較解析を行った。

- 5) バイオ後続品の品質安全性確保と国際規制調和の推進のためのレギュラトリーサイエンス研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

薬力学的マーカーの利用による臨床評価の簡略化を目指して、種々の疾患領域を対象に、バイオ医薬品開発及び評価における薬力学的マーカー利用について、日米欧の審査報告書及び文献を対象にエビデンスレベルや活用方法を調査した。また、本邦における互換性に関する課題と方向性の整理を行うため、本邦承認のバイオ製剤（主として免疫疾患治療薬）の後続品を対象に、切替事例を調査し、エビデンスレベルを評価した。

- 6) 再生医療等製品をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究（厚生労働行政推進調査事業費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

再生医療等製品に関し、リスク管理計画及び電子添文の記載要領について、それぞれ指針及び改訂指針の最終案を作成し、厚生労働省に提出した。後者に関しては、パブリックコメントの募集も行った。

- 7) セラノスティクス対応放射性医薬品の試験要件につ

いての評価研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

セラノスティクスを含む放射性医薬品に関して本邦の規制科学的な問題点を抽出し、円滑な放射性医薬品開発及び審査のための解決策を提示する。まず、放射性医薬品に関する関連ガイドライン及びその検討に関する海外の動向を調査し、本邦の現状と比較して考察した。

- 8) AIを用いた医療情報の医薬品安全への活用に向けた諸要件の調査研究（厚生労働行政推進調査事業費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

国内外の規制機関、製薬業界、IT業界、国内医療現場に対して対面やオンライン会議、アンケートにより、AI技術開発、必要想定場面、議論内容の動向、医療情報ソースや課題に関する調査を行った。

- 9) 大麻をはじめとする薬物の効果的な予防啓発活動の実施及び効果検証に向けた調査研究（厚生労働行政推進調査事業費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

国内外で流通している大麻関連化合物について、製品形態、標榜している作用、含有化合物及び使用方法等を調査した。

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) 薬剤性間質性肺炎および重症薬疹の新規診断バイオマーカーの適格性確認に関する研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

先行研究と同様の副作用発症症例の収集を行うとともに、既取得データを用いて、カットオフ値と診断性能の再検証を行い、臨床的妥当性の評価のための前向き試験に必要な症例数と新しい症例収集方法の検討・準備を進めた。また、副作用モデル動物や細胞等の試料を用いて各バイオマーカー候補の発現機序解析を行った。

- 2) 重篤副作用に関するゲノムバイオマーカーの探索・検証と市販後安全対策への有用性評価（一般試験研究費）

重篤副作用3種（間質性肺炎、横紋筋融解症、重症薬疹）に関し、日本人患者試料の収集を行った。また、データの品質管理を再確認するとともに、網羅的な遺伝子多型解析結果を用いてインピュテーションを行った。さらに症例数が比較的多い個別医薬品や症例全体と副作用の組合せに関して、副作用発症と関連する遺伝子多型候補を探索した。

- 3) 薬物性肝障害に関する血中バイオマーカーの探索・

検証と評価（一般試験研究費）

薬物性肝障害症例を用いた網羅的なタンパク質及び内在性代謝物解析によって同定したバイオマーカーの血中濃度測定結果の解析結果を用いて、特許申請、論文発表、国際連携を行った。

4) 重篤副作用に関するRNAマーカーの探索・検証

間質性肺炎のmiRNAバイオマーカーの特許化の審査に向けた資料作成を行い、当該特許を成立させた。

5) 重篤な有害事象と生殖細胞系列の多型との関連の探索・臨床試験に基づいた小児がん治療におけるファーマコゲノミクスの実装（一般試験研究費）

小児白血病の多剤併用化学療法において、NUDT15遺伝子多型で調節されたメルカプトプリン投与量による治療の適切性を評価するために、メルカプトプリンを服用した患者検体のチオプリン代謝物濃度を測定した。さらに、NUDT15及びTPMTの遺伝子多型解析を行った。

6) L-アスパラギナーゼに伴う副作用の発現に関わる遺伝子多型の探索と発現機序の解明（日本白血病研究基金）

小児白血病の薬物治療においてL-アスパラギナーゼ投与により肺炎発症患者及び非発症患者より得たDNA検体について遺伝子多型解析を実施した。

7) 中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性評価に関する研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

細胞内透過型ペプチド医薬品について、薬物トランスポーターを介した薬物間相互作用の評価を行った。また中分子ペプチド医薬品の非臨床安全性評価に関し、指針の最終案を作成した。

8) ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発研究（GAPFREE4）（日本医療研究開発機構・創薬基盤推進研究事業）

脳脊髄液多層オミックス解析によるバイオマーカー開発基盤の構築に参画し、実試料の疎水性メタボローム解析を行った。

9) 尿中キヌレニン経路代謝物に着目した薬剤性間質性肺疾患の新規バイオマーカーの開発（日本学術振興会・科研費）

肺構成細胞において、キヌレニン経路代謝物がグルタチオン合成に関わる遺伝子発現を誘導すること、さらに当該代謝経路の中間代謝物がラジカル除去能を有し、その結果としてフェロトーシスを抑制することを明らかにした。

10) アジア人を対象にしたファーマコゲノミクス情報の利用における医薬品添付文書への情報反映方法に関する

研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

複数のCYP2C9の基質薬物について、*in vitro*機能解析を行った。得られたパラメータよりヒト薬物動態をシミュレーションし、その妥当性を検討した。

11) 薬の国際的バリデーションレベルの調査及びPGxマーカー検査キットの開発（日本医療研究開発機構・ゲノム創薬基盤推進研究事業）

本邦で承認されている遺伝子バリエーション解析用体外診断薬3種のバリデーションレベルを調査した。

12) 医薬品添付文書へのゲノム薬理学情報の記載要件に関する研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

FDAが提供しているゲノム薬理学バイオマーカー（BM）情報をまとめたリストを調査し、暫定的な調査対象BMリストを作成した。また、メタ解析を用いて、重症薬疹の発症と関連する新規BM候補を同定した。

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）

Explicit waterを取り入れたフラグメント分子軌道を用いて、生体環境を考慮した医薬品の副作用関連分子との相互作用解析並びに活性評価を行った。

2) 新規びまん性肺胞傷害バイオマーカーの発現機序と機能の解明（日本学術振興会・科研費）

間質性肺炎患者のバイオマーカー候補タンパク質の細胞外特異的な翻訳後修飾体の定量系を構築し、各翻訳後修飾体の診断性能を比較・評価した。

3) 次世代バイオリジクスの品質安全性評価に関するレギュラトリーサイエンス研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

組換えウイルスワクチンの生体内分布・排出評価を行うためにマウスにモデルワクチンを投与し、デジタルPCR及び定量PCRで生体試料及び排泄物中のモデルワクチンの定量を実施した。さらに抗モデルワクチン抗体の定量法を構築し、マウス血清中の抗体を定量した。評価過程で得た知見より留意事項をまとめた。

4) L-アスパラギナーゼ投与に伴う抗体価評価の有用性と抗体産生に関する個体要因の検討（日本学術振興会・科研費）

抗L-アスパラギナーゼ抗体の定量法を電気化学発光法で構築し、L-アスパラギナーゼを投与された患者から試料の提供を受けた血清中の抗アスパラギナーゼ抗体の定量を行った。さらにEXiLE法にて抗体の細胞応答性について評価を実施した。

5) 高輝度蛍光標識プローブを用いた二次元から三次元への薬物動態解析による創薬技術支援の基盤構築（日本医療研究開発機構・創薬基盤推進研究事業）

核酸医薬品及び中分子ペプチド医薬品等に関し、生体内分布評価のための解析手法の有用性・信頼性の評価を行うため、既存手法についての文献調査を行い、留意点文書案を改訂した。

6) 抗てんかん薬による重症薬疹発症予測のための遺伝子診断薬の開発（日本学術振興会・科研費）

症例数の多い抗てんかん薬を対象として、重症薬疹の発症と関連するHLA型及び遺伝子多型について検索し、関連解析により診断系構築のための最適なSNPを検討した。

7) エクソソーム製剤の品質管理戦略構築に関する研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

異なる精製法で回収された間葉系幹細胞由来エクソソームの脂質プロファイルの比較、並びに単一の精製法で回収された異なるエクソソームロット間における脂質プロファイルの比較を実施した。

8) 4種の新規モダリティ医薬品を対象とする薬物動態評価のための生体試料中濃度等分析法の開発と標準化に関する研究（日本医療研究開発機構・創薬基盤推進研究事業）

核酸医薬品、中分子ペプチド医薬品、遺伝子治療用製品（*in vivo*医薬品）等の新規モダリティに関し、一部は代謝物を含め、高感度な生体試料中薬物濃度分析法を構築した。構築が完了した分析法については、多施設による分析法の検証を開始した。

9) 重篤副作用患者由来iPS細胞バンクの構築に向けたフィージビリティ研究（日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業）

共同研究機関である東海大学における研究倫理の一括承認を得た。また、培養細胞を用いた*in vitro*の肝障害評価系開発を進めた。

10) 重篤副作用回避のための個人差を反映した薬物毒性惹起メカニズムの基盤研究（日本学術振興会・科研費）

ELISPOT法を用いて、ヒト末梢血単核球のHLA型依存的な薬物添加によるサイトカイン発現応答を解析した。また、点変異を導入したHLAの提示ペプチドを解析した。

11) HLA-A*11:01に着目したサルファ剤による重症薬疹発症メカニズムの解明（日本学術振興会・科研費）

HLA-A*11:01またはHLA-B*57:01を発現する肝がん由来培養細胞株および子宮頸がん細胞株を用いて、サルファ剤またはアバカビル添加時の提示ペプチ

ドを解析した。

12) 危険ドラッグ等の乱用薬物の迅速識別に関する分析情報の収集及び危害影響予測のための研究（厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

大麻の幻覚作用の主体である Δ^9 -THCと構造類似の大麻成分由来25化合物について、GC-QTOF MS及びLC-QTOF MSを用いた分離識別法を確立し、製品分析に適用した。

13) 法規制薬物の分析と鑑別等の手法開発に向けた研究（厚生労働科学研究費・医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）

$\Delta 8$ -及び $\Delta 9$ -THCの直鎖状アルキル鎖の長さが異なる構造類似化合物の分離識別法を提示した。

14) 大麻由来製品中に混在する微量 Δ^9 -THCの試験法策定に資する研究（厚生労働行政推進調査事業費・厚生労働科学特別研究事業）

大麻由来製品中に混在する微量の Δ^9 -THCについて仮の残留限度値を設定し、限度値が測定可能な試験法を策定し、分析を行う際の留意点を取りまとめた。

4. 全所的な研究情報ネットワークの開発に関する研究

所内基盤ネットワークシステムの維持管理

国立医薬品食品衛生研究所ネットワークシステム（NIHS-NET）の維持管理を引き続き行うと共に、ネットワークセキュリティ監査を実施し、セキュリティ強化のための対策を行った。また、国立衛研ホームページにおける試験研究業務の成果発信に関するホームページ改定作業を継続して行った。

安全性生物試験研究センター

センター長 平 林 容 子

概 要

安全性生物試験研究センター（安全センター）は、生物資源（実験動物、細胞等）を用いた業務関連物質（ナノマテリアルなど新規化合物や農薬などを含む種々の化学物質、食品成分・食品添加物、医薬品・医薬部外品、など）及び医療機器等の安全性に関する研究や試験、並びに、科学的根拠に基づく毒性予測手法を含む総合的な安全性評価（リスクアセスメント）と、それら全般にわたる試験手法の開発・改良やリスク管理に関する諸処の業務に従事している。現在、安全センターは5部20室及び実験動物施設と日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM）で構成されている。5研究部のうち変異遺

伝部は令和6年4月1日付けでゲノム安全科学部に改称された。実験動物施設は外部認証をうけており（一般財団法人日本医薬情報センター 認定番号23-001 令和6年3月25日認定）、所内各部とも協働し、動物福祉の向上に配慮した動物実験の施行や、より高度で迅速な安全性評価法の開発を進めている。尚、衛研では毎年動物愛護週間に、動物慰霊祭を開催している。これまでの慰霊碑の破損に伴い、令和5年度9月に新しい慰霊碑を建立した。また、JaCVAMでは従来の標準的な動物試験に代わる試験法開発の更なる加速化を企図し、事務局機能が安全性予測評価部第二室からゲノム安全科学部第四室に配置換えされた（令和6年4月1日付）。この再編に伴い、ゲノム安全科学部は4室、安全性予測評価部は3室となった。JaCVAMでは平成17年に設置されて以来これまでに、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、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してきた。さらに、40を超える代替法の評価結果を行政に提案しており、令和5年度にも2つの試験法の提案を行った。令和6年5月末現在、センター長1、部長5、室長19（欠員1）、主任研究官12、研究員4、再任用職員1、客員研究員16、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38、短時間勤務職員等16、総勢127名が在籍している。異動として、令和5年7月1日付で村田康允安全性予測評価部任期付研究員、令和5年9月1日付で松下幸平病理部第三室長（同部主任研究官からの異動）、令和5年11月1日付けで柳田翔太薬理部任期付研究員がそれぞれ着任している。一方、令和5年7月31日付で高木篤也毒性部再任用職員、令和6年3月31日付で栗形麻樹子毒性部第二室長がそれぞれ辞職した。令和6年4月1日付で豊田武士病理部長（同部室長からの異動）、横田理毒性部第二室長（同部主任研究官からの異動）、大久保佑亮毒性部第四室長（同部主任研究官からの異動）、足利太可雄ゲノム安全科学部第四室長（安全性予測評価部第二室長からの異動）、大野彰子ゲノム安全科学部主任研究官（安全性予測評価部主任研究官からの異動）、畝山瑞穂病理部研究員（同部任期付研究員からの異動）、城島光司安全性予測評価部研究員がそれぞれ着任した。また3月31日付での役職定年に伴い、小川久美子病理部長は同部主任研究官、高橋雄毒性部第四室長は同部主任研究官にそれぞれ異動した。以上により、当センターの正職員数は前年度と同数にとどまり、さらなる増員の実現が期待される。なお、客員研究員の小泉修一山梨大学教授、今井俊夫前国立がんセンター研究所動物実験支援施設長、石田誠一崇城大学教授には、引き続き当センターの研究活動にご助力いただいている。研究交流等としては、1）OECD環境局環境健康安全課（EHS）のBob

Diderich課長の訪問を受け、リスクアセスメント手法の今後の展開、化学物質の特性予測のためのデータベース、リスク管理手法、などに関する情報交換を行った（令和5年5月22日）。2）中国National Institute of Food and Drug Control（NIFDC）のZou Jian副所長他2名の訪問に対して、安全センターとしても対応し、今後の共同研究への展開に向けて研究交流を行った（令和5年10月18・19日）。3）台湾National Health Research InstitutesのPinpin Lin博士の来訪を受け、JaCVAMの活動内容を含め動物実験代替法に関する研究交流を行った（令和5年11月21日）。4）韓国国立ソウル大学のKyung-Sun Kang教授の来訪を受け、諫田薬理部長とともに安全センターの活動内容を紹介した（令和5年11月24日）。5）国際食品香料工業協会（IOFI：International Organization of Flavor Industries）のボードメンバーと香料の規制に関する情報交換を行った（出席者はIOFI 11名、衛研・食品添加物安全性評価検討会関係者14名）（令和5年11月30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）に引き続き協力している。国際会議については、種々の国際機関での行政関連会議あるいは各種学術関連集会等に対して、安全センター各部門による積極的な参加がなされた。それらについては各部の報告に記載されるのでここでは省略する。なお、平林容子センター長は、OECD Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme（WNT, OECD（経済協力開発機構）の試験法ガイドライン（TG：Test Guideline）プログラム各国調整官作業グループ）-35（4月25～28日、パリ）、OECDに新設されたAdvisory Group on Emerging Science in Chemicals Assessment（ESCA）（6月29～30日、パリ）、OECD Stakeholder workshop on validation（12月14日、web）に参加し、化学物質の安全性確保のための国際的な活動に対し、日本からの提案を活動計画に盛り込むべく、また情報の収集並びに国際協調の推進に努めた。さらに、Microphysiological systems（MPS）World Summit 2023（6月26～27日、ベルリン）、International Cooperation on Alternative Test Methods（ICATM）（8月26日、ナイアガラ）及び12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences（WC12）（8月27～31日、ナイアガラ）、欧州食品安全機関（EFSA）がホストを務めた2022GCRSR（Global Coalition for Regulatory Science Research）及びGSR22（Global Summit on Regulatory Science）（9月26～28日、パルマ）、米国毒性学会並びに関連会議（令和6年3月10～14日、ソルトレイクシティ）にそれぞれ

出席し、動物福祉に配慮した化学物質の安全性評価やその国際調和の推進にかかる当センターの取組を発信すると共に、情報収集や意見交換に努めた。

業務成績

1. 食品添加物の安全性評価については、平成29年度より食品添加物安全性評価検討会の事務局を安全センターが担当しており、食品添加物部の協力のもと安全センター内でワーキンググループを構成して、評価に必要な情報の収集や評価書案の作成を行っている。本年度の検討会では指定添加物（香料）10品目、既存添加物4品目の審議を行った他、18類香料の安全性評価検討方針について調査研究を行い、報告書にとりまとめた。
2. 物品の消毒・殺菌を目的とする消毒薬の医薬部外品化に係る安全性評価に関する調査研究では、医薬部外品の定義「人体に対する作用が緩和なもの」とみなせるかの判断に資するため、医薬品として対物用の殺菌・消毒を目的とした承認がある7成分について、消毒・殺菌等を目的とした医薬品の有効成分の文献調査に基づく安全性評価を行い、報告書にとりまとめた。
3. 放射性医薬品評価推進事業では、治療用放射性医薬品に関する非臨床安全性ガイドライン案の策定について、素案に対する議論を開始した。
4. 薬事・食品衛生審議会の毒物劇物部会／動物用医薬品部会／化学物質安全対策部会（座長代理）／化学物質調査会（座長）、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会、化学物質管理に係る専門家検討会、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の専門委員（毒性、GLP、科学委員会）、内閣府食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部及び同第三部（座長）、等の審議に協力した。更に、食品添加物安全性評価検討会（座長）、JaCVAM運営委員会（委員長）に携わり、WNTでは、ヒト健康に関する日本の調整官及びBureau会議構成員（副議長）として、その運営に協力した。
5. 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、IARC（国際がん研究機関）、IPCS（国際化学物質安全性計画）、ICH（医薬品規制調和国際会議）、ICCR（化粧品規制協力国際会議）、代替試験法に関わるICATM/ECVAM/ICCVAM、等）での各々の行政関連国際活動に対応し、リスクアセスメントや評価指針の作成などに係る業務が行われている。また、当センターは平成28年4月からWHO Chemical Risk Assessment Networkの

拠点メンバーとして登録されており、各国の加盟団体との化学物質のリスク評価に関する情報交換などが行われている。

研究業績

平林センター長は研究代表者として以下の2課題、研究分担者として7課題の研究業務を推進している。

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、所内外の産・官・学の連携により実施した。「バイオ／核酸医薬品の安全性に関する研究」では、オリゴヌクレオチド製剤（核酸医薬品）の非臨床安全性評価のICHにおける新規トピックス採択を受けて、想定される課題に対する調査研究を進めた。この他、「がん原性試験に関する研究」（協力者：西川秋佳／小川久美子）「天然物医薬品の品質確保に資する薬局方の規格及び試験法の国際調和に関する研究」（協力者：伊藤美千穂）「遺伝毒性不純物に関する研究」（協力者：本間正充／杉山圭一／出水庸介）「医薬品の品質確保のための分析法の開発及びバリデーションに関する研究」（協力者：檜山行雄／柴田寛子）「生物学的同等性試験に関する研究」（協力者：吉田寛幸）「金属および溶媒等の不純物に関する研究」（協力者：広瀬明彦）「薬物濃度分析法に関する研究」（協力者：石井明子）「薬物動態等に関する研究」（協力者：斎藤嘉朗）「バイオ医薬品のウィルス安全性評価に関する研究」（協力者：佐藤陽治）「製剤の安定性に関する研究」（協力者：小出達夫）「非臨床電子データ（SEND）の活用に関する研究」（分担：PMDA 笛木修）「発生毒性試験に関する研究」（分担：PMDA 三ヶ島史人）「非臨床における心室再分極遅延（QT間隔延長）評価に関する研究」（分担：PMDA 角田聡）「遺伝子治療製品の非臨床生体内分布に関する研究」（分担：PMDA 直田みさき）「医薬品情報の国際規格化に関する研究」（分担：医療データ活用基盤機構 岡田美保子）を行っている。〔日本医療研究開発推進事業費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）〕
2. OECDプロジェクトでの成果物を厚生労働行政に反映させるための研究では化学物質やその混合物の安全性を評価するための国際的な合意を推進するOECDのWNTにおいて、日本で開発された種々のTGやガイダンス文書（GD：Guidance Document）、毒性発現経路（AOP：Adverse Outcome Pathway）などの世界各国が必要とする成果物を公定化させるとともに、他国が提案するOECD大型プロジェクトに関与し、その

成果物に日本の主張を反映させ、これらから得られた成果を化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）や毒物及び劇物取締法（毒劇法）などの我が国の厚生労働行政に反映させることを目的としている。今期TGに関しては、日本主導で取り組んできた既存のTGである皮膚感作性試験代替法DPRA重量法を含むTG442C及び皮膚感作性試験代替法IL-8 Luc assayを含むTG442Eの改定をなすことができた。さらに、*in vitro*免疫毒性試験IL-2 Luc assayがTG444Aとして公表された。[厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）]

3. 研究分担者として以下7課題の研究業務を遂行した。「生体模倣システム（MPS）の新規ヒト型*in vitro*医薬品評価法としての規格化、国際標準化に向けた基盤整備に資する研究（代表：石田誠一）」「医薬品安全性評価の迅速化・高精度化に資する非臨床試験毒性用語の標準化とデータベース構築（代表：高橋祐次）」「iPS細胞を用いたシグナル伝達かく乱作用のダイナミクスに基づくヒト発生毒性試験法による新規モダリティ医薬品の安全性評価（代表：大久保佑亮）」[以上、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）]、「非ヒト霊長類の動物実験代替法等の薬事上の取り扱いに関する研究（代表：小川久美子）」[厚生労働行政推進調査事業費補助金（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）]、「日本におけるカニクイサル等（非ヒト霊長類）の需要と供給の現状把握と不足見込み数の推計並びに今後の検討・提言に向けた研究（代表：三好一郎）」[厚生労働行政推進調査事業費補助金]、「エクソソームRNAを毒性指標とした次世代型催奇形性評価法も開発に資する研究（代表：小野竜一）」[厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）]「化学物質のシグナルかく乱作用を基にした新規*in vitro*催奇形性評価原理の解明（代表：大久保佑亮）」[学術振興会基盤B]。

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評価に関連する試験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い、また、ガイドライン作成を含む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、迅速、高精度、省動物に合った毒性予測評価システムの開発を進めている。併せて、各臓器から血液中に分泌される細胞外小胞（エクソソーム）に着目した迅速な新規毒性試験法、ナノマテリアルなど新規化学物質に対する毒性試験法の開発、新開発食品の食品衛生上の取扱いについての調査研究や、非臨床安全性評価の高度化に向けた小実験動物用MRI（磁気共鳴画像装置）を用いる非観血かつ経時的な安全性評価法の開発研究を進め、更に、ヒトiPS細胞を用いたシグナルかく乱作用に基づく新規ヒト発生毒性試験法の開発にも取り組んだ。また、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5年9月1日付で野崎弘枝氏を短時間非常勤職員として採用した。令和5年6月30日付で非常勤短時間職員の内山美樹氏が退職し、令和5年7月31日付で高木篤也主任研究官（再任用）が退職した。また、令和6年3月31日付けで栗形麻樹子第二室長、非常勤職員の清水あけみ氏が退職した。昨年度に引き続き、客員研究員として落谷孝広氏（東京医科大学教授）、菅野純氏（国立医薬品食品衛生研究所名誉所員）、種村健太郎氏（東北大学大学院農学系研究科教授）、協力研究員として成瀬美衣氏（国立がん研究センター研究所研究員）を受け入れている。学術活動における功績として、横田理主任研究官は、2023年度日本薬学会関東支部（基礎薬学部門）にて奨励賞を、加えて第63回日本先天異常学会学術集会にて優秀演題賞を受賞した。業務関連での海外出張では、栗形麻樹子第二室長はOECD *in vitro* バッテリー発達神経毒性エキスパート会議出席および第18回国際神経学会（2023年5月18日～26日、ダラム・米国）、欧州毒性学会（EUROTOX2023, 2023年9月10日～13日、リュブリャナ・スロベニア）、北米神経科学学会（Neuroscience2023, 2023年11月11日～15日、ワシントンD.C.・米国）の出席、発表を行った。西村拓也第三室長は第63回米国毒性学会（SOT2024, 2024年3月10日～3月14日、ソルトレイクシティ・米国）の出席、発表を行った。小野竜一第五室長は第10回アジア毒性学会国際会議（ASIATOX-X, 2023年7月16日～7月22日、台北市・台湾）の出席、発表、第63回米国毒性協会（SOT2024, 2024年3月12日～3月16日、ソルトレイクシティ・米国）の出席、発表を行った。高橋祐次動物管理室長は、第10回アジア毒性学会国際会議（ASIATOX-X, 2023年7月16日～7月21日、台北市・台湾）、第63回米国毒性学会（SOT2024, 2024年3月10日～3月14日、ソルトレイクシティ・米国）の出席、発

表を行った。大久保佑亮主任研究官は、第12回国際動物実験代替法会議（WC12, 2023年8月27日～8月31日、ナイアガラフォールズ市・カナダ）の出席、発表、レギュラトリーサイエンス国際会議（GSRS13, 2023年9月27日～9月28日、パルマ市・イタリア）の出席、発表、及び米国毒性学会（SOT2024, 2024年3月10日～3月14日、ソルトレイクシティ・米国）の出席、発表を行った。横田理主任研究官は、第48回国際アンドロロジー学会（48thASA, 2023年4月19日～4月23日、ボストン・米国）の出席、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、健康被害の未然防止の観点から「タール色素」の安全性確保を図ることを目的として、今年度は、「赤色504号（ボンソーS X）」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検討中である。（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、1品目（ステビア末）の90日間反復投与毒性試験を開始した。（食品安全部基準審査課）

3. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

毒物劇物の指定方法に関して、毒劇判定基準等の見直しの検討に向け、最新のOECDガイドライン等との整合性を考慮して、「毒物劇物の判定基準」の改定案を作成した。その際、過去の事例調査から抽出された問題点や課題を加味した。

4. 合成樹脂製器具・容器包装の溶出化学物質に関する毒性試験

食品用合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る当該被験物質の安全性評価に資する資料を作成するため、3品目（N,N'-エチレン-ビス（12-ヒドロキシステアリン酸アミド）、エチレングリコール・3-ヒドロキシプロピルメチルシロキサンを主な構成成分とする重合体（CAS：117272-76-1）、ラウリン酸アミド）のラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を継続実施あるいは開始した。

5. 新型コロナウイルス感染症に係る治療薬の安全性評価等の高度化

非臨床安全性評価の高度化に向け、小実験動物用MRI（磁気共鳴画像装置）を用いる非観血かつ経時的な安全

性評価法の開発に取り組んだ。また、げっ歯類における脳の固定標本を対象とした画像解析手法も確立した。

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

内分泌かく乱作用を検討することを目的に、平成13年度から、厚生労働省「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会」の試験スキーム（拡張版）に則り、*in vitro*及び*in silico*スクリーニング情報等をもとに選定した物質について、*in vivo*短期スクリーニング試験として子宮肥大試験及びハーシュバーガー試験を継続的に実施している。令和5年度は1品目（4,4'-ジアミノオクタフルオロビフェニル）について子宮肥大試験を実施した。

2) 化学物質の安全性評価

化審法に基づき産業用途などに用いられている化学物質のうち、これまで我が国で製造、輸入が行われたことがない新規化学物質、または生産量が多いにもかかわらずこれまでに十分な安全性評価が行われていない既存化学物質について、ラットにおける28日間試験、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験及び簡易生殖試験の結果における毒性の有無と無影響量をもとに、優先評価化学物質に相当するかの如何について評価するための調査を行った。また、新規化学物質の審査資料とする試験成績及び有害性の調査のための試験成績の信頼性を確認するため、試験実施施設の化審法GLP査察、労働安全衛生法（安衛法）GLP査察を行った。

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、安全性の評価が実施されており、本年度は指定添加物10品目及び既存添加物4品目について安全性評価に係る資料整備を行った。また、18類香料の安全性評価方針について調査研究を行った。

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、今後、さらなる高次試験（確定試験）を実施する際に利用可能な「化学物質優先リスト」に資する資料の作成を進めている。令和5年度は、令和4年度に実施した子宮肥大試験（経口、皮下）を実施した1物質2試験のデータに加えて、当該物質の*in vitro*スクリーニング試験データや用途情報を収集し、総計143物質のリストを作成できた。また内分泌かく乱物質の規制に関する国内外の動向調査

を行い、本事業のリストと他事業で着目されている物質のリストとの比較検討を行った。さらに、EUの規制動向として、内分泌かく乱作用に関する新区分を導入するCLP規則改正の完了及び関連する国連GHSの動向、REACH規則改正の動向、内分泌かく乱物質の評価における判定理由の事例検討について報告した。

5) 魚介類由来の細胞を主対象とした、細胞培養食品の食品衛生上のハザードやリスクに係る調査研究

魚介類由来の細胞を主対象とした細胞培養食品の食品衛生法上の取扱いを検討するため、国内外の開発動向や衛生規制の動向について情報を収集し比較検討を行い、また、新開発食品に関する規制についての課題の抽出を行い、その方策だてにつき考察、報告した。

6) フードテックを応用した細胞培養食品の先駆的な調査検討による食品衛生上のハザードやリスクに係る研究

令和4年度より、フードテックを応用した新規食品の中でも特に「細胞培養食品」(いわゆる培養肉)に着目し、このリスクプロファイルの作成ならびに想定される今後の動向と方策につき考察することを目的とした調査研究を開始した。その際の抽出した課題の妥当性について、モデルとなる細胞培養実験系を用いて検証、この結果を調査の方に還元し、その確度について補強していく。今年度は、「細胞培養食品」に関して想定され得る潜在的なハザード因子を抽出した。(厚生労働科学研究費補助金)

研究業務

1. 毒性試験法の開発に関する実験的研究

1) 化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクスに関する研究

日本におけるポストゲノム毒性学のセンター的役割を担うべく、基礎的研究から応用研究開発まで幅広い活動を行っている。毒性分子メカニズムに依拠した毒性予測評価システムの構築を目標に実施した18年間の先行トキシコゲノミクス研究に引き続き、令和3年度から、その迅速化、高度化、特に反復毒性の予測精度の向上を進めることを目的とした「トキシコゲノミクスとシステムバイオロジーとの融合による新型化学物質有害性評価系の実装研究」(厚生労働行政推進調査事業費補助金)を進めている。令和5年度はプロモベンゼンの4日間の新型反復曝露、及び、2-ビニルピリジンの4日間の新型反復曝露の2実験を行い、反復曝露毒性の分子毒性機序の解明と、その応用による毒性予測評価システムの拡充を進めている。また、化学物質の反復曝露による基線反応成立へのエピジェネティクス変動を捉え、その分子機序の解明を行う際の

解析精度向上を目的として、具体的には、クロマチン免疫沈降(ChIP)アッセイと次世代シーケンサを組み合わせた、クロマチン免疫沈降シーケンス(ChIP-Seq)法を利用して、サリドマイド影響の可逆性検討のため、サリドマイド14日間反復曝露、15日目から14日間無処置、29日目サリドマイド4用量単回曝露の実験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。さらには全ゲノムDNAメチル化解析を実施する際の解析用基盤データとして、無処置の肝、肺、腎、海馬のDNAメチル化の基礎情報を得た。

2) ナノマテリアルの安全性評価手法に関する開発研究

(1)「ナノマテリアル曝露による慢性影響の効率的評価手法開発に関する研究」では、独自開発したTaquann直噴全身吸入装置(Ver.3.0)を用いて、F344ラット及びリンパ管を遺伝的に標識したマウスに多層カーボンナノチューブの一つであるNT-7を検体とし、対照群、低濃度群(目標濃度3 mg/m³)、高濃度群(目標濃度6 mg/m³)の3群構成でマウスに13週間連続で6時間/日の全身曝露を行い経過観察中である。また、ナノマテリアルの検体調製法であるTaquann法の効率化のため、濾過及び凍結工程を簡便に実施できる自動化装置を開発した。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

(2)「ナノマテリアルを含む化学物質の短期吸入曝露等による免疫毒性評価手法開発のため研究」ではナノシリカ(NM-202)を検体として、目標濃度10及び30 mg/m³、マウスに6 hr/day、間歇3日間の全身吸入曝露を行い感染性免疫の影響を調べる実験に供した。また、気道感作物質の評価方法の開発のため、モルモットに適した鼻部吸入曝露用の固定装置の設計、陽性対象物質となるTDI及びTMAのエアロゾルの発生方法について検討を行った。(厚生労働科学研究費補助金)

3) 発達神経毒性の迅速化・高精度・省動物に資する新規評価手法開発のための研究

令和5年度より「発達神経毒性の迅速化・高精度・省動物に資する新規評価手法開発のための研究」(厚生労働科学研究費補助金)を開始した。発達神経毒性(DNT)を胎生期と生後発達期とに分け、2つの独自技術(ヒトiPS細胞を用いた*in vitro*発生毒性試験法及び、シックハウス症候群の動物試験モデル)により、複雑なDNTに係る試験法の開発や実体の解明といった課題の解決を試み、より迅速、低コストで省動物に資する新規*in vitro* DNT評価手法の開発を行う。今年度は、各試験法の最適化やDNT陽性物質リストの作成をはじめ、ほぼ予定通りに進捗した。

4) 毒性試験における一般状態観察の高度化研究

「バイタルサインの統合的評価による急性毒性試験の判定基準策定と代替法に資する研究－診断学とAIによる致死性予測と人道的エンドポイントの設定－」ではヒトの安全性確保に主眼を置いた急性毒性試験の近代化を目的として、これに資する独自開発のバイタルサインセンサーと評価方法の開発を進めた。得られたEEGとECGについて異常値を検出する手法を確立した。肝障害による遅延性の急性毒性発現には折りたたみ不全タンパク質反応の障害が誘発されていることが見いだされた。（厚生労働科学研究費補助金）

5) エクソソームRNAを毒性指標とした次世代型催奇形性評価法の開発に資する研究

妊娠動物に催奇形性物質を投与し、催奇形性のバイオマーカー候補となる羊水由来のエクソソームRNAの単離に成功した。（厚生労働科学研究費補助金）

6) 化学物質等の時間毒性に関する研究－気管支喘息に着目して－

化学物質を曝露した時刻差により、急性毒性の指標である半数致死量（LD₅₀）の結果が変わることを我々はこれまでに学術論文等で多数報告してきた。今年度は、確立した喘息モデルを用い、夜間喘息誘発群が昼間の群と比較して、喘息の増悪化を引き起こすこと、またその分子毒性メカニズムとして温度感受性TRPチャネルの関与を見出した。（科学研究費補助金（日本学術振興会）挑戦的研究（萌芽））

7) DXによる*in vivo*毒性評価技術の発展的継承と一般化

本研究では独自開発したウェアラブルバイタルサイン測定デバイスをラットに実装し、動物を用いた毒性評価技術を定量化する。本年度は、市販の測定機器を用いて、ウェアラブルデバイスを校正した。

8) 安全性評価の高度化と迅速化に資する新規代替試験法の開発と国際標準化に関する研究

高精度・迅速かつ動物福祉に配慮した新規代替試験法の開発を目的に、エクソソームRNAをデジタルPCRで計測する系の開発を行った。

2. 恒常性維持機構に関わる内分泌系・免疫系・神経系に関する研究

1) シグナル毒性として考察可能な有害作用の検出系の確立に関する研究

（1）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、リアルタイム計測によるFGF刺激に対する血清応答因子レポーターに対する化学物質のシグナルかく乱作用を基に発生毒性を評価し

た。

（2）モデル化学物質を幼若期マウスに投与することにより、成熟後に生じる中枢神経系への影響の雌雄差を明らかにする。本年度は、雌雄マウスの行動試験データの例数を増やすとともに、幼若期マウスへの化学物質投与による予備検討を実施した。（科学研究費補助金（日本学術振興会）若手研究）

（3）エクソソームとして機能するPEG10によるがん転移機構の解明を行うことを目的としている。本年度はヒト培養細胞においてPEG10遺伝子を欠損させた細胞株の評価を行った。

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。また横浜市立大学・内山秀穂教授と共同で、アフリカツメガエル*Xenopus*における脊椎骨形成機構の研究を行っている。今年度は広島大学両生類研究センターとの共同研究で入手したアマミアカガエルと我々のアフリカツメガエルの脊椎骨形成過程を比較した。その結果、前者では脊索の周囲に椎体と椎間板が形成されるのに対して、後者では脊索の背側にのみ椎体が形成されることが初めて視覚化された。

（2）マウス体軸の領域決定因子に関する基礎的研究として、CRISPR/Cas9による発生工学的手法を用いて過剰肋骨の発現機序を解析するモデル動物の開発に取り組んだ。肋骨を多数有するヘビ（過剰肋骨モデル）は、肋骨形成を制御するMyogenic factor 5 (Myf5) のH1エンハンサーHox結合領域の塩基配列がげっ歯類と比較して一塩基異なる。そこで、マウス受精卵のゲノム編集によりHox結合領域にヘビ型の一塩基置換を導入した遺伝子改変動物を作製した。得られた遺伝子改変動物のシーケンス解析の結果から、目的の変異型、タンデムノックイン型や欠失型に分類し系統維持するとともに、表現型の解析を開始した。

2) 催奇形性物質に係る雄性生殖を介した新規発生毒性評価法の開発

本研究では種差や薬物動態を考慮しつつサリドマイドを含むこれ以外の物質への一般化を含めた評価法の確立に向けて、ヒトへの外挿可能性を踏まえたプロトコルを作成することを目的とする。今年度は昨年度に引き続き、令和3年度に実施した妊娠ウサギを用いたサリドマイド膈内投与試験の妥当性を確認するため

に催奇形性量のサリドマイドを妊娠ウサギへ経口投与し、血漿中及び子宮内容物の薬物動態を確認した。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

3) 核酸ワクチンやゲノム編集遺伝子治療に係る安全性の評価と安全な運用に資する研究

マウス受精卵における逆転写酵素活性の検出をデジタルPCRを利用して試行した。

4) 医薬品開発の迅速化・高度化に資する「次世代型」雄性生殖毒性評価法の開発

本研究では、生殖発生毒性試験において、雄性生殖側の視点から次世代に及ぼす発生・発達毒性を予測可能な評価技術基盤の開発に資する基礎的検討を目的としている。今年度は、これまで生体外からの撮像が困難とされたマウス精巣の非侵襲的イメージングに成功し、1匹の動物から長期的な観察を可能とし動物数削減と精度の高い実験系を立ち上げた。(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業)

5) 食品の安全性評価の迅速化・高度化に資する造精機能障害の新規ハザード評価体系の基盤構築

食品による生殖機能への影響評価は、その評価特性からヒトへの外挿が困難である。本研究では、精子形成の周期性に着目した精巣毒性評価とそれに基づく精子毒性評価の基盤を構築するものである。今年度は、当該評価手法をより実践的に、雄性不妊が報告されているゴシボールに着目し、単回経口投与毒性試験を実施した。開発したハザード評価法の有用性について示唆した。(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)

6) 次世代に引き継がれるストレス由来雄性生殖障害の分子基盤解析－エピゲノムの観点から

新生児コルチコステロン投与により、セルトリ細胞数の増殖に影響することを解明した。(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤研究C)

7) 発達早期のストレスが乏精子症を生じる分子基盤解析

母子分離ストレスによる子どものうつ病などの精神神経疾患との関連が報告されているが、児の生殖細胞に対する影響は未解明である。母子分離ストレスモデルは様々な方法で報告されており、統一的なエビデンスが得られていない。そこで、初年度は母子分離ストレスモデルの再構築を行った。(科学研究費補助金(日本学術振興会)基盤研究B)

4. 医薬品規制に係る国際調和の推進を踏まえた医薬品等の安全性に関する研究

1) バイオ／核酸医薬品の安全性に関する研究

バイオ医薬品については、S6(R1)ガイドライン

に対するアンケート調査結果をうけた課題に対する意見の集約に関する活動、核酸医薬については、ICHにおける新規トピックス提案をEMAと共同で行い、国内指針のICHガイドライン化に向けた活動を行った。

2) 医薬品安全性評価の迅速化・高精度化に資する非臨床試験毒性用語の標準化とデータベース構築

国立衛生試験所安全性生物試験研究センターが中心となって1994年に発刊した「毒性試験用語集」を基盤として、現状に即した毒性試験用語の標準化を目的として、毒性試験用語集の電子化、データベースの構築及びパブリックコメントに向けた準備を進めた。

5. OECDプロジェクトでの成果物を厚生行政に反映させるための研究

1) 発達神経毒性に起因する行動解析に関する情報収集

発達神経毒性に関連する学術論文の内容について、文献情報を追加するとともに、被験物質の種類や評価内容、毒性試験ガイドラインへの準拠等を整理し、リスト化を行った。(厚生労働行政推進調査事業費補助金)

薬 理 部

部 長 諫 田 泰 成

概 要

薬理部では、医薬品や化学物質がもたらす有害作用から国民の健康を守るために、医薬品の薬効薬理や安全性薬理、化学物質の体内動態、毒性発現メカニズムなどに関する研究業務を行っている。特に、ヒトiPS細胞技術などイノベーションをもとにして、ヒトに対する予測性を高めた新たな薬理試験法の開発と国際標準化を目指している。

人事面では、川岸裕幸博士を第三室長として採用した。諫田泰成部長は人事院国家公務員採用I種試験(薬学)試験専門委員、日本薬理学会理事、日本動物実験代替法学会副理事長、European Society of Toxicology *In Vitro* (ESTIV) 理事、Safety Pharmacology Society (SPS) 理事、日本薬学会代議員、日本神経化学会評議員、日本再生医療学会代議員、JaCVAM運営委員、JaCVAM発達神経毒性試験資料編纂委員、Scientific Reports編集委員、Cardiovascular Toxicology編集委員、The Journal of Toxicological Sciences編集委員、Fundamental Toxicological Sciences編集委員、BPB Reports編集委員を拝命した。佐藤薫第一室長は薬事・食品衛生審議会において、化粧品・医薬部外品部会委

員、医薬品等安全対策部会委員、安全対策調査会委員（医薬品等安全対策部会）、毒物劇物調査会委員、医薬品医療機器総合機構（PMDA）において、JAN専門協議会委員、新薬3部専門委員を、日本医療研究開発機構（AMED）において再生医療実用化研究事業評価委員、再生医療実現拠点ネットワークプログラム評価委員、JaCVAM発達神経毒性試験資料編纂委員、日本神経化学会評議員、日本薬理学会代議員、公益財団法人東京大学薬学振興会委員を拝命した。山崎大樹第二室長はISO/TC48国内専門委員、令和5年度国際ルール形成・市場創造型標準化推進事業費（戦略的国際標準化加速事業：産業基盤分野に係る国際標準開発活動）テーマ名：MPSデバイスを含むバイオメディカル技術に関する国際標準化評価委員会委員を拝命した。川岸裕幸第三室長は日本基礎老化学会広報・ホームページ委員、第46回日本基礎老化学会大会プログラム委員を拝命した。安彦行人第四室長は内閣府食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員、化学物質安全性評価委員会委員を拝命した。

国際協力については、諫田部長はHESI・Cardiac Safety運営委員、HESI・Emerging Issue評価委員、OECD *in vitro* developmental neurotoxicity (DNT) 専門委員、佐藤第一室長はOECD AOP外部評価委員、OECD *in vitro* DNT専門委員に任命された。

諫田部長は、第96回日本薬理学会シンポジウム、日本薬学会第144年会シンポジウム、第50回日本毒性学会学術年会シンポジウム、日本動物実験代替法学会第36回大会シンポジウム、日本癌学会・日本腫瘍循環器学会合同シンポジウム、日本毒性学会付加体科学部会第1回キックオフシンポジウム、第57回日本動物実験技術者協会総会、The 12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences 2023 (WC12) などで講演した。また諫田部長は徳島文理大学で講義を行った。佐藤第一室長は、第13回 CSJ Chemistry Festa、第17回トランスポーター研究会年会、日本薬学会第144年会シンポジウム、MPS World Summitで講演した。山崎第二室長はMPS実用化推進協議会キックオフシンポジウム、Global Summit on Regulatory Science 2023、第96回日本薬理学会年会、第23回日本再生医療学会総会、日本薬学会第144年会および第53回Tonomachi cafeにおいて講演した。また、山崎第二室長は名古屋市立大学医学部、北里大学薬学部にて講義を行った。川岸第三室長は第46回日本基礎老化学会大会、第97回日本薬理学会年会、第33回日本循環薬理学会、第15回日本安全性薬理研究会学術年会、日本薬学会第144年会および衛研例会にて講演した。また、川岸第三室長は信州大学大学院総合医理工学研究科にて講義を行った。安彦行人第四室

長は12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciencesにて講演した。また、最上由香里主任研究官は、MPSプロジェクト事務局を担当した。

研究業績

1. 有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究

- 1) AMED補助研究費（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）「高親和性ACE2による変異株を網羅したCOVID-19治療薬開発」において、ヒトiPS細胞から作製された様々な分化細胞を用いて新型コロナウイルス治療薬の候補化合物の安全性を検証し、心毒性などに問題がないことを明らかにした。
- 2) AMED補助研究費（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）「革新的アジュバント・ワクチンキャリアの開発と技術支援ならびにデータベースの構築」において、アジュバントの安全性・毒性を検証し、データベースの構築に取り組んだ。また、オルガノイドなどによる安全性評価法の高度化に従事した。
- 3) AMED補助研究費（再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業）「ヒト型BBBネットワークMPSの事業化（社会実装支援）」において、血液脳関門チューブネットワークデバイスのスペックに関するデータを収集し、Standard operating procedures (SOP) 化を進めた。
- 4) 文部科学省科学研究費補助金（基盤研究B）「成熟したiPS由来心筋細胞の樹立と創薬・医療への応用」において、ヒトiPS細胞由来心筋細胞により新型コロナウイルスの病態メカニズムを調べて、不整脈など収縮障害のモデルになることを明らかにした。
- 5) AMED補助研究費（創薬基盤推進研究事業）「IVIVEとヒト細胞資源の活用による安全性評価技術のヒト予測性向上」にて、共通化合物を用いて*in vivo*及び*in vitro*データで橋渡し可能なパラメーターの抽出を行った（心臓）。痙攣誘発薬を適用した動物全脳をMRIで撮像しシグナルの上昇を観察した。（中枢神経系）。
- 6) AMED補助研究費（再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業）「オンチップ灌流型MPSを基礎とした肝と他臓器が関与する薬物動態・毒性の予測系開発」にて、共通培地を用いて、polydimethylsiloxane (PDMS) 製ビラーへの薬剤収着の検討及び被験物質による三次元心筋組織の応答性確認を行った。

2. 医薬品等の中枢機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

- 1) HESI NeuTox MEAサブチームの国際バリデーション試験に参加して、多施設間によるラット神経細胞、ヒトiPS細胞由来神経細胞の多点電極アレイ (MEA) データを再解析し、論文に向けて議論を行った。
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業) 「化学物質誘導性の甲状腺機能低下症における次世代影響評価に関する総合研究」において、甲状腺ホルモン受容体をノックアウトしたヒトiPS細胞の系を確立し、引き続き、農薬などの陽性対照物質のデータを取得した。
- 3) 厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業) 「危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究」において、MEAシステムにより引き続き危険ドラッグの評価を進め、作用点別に評価指標を検証した。
- 4) 「ミクログリアによる血液脳関門バリア機能の成熟及び変動要因の解明」 (試一般) において、*in vitro* 実験で発見したメカニズムが*in vivo* においても働いていることを示すデータを取得した。
- 5) 「グルタミン酸トランスポーターの新規調節機構および調節因子の解明」 (試一般) において、poly unsaturated fatty acid (PUFA) によるグルタミン酸トランスポーターの機能促進に関して論文発表、総説発表を行った。
- 6) 厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業) 「AI支援型MPSを用いたヒトiPS 由来神経細胞による神経毒性試験法の開発」において、MEAシステムによるプロトコルの最適化を進めた。ヒトiPS細胞由来脳オルガノイドについて、高密度電極MEAによる神経活動計測プロトコルを整備した。MPS構築へ向けて神経細胞とBBBの共培養法を開発し、BBBバリア機能を維持可能な培地の開発を進めた。

3. ヒトiPS細胞由来分化細胞を用いた薬理学的研究

- 1) 文部科学省科学研究費補助金 (挑戦的萌芽) 「血液脳関門を標的とした新興感染症の病態解明と創薬への応用」に関する研究において、ヒトiPS細胞由来BBBを用いて新型コロナウイルスの病態メカニズムを検討し、感染によりバリア機能が低下することを示した。
- 2) オルガノイドを用いた薬理評価に向けて、ヒトiPS細胞から作製した肺、小腸などのオルガノイドを用いて、新型コロナウイルス治療薬などの医薬品の有効性、安全性を評価できることを明らかにした。
- 3) 「医薬品のヒトにおける痙攣等有害事象誘発リスク

を予測するヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた*in vitro* 安全性薬理評価法開発に関する研究」 (試一般) において、ヒトiPS細胞由来神経細胞標本では細胞外グルタミン酸濃度調節にアストロサイト型グルタミン酸トランスポーターが重要であることを論文発表した。

- 4) 小児用医薬品の心臓有害事象リスク評価において、小児がんに対して使用される医薬品で報告されている心臓有害事象に関する情報収集を行った。

4. 安全性試験法の公定化に関する研究

- 1) AMED補助研究費 (医薬品等規制調和・評価研究事業) 「ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた抗がん剤の心毒性評価法の開発と国際標準化」において、抗がん剤の心毒性評価方法に関して米国FDAと共同研究を行い、成熟心筋細胞による収縮評価法を検証し、配向性獲得により医薬品の収縮評価が向上することを明らかにした。Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) として確立した抗がん剤の慢性曝露による収縮評価系を用いて、収縮障害、細胞障害などの国際検証試験のデータを取得し、引き続き、FDAらと多施設間のデータ解析を進めた。また、ヒトiPS細胞由来心筋細胞の波形に関して機械学習などの検討を行い、多施設間で比較検証を行い、適切な評価指標を見出した。さらに日本安全性薬理研究会と評価すべき抗がん剤の選定を行い、リスト化した。
- 2) 医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究として、ヒトiPS細胞由来心筋細胞のインシリコモデルに関して引き続き、心室と心房のモデルを議論した。
- 3) OECDのDNT *in vitro* testing batteryの会議に参加し、DNTガイダンス案に関して議論を行い、日本から急性と慢性曝露のプロトコルの違いをコメントした。また、OECD内分泌かく乱化学物質試験に関するテレビ会議への参加及びテストガイドライン改訂版へのコメントを行った。
- 4) AMED補助研究費 (再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発補助事業) 「MPSの標準化・基準作成による産業界への導入と規制当局受け入れとの橋渡し研究」にて、MS-PlateやFluid3D-X等の複数のMPSデバイス及び細胞を扱いながら、それぞれの考慮すべき事項を洗い出し、課題1ヘフィードバックを行った。
- 5) AMED補助研究費 (医薬品等規制調和・評価研究事業) 「生体模倣システム (MPS) の新規ヒト型 *in vitro* 医薬品評価法としての規格化、国際標準化に向けた基盤整備に資する研究」において、MPSの規制受容に向けて、使用目的 (CoU) を「初回通過効果」

に定めた、「初回通過効果」を評価可能なデバイスについて調査を行い、国産デバイスについて試用を開始した。また、搭載する細胞についてもヒト小腸およびヒト肝臓細胞の取り扱いを開始した。

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) 文部科学省科研費基盤研究 (B) において、インクジェット技術を用いてヒトiPS細胞の細胞懸濁液を微小液滴化することにより瞬間凍結して保存する方法を検討し、ヒトiPS細胞のフィージビリティを検討した。
- 2) AMED補助研究費 (創薬基盤推進研究事業)「薬用天然物微生物生産系の利活用による革新的次世代型天然物創薬研究」において、既存のミクログリア活性化阻害剤よりも有効性の高い天然物、超天然物誘導体等を複数発見した。構造特徴を明らかにした。
- 3) 文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究C)「新生児低血糖症における心臓の未知の生理的役割とその分子機構の解明」において、新生児マウス単離心室筋細胞のアドレナリン受容体を薬理学的に活性化すると、急速な糖代謝亢進が誘導される事を発見した。

6. その他 共同研究など

国内外の研究者と多数の共同研究を行っており、以下に列挙する。

米国FDA, CiPA, HESI Cardiac Safetyチーム、日本安全性薬理研究会、ヒトiPS細胞応用安全性評価コンソーシアム (CSAHi)、清水達也 東京女子医科大学先端生命医科学研究所所長、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、黒川洵子 静岡県立大学教授、芦原貴司 滋賀医科大学教授、鈴木洋史 東京大学教授、上園保仁 東京慈恵会医科大学教授、細田洋司 信州大学准教授、庄司正昭 国立がん研究センター中央病院医長、杉山篤 東邦大学教授、内藤篤彦 東邦大学教授、西田基宏 九州大学教授、HESI NeuTox MEAサブチーム、渋谷淳 東京農工大学農学研究科教授、吉成浩一 静岡県立大学教授、古武弥一郎 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授、中西剛 岐阜薬科大学教授、吉田祥子 豊橋技術科学大学教授、福田淳二 横浜国立大学教授、加藤竜司 名古屋大学准教授、國澤純 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチン・アジュバント研究センター センター長、星野温 京都府立医科大学講師、藤田克昌 大阪大学教授、藤田聡史 産業技術総合研究所グループ長、秋山佳丈 信州大学准教授、岡本徹 大阪大学微生物病研究所教授、影近弘之 東京医科歯科大学教授、棚谷綾 お茶の水女子大学教授、花尻 (木倉) 瑠理 室長、鈴木郁郎 東北工業大学教

授、宮本憲優 エーザイ株式会社主幹研究員、池谷裕二 東京大学大学院薬学系研究科教授、伊藤弓弦 筑波大学生命環境系教授、松崎典弥 大阪大学大学院工学系研究科教授、川端健二 医薬基盤・健康・栄養研究所プロジェクトリーダー、阿部郁郎 東京大学大学院薬学系研究科教授、大和田智彦 東京大学大学院薬学系研究科教授、水野忠快 東京大学大学院薬学系研究科助教、降幡知巳 東京薬科大学教授、加藤総夫 東京慈恵会医科大学・痛み脳科学センターセンター長、小泉修一 山梨大学医学部大学院総合研究部医学域教授、伊藤晃成 千葉大学教授、梅澤明弘 成育医療研究センター研究所再生医療センターセンター長、松永民秀 名古屋市立大学教授、高山和雄 京都大学iPS細胞研究所講師、楠原洋之 東京大学教授、石田誠一 崇城大学教授、松下琢 崇城大学副学長、荻原琢男 高崎健康福祉大学教授、水口裕之 大阪大学教授、前田和哉 北里大学教授、足利太加雄 室長、本間正充 所長、杉山圭一 部長、鈴木孝昌 主任研究官、高橋祐次室長、斎藤洋克 研究員、平林容子 安全性生物試験センター長、伊藤哲史 金沢医科大学准教授、ジェームズ E. ゴールドマン コロンビア大学神経病理学教授、ロバート ヴァンデンバーグ シドニー大学教授、小川久美子 病理部部長、松下幸平 病理部主任研究官、酒井康行 東京大学教授、加藤将夫 金沢大学教授、瀬尾由広 名古屋市立大学教授、木村暁 国立遺伝学研究所教授、木村啓志 東海大学教授、入江智彦 北里大学准教授、野中美希 東京慈恵会医科大学講師、山本惇貴 名古屋市立大学助教、根来亮介 立命館大学助教、藍智彦 順天堂大学講師、中田克 東レリサーチセンター研究員、Zhu Hua オハイオ州立大学教授、山田充彦 信州大学特任教授

7. 業績数

論文発表 (原著論文、総説) : 17件

学会発表 : 75件

病 理 部

部 長 豊 田 武 士
前部長 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5年度は、食品用器具容器包装および食品関連用途に用いられる微小粒子を含む

環境中化学物質の毒性検討、化学物質のがん原性・抗甲状腺作用の早期検出法開発等に関する研究、腎毒性の発症機序に関する研究、肝細胞小核形成の毒性病理学的意義に関する研究、および急性吸入毒性に関する研究等を中心に業務を遂行した。

人事面では、西川秋佳前センター長、能美健彦元変異遺伝部部長、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5年4月1日付で畝山瑞穂博士が任期付研究員として着任した。また、令和5年9月1日付で松下幸平主任研究官が第三室長に昇任した。

石井雄二第一室長が、日本食品化学学会第25回奨励賞を受賞した。

短期海外出張として、小川久美子部長および豊田武士第二室長はフランス・パリで開催された甲状腺攪乱物質検出手法開発に関する経済協力開発機構（OECD）専門家会議の対面会合（令和5年5月15日～16日）に参加し、病理部での研究成果の発表を行うとともに、抗甲状腺物質検出のための*in vitro*アッセイ開発の進捗状況および今後の方針について議論を行った。また、小川久美子部長はフランス・リヨンで開催された国際がん研究機関（IARC）モノグラフ134巻ワーキンググループ（令和5年6月6日～13日）に出席し、アスバルテムを含む3種の化学物質について実験動物における発がん性に関するサブグループでの検討、および全体会議での評価を行った。さらに、小川久美子部長、豊田武士第二室長および赤根弘敏主任研究官は、米国ソルトレークシティで開催された第63回米国毒性学会（令和6年3月11日～14日）に参加し、それぞれ発表および情報収集を行った。

研究業績

1. 化学物質の臓器傷害性に関する研究

1) 胆管発がん過程におけるSOX9発現肝細胞の意義に関する研究

フランの胆管線維症発症過程に出現するSOX9陽性肝細胞について免疫組織化学的に検討した結果、胆管上皮マーカーであるCK19やEpCAMに概ね陰性であった（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

2) 持続性肝再生過程および肝腫瘍発症過程におけるNotchシグナル経路の関与に関する研究

マウスにピペロニルブトキシドを投与して発生した増殖性病変について、再生性結節ならびに肝腫瘍の発生を病理組織学的に評価した（一般試験研究費）。

3) 急性腎障害から慢性腎臓病への移行メカニズムに関する研究

虚血再灌流処置によるラットAKI to CKDモデルにおいて、AKI直後のCD44陽性尿細管の遺伝子発現プ

ロファイルをマイクロアレイにより解析した。結果、これらの尿細管では上皮間葉転換が生じている可能性が示された（科学研究費補助金（日本学術振興会））。

2. 食品添加物、医薬品の安全性に関する研究

1) 食品添加物の安全性に関する研究

既存添加物として指定されているL-ラムノースについて、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を実施し、最終報告書を提出した。いずれの検査項目にも被験物質投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量（NOAEL）は雄2510 mg/kg体重/日、雌3110 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）。

2) 医薬品の品質および安全性確保のための評価手法に係る国内基盤整備と国際調和の推進に資する研究

2023年3月に国内においてもStep 5に達した医薬品規制調和国際会議（ICH）の非臨床がん原性試験のガイドライン改定案S1B（R1）について、利用者の理解をすすめるため、2023年11月にwebによる説明会を開催した。同時に、規制当局会合において、根拠論文の作成のweb会議に参画し、2024年1月に論文が受理された（医療研究開発推進事業費補助金）。

3) 器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験

4,5-エポキシシクロヘキサ-1,2-ジカルボン酸ビス(9,10-エポキシステアeryl)のラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を実施し、最終報告書を提出した。雄ではプロトンポンプ時間の延長と活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められ、本試験条件下におけるNOAELは雄100 mg/kg体重/日、雌1000 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）。β-[(ヒドロキシエチル)アミノ]アルキルアルコール（二級、C=11～14）のラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を実施し、最終報告書を提出した。毒性変化は胃、脾臓、腸間膜リンパ節、白血球系、赤白血球系、肝臓重量・機能、子宮重量等に認められ、本試験条件下におけるNOAELは雌雄とも3 mg/kg体重/日と判断した（食品等試験検査費）。ポリオキシエチレン多環フェニルエーテルの毒性評価を行うための用量設定予備試験を実施した。得られた結果から、本試験での最高用量を雌雄ともに1000 mg/kg/dayに設定した（食品等試験検査費）。N,N'-エチレンビスラウリン酸アミドの毒性評価を行うための混餌投与による用量設定予備試験を実施した。得られた結果から、本試験での用量を雌雄ともに0, 0.8, 2および5%に設定した（食品等試験検査費）。

4) 食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理手法の導

入のための研究

動物用医薬品に関して、国際連合食糧農業機関 (FAO) / 世界保健機関 (WHO) 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)、アメリカ食品医薬品局 (FDA)、オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) に加え、オーストラリア農薬・動物用医薬品局、ノルウェーおよびカナダの規制当局における情報収集を継続したところ、急性参照用量 (ARfD) の設定はJECFAでは経時的に増加しているものの、FDAではほとんど付与されていなかった。水産動物を対象とした動物用医薬品の残留基準設定は、海外ではサーモン、トラウト主体であったが、日本では、多岐にわたる対象について評価・設定されており、今後国際的な整合性が重要になると考えられた (厚生労働科学研究費補助金)。

5) マイクロニードルアレイ医薬品の合理的開発に向けた品質評価試験法に関する研究

マイクロニードルアレイを用いた薬物皮膚透過性に関する本試験を行い、ローダミンコートマイクロニードルアレイの処置ラットにおいて、ローダミンの表皮および真皮における局在が確認され、良好な薬剤透過性が認められた (医療研究開発推進事業費補助金)。

6) 物品の消毒・殺菌を目的とする消毒薬の医薬部外品化に係る安全性評価

消毒薬である亜塩素酸水、次亜塩素酸ナトリウムおよびジクロロイソシアヌール酸ナトリウムについて、安全性情報を取りまとめ、最終報告書を作成した (医薬品承認審査等推進費)。

7) 医薬品安全性評価の迅速化・高精度化に資する非臨床試験毒性用語の標準化とデータベース構築に関する研究

毒性病理用語に関して、日本毒性病理学会 (JSTP) の国際用語委員会の協力により、国際毒性病理用語・診断基準統一化推進委員会 (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria, INHAND) との整合性を考慮した肉眼所見およびイヌの毒性病理所見に関する常用所見集リスト作成に参画し、肉眼所見に関する用語集を整備・公開した (医療研究開発推進事業費補助金)。

8) 非臨床試験の病理学的解析におけるAI病理に関する基礎的研究

非臨床試験の病理診断補助を目的としたAI病理の確立に必要な要件・教師画像データ蓄積の仕組みについて、毒性病理学会、日本製薬工業協会、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所等と協議を開始した (一般試験研究費)。

9) 新興感染症等の緊急時における治療薬等の有効性・

安全性確保に関する研究

小児用医薬品開発における幼若動物試験および小児臨床試験の実施の年次推移について、医薬品医療機器総合機構のデータベースを用いて検討した (一般試験研究費)。

10) 三次元培養ヒト近位尿管上皮細胞を用いた薬物誘発性腎障害*in vitro*評価手法の開発

アロプリノール誘発ラット急性腎障害 (AKI) to慢性腎臓病 (CKD) モデルにおいて腎線維化に先立って腎臓中および血中のCD44発現が亢進することを示した (医療研究開発推進事業費補助金)。

3. 化学物質の安全性評価に関する研究

1) 食品および食品用容器包装に使用される新規素材の安全性評価としてのナノ酸化チタンの経口反復投与毒性

結晶子径 6, 30, 180 nm の酸化チタンを 1000 mg/kg 体重/日の用量で 90 日間反復経口投与したところ、いずれの粒子径でもパイエル板等に黄褐色の粒子がみられたが、毒性影響は認められなかった (厚生労働科学研究費補助金)。

2) 微小な高分子粒子の安全性に関する研究

ナノサイズ (30 nm) およびマイクロサイズ (300 nm) ポリスチレン粒子の非対称流れ流動場分離 (Asymmetrical Flow Field-Flow Fractionation; AF4) による検出を検討した結果、純水中の粒子をいずれも検出することができた。肝臓抽出液中では生体成分とピークの重なりがみられ、サンプルの前処理が必要と考えられた (一般試験研究費)。

3) 甲状腺に対する化学物質の影響を評価する手法の研究

甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤である 6-プロピル-2-チオウラシルおよび 2-メルカプト-1-メチルイミダゾールをラットに 28 日間反復経口投与した甲状腺を用いたマイクロアレイ解析において、両投与群に共通して発現増加を示した NAD (P) H quinone dehydrogenase 1 (Nqo1) および glutathione peroxidase 2 (Gpx2) について、免疫染色により検索した。その結果、いずれも甲状腺の陽性面積率の増加が、血中ホルモン値の有意な変動が認められた用量と同じ用量から検出され、甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤の検出に有用であることが示された (厚生労働科学研究費補助金)。肝臓における甲状腺ホルモンの代謝亢進によって甲状腺ホルモン動態への影響を誘発するフェノバルビタールナトリウムおよびニカルジピン塩酸塩投与ラットの甲状腺を用いて、マイクロアレイ解析によって見出された新規バイオマーカー候補の免

疫組織化学的解析を継続した（厚生労働科学研究費補助金）。濾胞上皮によるヨウ素取込み阻害剤である過塩素酸アンモニウムおよびチオシアン酸カリウム投与ラットの甲状腺におけるsodium-iodide symporter (NIS) 発現を免疫染色により検索した結果、陽性面積率の有意な増加が血中ホルモン値の変動および病理組織学的所見が認められた用量よりも低い用量から検出され、ヨウ素取込み阻害の機序を高感度に鑑別可能な指標である可能性が示された。また、甲状腺におけるT3免疫染色により、甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤と同様に、T3発現低下が血中ホルモン値の有意な変動より低用量または同用量で観察され、甲状腺ホルモン産生を直接的に阻害する物質と他の機序を介した間接的な抗甲状腺物質の区別に有用である可能性が示された（厚生労働科学研究費補助金）。T4からT3への変換を担う脱ヨウ素酵素の阻害剤であるイオパノ酸 (IOP) およびエリスロシンの28日間反復経口投与の結果、甲状腺の病理所見が血清ホルモン値の有意な変動と同じ用量または低い用量から認められ、脱ヨウ素酵素阻害剤の検出において鋭敏な指標となり得ることが示された。また、甲状腺におけるNIS陽性面積率の減少が血清ホルモン値の有意な変動と同じ用量または低い用量から検出され、脱ヨウ素酵素阻害の機序を高感度に鑑別可能な指標である可能性が示された（厚生労働科学研究費補助金）。甲状腺ホルモン遊離阻害剤である炭酸リチウム投与ラットにおいて、血清TSHの減少が検出され、甲状腺重量および甲状腺におけるKi67発現の有意な増加が同用量で認められた。TSH受容体拮抗剤であるVA-K-14投与ラットにおいて、血清ホルモン値の有意な変動および甲状腺、下垂体における病理組織学的所見の有意な増加は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。IOPおよびTSH産生阻害剤であるベキサロテンをSDラットに投与後、甲状腺および下垂体についてマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を実施し、共通して発現増加および低下する遺伝子を抽出した（厚生労働科学研究費補助金）。国際機関および諸外国等における、甲状腺ホルモン攪乱化学物質の判定に利用可能な評価手法ならびに評価実績に関する情報収集を実施した。甲状腺機能の調節には多くの因子が関与していることから、化学物質によって異なる遺伝子変動が示され、機序解明にはさらなる検討が必要とされていた。また、OECDの「Thyroid Disruption Method Expert Group」の対面会合に参加し、上記の研究成果について発表するとともに、他の参加者と情報交換した。さらに、欧州毒性学会および米国毒性学会における情報収集とともに、OECDならびに米国動物実験代替法検証省庁間連

絡委員/米国環境保護庁 (ICCVAM/EPA) が主導する専門家会議に参画し、化学物質の曝露による甲状腺機能障害評価法の開発に関する動向を調査した（厚生労働科学研究費補助金）。

4) 食品汚染物質の発がん機序に関する研究

メチルカーバメートを *gpt* deltaラットに4週間強制経口投与し、*gpt* assayおよびSpi- assayを実施した結果、いずれも遺伝子突然変異頻度に変化は見られなかった（厚生労働科学研究費補助金）。

5) 毒物または劇物の指定等に係る急性吸入毒性試験の代替法の開発およびその精緻化に関する研究

急性吸入毒性のデータのある被験物質8剤についてintratracheal-intrapulmonary spraying (TIPS) 法による気管内暴露試験を実施し、急性毒性値を比較した。その結果、これまでに実施した被験物質においては、TIPS法では吸入暴露法と比較して毒性が同等あるいは強く表れる物質がある可能性が示された（厚生労働科学研究費補助金）。

6) 経気管肺内噴霧投与方法を用いた化学物質の *in vivo* 変異原性評価に関する研究

F344ラットにメチルグリオキサールを経気管肺内噴霧投与方法により1～2週間気管内投与した結果、投与群において途中死亡が認められた。生存例の肺においては、気管支上皮の壊死、再生や炎症細胞浸潤等が認められた（一般試験研究費）。

7) 放射線影響予防物質に関する研究

放射線の生体影響に対する被験物質の影響を評価することを目的に、 γ 線照射後に被験物質を反復投与したマウスについて病理評価のための組織標本作製した（一般試験研究費）。

4. 有害性評価の生体指標に関する研究

1) OECDプロジェクトでの成果物を厚生行政に反映させるための研究

OECDで進められている非遺伝毒性発がん性の統合的評価手法 (Integrated Approaches to Testing and Assessment: IATA) 開発に協力し、cell proliferation, resistance to apoptotic cell deathのアッセイブロックの評価および評価方法に関する論文作成に参画し、前者について2023年8月に論文発表に至った（厚生労働科学研究費補助金）。研究期間を通じて計16種の腎発がん物質をラットに28日間反復経口投与し、腎臓におけるDNA損傷マーカー (γ -H2AX) の発現を免疫組織化学的に解析した。その結果、14種の腎発がん物質により腎尿細管上皮細胞の γ -H2AX形成が有意に増加し、腎発がん物質早期検出法として有用である可能性が示された（厚生労働科学研究費補助金）。

金)。シクロスボリン誘発ラット腎障害モデルを用い、CD44は部分的上皮間葉転換の生じた尿細管において細胞外基質の分泌を誘導している可能性を示した。また、ラット腎線維化モデルでは血中のCD44発現が上昇していたことから、腎線維化のバイオマーカーとなることが示唆された（厚生労働科学研究費補助金）。

2) 染色体不安定性を指標とする発がん性の定量的評価法の検討

ラット肝臓小核誘発物質により共通して発現増加した34の遺伝子がコードするタンパク質について免疫組織化学染色法による検出を検討したものの、小核化細胞に特異的な染色性は見られなかった。一方、抗 γ -H2AX抗体を用いた免疫組織化学染色により、小核が陽性を呈することを明らかにし、その頻度が肝臓小核試験と高い相関を示すことを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。アセトアミド誘発肝腫瘍においてコピー数増加が確認されたMdm2遺伝子がコードするMDM2タンパク質について、免疫組織化学染色を実施した結果、肝細胞腺腫の約70%、肝細胞癌の約90%で陽性を呈し、MDM2の発現増加によるp53経路の抑制が腫瘍化の原因の一つであることを明らかにした（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 医薬品の非臨床安全性評価における既存試験法を活用したラットがん原性試験のWoE要素の開発

肝発がん物質33種を含む約80種の被験物質を28日間反復経口投与したラット肝組織標本を用いて、DNA損傷マーカーである γ -H2AXおよび各種幹細胞マーカーを指標とした免疫組織化学的検索を実施した。その結果、肝発がん物質早期検出指標としてALDH3A1と γ -H2AXの併用が有用である可能性が示唆された。また、計9種の新規肝発がん物質について、ラット28日間反復経口投与を実施した（医療研究開発推進事業費補助金）。

5. 動物モデルの確立に関する研究

1) 香料を含む食品添加物の遺伝毒性から発がんに至る毒性評価スキーム確立に向けた基盤的研究

2-イソプロピル-N-2,3-トリメチルブチルアミド (ITB) を13週間投与した*gpt delta*ラットについて、毒性標的臓器である腎臓について遺伝毒性評価を実施した結果、変異頻度の有意な変化は見られなかった。肝臓の発がん性評価ではGST-P陽性細胞巢の数および面積に変化は見られなかった。以上より、ITBの遺伝毒性評価および発がん性評価は陰性と判断した（厚生労働科学研究費補助金）。肝遺伝毒性・発がん性中期包括試験法による6-メトキシキノリン（6-MQ）の肝発がん性評価のため、残余肝における肝前がん病変の

免疫組織化学的検索を実施した結果、6-MQ投与群で有意な変化は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。OECDテストガイドラインに準拠して6-MQを4週間投与したF344系*gpt delta*について、肝臓を用いたレポーター遺伝子変異頻度解析を実施した結果、6-MQ投与の影響は認められなかった（厚生労働科学研究費補助金）。4-メトキシシナナムアルデヒドを雌雄F344ラットに28日間強制経口投与し、血液検査、血清生化学検査を実施した（厚生労働科学研究費補助金）。

2) 非ヒト霊長類の動物実験代替法等の薬事上の取り扱いに関する研究

コモンマーマセットを用いた安全性評価に関して、免疫応答評価の適性を検討するため、keyhole limpet hemocyanin (KLH) 抗体価および病理組織変化の検討を開始した（厚生労働科学研究費補助金）。

3) 老齢ビーグルの自然発生病変に関する研究

3歳のビーグル犬2頭および13~16歳のビーグル犬6頭について、全解剖を実施した。全身諸臓器の自然発生病変について、病理組織学的検索を行い、背景データとして取りまとめた（一般試験研究費）。

変異遺伝部（現ゲノム安全科学部）

部 長 杉 山 圭 一

概 要

変異遺伝部は、食品関連物質、医薬品、農薬、工業化学物質等、我々の生活環境中に存在する化学物質の安全性を評価するための一環として、これら化学物質の変異原性、遺伝毒性を*in silico*、微生物、ほ乳類培養細胞あるいは動物個体を用いて試験・研究することを所掌業務とする。研究業務としては引き続き、遺伝毒性の評価と解釈に関する研究、遺伝毒性試験法の改良と新しい手法の開発に関する研究、突然変異誘発機構に関する基盤的研究、化学物質の遺伝毒性予測のための構造活性相関に関する研究等に取り組んだ。

人事面では、令和6年1月1日付けで伊澤和輝博士を任期付き研究員として、また研究助手として三島雅之博士を採用した。客員・協力研究員については、昨年度に引き続き令和5年4月1日付けで防衛大学の山田雅巳博士と独立行政法人製品評価技術基盤機構の森田健博士を客員研究員として受け入れた。同じく令和5年4月1日付けで千葉大学の佐々彰博士を引き続き協力研究員として受け入れた。独立行政法人医薬品医療機器総合機構の福地準一博士と平林啓司博士を令和5年10月1日付け

で引き続き協力研究員として受け入れた。

短期海外出張としては、杉山部長はスペインのマラガ市にて開催された第51回欧州環境変異ゲノミクス学会（令和5年5月15日～18日）に参加し、ビスフェノールAのエピジェネティック作用に関しポスター発表を行った。古濱主任研究官は、デンマークコペンハーゲン市で開催された第20回環境と健康科学の定量的構造活性相関国際研究集会（QSAR2023、令和5年6月5日～9日）に参加し、定量的構造活性相関（QSAR）に関する発表を行った。鈴木主任研究官は、米国シカゴ市にて行われた第54回米国環境変異ゲノミクス学会（令和5年9月9日～13日）に参加し、ecNGS法におけるエラーの要因に関してポスター発表を行った。なお、令和6年3月31日付けで非常勤職員の本下麻緒氏が退職した。

研究概要としては、第一室では主として(1)遺伝毒性メカニズムの研究、(2)遺伝毒性評価試験系の開発に関する研究、(3)遺伝毒性（Ames）試験結果に関する*in silico*予測の研究を行った。

(1)遺伝毒性メカニズムの研究としては、透析膜内で第Ⅰ相および第Ⅱ相代謝酵素を機能させた新しい代謝活性化システムによるDNA付加体の形成実験に関して、MeIQxおよびアリストロキア酸Ⅰ（AA-I）を用いてその最適化実験を行った。また、ヒトリンパ芽球細胞TK6株を用いて、ラット肝S9存在下で第Ⅱ相代謝酵素の補因子を補充する*in vitro*小核試験を実施した。AA-Iは、生体内で硫酸抱合体を形成し、ニトレニウムイオンとなることでDNA付加体を形成させることが知られており、本*in vitro*小核試験系でも、AA-Iの硫酸抱合後にDNA損傷性の増加が観察された。さらに、それはアセチル抱合およびグルクロン酸抱合の後にも、それと同程度のDNA損傷性を有することが分かった。

(2)新しい遺伝毒性評価試験系の研究としては、TK6細胞を用いる*in vitro*遺伝子変異試験（TK6試験）を基礎として、ラット肝S9に含有する第Ⅱ相代謝酵素グルタチオン S-トランスフェラーゼ（GST）を機能させるために、グルタチオン（GSH）を補充するTK6試験（GSH-TK6試験）の構築を試みた。その結果、GSH-TK6試験は、Ames/QSARとAmes実試験で陽性である香料化学物質4-メチル-2-ペンテナールを陰性と判定できることが示唆された。最近、新しいData Independent Acquisition（DIA）法のプロテオミクス技術が進み、他分野の研究者であっても比較的容易に利用可能になってきた。DIA法は、従来法と比較して、6000を超えるタンパク質数を同定・定量できるため、エンリッチメント解析を信頼性あるツールとして利用可能ではないかと考えられる。DIA法によるトキシコプロテオミクスを遺伝毒性試験法に導入することを目的として、これまで確立し

たトキシコプロテオミクスプロトコールによるエンリッチメント解析の背景データを取得した。その結果、非変異原性物質のマニトール処理細胞の生命活動をほぼ正しく反映していることが分かった。TK6改変細胞を用いたエピジェネティックな変化を検出定量可能な試験法の構築および検出能の評価を行った。TK遺伝子座をエピジェネティックに不活化したLmTK6株を用いて、DNA脱メチル化作用が認められたGSK-3484862について、TKレポーター遺伝子座におけるCpG脱メチル化部位の同定を行った。また非遺伝毒性物質12-O-テトラデカノイルホルボール 13-アセタートについて、エピジェネティックな作用を同定した。

(3)*In silico*による遺伝毒性評価手法のひとつであるQSARを用いたAmes変異原性予測（Ames/QSAR）は行政での活用が進んでいる。これまで変異遺伝部（現ゲノム安全科学部）で実施してきたQSARの予測精度向上を目指す第2回国際共同研究プロジェクトについて、11か国から参加した21チームの成果を取りまとめ成果の論文公開を行った。加えて、QSAR精度向上に不可欠な既存情報の更新を図るため、発がん性の懸念が高く既存データにおいて陽性と陰性が混在する*N*-ニトロソアミン化合物のAmes試験を継続的に実施した。さらに、使用量が多い香料50物質に対して、Ames/QSAR予測と遺伝毒性情報の既存情報の調査を行い、得られた結果を整理した。

第二室では、主要な研究課題として(1)DNAトポロジーおよび転写とそれらに関連する突然変異生成とDNA損傷修復機構の分子生物学的解析に関する研究、(2)発がん性（遺伝毒性）のAdverse Outcome Pathway（AOP）への組み込みを想定した遺伝毒性初期応答反応の早期検出システムの構築に関する研究、(3)固定化標本を利用した定量定性的な*in vitro/ in vivo*遺伝毒性評価手法の開発に関する研究、(4)老化のメカニズムを明らかにするため、非ヘム型Fe（II）/ α -ケトグルタル酸依存性DNAジオキシゲナーゼAlkBの機能解析を進めた。

(1)ヒト由来細胞を用いた転写介在型突然変異誘発機構を解析するため、プラスミドを基盤とする新規試験系の設計と構築に取り組んだ。特に、標的遺伝子として、*rpsL*遺伝子を適用し、同一プラスミド上で標的遺伝子と薬剤マーカーの転写の方向を逆向きに配置した新規DNAコンストラクトの作成を継続実施した。

(2)発がん性（遺伝毒性）のAOPへの組み込みを想定し、遺伝毒性初期応答反応の早期検出システムの構築を試みた。遺伝毒性初期応答反応の検出にクロマチン免疫沈降法を応用し、定量的PCRを用いたDNA損傷応答の分子生物学的解析を実施した。紫外線照射によりDNA損傷を誘導した細胞を用意し、 γ H2AX、ATM、

MRE11およびBRCA1に対するモノクローナル抗体を用いた解析から、ここで使用したモノクローナル抗 γ H2AX抗体による結果は以前に実施したポリクローナル抗 γ H2AX抗体の結果と同様にDNA上で直接的に生じているDNA損傷応答を矛盾なく定量・定性的かつ早期に検出できることが示された。そして、ATMは γ H2AX、Ku80およびLIG4と類似したDNA上の分布を示すことを明らかにした。また、今回の実験条件ではMRE11とBRCA1は通常時はDNA上にあるが、紫外線照射後にDNAから解離することを明らかにした。

(3)発がん性試験を含む毒性試験から得られる組織標本等を用いた定量定性的な遺伝毒性評価法の技術基盤を整備するため、アルキル化DNA損傷に対するクロマチン免疫沈降法を用いたDNA損傷応答解析の適用性を検証した。その結果、塩基除去修復機構で重要な役割を果たすAPE1を認識するモノクローナル抗体を用いた解析により、定量定性的なアルキル化DNA損傷応答反応を検出できることを明らかにした。また、固定化組織への適用を見据えて*in vivo*末梢血小核試験の投与プロトコルを参照したアルキル化剤投与下におけるマウス動物実験を実施し、肝臓等の固定化標本を作成した。固定化組織を用いる事前準備として、通常は可溶化等が困難なホルマリン固定化サンプルでも、「ホルマリン固定下の肝小核試験法」の方法を適用することで可溶化できることを明らかにした。

(4)Ames試験菌株の新規派生株YG9142 ($\Delta alkB$)、既存のYG7100株 ($\Delta [ada-alkB]$)、YG7104株 (Δogt)および野生型TA1535株のアルキル化剤MNNG (S_N1 型)とMMS (S_N2 型)に対する感受性を調べて、 $alkB$ 欠損が S_N2 型アルキル化剤に対する感受性を増加させること、その作用に ogt 遺伝子産物は関与しないことを示す結果を得た。また、過酸化脂質による変異誘発における $alkB$ 機能の関与を試験するために、エラーを起こしやすいDNAポリメラーゼRIをコードするプラスミドpKM101を保有する新規Ames試験菌株YG9143を作製した。

なお、第二室ではこれまでに引き続きAmes試験株等の遺伝毒性試験関連株の頒布業務を継続実施している。

第三室では主として(1)次世代シーケンサー (NGS)を用いた発がん性予測手法の開発に資する遺伝毒性研究、(2)医薬品の変異原性評価に係るヒトiPS細胞由来オルガノイドを用いた動物試験代替法の開発に関する予備的検討、(3)DNA二本鎖切断の動的修復の可視化。

(1)これまでの動物個体を用いた化学物質由来の体細胞変異の検出法としては、レポーター遺伝子を導入したトランスジェニックげっ歯類 (TGR) を用いた試験が一般的であった。一方で近年NGSを用いた変異検出法が

世界的に注目されており、TGR試験の代替法としての利用について世界的な議論が開始されている。本年度から、NGSを用いて体細胞変異を検出する手法の検討と開発を開始した。体細胞変異の検出に応用可能なNGSを用いた手法を検討し、過去に行われたTGR試験サンプル (ラット由来) を用いて体細胞変異検出が可能であるかを検証した。検証の結果、TGR試験結果とNGS手法は強い相関を示した他、投与薬剤特有の変異スペクトルも示しており、NGS手法が代替法として有用であることが示された。

(2)ヒトiPS細胞を由来とするオルガノイドを用いた、新規変異原性試験を開発する。生体の肝臓においては、薬物の代謝が行われることが知られているが、化合物によっては代謝を受けることで変異原性を示すものもある。そこで、本年度は薬物の変異原性を評価可能な肝臓オルガノイドを安定的に作出する技術の開発に関する予備的検討を行った。その結果、ヒトiPS細胞由来の肝臓オルガノイド作製技術を立ち上げることに成功した。今後は、医薬品や環境化学物質の暴露に最適な肝臓オルガノイド培養法を確立していく予定である。

(3)DNA二本鎖切断の修復が正確に行われない際には、遺伝情報が変化してしまうことにより、がんなどの疾患を引き起こすことが知られている。本研究では、高速原子間力顕微鏡を用いて、DNA二本鎖切断の修復過程の動的可視化を試みた。今年度は、大腸菌の相同組換えを行うタンパク分子を用いて予備的検討を行った。その結果、大腸菌のRuvCタンパク分子による修復過程の動的可視化を行うことに成功した。

上記の研究以外に、部長を中心に(1)中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性評価に関する研究、(2)酵母をプラットフォームとしたエピジェネティック変異原スクリーニング試験法「FLO assay」の開発に関する基盤研究、またDNAメチル化検出系構築等を推進した。

研究業績

1. 遺伝毒性の評価と解釈に関する研究

1) 香料を含む食品添加物の遺伝毒性から発がんに至る毒性評価スキーム確立に向けた基盤的研究 (厚生労働科学研究費補助金・食品の安全確保推進研究事業)

香料の遺伝毒性を*in silico*, *in vitro*で階層的に評価するスキームの開発を目的に、各階層 (Ames/QSAR・TK6試験など) の試験法の有用性について検証を進めた。その結果、Ames/QSAR, TK6試験については香料の遺伝毒性評価を効率的かつ精度高くなる上で有効利用できる可能性を認めた。

2) 化審法における発がん性定量評価を見据えた新たな遺伝毒性評価技術構築のための基盤研究 (厚生労働行

政推進調査事業費補助金・化学物質リスク研究事業)

化審法における発がん性定量評価を見据えた新たな遺伝毒性評価技術構築を目的として、プロテオミクスデータ・固定化標本・ecNGS技術を利用した新たな遺伝毒性評価の技術的検討を行うにあたって基礎データを集積した。

- 3) 中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性評価に関する研究 (日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業)

エキスパートとの班会議を執り行った上で、非臨床安全性評価に関するガイドライン案を作成し、同案に対するパブリックコメントを得た。また、当該ガイドライン案の作成にあたり、中分子ペプチド医薬品の遺伝毒性評価におけるAmes試験の有効性についてcommentaryをリリースした。

2. 遺伝毒性試験法の改良と新しい手法の開発に関する研究

- 1) OECDプロジェクトでの成果物を厚生行政に反映させるための研究 (厚生労働行政推進調査事業費補助金・化学物質リスク研究事業)

DNA損傷初期応答反応に着目した新しい遺伝毒性試験法として、クロマチン免疫沈降法を利用した。その結果、 γ H2AX, ATM, MRE11およびBRCA1に対するモノクローナル抗体を用いた解析によりDNA損傷初期応答反応を検出できることを明らかにした。

- 2) 透析膜を利用した新しい代謝活性化システムによるDNA付加体の形成と同定 (文部科学省科学研究費)

In vitro DNA付加体形成を効率的に行うために、第I相および第II相代謝酵素を機能させた*in vitro*小核試験系を確立し、最適な条件を検討した。

- 3) 医薬品の品質及び安全性確保のための評価手法等に係る国内基盤整備と国際調和の推進に資する研究 (日本医療研究開発機構・医薬品等規制調和・評価研究事業)

昨年度同様に、Q&A及び補遺の最終化を行い、改訂ICH-M7ガイドライン (R2) の発出にむけた準備を進めた。また、芳香族アミンのAmes/QSAR予測精度を高める目的で実施した共同研究の成果報告と、医薬品中のニトロソアミン不純物管理に係る業界及び行政の取り組みに関するワークショップを開催した。

- 4) Ames試験菌株であるTA97, TA97aおよびWP2*uvrA*/pKM101を用いたバリデーション研究 (一般試験研究費)

日本環境変異原ゲノム学会微生物変異原性試験研究会に所属する複数の試験研究機関と共同して、TA97, TA97aおよびWP2*uvrA*/pKM101を用いるAmes試験

のデータを継続収集し、結果解釈の検討および取りまとめを実施した。

3. 突然変異誘発機構に関する基盤的研究

- 1) 遺伝情報発現と遺伝子突然変異の相関 (文部科学省科学研究費)

転写介在突然変異検出系を用いて、その分子メカニズムを明らかにすることを目的に基盤データを収集する。特に、標的配列の改変を試み、最適化の条件を明らかにした。

- 2) 非ヘム型Fe (II) / α -ケトグルタル酸依存性DNAジオキシゲナーゼAlkBの機能解析 (一般試験研究費)

Ames試験菌株の*alkB*触媒能不活化株はアジ化ナトリウムに対して高い感受性を示すが、非ヘム型Fe (II) / α -ケトグルタル酸依存性DNAジオキシゲナーゼによるDNA損傷の「直接修復」は、Ames試験においてアジグリセロールの変異誘発に影響を与えないことを明らかにした。

- 3) 放射線類似作用物質が誘発するDNA二本鎖切断の新規な修復機構 (文部科学省科学研究費)

DNA二本鎖切断の修復が正確に行われない際には、遺伝情報が変化してしまうことにより、がんなどの疾患を引き起こすことが知られている。本研究では、DNA二本鎖切断の修復にTDP2という酵素が関与することを明らかにした。

4. 化学物質における遺伝毒性の構造活性相関に関する研究

- 1) *In silico*予測手法の高度化とNew Approach Methodologyの活用に基づく化学物質の統合的ヒト健康リスク評価系の基盤構築に関する研究 (厚生労働行政推進調査事業費補助金・化学物質リスク研究事業)

N-ニトロソアミン3物質のAmes試験を実施し、試験条件の依存性について考察を深めた。また、第2回国際共同研究プロジェクトを総括し、誌上発表した。一連の研究により、行政における判断基準として活用されるための基盤を構築した。

安全性予測評価部

部長 増村 健一

概要

安全性予測評価部は、毒性評価手法の開発研究や厚生労働省・OECD等の化学物質評価に関する行政支援を主な研究業務とする第一室、新規の動物実験代替法のバリ

デーションやOECDテストガイドライン化を推進し、日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM）の事務局機能を執り行っている第二室、化学物質安全に関して国際化学物質安全性計画（IPCS）が作成している国際化学物質安全性カード（ICSC）や毒劇物関連物質の毒性情報調査及び食品用器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る毒性情報調査の行政支援を執り行っている第三室、インシリコ評価技術を用いた化学物質のリスク評価手法開発研究を行っている第四室から構成されている。

人事面では、令和5年4月1日付けで松本真理子主任研究官が第三室長に昇任した。令和5年7月1日付けで村田康允氏を任期付研究員として採用した。昨年度より引き続き、江馬眞 元総合評価研究室長、山添康 食品安全委員会シニアフェロー、小野敦 岡山大学教授を客員研究員として、山口治子 愛知大学准教授を協力研究員として受け入れた。令和6年3月31日付けで協力研究員の山口治子氏が退所した。令和6年3月31日付けで非常勤職員（特別研究員）の小島肇氏が退所した。令和6年3月31日付けで非常勤職員の勝谷成男氏が退所した。

国際会議及び国際学会関連の出張に関しては、増村部長は令和5年6月9日から6月15日までバンクーバー（カナダ）に出張し、医薬品規制調和国際会議（ICH）に参加し、抽出物・溶出物ガイドライン（Q3E）に関する専門作業部会で議論を行った。令和5年6月26日から6月30日までパリ（フランス）に出張し、OECD 第7回ハザードアセスメント作業委員会（WPHA）会議に参加した。令和5年10月27日から11月3日までプラハ（チェコ）に出張し、医薬品規制調和国際会議（ICH）の抽出物・溶出物ガイドライン（Q3E）に関する専門作業部会で議論を行った。田邊思帆里主任研究官は令和6年3月10日から14日に米国ソルトレークシティにて開催された第63回米国毒性学会年会に参加して腸型及びびまん型胃がんにおけるcausalネットワーク及びRNAウイルス感染との関連について発表した。松本真理子室長及び村田康允研究員は令和5年9月10日から9月13日にスロベニアのリュブリャナで開催された57th Congress of The European Societies of Toxicologyに参加して水道の目標値及びスチレンのリスク評価について発表し、令和5年9月30日から10月3日にセルビア・ベオグラードにて開催された国際化学物質安全計画（IPCS）の国際化学物質安全性カード（ICSC）原案検討会議に出席した。山田隆志室長は令和5年8月28日から30日にカナダのナイアガラフォールズ市で開催された第12回動物実験代替法国際会議に参加して新しい発生毒性の有害性発現経路（Adverse Outcome Pathway; AOP）の開発と利用に関して発表し、令和5年9月26

日から28日にイタリアのパルマ市で開催された第13回レギュラトリーサイエンスに関するグローバルサミット（GSR23）に参加して新規評価手法（new approach methodology; NAM）の食品安全性評価へ応用する事例研究に関して発表した。令和5年11月15日から17日にフランス・パリにて開催されたOECD統合的アプローチ（IATA）Case Studies Project及び定量的構造活性相関手法（QSAR）Toolbox 管理グループ会議の討議に参加した。足利太可雄室長は令和5年6月25日から7月1日の間、ドイツ・ベルリンにおいて開催された第2回生体模倣システム国際会議に参加して、日本における生体模倣システムの行政活用について発表し、令和5年8月25日から9月2日の間、カナダ・ナイアガラフォールズ市において開催された代替試験法国際協力会議及び第12回動物実験代替法国際会議に参加して、代替法のバリデーション研究のあり方や代替法開発における国際協力などについて関係者と議論を行い、令和5年11月10日から15日の間、中国・南京市において開催された生体模倣システム（microphysiological system; MPS）国際会議2023に参加して日本における生体模倣システムの行政活用戦略と呼吸器感作性評価系開発について発表し、令和5年12月13日から17日の間、フランス国パリ市において行われたOECDのバリデーションの運営と財政に関するワークショップに参加し、例数バリデーションに関するガイドランスの改定に関して議論を行い、令和6年3月10日から16日の間、米国ソルトレークシティにおいて行われた第63回米国毒性学会に参加してナノマテリアルの免疫毒性評価に関する発表を行った。

研究面では、*in silico*予測手法の高度化とNAMの活用に基づく化学物質の統合的ヒト健康リスク評価系の基盤構築、OECDプロジェクトでの成果物を厚生労働行政に反映させるための研究、有害性発現経路（AOP）の国際の開発に関する研究、化学物質リスク評価における定量的構造活性相関とカテゴリーアプローチに関する研究、環境化学物質や水道水汚染物質等の毒性評価に関する研究、ナノマテリアルの健康影響評価法に関する研究、新規の安全性評価試験法の開発研究、新規試験法の国際ガイドライン化のための研究、医薬品製剤に含まれる不純物等のリスク評価に関する研究、インビボ毒性試験成績のデータベース化に関する研究、構造活性相関手法に基づいた医薬品の環境影響評価手法の開発に関する研究、医薬品等の安全性予測評価に係る分子ネットワークパスイ解析研究等について前年度より引き続き行っている。

行政支援業務としては、国内では食品安全委員会専門委員、医薬品医療機器総合機構専門委員、水質基準逐次改正検討会、化学物質安全性評価委員会、毒物劇物調査

会、家庭用品専門家会議、GHS分類検討委員会、国連危険物対応部会、農業資材審議会農薬分科会委員等、国際的にはOECDやWHO、ICH、ICCR、ICATM等の各種専門委員会等に参画している。

以上の研究活動及び委員会活動を通して、工業製品及び生活環境化学物質や医薬品、食品関連物質等の安全性評価を支援することにより、各種化学物質の安全性確保のための厚生労働行政に協力している。

研究業績

1. 化学物質リスク評価における*in silico*技術を用いた毒性評価及び予測手法の開発研究や関連する毒性データベースの開発に関する研究

本研究では、化学物質のリスク評価を実施する上で必要とされる毒性予測評価手法研究において、定量的構造活性相関予測やカテゴリーアプローチ手法の開発や毒性的懸念の閾値（TTC）アプローチの適用性などを研究している。令和5年度は関連する下記の5研究を行った。

(1) *In silico*予測手法の高度化とNew Approach Methodology（NAM）の活用に基づく化学物質の統合的ヒト健康リスク評価系の基盤構築に関する研究

反復投与毒性を対象に、リードアクロスを低毒性が予測される物質群へ適用拡大を図ることを検討した。作成したカテゴリーをトキシコキネティクスの性質に基づいて正当化する事例研究を実施し、他物質への適用可能性を示した。さらに、*in vitro-in vivo*外挿（IVIVE）用の生理学的動態学（PBK）モデル構築のための基盤整備においては、エストロゲン受容体アゴニストを対象としたIVIVEを試行した。例数は少ないながら、*in vivo*経口等価用量から推測される子宮肥大試験の判定結果は、子宮肥大試験のアゴニスト活性を予測できる可能性があることを確認した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

(2) 統合的な試験と評価のアプローチによる新医薬品の環境リスク評価フレームワークの開発に関する研究

医薬品の環境影響に関わる試験データと医薬品作用機序を収集したデータベースを更新した。さらに、我が国の新医薬品環境リスク評価ガイドランスの課題等を踏まえて、生物毒性試験実施のaction limit及び環境中予測濃度の算出方法について、それぞれ毒性データベース及びLC/MS/MS一斉分析により集積したモニタリング値を用いて、その妥当性を評価した。[医療研究開発推進事業費補助金]

(3) 医薬品不純物の効率的なリスク評価に資する管理閾値の設定に関する研究

注射曝露が懸念される化学物質のリスト（EL

chemical list）843物質から化学構造を特定できた810物質について、ラット又はマウスの亜急性、亜慢性、慢性毒性試験データを収集し、373物質についてpoint of departure（POD）値を取得した。次いで、体内動態パラメータ予測ツールを用いて経口バイオアベイラビリティ値を算出後、既報の文献を参照して設定した調整係数を用いて非経口POD値を導出し、累積分布から5パーセンタイル値を暫定的に算出した。[医療研究開発推進事業費補助金]

(4) AIを用いた化学物質の次世代型健康リスク予測手法に関する基盤の開発研究

前研究の経験を通して、人工知能（artificial intelligence; AI）安全性予測プラットフォームの実用化に向けた課題を整理した。それを踏まえて初年度は、安全性試験データ不足の解決手段として、生成AIの能力を飛躍的に高めたことから各方面で実用化が進められている事前学習トランスフォーマーの試行の準備と、AI安全性予測プラットフォームのデータベースとその関連機能について、安全性評価の専門家判断を支援する観点での拡充に関する仕様検討を行った。[一般試験研究費]

(5) 食品関連化学物質のリスク評価におけるリードアクロスの適用と信頼性評価に関する研究

国際的なガイダンスの調査に基づくリードアクロスの手順と不確実性の評価方法の状況整理及びリードアクロスの活用状況の把握を行うと共に、食品健康影響評価における適用可能範囲を取りまとめて提案した。[食品健康影響評価技術研究費]

2. 水道水質に係わる毒性情報評価に関する研究

本研究は、「水道水及び原水における化学物質等の実態を踏まえた水質管理の向上に資する研究」のリスク評価に関する分担研究として、飲料水中の化学物質の基準値設定及び改定に資するための最新知見の収集・整理と得られた知見の基準値設定等への適用の妥当性について検証することを目的としている。令和5年度は、欧州で規制されているPFAS類（PFOS/PFOA以外）の毒性の情報収集整理と、WHOガイドラインの改定で国内の規準値や目標値と異なる評価がなされた物質の毒性情報の収集整理を行った。[厚生労働科学研究費補助金]

3. ナノマテリアルの安全性確認における健康影響試験法に関する研究

ナノマテリアルは、その新機能や優れた特性により開発が進められているが、ナノマテリアルの生体影響に関する情報は依然不足している。本研究では、このナノマテリアルの安全性確認に必要な健康影響試験法に関する

調査、開発検討を行っている。令和3年度より慢性影響研究として開始した「ナノマテリアル吸入曝露影響評価のための効率的慢性試験法の開発に関する研究」の研究課題では、令和5年度は、慢性影響に関する解剖結果を用いて慢性影響発現部位の解析を実施した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

令和5年度より「食品及び食品用容器包装に使用されるナノマテリアル等の新規素材の安全性評価に関する研究」の研究班における経口及び経皮等から曝露されるナノマテリアル等の新規素材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）のガイダンス等を中心とした食品関連のナノマテリアルを含む新規素材の初期評価的観点から遺伝毒性と酸化ストレスに関する国際動向調査を行った。[厚生労働科学研究費補助金]

「ナノマテリアルを含む化学物質の短期吸入曝露等による免疫毒性評価手法開発のための研究」の研究課題では呼吸器感作性評価法の開発については以下の検討を行った。*in vitro*試験法開発を進めるために文献情報から標準物質を策定し、物性値など関連情報を収集した。気管支上皮細胞と抗原提示細胞の共培養系において代表的な皮膚及び呼吸器感作性物質を用いてmRNA発現を比較検討したところ、OX40Lの発現増強が呼吸器感作性物質でのみ有意に高かったことから、バイオマーカーとして有望と考えられた。また細胞株樹立を目指し、ヒト肺胞マクロファージ細胞にSV40 large T抗原とマウスGM-CSFの遺伝子導入を行った。また呼吸器感作性物質の*in silico*予測モデル開発のために、指標となる物性項目を整理した。ナノマテリアルの免疫毒性評価法の開発については以下の検討を行った。亜鉛イオンの溶出量が異なるとされる2種の酸化亜鉛ナノ粒子についてh-CLAT試験を実施するとともに、物理化学的特性値を測定した。シリカナノ粒子を曝露したTHP-1細胞において、CD54、CD86、IL-1 β 、MMP-12、CCL-3、CCL-5の各遺伝子の発現亢進が見られた。さらにマウス骨髓由来マクロファージに各種ナノマテリアルを処理したところ、カーボンナノチューブであるT-CNTがMMP-12 mRNA発現を亢進させていた。*in vivo*吸入曝露試験として、ナノシリカについてTaquann直噴全身吸入装置Ver3.0にてエアロゾル化検討を行った。[厚生労働科学研究費補助金]

4. 新規の安全性評価試験法を国際的なガイドラインにするための手法に関する研究

(1) 安全性評価の高度化と迅速化に資する新規代替試験法の開発と国際標準化に関する研究

JaCVAM評価会議が認めた皮膚感作性試験代替法ADRA及び眼刺激性試験代替法SkinEthic HCE TTT

を行政機関に提案した。国内外の多様な研究機関との連携により、新規代替試験法の開発や、新規代替試験法に関する評価書及び提案書の作成を実施した。本年度の成果として眼刺激性試験SkinEthics TTT及び皮膚感作性試験ADRAの評価を終了し、行政提案を実施した。また、*in vitro*発熱性物質試験MylcMAT、皮膚感作性試験 α -Sens及び医療機器の皮膚刺激性試験LabCyte EPI-MODEL24のバリデーションを実施し、特に医療機器のバリデーションは完了した。[一般試験研究費]

(2) OECDプロジェクトでの成果物を厚生労働行政に反映させるための研究

OECD試験法ガイドライン（Test Guideline; TG）においては、既存のTGである皮膚感作性試験代替法IL-8 Luc assayを含むTG442E及びDPRA重量法を含むTG442Cの改定を目指して活動を行い承認された。さらに新たな免疫毒性試験IL-2 Luc assayのTG採択が承認された。guidance document（GD）に関しては、皮膚感作性試験代替法EpiSensAのバリデーション報告書及び評価報告書が承認された。AOPに関しては、AOP277 Impaired IL-1R1 signaling leading to Impaired T-Cell Dependent Antibody Responseが承認された。OECDで引き続き検討されているDefined Approach for Skin Sensitisation（DASS）や発達神経毒性、非遺伝毒性発がんのIATAに関する大型プロジェクト等に参画して、その成果物に日本の意見や結果を反映させるべく活動した。[厚生労働科学研究費補助金]

(3) 医薬品等の動物試験代替法の開発及び国際標準化等に関する研究

医薬品・医薬部外品・化粧品の安全性評価に用いる動物を用いない代替法の国際標準化及びその普及の促進を目的とし、1) ゼブラフィッシュを用いた生殖毒性試験代替法のプロトコルの最適化を行った。2) 陽性対照物質処理したiPS細胞を用い、生殖毒性試験代替法としてのマーカー候補遺伝子の絞り込みを行った。3) OECDに皮膚感作性試験代替法 EpiSensAのバリデーション報告書及び第三者評価報告書とともに、TG案を提出した。また新たな皮膚感作性試験代替法である α -Sensのバリデーション研究を開始した。4) 医薬部外品申請に関する適用範囲の拡大を目的として、再構築表皮モデルを用いた皮膚刺激性データセットを拡充した。5) OECD TG497に合わせ、既存の皮膚感作性ガイダンスの改定案を作成した。6) NAMによる医薬部外品申請に関する全身毒性評価の事例報告を行政受入の可能性の観点から検討した。[医療研究開発推進事業費補助金]

(4) アドバンストマテリアルを利用した医薬品・医療機器等の安全性評価に資する研究

令和5年度は、国際動向調査ではOECDのAdMaの安全性評価に向けたステアリング・グループ (SG) 内での活動、米国FDAのAdMaに関連するような活動状況について調査した。被検物質の分散条件は、横浜国大との共同研究で実施され、更に細胞取り込み観察では、顕微ラマンにより2Dモデル細胞を用いて細胞のバックグラウンド測定を実施した。[医療研究開発推進事業費補助金]

5. 医薬品中の不純物のリスク評価・管理に関する研究

「医薬品の安全性及び品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究」において、医薬品中に混在する可能性のある不純物に関する毒性評価手法や基準値の設定等に関する研究として、金属不純物、残留溶媒及び抽出物・溶出物等に関するICHガイドライン策定に関する研究を行っている。令和5年度は、抽出物・溶出物に関するQ3Eガイドラインに関してSTEP1合意に向けた議論を行った。

また、令和3年度より開始した「先進的分析法を用いた広範な医薬品等の微量不純物の管理に関する研究」においては、分担研究として「微量変異原性不純物のリスク評価に関する検討」研究を行っており、医薬品分野において微量変異原性不純物として問題になっているニトロソアミン類の変異原性及び発がん性ポテンシャルに応じた管理が可能かを検討することを目的に、管理指針案作成に必要な現状把握を行った。[医療研究開発推進事業費補助金]

また、令和5年度は「ニトロソアミン類の体系的リスク評価手法に基づくリスクコミュニケーションガイダンスの策定のための研究」において、分担研究として、医薬品へのニトロソアミン類の混入に対して毒性学的観点から情報提供すべき項目の検討を行い、製薬企業から医療現場への情報提供文書モデル及びガイダンス案を作成した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

6. 既存化学物質の反復投与毒性及び生殖発生毒性に関する研究

化審法の評価Ⅱにおける1,2-ジクロロエタンの有害性評価について、論文化した。[一般試験研究費]

7. びまん型及び腸型胃がんにおけるRNAウイルス感染分子ネットワーク制御機構の解明に関する研究

びまん型胃がん及び腸型胃がんにおけるRNAウイルス感染分子ネットワーク制御機構について研究し、がんの治療抵抗性に関する分子ネットワーク活性化状態予測

モデルを作成した。[科学研究費補助金 (日本学術振興会)]

8. 家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究

先行研究にて実態調査した未規制物質のうち、トルエンとシクロヘキサンに関する有害性情報の収集と評価値案の検討を行った。[厚生労働科学研究費補助金]

9. 医薬品等の安全性予測評価に係る分子ネットワークパスウェイ解析研究

抗がん剤等の医薬品やコロナウイルスにより発現変動する分子ネットワークについて解析し、安全性を予測評価するための治療抵抗性胃がん及びコロナウイルス感染症に関する分子ネットワークパスウェイをAOPとしてOECDにて国際共同開発した。[医療研究開発推進事業費補助金 (医薬品等規制調和・評価研究事業)]

10. 医薬品有害性等に関するAdverse Outcome Pathway (AOP) の国際的開発研究

治療抵抗性胃がん及び新型コロナウイルス感染症に関するAOPを国際的な共同研究として開発して改訂し、医薬品等の有害性発現経路に関するAOP開発を進めた。[一般試験研究費]

11. 化審法における発がん性定量評価を見据えた新たな遺伝毒性評価技術構築のための基盤研究

*in vivo*遺伝毒性と発がん性の用量反応関係を解析するために、発がん物質の*in vivo*変異原性の量的指標となるPODを、ベンチマークドーズ (benchmark dose; BMD) 法を用いて算出し、発がん性と比較した。また、化審法のスクリーニング評価に供することを前提とした、リードアクロスを活用した独自のスクリーニング評価をケーススタディとして実施した。[厚生労働行政推進調査事業費補助金]

12. 食品用器具・容器包装等の衛生的な製造管理等の推進に資する研究

紙製器具・容器包装の原材料を対象として、基本的な物理的・化学的データの情報を収集し整理するとともに、それらの毒性評価としてQSAR予測などの*in silico*解析を活用した遺伝毒性の確認を行った。また合成樹脂ポジティブリストのケースに沿って安全性評価の優先度を分類し、ポジティブリスト掲載可否について検討した。さらにQSAR解析結果のみで判定できない物質の一部についてAmes試験を実施し、得られた結果から遺伝毒性の有無を判断した。[厚生労働科学研究費補助金]

13. 資機材等における新規・未規制材料に対応した安全性評価スキーム構築に係る研究

水道資機材の安全性評価手法の検討として、国内の資機材等に既に使用されている化学物質のうち、現行の水道水質基準等に設定されておらず、人への健康影響の観点から安全性評価を検討すべき物質をケーススタディ物質とし、整理を行った。OECD e-ChemPortal及びNITE-CHRIPを用いて毒性情報を収集することで効率的に情報収集が出来る事を示した。[厚生労働科学研究費補助金]

14. 最新のベンチマーク手法をリスク評価に実装するための課題に関する研究

リスク評価のPODとなることの多い発がん性試験の二値データについて、ベイズ的アプローチを用いたベンチマークドーズ（BMD）推定について解析を行い、リスク評価における課題を明らかにし実用化に向けた提案を行うため、令和5年度は約500セットの二値データを収集し、Bayesian BMD及びToxicRをデフォルト設定や諸設定を変更し計算を行った。[食品健康影響評価技術研究費]

15. 室内空気環境汚染化学物質調査（室内空気環境汚染化学物質の詳細リスク評価）

室内濃度指針値の改定等を検討する化学物質（エチルベンゼン、2-エチル-1-ヘキサノール、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート）についてハザード評価を行い、指針値設定のエビデンス等となるリスク評価に供した。[家庭用品等試験検査費]

16. 家庭用品に含有される発がん性、生殖発生毒性及び変異原性を有する化学物質に関する調査－家庭用品規制法における検討対象物質選定スキームに関する調査－

令和4年度の「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検討会」による議論を経て作成した有害物質指定スキーム案及び有害物質候補リストについて、「詳細評価に向けた予備調査」として情報収集や整理等を行った。[家庭用品等試験検査費]

業務成績

1. 化審法の審査に関する支援業務

（1）既存化学物質安全性点検支援

既存化学物質点検により試験を実施する候補化合物の選定を行うと共に、外部委託試験の試験計画や試験結果のレビューを行い、試験結果の点検支援システムへの登録を行った。

（2）新規化学物質の評価に関する支援

化審法新規化学物質データベースに申請データ及び構造データを入力し、試験結果を基にした評価作業のサポートを行った。新規化学物質の審査の補助とするため、令和5年度は、122物質の新規化学物質の審査に必要な調査及び資料作成を行った。

（3）一般化学物質に係る評価（スクリーニング評価）資料の整理、分析

化審法におけるスクリーニング評価において、曝露クラス4までの物質のうち、令和5年度は、129物質について評価に必要な情報収集を行った。

（4）優先評価化学物質に係る評価資料（リスク評価の有害性評価書）の整理、分析

化審法の評価Ⅰとして、99物質の毒性情報を再確認し、その情報に基づき有害性評価値を導出した。また、評価Ⅱにおいて、有害性評価書作成が必要とされた物質について、3物質の有害性評価書案の作成を行った。

2. 既存化学物質のリスク評価の高度化に資する最新毒性情報収集

既存点検化学物質の試験報告書のうち5物質についての概要を英文化し、IUCLID形式のロバストサマリを作成した。リードアクロスによる反復投与毒性予測の事例として低毒性物質の調査を実施した。

3. 国際協力を伴う情報基盤の化学物質安全性に関する支援業務

1) WHOの国際化学物質安全性計画（IPCS）に参画し、国際化学物質安全性カード（ICSC）について24件を翻訳、公開した。

2) OECD TGについて令和5年度は9件を翻訳、公開した。

4. 毒劇物指定に関する化学物質の情報の収集

毒物劇物指定令において劇物に包括指定されている「有機シアン化合物」について、187項目の除外指定が行われており、除外申請に係る事業者負担が大きくなっていること及び包括指定の妥当性について疑問が呈されている状況を踏まえ、「有機シアン化合物」の定義の精緻化や、包括的な除外条件の設定が可能か等について構造類似性に基づいたグループ分けを行って検討した。令和5年度は、除外物質及び除外されていない有機シアン化合物65物質について急性毒性・眼及び皮膚刺激性の情報を収集した。

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5年度は米国急性曝露ガイドラインレベル (AEGL) の暫定版3件を翻訳、公開した。

6. 合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査

食品用器具・容器包装のポジティブリスト (PL) 制度告示後の経過措置期間にあたる令和5年度は、改正告示に向けた対応を行った。PL告示物質の遺伝毒性の評価については、既知の文献情報及びQSARに基づいた専門家判断の継続実施、その結果が陽性又は判定不能であった物質についてのMutaTM Mouseを用いたトランスジェニックげっ歯類突然変異試験を実施した。反復投与毒性試験の情報が不足している物質については、昨年

度、用量設定を行った3物質の90日間反復経口投与毒性試験の実施に加え、今年度は別の4物質について用量の検討、基礎データの収集、分析バリデーション及び安定性・均一性の確認を行った。PL収載物質については、効率的な評価を目指したリスク評価方針 (案) 作成に関する検討会において検討を実施した。

7. 発熱性物質試験の代替に関する調査

発熱性物質試験代替法を開発するにあたり、マイキャン・テクノロジーズが販売している*in vitro*試験であるMylcMAT試験のプロトコルの妥当性を検証した。

8. 非ヒト霊長類の動物実験代替法に関する国内外の動向調査及び開発に向けた基礎情報の取得に資する研究

カニクイザル、アカゲザル等の非ヒト霊長類 (non-human primates; NHP) の供給体制と動物実験代替法に関する調査を行った。

2023年度所外研究員等の受け入れ名簿

(客員研究員) 72名

2024年3月31日現在

氏 名	所 属	受 入 部	入 所	退 所	性 別	備 考
天 倉 吉 章	松山大学薬学部教授	食品部	2006. 5. 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	
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	2024. 3.31	男	
天 野 富美夫	大阪大学医学系大学院保健学専攻招聘教授	食品衛生管理部	2008. 4. 1	2024. 2.29	男	
江 馬 真	元当所総合評価研究室室長	安全性予測評価部	2008. 7. 1		男	
今 井 俊 夫	実験動物中央研究所契約所員	センター	2008.12. 1		男	
澤 田 純 一	元当所機能生化学部長	医薬安全科学部	2009. 4. 1	2024. 3.31	男	
降 旗 千 恵	青山学院大学理工学部化学・生命科学科名誉教授	遺伝子医薬部	2010. 1. 1		女	
長谷川 隆 一	元当所医薬安全科学部長	医薬安全科学部	2010. 4. 1	2024. 3.31	男	
檜 山 行 雄	元当所薬品部第三室長	薬品部	2011. 4. 1		男	
頭 金 正 博	名古屋市立大学大学院薬学研究科教授	医薬安全科学部	2011. 4. 1	2024. 3.31	男	
種 村 健太郎	東北大学大学院農学研究科教授	毒性部	2011. 7. 1		男	
能 美 健 彦	元当所変異遺伝部長	病理部	2012. 4. 1		男	
鹿 庭 正 昭	元当所療品部第二室長	生活衛生化学部	2012. 4. 1		男	
山 崎 壮	実践女子大学生活科学部教授	食品添加物部	2012. 4. 1		男	
荒 戸 照 世	北海道大学大学院医学研究科連携研究センター教授	再生・細胞医療製品部	2012.11. 1	2023.10.31	女	
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	2024. 3.31	男	
小 西 良 子	東京農業大学応用生物科学部栄養科学科教授	衛生微生物部	2013. 4. 1	2024. 3.31	女	
四方田 千佳子	神戸薬科大学客員教授	薬品部	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	
安 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	2023.10.31	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	医薬安全科学部	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	2024. 3.31	女	
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	2014. 4. 1		男	
黒 澤 努	鹿児島大学客員教授	医療機器部	2014. 7. 1		男	
神 野 透 人	名城大学薬学部教授	生活衛生化学部	2015. 4. 1		男	
香 川 聡 子	横浜薬科大学薬学部教授	生活衛生化学部	2015. 4. 1		女	
手 島 玲 子	岡山理科大学獣医学部食品衛生講座教授	生活衛生化学部	2015. 4. 1		女	
山 口 照 英	金沢工業大学加齢医学先端技術研究所所長	衛生微生物部	2015. 6. 1	2024. 3.31	男	
西 川 可穂子	中央大学商学部教授	遺伝子医薬部	2015. 7. 1	2023. 6.30	女	
河 村 葉 子	元当所 食品添加物部部長	食品添加物部	2016. 4. 1		女	
菅 野 純	公益財団法人日産厚生会玉川病院 病理診断科部長	毒性部	2016. 4. 1		男	
五十君 静 信	東京農業大学応用生物科学部教授	食品衛生管理部	2016. 4. 1		男	
春 日 文 子	国立研究開発法人国立環境研究所特任フェロー	安全情報部	2016. 4. 1		女	
小 野 敦	岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系毒性学研究室教授	安全性予測評価部	2016. 8. 1		男	
森 本 和 滋	元(独)医薬品医療機器総合機構審査マネジメント部テクニカルエキスパート	生物薬品部	2017. 4. 1		男	
松 村 りえ子	元当所食品部長	安全情報部	2017. 4. 1		女	
梅 田 隆 志	学校法人ヤマザキ学園 ヤマザキ動物看護大学教授	病理部	2017. 4. 1		男	
栗 原 正 明	湘南医療大学薬学部教授	有機化学部	2017. 4. 1		男	
前 川 京 子	同志社女子大学薬学部教授	医薬安全科学部	2017. 4. 1		女	
山 田 雅 巳	防衛大学校 応用化学科教授	変異遺伝部	2017. 4. 1		女	
香 取 典 子	元当所薬品部第三室長	薬品部	2018. 4. 1		女	
西 川 秋 佳	名古屋徳州会総合病院病理診断部長	病理部	2018. 4. 1		男	
野 田 衛 康	公益社団法人日本食品衛生協会学術顧問	食品衛生管理部	2018. 5. 1		男	
山 添 康	食品安全委員会シニアフェロー	安全性予測評価部	2018. 7. 1		男	
宮 崎 生 子	昭和薬科大学社会薬学研究室教授	薬品部	2018.10. 1		女	
西 島 正 弘	一般社団法人偽造医薬品情報センターセンター長	薬品部	2018.10. 1	2023. 9.30	男	
山 口 潤一郎	早稲田大学理工学術院教授	有機化学部	2018.10. 1		男	
落 谷 孝 広	東京医科大学医学総合研究所未来医療研究センター分子細胞治療研究部門特任教授	毒性部	2018.10. 1		男	
津 島 健 司	国際医療福祉大学医学部主任教授	医薬安全科学部	2019. 3. 1	2024. 2.29	男	
森 田 健	(独)製品評価技術基盤機構化学物質管理センター上席技術専門官	変異遺伝部	2019. 4. 1		男	
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	2023. 9.30	男	
馬 淵 清 資	北里大学名誉教授	医療機器部	2020. 4. 1		男	
井之上 浩 一	立命館大学薬学部教授	食品部	2020. 4. 1		男	
大 庭 誠	京都府立医科大学教授	有機化学部	2020. 4. 1		男	
奥 田 晴 宏	一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団会長	有機化学部	2020. 4. 1		男	

氏 名	所 属	受 入 部	入 所	退 所	性 別	備 考
石 田 誠 一	崇城大学生物生命学部教授	センター	2020. 4. 1		男	
内 藤 幹 彦	東京大学大学院薬学系研究科特任教授	有機化学部	2020.10. 1		男	
最 上 知 子	元当所生化学部長	生化学部	2021. 4. 1		女	
穂 山 浩 一	星薬科大学薬学部教授	食品部	2021. 4. 1		男	
袴 田 航 一	日本大学生物資源科学部教授	有機化学部	2021. 4. 1		男	
八 代 嘉 美	藤田医科大学橋渡し研究支援人材統合教育・育成センター教授	再生・細胞医療製品部	2022. 3. 1		男	
山 下 伸 二	摂南大学薬学部名誉教授／立命館大学総合科学技術機構客員教授	薬品部	2023. 4. 1		男	
伊豆津 健 一	国際医療福祉大学薬学部教授	有機化学部	2023. 4. 1		男	
合 田 幸 広	前当所所長	生薬部	2023. 4. 1		男	
五十嵐 良 明	(独)国民生活センター商品テスト部テスト第1課課長補佐	生活衛生化学部	2023. 4. 1		男	
近 藤 一 成	昭和女子大学食健康科学部教授	生化学部	2023. 4. 1		男	
石 黒 齊 一	(地独)神奈川県立産業技術総合研究所次世代ライフサイエンス技術開発プロジェクトリーダー	再生・細胞医療製品部	2023. 7. 1		男	
秋 山 卓 美	前当所生活衛生化学部第二室長	生活衛生化学部	2023. 7. 1		男	

(協力研究員) 50名

氏 名	所 属	受 入 部	入 所	退 所	性 別	備 考
壺 井 功 剛	日本大学医学部非常勤研究員	センター	1999. 4. 1		男	
安 藤 里 絵	(独)医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部審査役	生物薬品部	2008. 4. 1		男	
佐 藤 亮 佑	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	2023. 7.31	女	
栗 林 亮 佑	(独)医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部審査専門員	生物薬品部	2013. 4. 1		男	
豊 田 淑 江	元日本薬科大学非常勤研究員	衛生微生物部	2015. 6. 1	2024. 3.31	女	
白 畑 辰 弥	北里大学薬学部准教授	生薬部	2015. 7. 1	2023. 6.30	男	
福 地 準 一	(独)医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部	変異遺伝部	2015.10. 1		男	
平 林 啓 司	(独)医薬品医療機器総合機構新薬審査第五部主任専門員	変異遺伝部	2015.10. 1		男	
大 槻 崇 俊	日本大学生物資源科学部食品生命学科准教授	食品添加物部	2016. 5. 1		男	
植 森 俊 輔	北里大学薬学部助教	生薬部	2016. 7. 1	2023. 6.30	男	
植 草 義 彰	慶應義塾大学薬学部助教	食品部	2016. 7. 1		男	
佐 々 木 彰 彰	国立大学法人千葉大学理学部生物学科准教授	変異遺伝部	2017. 4. 1		男	
谷 口 陽 祐	九州大学大学院薬学研究院准教授	有機化学部	2017. 5. 1	2024. 3.31	男	
藤 澤 彩 乃	東京大学大学院工学系研究科特任助教	医療機器部	2018. 4. 1		女	
山 口 治 子	愛知大学地域政策学部准教授	安全性予測評価部	2018. 4. 1	2024. 3.31	女	
高 木 弘 隆	国立感染症研究所安全実験管理部主任研究官	食品衛生管理部	2018. 5. 1	2024. 3.31	男	
成 瀬 美 衣	国立がん研究センター研究所動物実験部門研究員	毒性部	2018. 6. 1		女	
早 川 英 介	国立研究開発法人理化学研究所環境資源科学研究センター研究員	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	2023. 5.31	男	
佐 藤 嗣 道	東京理科大学薬学部薬学科准教授	医薬安全科学部	2019.11. 1		男	
吉 富 太 一	神奈川県衛生研究所理化学部研究員	生活衛生化学部	2020. 4. 1		男	
難 波 友 香 莉	(独)医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第二部調査専門員	医薬安全科学部	2020. 6. 1		女	
西 川 淳 史	(独)医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部審査専門員	再生・細胞医療製品部	2020.10. 1	2023. 7.31	男	
中 村 直 子	(独)医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部審査専門員	再生・細胞医療製品部	2020.10. 1	2023. 7.31	女	
水 野 美 麗	昭和大学医薬化学講師	有機化学部	2020.11. 1		女	
高 倉 大 輔	公立大学法人横浜市立大学生命医科学研究科特任准教授	生化学部	2020.12. 1		男	
菅 原 亨 亨	横浜市立大学大学院生命医科学研究科生命医科学専攻准教授	再生・細胞医療製品部	2021. 1. 1		男	
中 山 達 哉	広島大学大学院統合生命科学研究科准教授	食品衛生管理部	2021. 4. 1		男	
爲 廣 紀 正	内閣府食品安全委員会事務局評価第一課課長補佐	生化学部	2021.10. 1	2023. 9.30	男	
高 橋 華 奈 子	東京大学大学院薬学系研究科天然物化学教室特任研究員	センター	2021.11. 1	2024. 3.31	女	
早 水 健 二	(独)医薬品医療機器総合機構再生医療製品等審査部審査専門員	生物薬品部	2022. 4. 1	2024. 3.31	男	
佐 藤 慎 哉	神奈川県立がんセンター臨床研究所がん分子病態学部医長	病理部	2022. 4. 1		男	
高 田 のぞみ	(地独)東京都健康長寿医療センター研究所健康長寿イノベーションセンター主任技術員	再生・細胞医療製品部	2022. 6. 1		女	
中 里 有 希	(独)医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部調査専門員	医薬安全科学部	2022. 8. 1	2023. 7.30	女	
藤 井 晋 也	東京医科歯科大学准教授	有機化学部	2022.10. 1		男	
藤 原 裕 未	日本薬科大学薬学部薬学科講師	生薬部	2022.12. 1		女	
田 川 茂 奈	(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専門員	生物薬品部	2023. 4. 1	2024. 3.31	女	
福 永 航 也	国立研究開発法人理化学研究所生命医科学研究センターファーマコゲノミクス研究チーム研究員	医薬安全科学部	2023. 4. 1		男	
天 沼 宏 稔	元当所安全情報部非常勤職員	安全情報部	2023. 4. 1		男	
多 田 稔 太	国立研究開発法人日本医療研究開発機構創薬事業部規制科学推進課課長	生物薬品部	2023. 4. 1		男	
柳 田 翔 太	広島大学大学院医系科学研究科薬学部生体機能分子動態学研究室特別研究員	薬理部	2023. 5. 1	2023.10.31	男	
平 澤 祐 介	星薬科大学生薬学研究室講師	生活衛生化学部	2023. 6. 1		男	
入 江 智 彦	北里大学医学部講師	センター	2023. 7. 1		男	
永 井 武 幸	(地独)神奈川県立産業技術総合研究所次世代ライフサイエンス技術開発プロジェクトサブリーダー	再生・細胞医療製品部	2023. 7. 1		男	
久 保 正 幸	(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	2023. 8. 1		男	
中 川 寛 之	(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	2023. 8. 1		男	
荒 井 智 子	(独)医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部主任専門員	医薬安全科学部	2023. 8. 1		女	
山 本 詩 織	鎌倉女子大学家政学部管理栄養学科講師	食品衛生管理部	2023.10. 1		女	

氏 名	所 属	受 入 部	入 所	退 所	性 別	備 考
中 迎 莖 平	国立研究開発法人理化学研究所環境資源研究センターメタボローム情報研究チーム特別研究員	生化学部	2023.10. 1		男	
高 橋 有 己	京都大学大学院薬学研究科准教授	生物薬品部	2023.11. 1		男	

(流動研究員) 2名

氏 名	所 属	受 入 部	入 所	退 所	性 別	備 考
川 末 慎 葉	日本学術振興会特別研究員PD	食品衛生管理部	2023. 4. 1		男	
青 木 渉	公益社団法人日本食品衛生協会リサーチレジデント	衛生微生物部	2023. 4. 1		男	

(研究生) 42名

氏 名	依 頼 者	受 入 部	入 所	退 所	性 別	備 考
藤 卷 日出夫	一般財団法人民生科学協会理事	医療機器部	2019. 4. 1	2024. 3.31	男	
T U S H A N	横浜国立大学大学院工学研究院教授	毒性部	2021. 1.18		女	
南 茂 彩 華	横浜国立大学大学院工学研究院教授	毒性部	2021. 1.18		女	
永 沼 美弥子	横浜市立大学大学院生命医科学研究科研究科長	有機化学部	2021. 4. 1	2024. 3.29	女	
伊 藤 蒼	岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授	医薬安全科学部	2022. 4. 1	2024. 3.31	男	
山 本 真梨子	東京理科大学大学院薬学研究科長	遺伝子医薬部	2022. 4. 1	2024. 3.31	女	
小 島 竣 平	横浜国立大学大学院工学研究院システムの創生部門准教授	毒性部	2022. 4. 1	2024. 3.31	男	
肥 高 龍 彦	横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門教授	毒性部	2022. 4. 1	2024. 3.31	男	
大 澤 陽	岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授	有機化学部	2022. 4. 1	2024. 3.29	女	
中 村 美 希	岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授	有機化学部	2022. 4. 1	2024. 3.29	女	
伊 藤 貴 仁	横浜市立大学大学院生命医科学研究科研究科長	有機化学部	2022. 4. 1		男	
田 村 早 季	横浜市立大学大学院生命医科学研究科研究科長	有機化学部	2022. 4. 1		女	
藤 田 陽	横浜市立大学大学院生命医科学研究科研究科長	有機化学部	2022. 4. 1	2024. 3.29	女	
平 野 元 春	横浜市立大学大学院生命医科学研究科研究科長	有機化学部	2022. 4. 1		男	
伊 藤 ほのか	京都大学大学院薬学研究科長	生薬部	2022. 5. 1	2024. 3.31	女	
秋 澤 拓 弥	東京医科歯科大学生体材料工学研究所教授	医療機器部	2022.10. 1	2024. 3.31	男	
溝 田 華 柊	横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門教授	毒性部	2023. 4. 1		男	
伊 藤 紫 野	東京理科大学生命システム工学科教授	衛生微生物部	2023. 4. 3		女	
小 原 息 吹	横浜国立大学大学院工学研究院システムの創生部門准教授	毒性部	2023. 4. 1		男	
安慶名 結 衣	岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授	薬理部	2023. 4. 1		女	
笠 松 建 吾	東京農工大学大学院獣医病理学研究室教授	病理部	2023. 4. 3		男	
万 李 成	横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門教授	毒性部	2023. 4. 3		男	
松 元 琴 音	横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門教授	毒性部	2023. 4. 3	2024. 3.31	女	
江 坂 直 希	横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門教授	毒性部	2023. 4. 3		男	
宮 田 ひかる	横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門教授	毒性部	2023. 4. 3	2024. 3.31	女	
武 田 紗 和	岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授	有機化学部	2023. 4. 3		女	
根 岸 弘 雅	大阪大学大学院薬学研究科研究科長	生薬部	2023. 4. 3		男	
高 野 玲 奈	横浜市立大学大学院生命医科学研究科研究科長	有機化学部	2023. 4. 3		女	
許 涵 喬	横浜市立大学大学院生命医科学研究科研究科長	有機化学部	2023. 4. 3		女	
古 内 志 拓	横浜市立大学大学院生命医科学研究科研究科長	有機化学部	2023. 4. 3		男	
ZHOU DONGRUI	横浜市立大学大学院生命医科学研究科研究科長	有機化学部	2023. 4. 3		男	
渡 邊 大 嗣	横浜市立大学大学院生命医科学研究科研究科長	有機化学部	2023. 4. 3		男	
前 田 善 柱	北里大学薬学研究科長	薬品部	2023. 4.14		男	
十 亀 真 実	大阪大学大学院薬学研究科研究科長	生薬部	2023. 6. 1		女	
石 黒 聖 奈	ヤマザキ動物看護大学大学院動物看護学研究科教授	病理部	2023. 6. 1		女	
辻 井 静	東京理科大学理学部応用化学科教授	医療機器部	2023. 8. 1	2024. 3.31	女	
高 橋 龍之介	東京理科大学理学部応用化学科教授	医療機器部	2023. 8. 1		男	
奥 村 水 門	東京農工大学大学院農学府長	食品衛生管理部	2023. 8.14	2023. 8.16	男	
仁 和 岳 史	東京農工大学大学院農学府長	食品衛生管理部	2023. 8.14	2023. 8.16	男	
山 上 洋 平	東京農工大学大学院 獣医毒性学研究室准教授	病理部	2023.10. 1		男	
天 野 泰 樹	名古屋市立大学大学院薬学研究科長	薬理部	2023.11.13	2023.11.15	男	
倉 田 朋	名古屋市立大学大学院薬学研究科長	薬理部	2023.11.13	2023.11.15	男	

(実習生) 31名

氏 名	依 頼 者	受 入 部	入 所	退 所	性 別	備 考
白 井 初 明	東京バイオテクノロジー専門学校学校長	衛生微生物部	2022.10. 1	2024. 3.14	男	
堀 越 奏 子	横浜市立大学理学部副理学部長	有機化学部	2022. 9.22	2024. 3.29	女	
宮 本 真 歩	横浜市立大学理学部副理学部長	有機化学部	2022. 9.22	2024. 3.29	女	
佐々木 沙 耶	東京バイオテクノロジー専門学校学校長	変異遺伝部	2022.10. 3	2024. 2.14	女	
大 原 凜太郎	横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門教授	毒性部	2022.10.17	2024. 3.31	男	
早 川 和 真	麻布大学生命・環境化学部准教授	生化学部	2022.12. 1	2024. 3.31	男	
磯 貝 将 旗	明治薬科大学学長	生物薬品部	2023. 4. 3	2024. 3.31	男	
小 川 結 子	明治薬科大学学長	生物薬品部	2023. 4. 3	2024. 3.31	女	
田 口 恵 詞	明治薬科大学学長	生物薬品部	2023. 4. 3	2024. 3.31	男	
中 村 優 希	明治薬科大学学長	生物薬品部	2023. 4. 3	2024. 3.31	女	
藤 嶋 溪 生	明治薬科大学学長	食品衛生管理部	2023. 4. 3	2024. 3.31	男	
志 水 奏 太	明治薬科大学学長	衛生微生物部	2023. 4. 3	2024. 3.31	男	
上 原 由依加	明治薬科大学学長	衛生微生物部	2023. 4. 3	2024. 3.31	女	
米 山 絵里奈	明治薬科大学学長	衛生微生物部	2023. 4. 3	2024. 3.31	女	
白男川 晃 成	日本大学生物資源科学部部長	有機化学部	2023. 4. 1	2023. 5.10	男	
加 藤 千 穂	日本大学生物資源科学部部長	食品添加物部	2023. 4. 1	2024. 3.25	女	
石 川 向 陽	横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門教授	毒性部	2023. 4. 3	2024. 3.31	男	
廣 田 珠 実	東京理科大学生命システム工学科教授	衛生微生物部	2023. 4. 6	2024. 3.29	女	
高 坂 純 寧	ヤマザキ動物看護大学大学院動物看護学研究科教授	病理部	2023. 6. 1	2024. 3.31	女	
細 川 葵	北海道立衛生研究所所長	生化学部	2023. 8.17	2023. 9.15	女	
仁 和 征 史	岡山理科大学獣医学部学部長	毒性部	2023. 7. 3	2023. 7. 7	男	
奥 田 優 雅	岡山理科大学獣医学部学部長	毒性部	2023. 7. 3	2023. 7. 7	男	
河 野 瑞 紀	岡山理科大学獣医学部学部長	毒性部	2023. 7. 3	2023. 7. 7	女	
滝 井 彩 乃	明治薬科大学学長	薬品部	2023. 8. 1		女	
Nurul Syakirin binti Borhan	横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門教授	毒性部	2023.11. 1		女	
滝 本 優 南	横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門教授	毒性部	2023.12. 1		女	
赤 羽 広 輝	明治薬科大学学長	薬品部	2023.12. 1	2024. 3.31	男	
岩 野 丹 香	東京農業大学農学部動物科学科学科長	衛生微生物部	2024. 1. 1		女	
尚 山 彩 楓	東京農業大学農学部動物科学科学科長	衛生微生物部	2024. 1. 1		女	
紺 野 暖 菜	日本大学生物資源科学部部長	有機化学部	2024. 2. 1		女	
佐 藤 渉	日本大学生物資源科学部部長	有機化学部	2024. 2. 1		男	

Morita T, Yoshida H, Abe Y, Tomita K^{*1}, Nakamura A^{*2}, Hada C^{*3}, Nakai C^{*4}, Kina K^{*5}, Takahashi M^{*6}, Uemura N^{*7}, Yoneda T^{*8}, Yasui M^{*9}, Shintani Y^{*10}, Tomita N, Inagaki A, Izutsu KI^{*11}, Sato Y: Analysis of factors related to variation in dissolution profiles estimated from continuously conducted dissolution tests of generic products.

Chem Pharm Bull. 2024;72(1):28-35. doi: 10.1248/cpb.c23-00647

The development of generic pharmaceuticals involves a bioequivalence study to ensure the therapeutic equivalence of the test formulation to the original innovative product. The formulation characteristics of generic products are expected to be maintained in the long term after approval. This study analyzed the factors contributing to the changes in the dissolution profiles of approved products during their life cycles. Cumulative data on the dissolution similarity of 1675 products of 127 ingredients tested by official laboratories in Japan were assessed according to Japanese bioequivalence guidelines with slight modifications. The products showing dissimilarities in dissolution profiles were analyzed for reporting year, therapeutic category, co-development, physical properties of the active pharmaceutical ingredient (API), and suspected reasons for dissolution change. The increase in the number of dissimilar products is related to the co-development of generic products. Although the solubility of the API was not associated with the dissolution change in the analysis of the total dissolution data, control of the API particle size is suggested to be important for drugs with poorly soluble APIs. Additionally, a risk factor for dissolution changes in the test solutions at a certain pH was the presence of acidic or basic residues. These results indicate the importance of proper development through a thorough evaluation of the formulation and process factors affecting the dissolution properties throughout the product lifecycle.

Keywords: bioequivalence, dissolution study, generic pharmaceutical

^{*1} Aichi Prefectural Institute of Public Health.

^{*2} Osaka Institute of Public Health.

^{*3} Kanagawa Prefectural Institute of Public Health.

^{*4} Kyoto Prefectural Institute of Public Health and

Environment.

^{*5} Saitama Prefectural Institute of Public Health.

^{*6} Shizuoka Institute of Environment and Hygiene.

^{*7} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health.

^{*8} Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research.

^{*9} Hyogo Prefectural Institute of Public Health Science.

^{*10} Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences.

^{*11} International University of Health and Welfare

Yoshida H, Morita T, Abe Y, Inagaki A, Tomita N, Izutsu KI^{*}, Sato Y: Effects of apex size on dissolution profiles in the USP II paddle apparatus.

AAPS Pharm.Sci.Tech. 2023;25(1):9. doi: 10.1208/s12249-023-02722-5

The use of apex vessels may solve coning problems associated with dissolution testing. However, excessive dissolution acceleration can reduce the discriminatory power. This study aimed to clarify how different apex vessel sizes affect the dissolution behavior of cone-forming formulations. Five apex vessels with different heights, centralities, and compendial vessels were used. The paddle rotation speed at which the coning phenomenon resolved was measured using standard particles of different densities. Three model formulations-USP prednisone tablets, atorvastatin calcium hydrate tablets, and levofloxacin fine granules-were selected, and dissolution tests were conducted at 30-100 revolutions per minute (rpm). Compared to the compendial vessels, the disappearance of standard particles at the apex base at lower paddle speeds in apex vessels was observed. Standard particles tended to remain in the center of the apex vessels and disappear at rotational speeds comparable to those of the compendial vessels. Dissolution increased in an apex height-dependent manner in the model formulations, except for the atorvastatin calcium hydrate tablets at 50 rpm. For levofloxacin fine granules, dissolution was also improved by reducing the paddle agitation speed to 30 rpm in the compendial vessels. Differences in apex centrality by 3 mm did not affect the dissolution rate. Our results indicate that apex vessels with low apex heights have a mount-resolving effect, but the degree of dissolution improvement by avoiding the coning phenomenon

depends on the formulation characteristics used in the dissolution tests.

Keywords: apex size, coning, dissolution testing

* International University of Health and Welfare

Han H^{*1}, Akiyoshi T^{*1,2}, Morita T, Tsuchitani T^{*1}, Nabeta M^{*1}, Yajima K^{*1}, Imaoka A^{*1}, Ohtani H^{*1,2,3}: The Effects of Jabara Juice on the Intestinal Permeation of Fexofenadine.

Bio Pharm Bull. 2023;46(12):1745-1752. doi: 10.1248/bpb.b23-00479.

Jabara juice and its component narirutin inhibit the activity of organic anion-transporting polypeptides (OATPs) 1A2 and OATP2B1, which are considered to play significant roles in the intestinal absorption of fexofenadine. In this study, we investigated the effects of jabara juice on the intestinal absorption of fexofenadine in mice and the inhibitory effects of jabara juice and narirutin on the permeation of fexofenadine using Caco-2 cell monolayers and LLC-GA5-COL300 cell monolayers. In the *in vivo* study, the area under the plasma concentration-time curve (AUC) of fexofenadine in mice was increased 1.8-fold by jabara juice. In the permeation study, 5% jabara juice significantly decreased the efflux ratio (ER) of fexofenadine for Caco-2 monolayers. Furthermore, the ERs of fexofenadine and digoxin, which is a typical substrate of P-glycoprotein (P-gp), for LLC-GA5-COL300 cell monolayers were decreased in a concentration-dependent manner by jabara juice extract, suggesting that jabara juice may increase the intestinal absorption of fexofenadine by inhibiting P-gp, rather than by narirutin inhibiting OATPs. The present study showed that jabara juice increases the intestinal absorption of fexofenadine both *in vivo* and *in vitro*. The intestinal absorption of fexofenadine may be altered by the co-administration of jabara juice in the clinical setting.

Keywords: jabara juice, P-glycoprotein, food-drug interaction

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Keio University

^{*2} School of Medicine, Keio University

^{*3} Keio University Hospital

Kondo A^{*}, Koide T, Fukami T^{*}: Evaluation of the Effect of Disintegrant Distribution on the Dissolution Behavior of Pharmaceutical Tablets Using Raman Chemical Imaging.

Chem Pharm Bull. 2023;71:454-458. doi: 10.1248/cpb.c22-00924

In pharmaceuticals, substandard drug manufacturing can sometimes occur. Usually, end-product release tests are conducted to detect defective products, but in many cases, they are not able to identify the root causes of quality defects. In recent years, chemical imaging techniques have been widely used to study quality defects by visualizing the distribution of components in solid dosage forms. However, in most studies, the causes are predicted from images of ingredients, and the impact of each factor is unclear. In this study, we prepared model tablets and intentionally changed only the distribution of disintegrants, and visualized this distribution using the Raman chemical imaging technique to evaluate the effect on the dissolution behavior of the tablets. We found that tablet disintegration occurs completely when the amount of disintegrant is sufficient to disintegrate the tablet and is distributed throughout the tablet, even if the distribution is not uniform. In contrast, if there was a large area where the disintegrant was not present, the tablet did not disintegrate sufficiently. This suggests that it is more important that a sufficient amount of disintegrant is present throughout the tablet rather than the degree of deviation of disintegrant distribution.

Keywords: chemical imaging, Raman spectroscopy, disintegrant distribution

* Meiji Pharmaceutical University

Yamamoto Y^{*1}, Kajita M^{*2}, Hirose Y^{*2}, Shimada N^{*3}, Fukami T^{*3}, Koide T: Pharmaceutical evaluation of Levofloxacin orally disintegrating tablet formulation using low frequency Raman spectroscopy.

Pharmaceutics. 2023;15:2041. doi: 10.3390/pharmaceutics15082041

We evaluated the pharmaceutical properties of levofloxacin (LV) in the form of an orally disintegrating tablet (LV_{ODT}) to find a new usefulness of low frequency (LF) Raman spectroscopy. LV_{ODT} contained dispersed granules with diameters in the

order of several hundred micrometers, which were composed of the active pharmaceutical ingredient (API), as confirmed by infrared (IR) microspectroscopy. On the contrary, the API and inactive pharmaceutical ingredients (non-APIs) were homogeneously distributed in LV tablet (LV_T) formulations. Microscopic IR spectroscopy and thermal analyses showed that LV_{ODT} and LV_T contained the API in different crystalline forms or environment around the API each other. Furthermore, powder X-ray diffraction showed that LV_T contained a hemihydrate of the API, while LV_{ODT} showed a partial transition to the monohydrate form. This result was confirmed by microscopic LF Raman spectroscopy. Moreover, this method confirmed the presence of thin layers coating the outer edges of the granules that contained the API. Spectra obtained from these thin layers indicated the presence of titanium dioxide, suggesting that the layers coexisted with a polymer that masks the bitterness of API. The microscopic LF Raman spectroscopy results in this study indicated new applications of this method in pharmaceutical science.

Keywords: low frequency, Raman spectroscopy, levofloxacin

*¹ Teikyo Heisei University

*² Horiba Ltd.

*³ Meiji Pharmaceutical University

Ohashi R^{*1,2}, Koide T, Fukami T^{*1}: Effects of wet granulation process variables on the quantitative assay model of transmission Raman spectroscopy for pharmaceutical tablets.

Euro J Pharm Biopharm. 2023;191:276–289 doi: 10.1016/j.ejpb.2023.09.009

Transmission Raman spectroscopy (TRS) is a process analytical technology tool for nondestructive analysis of drug content in tablets. Although wet granulation is the most used tablet manufacturing method, most TRS studies have focused on tablets manufactured via direct compression. The effects of upstream process parameter variations, such as granulation, on the prediction performance of TRS quantitative models are unknown. We evaluated the effects of process parameter variations during granulation on the prediction performance of the TRS

quantitative model. Tablets with a drug concentration of 1%w/w were used. We developed PLS calibration models for the drug concentration range of 70–130% label claims. Subsequently, we predicted the drug content of the tablets with different granulation parameters. The results of our study demonstrate that the variation in the predicted recovery due to the variation in granulation parameters was practically acceptable. The calibration model showed a good prediction performance for tablets manufactured at different granulation scales and thicknesses. Therefore, we conclude that TRS quantitative models are robust to variations in upstream processes, such as granulation and downstream variations in tableting parameters. These results suggest that TRS is a versatile non-destructive quantitative analysis method that can be applied in tablet manufacturing.

Keywords: wet granulation, transmission Raman spectroscopy, quantitative assay model

*¹ Meiji Pharmaceutical University

*² Shionogi & Co., Ltd.

Miyazaki T, Mizoguchi R^{*1}, Ueda K^{*2}, Shinozaki T^{*3}, Kamoto M^{*4}, Takeda Y^{*5}, Sakuma S^{*6}, Ito N^{*7}, Momo M^{*8}, Kawakami K^{*9}: Crystallization of amorphous nifedipine under isothermal conditions: Inter-laboratory reproducibility and investigation of the factors affecting reproducibility.

J Pharm Sci. 2023;112(10):2703–2716. doi: 10.1016/j.xphs.2023.06.002

High inter-laboratory reproducibility is required for conducting collaborative experiments among several laboratories. The primary aim of our evaluation of the physical stability of amorphous drugs, conducted in cooperation with eight laboratories, was to establish a protocol for isothermal storage tests to obtain data of the same quality from all the participating laboratories. Sharing a protocol that contained the same level of detail as the experimental section of general papers was insufficient for high inter-laboratory reproducibility. We investigated the causes of variations in the data from the various laboratories and restricted the protocol step-by-step to achieve high inter-laboratory reproducibility. The various experimentalists had very different levels of awareness regarding how to control the temperature of a sample

as the samples were transferred into and out of thermostatic chambers. Specific instructions on how to conduct this operation, such as regarding the time required for the transfer and thermal protection of the container during the transfer, helped to reduce variation. Improved inter-laboratory reproducibility revealed that the physical stabilities of amorphous drugs differed when samples were prepared in differently shaped aluminum pans designed for various differential scanning calorimeters.

Keywords: amorphous, crystallization, reproducibility

*¹ Astellas Pharma Inc.

*² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

*³ Daiichi Sankyo Co., Ltd.

*⁴ Eisai Co., Ltd.

*⁵ Rigaku Corp.

*⁶ Shionogi & Co., Ltd.

*⁷ Sumitomo Pharma Co., Ltd.

*⁸ Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁹ National Institute for Materials Science

Ando D, Ozawa A^{*1}, Sakaue M^{*1}, Yamamoto E, Miyazaki T, Sato Y, Koide T, Izutsu K^{*2}: Fabrication and Characterization of Dissolving Microneedles for Transdermal Drug Delivery of Apomorphine Hydrochloride in Parkinson's Disease.

Pharm Res. 2024;41(1):153-163. doi: 10.1007/s11095-023-03621-x

Purpose: We fabricated and characterized polyvinyl alcohol (PVA)-based dissolving microneedles (MNs) for transdermal drug delivery of apomorphine hydrochloride (APO), which is used in treating the wearing-off phenomenon observed in Parkinson's disease. Methods: We fabricated MN arrays with 11 × 11 needles of four different lengths (300, 600, 900, and 1200 μm) by micromolding. The APO-loaded dissolving MNs were characterized in terms of their physicochemical and functional properties. We also compared the pharmacokinetic parameters after drug administration using MNs with those after subcutaneous injection by analyzing the blood concentration of APO in rats.

Results: PVA-based dissolving MNs longer than 600 μm could effectively puncture the stratum corneum of the rat skin with penetrability of approximately one-

third of the needle length. Although APO is known to have chemical stability issues in aqueous solutions, the drug content in APO-loaded MNs was retained at 25°C for 12 weeks. The concentration of APO after the administration of APO-loaded 600-μm MNs that dissolved completely in skin within 60 min was 81%. The absorption of 200-μg APO delivered by MNs showed a $T_{\max}$ of 20 min, $C_{\max}$ of 76 ng/mL, and $AUC_{0-120 \text{ min}}$ of 2,829 ng · min/mL, compared with a $T_{\max}$ of 5 min, $C_{\max}$ of 126 ng/mL, and $AUC_{0-120 \text{ min}}$ of 3,224 ng · min/mL for subcutaneous injection. The bioavailability in terms of $AUC_{0-120 \text{ min}}$ of APO delivered by MNs was 88%. Conclusion: APO-loaded dissolving MNs can deliver APO via skin into the systemic circulation with rapid absorption and high bioavailability.

Keywords: apomorphine hydrochloride, dissolving microneedle array, transdermal drug delivery system

*¹ School of Veterinary Medicine, Azabu University

*² School of Pharmacy, International University of Health and Welfare

Ando D, Miyatsuji M, Sakoda H, Yamamoto E, Miyazaki T, Koide T, Sato Y, Izutsu K^{*}: Mechanical Characterization of Dissolving Microneedles: Factors Affecting Physical Strength of Needles.

Pharmaceutics. 2024;16(2):200. doi: 10.3390/pharmaceutics16020200

Dissolving microneedles (MNs) are novel transdermal drug delivery systems that can be painlessly self-administered. This study investigated the effects of experimental conditions on the mechanical characterization of dissolving MNs for quality evaluation. Micromolding was used to fabricate polyvinyl alcohol (PVA)-based dissolving MN patches with eight different cone-shaped geometries. Axial force mechanical characterization test conditions, in terms of compression speed and the number of compression needles per test, significantly affected the needle fracture force of dissolving MNs. Characterization using selected test conditions clearly showed differences in the needle fracture force of dissolving MNs prepared under various conditions. PVA-based MNs were divided into two groups that showed buckling and unbuckling deformation, which occurred at aspect ratios (needle height/base

diameter) of 2.8 and 1.8, respectively. The needle fracture force of PVA-based MNs was negatively correlated with an increase in the needle's aspect ratio. Higher residual water or higher loading of lidocaine hydrochloride significantly decreased the needle fracture force. Therefore, setting appropriate methods and parameters for characterizing the mechanical properties of dissolving MNs should contribute to the development and supply of appropriate products.

Keywords: dissolving microneedles, mechanical characterization, quality control

* School of Pharmacy, International University of Health and Welfare

Takechi-Haraya Y, Ohgita T^{*1}, Usui A, Nishitsuji K^{*2}, Uchimura K^{*3}, Abe Y, Kawano R^{*4}, Konaklieva MI^{*5}, Reimund M^{*6}, Remaley AT^{*6}, Sato Y, Izutsu K^{*7}, Saito H^{*1}: Structural flexibility of apolipoprotein E-derived arginine-rich peptides improves their cell penetration capability.

Scientific Reports. 2023;13:19396. doi: 10.1038/s41598-023-46754-0

Amphipathic arginine-rich peptide, A2-17, exhibits moderate perturbation of lipid membranes and the highest cell penetration among its structural isomers. We investigated the direct cell-membrane penetration mechanism of the A2-17 peptide while focusing on structural flexibility. We designed conformationally constrained versions of A2-17, stapled (StpA2-17) and stitched (StchA2-17), whose α -helical conformations were stabilized by chemical crosslinking. Circular dichroism confirmed that StpA2-17 and StchA2-17 had higher α -helix content than A2-17 in aqueous solution. Upon liposome binding, only A2-17 exhibited a coil-to-helix transition. Confocal microscopy revealed that A2-17 had higher cell penetration efficiency than StpA2-17, whereas StchA2-17 remained on the cell membrane without cell penetration. Although the tryptophan fluorescence analysis suggested that A2-17 and its analogs had similar membrane-insertion positions between the interface and hydrophobic core, StchA2-17 exhibited a higher membrane affinity than A2-17 or StpA2-17. Atomic force microscopy demonstrated that A2-17 reduced the mechanical rigidity of liposomes to a greater extent than StpA2-17 and StchA2-17. Finally, electrophysiological analysis showed that A2-17

induced a higher charge influx through transient pores in a planar lipid bilayer than StpA2-17 and StchA2-17. These findings indicate that structural flexibility, which enables diverse conformations of A2-17, leads to a membrane perturbation mode that contributes to cell membrane penetration.

Keywords: amphipathic arginine-rich peptide, cell penetration, membrane perturbation

^{*1} Kyoto Pharmaceutical University

^{*2} Wakayama Medical University

^{*3} Centre national de la recherche scientifique

^{*4} Tokyo University of Agriculture and Technology

^{*5} American University

^{*6} National Institutes of Health

^{*7} International University of Health and Welfare

Inoue M^{*1}, Tsuji Y^{*1}, Ueno R^{*1}, Miyamoto D^{*1}, Tanaka K^{*1}, Moriyasu Y^{*1}, Shibata S^{*1}, Okuda M^{*1}, Ando D, Abe Y, Kamada H^{*2}, Tsunoda S^{*1}: Bivalent structure of a TNFR2-selective and agonistic TNF- α mutein Fc-fusion protein enhances the expansion activity of regulatory T cells.

Sci Rep. 2023;13(1):13762. doi: 10.1038/s41598-023-40925-9

Recently, TNF receptor type 2 (TNFR2) signaling was found to be involved in the proliferation and activation of regulatory T cells (Tregs), a subpopulation of lymphocytes that suppress immune responses. Tregs mediate peripheral immune tolerance, and the disruption of their functions causes autoimmune diseases or allergy. Therefore, cell expanders or regulators of Tregs that control immunosuppressive activity can be used to treat these diseases. We focused on TNFR2, which is preferentially expressed on Tregs, and created tumor necrosis factor- α (TNF- α) muteins that selectively activate TNFR2 signaling in mice and humans, termed R2agoTNF and R2-7, respectively. In this study, we attempted to optimize the structure of muteins to enhance their TNFR2 agonistic activity and stability *in vivo* by IgG-Fc fusion following single-chain homotrimerization. The fusion protein, scR2agoTNF-Fc, enhanced the expansion of CD4⁺CD25⁺ Tregs and CD4⁺Foxp3⁺ Tregs and contributed to their immunosuppressive activity *ex vivo* and *in vivo* in mice. The prophylactic administration of scR2agoTNF-

Fc suppressed inflammation in contact hypersensitivity and arthritis mouse models. Furthermore, scR2-7-Fc preferentially expanded Tregs in human peripheral blood mononuclear cells via TNFR2. These TNFR2 agonist-Fc fusion proteins, which have bivalent structures, are novel Treg expanders.

Keywords: biologics, inflammation, immunotherapy

*¹ Kobe Gakuin University

*² National Institutes of Biomedical Innovation

Inoue M^{*1}, Tsuji Y^{*1}, Kashiwada A^{*1}, Yokoyama A^{*1}, Iwata A^{*1}, Abe Y, Kamada H^{*2}, Tsunoda S^{*1}: An immunocytokine consisting of a TNFR2 agonist and TNFR2 scFv enhances the expansion of regulatory T cells through TNFR2 clustering.

Biochem Biophys Res Commun. 2024;697:149498. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.149498

Regulatory T cells (Tregs) are lymphocytes that play a central role in peripheral immune tolerance. Tregs are promising targets for the prevention and suppression of autoimmune diseases, allergies, and graft-versus-host disease, and treatments aimed at regulating their functions are being developed. In this study, we created a new modality consisting of a protein molecule that suppressed excessive immune responses by effectively and preferentially expanding Tregs. Recent studies reported that tumor necrosis factor receptor type 2 (TNFR2) expressed on Tregs is involved in the proliferation and activation of Tregs. Therefore, we created a functional immunocytokine, named TNFR2-ICK-Ig, consisting of a fusion protein of an anti-TNFR2 single-chain Fv (scFv) and a TNFR2 agonist TNF- α mutant protein, as a new modality that strongly enhances TNFR2 signaling. The formation of agonist-receptor multimerization (TNFR2 cluster) is effective for the induction of a strong TNFR2 signal, similar to the TNFR2 signaling mechanism exhibited by membrane-bound TNF. TNFR2-ICK-Ig improved the TNFR2 signaling activity and promoted TNFR2 cluster formation compared to a TNFR2 agonist TNF- α mutant protein that did not have an immunocytokine structure. Furthermore, the Treg expansion efficiency was enhanced. TNFR2-ICK-Ig promotes its effects via scFv, which crosslinks receptors whereas the agonists transmit stimulatory signals. Therefore, this novel molecule expands Tregs via strong TNFR2 signaling

by the formation of TNFR2 clustering.

Keywords: immunocytokine, regulatory T cell, TNF receptor type 2

*¹ Kobe Gakuin University

*² National Institutes of Biomedical Innovation

Shibata H, Nishimura K, Saito Y, Ishii-Watabe A: Comparison of Immunochemical Reactions of Infliximab Innovator and Biosimilars on an Infliximab Detection Kit Used for Therapeutic Drug Monitoring.

Biol Pharm Bull. 2023;46(4):621-629. doi: 10.1248/bpb.b22-00830

Monitoring serum infliximab (INF) concentrations is crucial for designing appropriate doses for patients with rheumatoid arthritis. It is recommended to maintain the serum trough INF level at least 1.0 $\mu\text{g/mL}$. In Japan, an *in vitro* diagnostic kit using immunochromatography has been approved to determine whether the serum INF concentration is over 1.0 $\mu\text{g/mL}$ or not, and to support the determination of the necessity of increasing the dose or switching to another drug. Biosimilars (BS) of INF may have immunochemical properties different from those of its innovator product, which may show different reactivities on the diagnostic kit. In this study, the responses of the innovator and five BS products on the kit were compared. Based on visually comparing the intensity of color development between the test and control samples, differences were found in the judgment results depending on the analyst. In particular, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ was not determined as positive in some cases, whereas 2.0 $\mu\text{g/mL}$ was reliably determined as positive. Overall, no significant difference in reactivity was found between the innovator and five BS products. To further compare the differences in immunochemical properties, the reactivity of these products with three enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits was compared. The results confirmed that there were no significant differences among the innovator and BS products in reactivity with the examined kits. When using that diagnostic kit, the users need to be aware that the judgement around 1.0 $\mu\text{g/mL}$ INF may differ depending on the test conditions, including the analyst.

Keywords: Infliximab biosimilar, therapeutic drug

monitoring, immunochromatography

Tada M, Aoyama M, Ishii-Watabe A: Characterization of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies focusing on antigen binding, neutralization, and FcγR activation via formation of immune complex.

MAbs. 2023;15(1):2222874. doi: 10.1080/19420862.2023.2222874

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causes coronavirus disease 2019 (COVID-19). Antibodies induced by SARS-CoV-2 infection or vaccination play pivotal roles in the body's defense against the virus; many monoclonal antibodies (mAbs) against SARS-CoV-2 have been cloned, and some neutralizing mAbs have been used as therapeutic drugs. In this study, we prepared an antibody panel consisting of 31 clones of anti-SARS-CoV-2 mAbs and analyzed and compared their biological activities. The mAbs used in this study were classified into different binding classes based on their binding epitopes and showed binding to the SARS-CoV-2 spike protein in different binding kinetics. A multiplex assay using the spike proteins of Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Omicron variants clearly showed the different effects of variant mutations on the binding and neutralization activities of different binding classes of mAbs. In addition, we evaluated Fcγ receptor (FcγR) activation by immune complexes consisting of anti-SARS-CoV-2 mAb and SARS-CoV-2 pseudo-typed virus, and revealed differences in the FcγR activation properties among the binding classes of anti-SARS-CoV-2 mAbs. It has been reported that FcγR-mediated immune-cell activation by immune complexes is involved in the promotion of immunopathology of COVID-19; therefore, differences in the FcγR-activation properties of anti-SARS-CoV-2 mAbs are among the most important characteristics when considering the clinical impacts of anti-SARS-CoV-2 mAbs.

Keywords: biological activities, Fcγ receptor, anti-SARS-CoV-2 mAb

Tada M, Aoyama M, Ishii-Watabe A: Target-independent Immune-cell Activation by Aggregates of T Cell-redirecting Bispecific Antibodies.

J Pharm Sci. 2023; 112(9): 2419-2426. doi: 10.1016/

j.xphs.2023.06.016

T cell-redirecting bispecific antibodies (bsAbs) have been under development as a new class of biotherapeutics for cancer immunotherapy. T cell-redirecting bsAbs simultaneously bind tumor-associated antigens on tumor cells and CD3 on T cells, resulting in T cell-mediated cytotoxicity against tumor cells. In this study, we prepared a tandem scFv-typed bsAb targeting HER2 and CD3 (HER2-CD3), and evaluated the impact of aggregation of HER2-CD3 on the *in vitro* immunotoxicity. A cell-based assay using CD3-expressing reporter cells revealed that the aggregates of HER2-CD3 directly activated CD3-expressing immune cells in the absence of target antigen (HER2)-expressing cells. Comparison of the aggregates generated under various stress conditions indicated the possibility that insoluble protein particles, which were detected by qLD analysis and contained non-denatured functional domains, contributed to the activation of CD3-expressing immune cells. In addition, HER2-CD3 aggregates stimulated hPBMCs and strongly induced the secretion of inflammatory cytokines and chemokines. The cytokine/chemokine-release profiles suggested that the aggregates could induce inflammatory responses not only by CD3-mediated T cell activation but also by other immune cell activations. These results indicated the potential risk of aggregation of T cell-redirecting bsAbs, which could induce unwanted immune cell activation and inflammation and thereby immune-mediated adverse reactions.

Keywords: antibody drug, protein aggregation, immune response

Miyajima R^{*1}, Manaka H^{*1}, Honda T^{*2}, Hashii N, Suzuki M^{*1}, Komeno M^{*1}, Takao K^{*3}, Ishii-Watabe A, Igarashi K^{*2}, Toida T^{*2}, Higashi K^{*1}: Intracellular polyamine depletion induces N-linked galactosylation of the monoclonal antibody produced by CHO DP-12 cells.

J Biotechnol. 2023;378:1-10. doi: 10.1016/j.jbiotec.2023.10.008

The heterogeneity of the N-linked glycan profile of therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) derived from animal cells affects therapeutic efficacy and, therefore, needs to be appropriately controlled during the manufacturing process. In this study, we examined

the effects of polyamines on the N-linked glycan profiles of mAbs produced by CHO DP-12 cells. Normal cell growth of CHO DP-12 cells and their growth arrest by α -difluoromethylornithine (DFMO), an inhibitor of the polyamine biosynthetic pathway, was observed when 0.5% fetal bovine serum was added to serum-free medium, despite the presence of cadaverine and aminopropylcadaverine, instead of putrescine and spermidine in cells. Polyamine depletion by DFMO increased IgG galactosylation, accompanied by β 1,4-galactosyl transferase 1 (B4GAT1) mRNA elevation. Additionally, IgG production in polyamine-depleted cells was reduced by 30% compared to that in control cells. Therefore, we examined whether polyamine depletion induces an ER stress response. The results indicated increased expression levels of chaperones for glycoprotein folding in polyamine-depleted cells, suggesting that polyamine depletion causes ER stress related to glycoprotein folding. The effect of tunicamycin, an ER stress inducer that inhibits N-glycosylation, on the expression of B4GAT1 mRNA was examined. Tunicamycin treatment increased B4GAT1 mRNA expression. These results suggest that ER stress caused by polyamine depletion induces B4GAT1 mRNA expression, resulting in increased IgG galactosylation in CHO cells. Thus, introducing polyamines, particularly SPD, to serum-free CHO culture medium for CHO cells may contribute to consistent manufacturing and quality control of antibody production.

Keywords: ER stress, galactosylation, monoclonal antibody

^{*1} Tokyo University of Science

^{*2} Chiba University

^{*3} Josai University

橋井則貴, 蛭田葉子, 林真由美*, 海老澤亜樹子*, 中川ゆかり*, 石井明子: 日局医薬品各条合成グルカゴンの定量法等に関する研究.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54: 428-38. doi: 10.51018/pmdrs.54.5_428

In Japan, two types of glucagon products, one containing recombinant glucagon and the other containing synthetic glucagon, have been approved and marketed. On June 7th, 2021, the Glucagon (Genetical Recombination) monograph was newly

listed in the eighteenth edition of the Japanese Pharmacopeia (JP). In addition, Synthetic Glucagon has been listed as a new candidate monograph of JP. For the approval of synthetic glucagon, *in vivo* bioassay has been adopted as an assay method, although high-performance liquid chromatography (HPLC) has been designated for the assay and purity test in the JP Glucagon (Genetical Recombination) monograph. The HPLC method has also been adopted in the Glucagon, Human monograph in the European Pharmacopeia, and the Glucagon monograph in the United States Pharmacopeia. Therefore, an HPLC method for synthetic glucagon is required as an alternative to bioassay from the viewpoints of animal welfare and harmonization of analytical methods between the Synthetic Glucagon and Glucagon (Genetical Recombination) monographs in JP. In this study, we demonstrate that the HPLC assay method described in the Glucagon (Genetical Recombination) monograph is applicable to synthetic glucagon.

Keywords: synthetic glucagon, Glucagon (Genetical recombination), glucagon assay

* (一財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

Yamaguchi K^{*1,2,†}, Nakayama J^{*1,3,4,†}, Yamamoto T[†], Semba K^{*4,5}, Shirota T^{*2}, Yamamoto Y^{*1}: Collagen induction of immune cells in the mammary glands during pregnancy.

Physiol Genomics., 2024;56:128-135. doi: 10.1152/physiolgenomics.00098.2023

The mammary glands are dynamic tissues affected by pregnancy-related hormones during the pregnancy-lactation cycle. Collagen production and its dynamics are essential to the remodeling of the mammary glands. Alterations of the mammary microenvironment and stromal cells during the pregnancy-lactation cycle are important for understanding the physiology of the mammary glands and the development of breast tumors. In this study, we performed an evaluation of collagen dynamics in the mammary fat pad during the pregnancy-lactation cycle. Reanalysis of single-cell RNA-sequencing (scRNA-Seq) data showed the ectopic collagen expression in the immune cells and cell-cell interactions for collagens with single-cell resolution. The scRNA-Seq data showed that type I

and type III collagen were produced not only by stromal fibroblasts but also by lymphoid and myeloid cell types in the pregnancy phase. Furthermore, the total cell-cell interaction score for collagen interactions was dramatically increased in the pregnancy tissue. The data presented in this study provide evidence that immune cells contribute, at least in part, to mammary collagen dynamics. Our findings suggest that immune cells, including lymphoid and myeloid cells, might be supportive members of the extracellular matrix orchestration in the pregnancy-lactation cycle of the mammary glands.

Keywords: collagen, immune cells, mammary gland,

*¹ National Cancer Center Research Institute

*² Showa University School of Dentistry

*³ Osaka International Cancer Institute

*⁴ Waseda University

*⁵ Fukushima Medical University

† Contributed equally to this work.

Kiyoshi M, Nakakido M^{*1}, Rafique A^{*2}, Tada M, Aoyama M, Terao Y^{*3}, Nagatoishi S^{*1,4}, Shibata H, Ide T^{*3}, Tsumoto K^{*1,4}, Ito Y^{*2} & Ishii-Watabe A: Specific peptide conjugation to a therapeutic antibody leads to enhanced therapeutic potency and thermal stability by reduced Fc dynamics.

Sci Rep. 2023;13(1):16561 doi: 10.1038/s41598-023-43431-0

Antibody-drug conjugates are powerful tools for combatting a wide array of cancers. Drug conjugation to a therapeutic antibody often alters molecular characteristics, such as hydrophobicity and effector function, resulting in quality deterioration. To develop a drug conjugation methodology that maintains the molecular characteristics of the antibody, we engineered a specific peptide for conjugation to the Fc region. We used trastuzumab and the chelator (DOTA) as model antibody and payload, respectively. Interestingly, peptide/DOTA-conjugated trastuzumab exhibited enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and increased thermal stability. Detailed structural and thermodynamic analysis clarified that the conjugated peptide blocks the Fc dynamics like a “wedge.” We revealed that (1) decreased molecular entropy results in enhanced ADCC, and (2) blockade of Fc denaturation results in

increased thermal stability. Thus, we believe that our methodology is superior not only for drug conjugation but also as for reinforcing therapeutic antibodies to enhance ADCC and thermal stability.

Keywords: Antibody drug conjugates, peptide, engineering

*¹ The University of Tokyo

*² Kagoshima University

*³ Tosoh Corporation

*⁴ The Institute of Medical Science, The University of Tokyo.

Ogihara T^{*1,2}, Kagawa M^{*1,2}, Yamanaka R^{*1,2}, Imai S^{*1,2}, Itoharu K^{*1,2}, Hira D^{*1}, Nakagawa S^{*1}, Yonezawa A^{*1,2}, Ito M, Nakagawa T^{*1}, Terada T^{*1}, Matsubara K^{*1,3}:: Content and distribution of prunasin in *Perilla frutescens*

J Nat Med. 2023;77:207-218. DOI: 10.1007/s11418-022-01654-x

Chemotherapy-induced oral mucositis (COM) is a common adverse effect of cancer chemotherapy. Several clinical studies reported that repetitive use of mouthwashes containing 2.5-6.25% Hangeshashinto (HST), a Kampo formula, relieves COM, but the effect is insufficient. To solve this problem, we produced an oral ointment of 12% HST extract (considered quantitatively equivalent to 20% commercially available HST), which will increase the local concentrations of its active ingredients and prolong the contact time with COM. In this study, we evaluated the pharmaceutical properties (spreadability and stability) of HST oral ointment. In addition, its safety (oral mucosal irritation) and therapeutic effects on 5-fluorouracil-induced oral mucositis were evaluated in male Syrian hamsters. The HST ointment showed good spreadability and stability for more than 8 weeks at 4°C. In the oral mucosal irritation test, topical application of HST ointment (0.2 g) three times per day for 14 days had no adverse effect on the oral mucosa of hamsters. In hamsters treated with 5-fluorouracil (60 mg/kg) twice, COM was induced by a submucosal injection of 5% acetic acid into the cheek pouch. When HST ointment (50 µg) was topically applied to the mucositis area once per day for 12 days, the area and macroscopic score of mucositis were significantly decreased, and the depth of the wound

tended to be reduced compared with the lactose ointment-treated control animals. These findings suggest that HST oral ointment shows good properties in spreadability, stability, and safety, and elicits a therapeutic effect in an animal model of COM.

Keywords: 5-fluorouracil, chemotherapy-induced oral mucositis, Hangeshashinto

*¹ Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Kyoto University Hospital

*² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

*³ Department of Pharmacy, Wakayama Medical University

Akatsuka R^{*1,2}, Ito M: Content and distribution of prunasin in *Perilla frutescens*

J Nat Med. 2023;77:207-218. DOI: 10.1007/s11418-022-01654-x

Perilla frutescens var. *crispa* (Lamiaceae) is an annual plant that is the botanical origin of the natural medicine "Soyo" listed in the Japanese Pharmacopoeia and is also used as a fragrant vegetable. Its characteristic components are essential oils and anthocyanins. Cyanogenic glycosides have also been isolated from perilla, but no reports have clarified which cyanogenic glycosides are abundant or differences in cyanogenic glycoside content according to the extent of perilla leaf growth or growth stage. Here, for the first time we determined the content and distributions of cyanogenic glycosides in perilla. The picric acid test, a common qualitative test for cyanogenic compounds, was used to quickly and semi-quantitatively detect cyanogenic compounds in perilla. Prunasin was the most abundant cyanogenic glycoside. The prunasin content per unit mass of perilla leaves varied by strain, regardless of leaf color or the main compound in the essential oils of each strain. Prunasin was higher in fresh leaves than in dried leaves and higher in young leaves than in mature leaves. When perilla was cultivated in an outdoor field, the prunasin content was initially high during the vegetative stage in summer before decreasing and then increasing until flower buds were beginning to form, and then gradually decreased again after flowering.

Keywords: *Perilla frutescens*, cyanogenic glycoside, HPLC analysis

*¹ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

*² Department of Physics and Chemistry, Yamagata Prefectural Institute of Public Health

Deguchi Y^{*1,2}, Ito M: Investigation of microsatellite loci for the identification of registered varieties of *Perilla frutescens* and a discussion on the ancestor species of *P. frutescens*.

J Nat Med. 2023;77:412-420. DOI: 10.1007/s11418-022-01676-5

Techniques for identifying varieties of crops used as spices and food additives have important implications for the safety of food production, prevention of false labeling, protection of breeders' rights, and prevention of theft or outflow to other countries. Presently, there are 16 varieties of *Perilla frutescens* in the variety registration system of the Ministry of Agriculture, Forestry and Fishes in Japan (Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries. Variety registration data search. <http://www.hinshu2.maff.go.jp/>. Accessed 03 Nov 2022). One such variety is "Shimoadachi," which contains citral as a main essential oil component and has a lemon-like smell. To our knowledge, no other cultivars with similar characteristics in *P. frutescens* have been identified. Additionally, the registered variety "per-001" contains high contents of perillaldehyde and rosmarinic acid, with practical applications for herbal medicines and functional foods. Therefore, the development of variety identification techniques is necessary for stable production and protection. In this study, we investigated microsatellite loci for the accurate identification of registered varieties of red perilla. These loci provide a basis for breeding superior varieties of medicinal plants.

Keywords: microsatellite, *Perilla frutescens*, variety identification

*¹ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

*² Nagasaki Prefectural Institute for Environmental Research and Public Health

Dougnon G*, Ito M: Molecular descriptors and QSAR models for sedative activity of sesquiterpenes administered to mice via inhalation.

Planta Medica 2023;89:1236-1249. DOI: 10.1055/a-1770-7581

Essential oils are often utilized for therapeutic purposes and are composed of complex structural molecules, including sesquiterpenes, with high molecular weight and potential for stereochemistry. A detailed study on the properties of selected sesquiterpenes was conducted as part of a broader investigation on the effects of sesquiterpenes on the central nervous system. A set of 18 sesquiterpenes, rigorously selected from an original list of 114, was divided into 2 groups i.e., the training and test sets, with each containing 9 compounds. The training set was evaluated for the sedative activity in mice through inhalation, and all compounds were sedatives at any dose in the range of $4 \times 10^{-4} \times 10^2$ mg/cage, except for curzerene. Molecular determinants of the sedative activities of sesquiterpenes were evaluated using quantitative structure-activity relationship (QSAR) and structure-activity relationship (SAR) analyses. An additional test set of six compounds obtained from the literature was utilized for validating the QSAR model. The parental carbonyl cation and an oxygen-containing groups are possible determinants of sedative activity. The QSAR study using multiple regression models could reasonably predict the sedative activity of sesquiterpenes with statistical parameters such as the correlation coefficient $r^2 = 0.82 > 0.6$ and $q^2 \text{ LOO} = 0.71 > 0.5$ obtained using the leave-one-out cross-validation technique. Molar refractivity and the number of hydrogen bond acceptors were statistically important in predicting the activities. The present study could help predict the sedative activity of additional sesquiterpenes, thus accelerating the process of drug development.

Keywords: QSAR, essential oil, inhalation

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

中永絵理*, 石原理恵*, 居村克弥*, 大井逸輝*, 岡坂衛*, 河端昭子*, 寒川訓明*, 嶋田康男*, 田上貴臣*, 西尾雅世*, 野村涼坪*, 山本豊*, 横倉胤夫*, 伊藤美千穂, 酒井英二*, 松田久司*: オンジについて: HPLC によるテヌイホリン分析法の検討と市場品の分析.

生薬学雑誌 2023;77:57-68.

POLYGALAE RADIX is defined as root or root bark of *Polygala tenuifolia* Willdenow (*Polygalaceae*) in Japanese Pharmacopoeia Eighteenth Edition (JP18). POLYGALAE RADIX is dispensed in Lampo prescriptions as Kihito, Kamiuntanto, and Ninjinyoeito. A method for analysis of tenuifolin, a marker compound of POLYGALAE RADIX was elaborated based on a method described in Hong Kong Chinese Materia Media Standards. Tenuifolin contents of market samples were measured using this method. Different parts of the sample, i.e. root bark and xylem and samples of different horizontal-section diameters were compared for their tenuifolin contents.

Keywords: POLYGALAE RADIX, tenuifolin, quantitative analysis

* 生薬品質集談会

大島朋子*, 伊藤美千穂: 五苓散エキスの異なる製法による成分組成の比較.

生薬学雑誌 2023;77:83-89.

Kampo dry extracts are made by mixing crude drugs as prescribed prior to decoction, while European dry extracts are made by mixing after separately decocting more than one crude drug. Since there is no definitive known difference in the quality of the two extract production methods, we investigated differences between methods in resultant component content by comparing these two types of extract using HPLC. In this study, we adopted Goreisan as the Kampo formula to be investigated. We found that some components of Goreisan differed significantly between the two production methods. In addition, the content of cinnamic acid, the quantitative index method are changed.

Keywords: Kampo extract, Goreisan, decocting method

* 京都大学薬学部

Mulyaningsih T^{*1}, Sunarwidhi AL^{*2}, Febrianti V^{*1}, Sari Bq. P^{*1}, Muspiah A^{*1}, Sukenti K^{*1}, Hadi S^{*3}, Ito M, Yamada I^{*4}: Leaf morphoanatomical character variation of *Gyrinops* and *Aquilaria* (Thymelaeaceae) in Indonesia region at east Wallace line.

Plant Biosystems - An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology. 2023;157:473-486.

DOI: 10.1080/11263504.2023.2165560

There are seven species of *Gyrinops* and two species of *Aquilaria* (Thymelaeaceae), which are distributed in Eastern Indonesia at the east of the Wallace line. The anatomical character of the paradermal tissue, midrib and petiole were the important characteristics possessed by plants that can be used as data for identification. The purpose of this article was to study leaf morphoanatomical character variation of *Gyrinops* and *Aquilaria* in Indonesia Region at East Wallace Line. The *Gyrinops* specimen used in the research was the collection of the Agarwood Study Center, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia. The paradermal slide was made with the whole-mount slide method and the slide cross-section of midrib and petiole was made by using a hand-free section. Their preparation process used a permanent slide method and mounted with glycerine jelly. Based on the results of the research conducted, it can be seen that the anatomical characters of paradermal tissues, midrib and petiole of *Gyrinops* and *Aquilaria* have general characteristics such as hypostomatic leaves, stomata type anomocytic, non-glandular and unicellular trichome. While other characters of structure paradermal, midrib and petiole could be used as a taxonomy diagnostic marker to identify at the level genus and species on *Gyrinops* and *Aquilaria*.

Keywords: *Aquilaria*, *Gyrinops*, Indonesia

*¹ Department of biology, Universitas Mataram

*² Department of pharmacy, Universitas Mataram

*³ Department of chemistry, Universitas Mataram

*⁴ Center of South East Asia Studies, Kyoto University

Ito H*, Ito M: Genetic diversity of *Panax ginseng* cultivated in Japan and its relation with some plant characteristics.

J. Nat. Med. 2024;78:91-99. DOI: 10.1007/s11418-023-01747-1

In East Asia, *Panax ginseng* is one of the most important medicinal plants and has been used in traditional medicines from ancient times. Today, *P. ginseng* is cultivated in Korea, China, and Japan. Although the genetic diversity of *P. ginseng* in Korea and China has been reported previously, that of *P. ginseng* cultivated in Japan is largely unknown. In the present study, genetic diversity of *P. ginseng*

cultivated in Japan was analyzed using eight simple sequence repeat markers that have been used in other studies, and the results were compared with previous results for Korea and China. The correlation between genetic diversity and plant characteristics, such as ginsenoside contents, were also examined. The genetic diversity of *P. ginseng* in Japan was substantially different from that in Korea and China, probably due to Japan's history of cultivation and the ginseng reproduction system of agamospermy. The genetic analysis indicated that *P. ginseng* cultivated in Japan could be classified into two clusters. The classification was related to the contents of ginsenosides Re and Ro in the main root but not to the cultivation region of the samples. These results may be useful for the cultivation and quality control of *P. ginseng* in Japan.

Keywords: genetic diversity, ginsenoside, *Panax ginseng*

* 京都大学大学院薬学研究科

伊藤ほのか*, 伊藤美千穂: オタネニンジンの主根に含まれるギンセノシド類の局在と経年劣化.
生薬学雑誌 2024;78:115-119.

Several researchers have reported changes in the ginsenoside content of *Panax ginseng* during its cultivation period, but their results were not consistent. This may be explained in part by root diameter or localization of ginsenosides in the main root. In the present study, the ginsenoside content in the periderm and inner part of the main root were analyzed and compared between different ages. The results showed higher ginsenoside content in the periderm than in the inner part of the main root and the compositions of ginsenosides were different between these parts. Ginsenosides content was the highest in 1-year-old root and lowest in 2-year-old root. In 3- to 6-year-old roots, the ginsenoside content was almost the same.

Keywords: *Panax ginseng*, ginsenoside, root diameter

* 京都大学大学院薬学研究科

Tsuge A, Goto Y, Masada S, Ito M: Resultant compound from sublimation test for Gentianae Radix in Japanese Pharmacopoeia was 5-(hydroxymethyl)furfural.

J. Nat. Med. 2024;78:799-802. doi:10.1007/s11418-024-

01802-5.

Gentianae Radix, an herbal medicine, has been used as a gastrointestinal drug in Japan. In the Japanese Pharmacopoeia 18th Revision, the sublimation test is specified as an identification test for Gentianae Radix. The compound obtained in this sublimation test was believed to be gentisin, a xanthone family compound. However, the compound we identified using liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry (LC-HRMS) and ^1H - and ^{13}C -NMR was 5-(hydroxymethyl)furfural (5-HMF). The same compound was found to be a sublimate of Gentianae Scabrae Radix and Gentianae Macrophyllae Radix, belonging to the same genus as Gentianae Radix. These results indicate the necessity to revise the identification test for Gentianae Radix to a more unique method.

Keywords: Gentianae Radix, sublimation test, 5-(hydroxymethyl)furfural

Dong Y^{*1}, Toume K^{*1}, Kimijima S^{*1}, Zhang H^{*1}, Zhu S^{*1,2}, He Y^{*1,3}, Cai S^{*4}, Maruyama T, Komatsu K^{*1}: Metabolite profiling of *Drynariae Rhizoma* using ^1H NMR and HPLC coupled with multivariate statistical analysis

J. Nat. Med. 2023;77:839-857. doi: 10.1007/s11418-023-01726-6

Drynariae Rhizoma has been used to treat bone diseases and kidney deficiency in traditional medicine. Recently its aqueous extract was reported to enhance memory function. Although the Japanese standards for non-Pharmacopoeial crude drugs 2022 prescribed *Drynaria roosii* as the botanical origin, some counterfeits and both raw and stir-fried crude drugs are available in markets. To distinguish *Drynariae Rhizoma* derived from *D. roosii* appropriately from others and verify the validity of uses of stir-fried ones, ^1H NMR-based metabolite profiling coupled with HPLC were performed. Raw samples derived from *D. roosii* contained naringin (1), neoeriocitrin (2), 5,7-dihydroxychromone-7-*O*-neohesperidoside (3), caffeic acid 4-*O*- β -D-glucoside (4), protocatechuic acid (5), trans-*p*-coumaric acid 4-*O*- β -D-glucoside (6), and kaempferol 3-*O*- α -L-rhamnoside 7-*O*- β -D-glucoside (8). Stir-fried samples were characterized by presence of 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde (13), and were divided into two types; one possessing similar composition to

raw samples (Type I) and another without above components except 5 (Type II). Quantitative analyses using qHNMR and HPLC, followed by principal component analysis demonstrated that the raw samples had higher contents of 1 (0.93–9.86 mg/g), 2 (0.74–7.59 mg/g), 3 (0.05–2.48 mg/g), 4 (0.27–2.51 mg/g), 6 (0.14–1.26 mg/g), and 8 (0.04–0.52 mg/g), and Type II had a higher content of 5 (0.84–1.32 mg/g). The counterfeit samples derived from *Araiostegia divaricate* var. *formosana* were characterized by higher content of (–)-epicatechin 3-*O*- β -D-allopyranoside (10) (1.44–11.49 mg/g) without 1 and 2. These results suggested that *Drynariae Rhizoma* samples derived from other botanical origins and Type II stir-fried samples cannot substitute for *D. roosii* rhizome.

Keywords: *Drynariae Rhizoma*, HPLC, multivariate analysis

^{*1} Institute of Natural Medicine, University of Toyama

^{*2} School of Pharmaceutical Sciences, Wakayama Medical University

^{*3} Medical College of China Three Gorges University

^{*4} The State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, School of Pharmaceutical Science, Peking University

Kitazoe T^{*1}, Usui C^{*1}, Kodaira E^{*1}, Maruyama T, Kawano N^{*2}, Fuchino H.^{*2}, Yamamoto K.^{*2}, Kitano Y.^{*3}, Kawahara N.^{*2,4}, Yoshimatsu K.^{*2}, Shirahata T^{*1}, Kobayashi Y^{*1}: Improved quantitative analysis of tenuifolin using hydrolytic continuous-flow system to build prediction models for its content based on near-infrared spectroscopy

J. Nat. Med. 2024;78:296-311. doi: 10.1007/s11418-023-01764-0

This study used two types of analyses and statistical calculations on powdered samples of Polygala root (PR) and Senega root (SR): (1) determination of saponin content by an independently developed quantitative analysis of tenuifolin content using a flow reactor, and (2) near-infrared spectroscopy (NIR) using crude drug powders as direct samples for metabolic profiling. Furthermore, a prediction model for tenuifolin content was developed and validated using multivariate analysis based on the results of (1) and (2). The goal of this study was to develop a rapid

analytical method utilizing the saponin content and explore the possibility of quality control through a wide-area survey of crude drugs using NIR spectroscopy. Consequently, various parameters and appropriate wavelengths were examined in the regression analysis, and a model with a reasonable contribution rate and prediction accuracy was successfully developed. In this case, the wavenumber contributing to the model was consistent with that of tenuifolin, confirming that this model was based on saponin content. In this series of analyses, we have succeeded in developing a model that can quickly estimate saponin content without post-processing and have demonstrated a brief way to perform quality control of crude drugs in the clinical field and on the market.

Keywords: crude drug, Near-infrared spectroscopy, metabolic profiling

*¹ School of Pharmacy, Kitasato University

*² National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

*³ Nippon Funmatsu Yakuhin Co., Ltd.

*⁴ The Kochi Prefectural Makino Botanical Garden

吉田翔太^{*1}, 張紅燕^{*1}, 堀井周文^{*1}, 高橋隆二^{*1}, 鎌倉浩之, 袴塚高志^{*2}, 合田幸広: 漢方製剤における生物学的同等性の評価指標成分の探索.

生薬学雑誌 2023;77:69-75.

In order to search for marker compounds to evaluate the bioequivalence of Kampo formulations, a clinical trial was conducted of 20 patients who received Kakkonto formulation and decoction. Five compounds were set as measurement targets, and it was possible to measure the plasma concentration transition of puerarian (PU) derived from Pueraria root, and glycyrrhizic acid derived from glycyrrhiza. PU met the bioequivalence in $C_{\max}$ of PU may be insufficient, and the blood sampling time of 24 hours may also be insufficient. Thus, it was considered necessary to examine the design (number of subjects and blood sampling time) of the clinical trial. In this study, the possibility of utilizing PU, which is a compound contained in Pueraria root, as a marker compound of bioequivalence was shown. In the three Kampo formulas that contain pueraria root among the currently approved ethical Kampo formulations, an

evaluation of the bioequivalence of PU as a marker compound was expected to lead to additional dosage forms of ethical Kampo formulations. In addition, similar to PU, other C-glycoside compounds may also serve as marker compounds for evaluating bioequivalence

Keywords: bioequivalence test, Kampo medicine, marker compound

*¹ クラシエ製薬株式会社

*² 日本薬科大学

Masumoto N, Ito M: Genetic identification of the original plant species for Mentha Herb listed in the Japanese Pharmacopoeia and analyses of their essential oil composition.

J. Nat. Med. 2023;77:489-495. doi: 10.1007/s11418-023-01690-1

Mentha arvensis Linné var. *piperascens* Malinvaud is an original plant species for "Mentha Herb (Hakka, ハッカ)" and "Mentha Oil (Hakka-yu, ハッカ)" listed in the Japanese Pharmacopoeia, whereas *Mentha canadensis* L. is that of "Mint oil, partly dementholised" listed in the European Pharmacopoeia. Although these two species are thought to be taxonomically identical, there are no data on whether the source plants of the Mentha Herb products distributed in the Japanese market are actually *M. canadensis* L. This is an important issue for international harmonization of the Japanese Pharmacopoeia and European Pharmacopoeia. In this study, 43 Mentha Herb products collected from the Japanese market and two plant samples of the original species of Japanese Mentha Herb harvested in China were identified by sequence analyses of the rpl16 regions in the chloroplast DNA, and the composition of their ether extracts was analyzed by GC-MS. Almost all samples were identified as *M. canadensis* L., and the main component of their ether extracts was menthol, although there were variations in their composition. However, there were some samples thought to be derived from other Mentha species, even though their main component was menthol. For quality control of Mentha Herb, it is important to be sure of not only the original plant species but also the composition of the essential oil and amount of menthol as the characteristic compound.

Keywords: mentha herb, *Mentha canadensis*, chloroplast rpl16

Tanaka R., Kawamura M., Mizutani S., Kikura-Hanajiri R : Identification of LSD analogs, 1cP-AL-LAD, 1cP-MIPLA, 1V-LSD and LSZ in sheet products.

Forensic Toxicol. 2023;41:294-303

Many analogs of lysergic acid diethylamide (LSD) have recently appeared as designer drugs around the world. These compounds are mainly distributed as sheet products. In this study, we identified three more newly distributed LSD analogs from paper sheet products. The structures of the compounds were determined by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), liquid chromatography-photodiode array-mass spectrometry (LC-PDA-MS), liquid chromatography with hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry (LC-Q-TOF-MS) and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. From the NMR analysis, the compounds in the four products were identified as 4-(cyclopropanecarbonyl)-*N,N*-diethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoline-9-carboxamide (1cP-AL-LAD), 4-(cyclopropanecarbonyl)-*N*-methyl-*N*-isopropyl-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoline-9-carboxamide (1cP-MIPLA), *N,N*-diethyl-7-methyl-4-pentanoyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoline-9-carboxamide (1V-LSD) and (2'*S*,4'*S*)-lysergic acid 2,4-dimethylazetidine (LSZ). In comparison with the structure of LSD, 1cP-AL-LAD was converted at the positions at N1 and N6, and 1cP-MIPLA was converted at the positions at N1 and N18. The metabolic pathways and biological activities of 1cP-AL-LAD and 1cP-MIPLA have not been reported. This is the first report showing that LSD analogs that were converted at multiple positions have been detected in sheet products in Japan. There are concerns about the future distribution of sheet drug products containing new LSD analogs. Therefore, the continuous monitoring for newly detected compounds in sheet products is important.

Keywords: lysergic acid diethylamide, LSD, lysergamide

Tanaka R., Kawamura M., Mizutani S., Kikura-Hanajiri R : Characterization of the lysergic acid

diethylamide analog, 1-(thiophene-2-carbonyl)-*N,N*-diethyllysergamide (1T-LSD) from a blotter product.

Drug Test Anal. 2024;16:482-488

Recently, lysergic acid diethylamide (LSD) analogs have appeared worldwide as designer drugs. In this study, we identified a distributed LSD analog from a paper-sheet product. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), liquid chromatography-photodiode array-mass spectrometry (LC-PDA-MS), and liquid chromatography with hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry (LC-QTOF-MS) were used to analyze the sheet product. The sheet product claimed to contain 1-(1,2-dimethylcyclobutanoyl)-*N,N*-diethyllysergamide (1D-LSD). However, an unknown compound was detected in the product together with tryptamine and L-tryptophan methyl ester. This compound was isolated from the sheets and identified as 1-(thiophene-2-carbonyl)-*N,N*-diethyl-6-methyl-9,10-didehydroergoline-8 β -carboxamide (1-thiophenoyl LSD; 1-(2-thienoyl)-LSD, 1T-LSD), using ^1H , ^{13}C nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and various two-dimensional NMR techniques. 1T-LSD was shown to have the thiophene-2-carbonyl group at the *N*¹ position instead of the 1,2-dimethylcyclobutanecarbonyl group as claimed. The amount of 1T-LSD (free base) in three individual unit from one sheet was determined to be 87–100 μg per unit using a proton-specific quantitative NMR (^1H -qNMR) method. Deacylation of 1T-LSD to LSD was also observed to occur in methanol-*d*⁴ during NMR analysis. The UV spectrum of 1T-LSD differed from that of other LSD analogs, and the fluorescence sensitivity was much lower. Because of concerns about the future distribution of products containing new LSD analogs, continued monitoring of newly detected compounds in sheet products is encouraged.

Keywords: lysergic acid diethylamide, LSD, lysergamides

Tanaka R., Kikura-Hanajiri R : Identification of hexahydrocannabinol (HHC), dihydro-isotetrahydrocannabinol (dihydro-iso-THC) and hexahydrocannabiphorol (HHCP) in electronic cigarette cartridge products.

Forensic Toxicol. 2024;42:71-81.

Since 2021, products claiming to contain hexahydrocannabinol (HHC) and hexahydrocannabiphorol (HHCP), which are tetrahydrocannabinol (THC) analogs, have been distributed via the Internet. Owing to the presence of three asymmetric carbons in their structure, HHC and HHCP have multiple stereoisomers. This study aimed to identify the actual stereoisomers of HHC and HHCP isolated from electronic cigarette cartridge products using nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and liquid chromatography-photodiode array-mass spectrometry (LC-PDA-MS) were used for the analyses of two major peaks and one minor peak in product A and two major peaks in product B. These five compounds were isolated by silica gel column chromatography, and their structures were analyzed by ^1H , ^{13}C -NMR and various two-dimensional NMR techniques, i.e., H-H correlation spectroscopy, heteronuclear multiple quantum coherence, heteronuclear multiple-bond correlation, and nuclear Overhauser effect spectroscopy. Three compounds isolated from product A were identified as *rel*-(6*aR*, 9*R*, 10*aR*)-hexahydrocannabinol (11 β -hexahydrocannabinol; 11 β -HHC), *rel*-(6*aR*, 9*S*, 10*aR*)-hexahydrocannabinol (11 α -hexahydrocannabinol, 11 α -HHC), and a minor compound (2*R*,5*S*,6*R*)-dihydro-iso-tetrahydrocannabinol (dihydro-*iso*-THC). Meanwhile, the structural isomers of the major compound isolated from product B were identified as *rel*-(6*aR*, 9*R*, 10*aR*)-hexahydrocannabiphorol (11 β -hexahydrocannabiphorol; 11 β -HHCP) and *rel*-(6*aR*, 9*S*, 10*aR*)-hexahydrocannabiphorol (11 α -hexahydrocannabiphorol; 11 α -HHCP). The presence of both 11 β -HHC and 11 α -HHC in the HHC products analyzed in this study suggests that they were most likely synthesized via the reduction reaction of Δ^8 -THC or Δ^9 -THC. Dihydro-*iso*-THC was probably obtained as a byproduct of the synthesis of Δ^8 -THC or Δ^9 -THC from cannabidiol. Similarly, 11 β -HHCP and 11 α -HHCP in the HHCP product could stem from Δ^9 -tetrahydrocannabiphorol.

Keywords: Cananbis, Hexahydrocannabinol (HHC), Hexahydrocannabiphorol (HHCP)

Miura T, Kouno T^{*1}, Takano M, Kuroda T,

Yamamoto Y^{*1}, Kusakawa S, Morioka MS^{*1}, Sugawara T^{*2}, Hirai T, Yasuda S, Sawada R, Matsuyama S, Kawaji H^{*3}, Kasukawa T^{*1}, Itoh M^{*1}, Matsuyama A^{*4}, Shin JW^{*5}, Umezawa A^{*6}, Kawai J^{*7}, Sato Y: Single-Cell RNA-Seq Reveals LRRC75A-Expressing Cell Population Involved in VEGF Secretion of Multipotent Mesenchymal Stromal/Stem Cells Under Ischemia.

Stem Cells Translational Medicine. 2023; 12:379-390. doi: 10.1093/stcltm/szad029.

Human multipotent mesenchymal stromal/stem cells (MSCs) have been utilized in cell therapy for various diseases and their clinical applications are expected to increase in the future. However, the variation in MSC-based product quality due to the MSC heterogeneity has resulted in significant constraints in the clinical utility of MSCs. Therefore, we hypothesized that it might be important to identify and ensure/enrich suitable cell subpopulations for therapies using MSC-based products. In this study, we aimed to identify functional cell subpopulations to predict the efficacy of angiogenic therapy using bone marrow-derived MSCs (BM-MSCs). To assess its angiogenic potency, we observed various levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion among 11 donor-derived BM-MSC lines under *in vitro* ischemic culture conditions. Next, by clarifying the heterogeneity of BM-MSCs using single-cell RNA-sequencing analysis, we identified a functional cell subpopulation that contributed to the overall VEGF production in BM-MSC lines under ischemic conditions. We also found that leucine-rich repeat-containing 75A (LRRC75A) was more highly expressed in this cell subpopulation than in the others. Importantly, knockdown of LRRC75A using small interfering RNA resulted in significant inhibition of VEGF secretion in ischemic BM-MSCs, indicating that LRRC75A regulates VEGF secretion under ischemic conditions. Therefore, LRRC75A may be a useful biomarker to identify cell subpopulations that contribute to the angiogenic effects of BM-MSCs. Our work provides evidence that a strategy based on single-cell transcriptome profiles is effective for identifying functional cell subpopulations in heterogeneous MSC-based products.

Keywords: multipotent mesenchymal stromal/stem cell, single-cell transcriptome analysis, vascular endothelial growth factor

*¹ RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

*² Yokohama City University

*³ Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

*⁴ Osaka Prefectural Hospital Organization

*⁵ Agency for Science, Technology and Research

*⁶ National Center for Child Health and Development

*⁷ Kanagawa Institute of Industrial Science and Technology

Kuroda T, Yasuda S, Matsuyama S, Miura T, Sawada R, Matsuyama A^{*1}, Yamamoto Y^{*2}, Morioka MS^{*2}, Kawaji H^{*2,3}, Kasukawa T^{*2}, Itoh M^{*2}, Akutsu H^{*4}, Kawai J^{*2,5}, Sato Y: *ROR2* expression predicts human induced pluripotent stem cell differentiation into neural stem/progenitor cells and GABAergic neurons.

Scientific Reports, 2024; 14:690. doi: 10.1038/s41598-023-51082-4.

Despite the development of various *in vitro* differentiation protocols for the efficient derivation of specific cell types, human induced pluripotent stem cell (hiPSC) lines have varying ability to differentiate into specific lineages. Therefore, surrogate markers for accurately predicting the differentiation propensity of hiPSC lines may facilitate cell-based therapeutic product development and manufacture. We attempted to identify marker genes that could predict the differentiation propensity of hiPSCs into neural stem/progenitor cells (NS/PCs). Using Spearman's rank correlation coefficients, we investigated genes in the undifferentiated state, the expression levels of which were significantly correlated with the neuronal differentiation propensity of several hiPSC lines. Among genes significantly correlated with NS/PC differentiation ($P < 0.01$), we identified *ROR2* as a novel predictive marker. *ROR2* expression in hiPSCs was negatively correlated with NS/PC differentiation tendency, regardless of the differentiation method, whereas its knockdown enhanced differentiation. *ROR2* regulates NS/PC differentiation, suggesting that *ROR2* is functionally essential for NS/PC differentiation. Selecting cell lines with relatively low *ROR2* expression facilitated identification of hiPSCs that can differentiate into NS/PCs. Cells with *ROR2* knockdown showed increased efficiency of differentiation into forebrain GABAergic neurons

compared to controls. These findings suggest that *ROR2* is a surrogate marker for selecting hiPSC lines appropriate for NS/PC and GABAergic neuronal differentiations.

Keywords: pluripotent stem cell, differentiation propensity, neural differentiation

*¹ Osaka Habikino Medical Center

*² RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

*³ Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

*⁴ National Center for Child Health and Development

*⁵ Kanagawa Institute of Industrial Science and Technology

Hirai T, Kataoka K, Yuan Y*, Yusa K*, Sato Y, Uchida K*, Kono K: Evaluation of next-generation sequencing performance for *in vitro* detection of viruses in biological products.

Biologicals. 2024; 85:101739. doi: 10.1016/j.biologicals.2023.101739

Next-Generation Sequencing (NGS) can detect nucleic acid sequences in a massively parallel sequencing. This technology is expected to be widely applied for the detection of viral contamination in biologics. The recently published ICH-Q5A (R2) draft indicates that NGS could be an alternative or supplement to *in vitro* viral tests. To examine the performance of NGS for the *in vitro* detection of viruses, adenovirus type 5 (Ad5), a model virus, was inoculated into Vero cells, which are the most popular indicator cells for the detection of adventitious viruses in the *in vitro* test. Total RNA extracted from the Vero cells infected with Ad5 was serially diluted with that from non-infected Vero cells, and each sample was analyzed using short- or long-read NGSs. The limits of detection of both NGS methods were almost the same and both methods were sensitive enough to detect viral sequences as long as there was at least one copy in one assay. Although the multiplexing in NGS carries the risk of cross-contamination among the samples, which could lead to false positives, this technology has the potential to become a rapid and sensitive method for detecting adventitious agents in biologics.

Keywords: ICH-Q5A, *in vitro* viral tests, next-generation sequencing

* Kobe University

築茂由則, 吉田徳幸, 大岡伸通, 内田恵理子, 山本真梨子, 野口耕司*, 鈴木孝昌, 本間正充, 合田幸広, 井上貴雄: 早期に使用許可を受けたCOVID-19診断用核酸増幅検査薬の構成に関する調査と考察.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2023;54:148-161. doi: 10.51018/pmdrs.54.2_148

With the spread of a novel coronavirus disease COVID-19 in early 2020, dozens of nucleic acid amplification test (NAT) kits were developed in Japan and used for the diagnosis of COVID-19. Because of the urgent need to supply the kits to testing facilities, they were developed over a short time period and had to be urgently approved for use. In this study, we investigated the composition and specifications of COVID-19 diagnostic NAT kits that were approved for emergency use in Japan and the USA to see if there are any distinctive features that might be related to the urgency of development. With regard to primer design, we found that several NAT kits had adopted primers designed by public organizations such as the National Institute of Infectious Diseases in Japan and the USA Centers for Disease Control and Prevention (CDC), without designating manufacturer's original primers. In addition, some of the NAT kits had been developed to detect a single region of the viral genome, rather than multiple regions. A comparison between the NAT kits approved in Japan and the USA, showed that a higher percentage of NAT kits had adopted newer methods for specimen processing and nucleic acid amplification in Japan than in the USA. In addition, some NAT kits developed in Japan did not use an internal standard, which is a positive control nucleotide sequence to ensure valid amplification reaction and/or RNA extraction, whereas all kits in the USA used an internal standard. Based on the results of this survey, we discuss how NAT kits should be developed for a future pandemic, as well as the points to be considered in order to ensure the reliability of NAT kits.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, nucleic acid amplification test

* 東京理科大学薬学部

廣瀬賢治^{*1}, 吉田徳幸, 寺崎真樹^{*1}, 瀬崎浩史^{*2}, 唐澤薫^{*3}, 岩崎了教^{*3}, 高原健太郎^{*4}, 滝口直美^{*5}, 関口光明^{*6}, 南海浩一^{*7}, 斎藤恵美^{*7}, 佐藤秀昭^{*8}, 大

澤昂志^{*9}, 山口卓男^{*9}, 伊藤浩介^{*10}, 川上純司^{*11}, 小比賀聡^{*9}, 井上貴雄: 複数種の液体クロマトグラフ質量分析計を用いたモデル核酸医薬品の分析データの比較.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2023;54:439-454. doi: 10.51018/pmdrs.54.5_439

In evaluating the quality of oligonucleotide therapeutics, it is necessary to pay close attention to the presence of oligonucleotide impurities. As an analysis method, LC/MS, combining liquid chromatography (LC) and mass spectrometry (MS), is generally used for quality assessment. However, since the physicochemical properties of active pharmaceutical ingredient (API)-derived impurities are likely to be similar to those of the API, there are technical

limitations on their separation and purification. Therefore, it is important to be aware of such limitations and to understand the capabilities of the analytical techniques used in evaluating the quality of oligonucleotide therapeutics with

due consideration of the characteristics of the oligonucleotides and their manufacturing processes. In order to achieve this, we analyzed model oligonucleotides using several different types of commercial liquid chromatograph-mass spectrometers (LC-MS). We investigated the LC separation of impurities from the parent oligonucleotide, the relative quantification of impurities, the characterization of the parent oligonucleotide, and the identification of impurities. In the LC separation of the impurities from the parent oligonucleotide, none of the LC-MS analyses achieved complete separation ($R_s > 1.5$) of all the major impurities. However, almost complete separations were observed between the parent oligonucleotide and three or more nucleotide-deleted oligonucleotide impurities. The relative

quantification of impurities was not consistent among the LC-MS instruments tested here, and inconsistent ion suppressions or enhancements were observed. For the characterization of the parent oligonucleotide, the accuracy of deconvoluted mass was demonstrated to be within 3 ppm for all LC-MS analyses, and MS/MS sequence analysis showed 100% coverage in more than half of the cases. For the structural estimation of impurities, the mass accuracy was within 2 ppm for all LC-MS analyses when

impurities were spiked at 0.1% or more, and the MS/MS sequence coverage was 76% or more when the spiked amounts of impurities were 1% or more. These results indicate that generally used LC/MS methods could provide reliable information for estimating the composition of impurities present at a level of 1% or more.

Keywords: oligonucleotide therapeutics, quality evaluation, impurities

*¹ 日本ウォーターズ (株)

*² アジレント・テクノロジー (株)

*³ (株) エービー・サイエックス

*⁴ サーモフィッシャーサイエンティフィック (株)

*⁵ 住友ファーマ (株)

*⁶ 塩野義製薬 (株)

*⁷ 味の素バイオファーマサービス (株) ジーンデザイン

*⁸ ルクサナバイオテク (株)

*⁹ 大阪大学大学院薬学研究科

*¹⁰ (独) 医薬品医療機器総合機構

*¹¹ 甲南大学フロンティアサイエンス学部

Hirohata K^{*1}, Yamaguchi Y^{*1}, Marumo T^{*1}, Shibuya R^{*1}, Torisu T^{*1}, Onishi T^{*1}, Chono H^{*2}, Mineno J^{*2}, Yuzhe Y^{*3}, Higashiyama K^{*3}, Masumi-Koizumi K^{*3}, Uchida K^{*3}, Yamamoto T, Uchida E, Okada T^{*4}, Uchiyama S^{*1}: Applications and limitations of equilibrium density gradient analytical ultracentrifugation for the quantitative characterization of adeno-associated virus vectors.

Anal. Chem. 2024;96:642–651. doi: 10.1021/acs.analchem.3c01955

Adeno-associated virus (AAV) vectors are produced as a mixture of the desired particle (full particle, FP), which is filled with the designed DNA, product-related impurities such as particle without DNA (empty particle, EP), and aggregates. Cesium chloride or iodixanol equilibrium density gradient ultracentrifugation (DGE-UC) has been used for the purification of AAV vectors. DGE-UC can separate FP from impurities based on the difference in their buoyant densities. Here, we report the applications and limitations of equilibrium density gradient analytical ultracentrifugation (DGE-AUC) using a modern AUC instrument that employs DGE-UC principles for the characterization and quantitation of AAV vectors. We

evaluated the quantitative ability of DGE-AUC in comparison with sedimentation velocity AUC (SV-AUC) or band sedimentation AUC (BS-AUC) using AAVs with different DNA lengths and different serotypes. DGE-AUC enabled the accurate quantification of the ratio of FP to EP when the AAV vector primarily contains these particles. Furthermore, we developed a new workflow to identify the components of separated peaks in addition to FP and EP. Ultraviolet absorption spectra obtained by multiwavelength detection can also support peak assignment following component identification. DGE-AUC experiments for AAV vectors have limitations with regard to minor components with low absorption at the detected wavelength or those with a density similar to that of major components of AAV vectors. DGE-AUC is the only analytical method that can evaluate particle density heterogeneity; therefore, SV-AUC or BS-AUC and DGE-AUC are complementary methods for reliable assessment of the purity of AAV vectors.

Keywords: gene therapy, AAV, AUC

*¹ Graduate School of Engineering, Osaka University

*² Takara Bio Inc.

*³ Graduate School of Science, Technology and Innovation, Kobe University

*⁴ Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Okamoto Y, Fukui C, Kobayashi T^{*1}, Morioka H^{*1}, Mizumachi H^{*2}, Inomata Y^{*3}, Kaneki A^{*3}, Okada M^{*3}, Haishima Y, Yamamoto E, Nomura Y: Proof of concept testing of a positive reference material for *in vivo* and *in vitro* sensitization testing of medical devices.

JBM R Part B. 2024;112(2):e35386. doi: 10.1002/jbm.b.35386.

In vivo skin sensitization tests are required to evaluate the biological safety of medical devices in contact with living organisms to provide safe medical care to patients. Negative and positive reference materials have been developed for biological tests of cytotoxicity, implantation, hemolysis, and *in vitro* skin irritation. However, skin sensitization tests are lacking. In this study, polyurethane sheets containing 1 w/w% 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB-PU) were developed

and evaluated as a positive reference material for skin sensitization tests. DNCB-PU sheet extracts prepared with sesame oil elicited positive sensitization responses for *in vivo* sensitization potential in the guinea pig maximization test and the local lymph node assay. Furthermore, DNCB-PU sheet extracts prepared with water and acetonitrile, 10% fetal bovine serum-containing medium, or sesame oil elicited positive sensitization responses as alternatives to animal testing based on the amino acid derivative reactivity assay, human cell line activation test, and epidermal sensitization assay, respectively. These data suggest that the DNCB-PU sheet is an effective extractable positive reference material for *in vivo* and *in vitro* skin sensitization testing in medical devices. The formulation of this reference material will lead to the development of safer medical devices that contribute to patient safety.

Keywords: alternatives to animal testing, biological safety, material, medical device, skin sensitization

*¹ Chemicals Evaluation and Research Institute

*² Kao Corporation

*³ Evaluation Center, Terumo Corporation

Tamai Y*, Noda A*, Yamamoto E. Estimation of confidence intervals for quantitation of coeluted peaks in liquid chromatography-Photodiode array detection through a combination of multivariate curve resolution-alternating least-square and Bayesian inference techniques.

J Chromatogr A. 2023;1704:464136. doi:10.1016/j.chroma.2023.464136.

There is a dramatic increase in drug candidates that exhibit complex structures and do not comply with Lipinski's rule of five. One of the most critical and complex technical challenges in the quality control of such drug candidates is the control of analogous substances contained in active pharmaceutical ingredients and related formulations. Although the development of ultrahigh-performance liquid chromatography and high-performance columns has improved efficiency per unit time, the difficulty of peak separation to quantify impurities with similar structures and physicochemical properties continues to rise, and so does the probability of failure to achieve the necessary separation. Coeluting peaks observed in

the case of high-performance liquid chromatography (HPLC) with photodiode array detection can be separated using the multivariate curve resolution-alternating least-square (MCR-ALS) method exploiting differences in analyte UV spectra. However, relatively large quantitation errors have been observed for coeluting analogous substances, and the reliability of the corresponding quantitative data requires improvement. Herein, Bayesian inference is applied to separation by the MCR-ALS method to develop an algorithm assigning a confidence interval to the quantitative data of each analogous substance. The usefulness and limitations of this approach are tested using two analogs of telmisartan as models. For this test, a simulated two-component HPLC-UV dataset with an intensity ratio (relative to the main peak) of 0.1–1.0 and a resolution of 0.5–1.0 is used. The developed algorithm allows the prediction confidence interval, including the true value, to be assigned to the peak area in almost all cases, even when the intensity ratio, resolution, and signal-to-noise ratio are changed. Finally, the developed algorithm is also evaluated on a real HPLC-UV dataset to confirm that reasonable prediction confidence intervals including true values are assigned to peak areas. In addition to allowing the separation and quantitation of substances such as impurities challenging to separate by HPLC in a scientifically valid manner, which is impossible for conventional HPLC-UV detection, our method can assign confidence intervals to quantitative data. Therefore, the adopted approach is expected to resolve the issues associated with assessing impurities in the quality control of pharmaceuticals.

Keywords: Impurity, Coelution, Bayesian inference

* Shimadzu Corporation

Nakai Y*, Noda A*, Yamamoto E. Algorithm for the early prediction of drug stability using bayesian inference and multiple measurements: Application for predicting the stability of silodosin tablets.

J Pharm Biomed Anal. 2023;233:115442. doi:10.1016/j.jpba.2023.115442.

The stability of active pharmaceutical ingredients (APIs) and formulations has become a major chemistry, manufacturing, and control (CMC) concern in the pharmaceutical industry because it can

determine the feasibility of research and development, the development period, and the development costs of a certain formulation. To streamline the research and development of pharmaceutical products and create useful pharmaceutical products at an early stage, a technology that predicts the stability of formulations at an early stage and with a high degree of accuracy is needed. When predicting the stability of a substance, highly reliable data are required; however, the stability data are affected by analytical variations that depend on the experimenter, measurement device, and conditions used. Although these variations greatly affect the prediction accuracy, a stability prediction method that considers these variations has not yet been developed. Here, short-term stability data under accelerated conditions were obtained at three institutions using silodosin tablets as a model sample. By combining Bayesian inference with the temporal change in the amount of the main degradation products obtained and the conventional humidity-corrected Arrhenius equation, we developed a new algorithm that provides a narrow confidence interval, even when using data with variations. By using this algorithm and setting an appropriate number of conditions, we were able to obtain a valid confidence intervals in a short period of time. Here, by performing more measurements than those suggested by the minimum measurement frequency indicated in the guideline specified in the International Council for Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, we developed a method that can be used to reasonably predict the long-term stability of the drugs, even if the data measurement interval is short. Our results will help solve various problems in today's pharmaceutical product development scenario and contribute to worldwide health and welfare.

Keywords: Stability, Prediction, Impurity

* Shimadzu Corporation

Yamamoto E, Kan-no H, Ando D, Miyazaki T, Koide T, Izutsu K, Sato Y. Formic acid-aided sample preparation method for sensitive and simultaneous analysis of eight nitrosamines in poorly-water soluble pharmaceutical drugs using liquid chromatography-ultraviolet detection.

J Pharm Biomed Anal Open. 2023;2:100020. doi:10.1016/j.jpba.2023.100020.

There has been a growing concern over the contamination of pharmaceutical products with nitrosamines (NAs) such as N-nitrosodimethylamine (NDMA). To quantify NA levels in drugs using reversed-phase liquid chromatography (LC), the sample solution should achieve a high drug concentration to detect trace NAs, and an appropriate amount of hydrophilic NAs should be retained. However, these are difficult to achieve, and no suitable method has yet been developed. The present study was the first to develop a sample preparation method to achieve this by combining drugs with formic acid (F A), followed by the removal of active pharmaceutical ingredients (APIs) from samples via crystallization. This method was successfully applied for the sensitive quantification of eight NAs in poorly water-soluble acidic atorvastatin (ATS) and basic itraconazole (ITC) via LC-ultraviolet (LC-UV) detection. The removal rate of ITC via recrystallization exceeded 99.96%, whereas most NAs remained as solutes. Assuming that the enhancement in ITC solubility directly translates to heightened analytical sensitivity, a > 100-fold increase in sensitivity was attained compared to conventional methodologies. This sample preparation method would be applicable to other poorly water-soluble drugs, contributing to the control of NA content in various formulations to realize the safe delivery of pharmaceuticals to patients.

Keywords: Sample preparation, Solubilization, Sensitive analysis

Takada J*, Hamada K*, Zhu X*, Tsuboko Y, Iwasaki K*: Biaxial tensile testing system for measuring mechanical properties of both sides of biological tissues.

J Mech Behav Biomed Mater. 2023;146:106028. doi:10.1016/j.jmbbm.2023.106028.

The aortic wall exhibits a unique elastic behavior, periodically expanding in aortic diameter by approximately 10% during heartbeats. This elastic behavior of the aortic wall relies on the distinct yet interacting mechanical properties of its three layers: intima, media, and adventitia. Aortic aneurysms develop as a result of multifactorial remodeling influenced by mechanical vulnerability of the aortic

wall. Therefore, investigating the mechanical response of the aneurysmal wall, in conjunction with changes in microstructural parameters on both the intimal and adventitial sides, may offer valuable insights into the mechanisms of aortic aneurysm development or rupture. This study aimed to develop a biaxial tensile testing system to measure the mechanical properties of both sides of the tissue to gain insights concerning the interactions in anisotropic layered tissue. The biaxial tensile test set-up consisted of four motors, four cameras, four load cells, and a toggle switch. Porcine ascending aortas were chosen as the test subject. Graphite particles with diameters of approximately 5–11 [μm] were randomly applied to both sides of the aorta. Strain measurements were obtained using the stereo digital-image correlation method. Because stretching a rectangular specimen with a thread inevitably concentrates and localizes stress, to reduce this effect the specimen's shape was investigated using finite element analysis.

The finite element analysis showed that a cross-shaped specimen with diagonally cut edges would be suitable. Therefore, we prepared specimens with this novel shape. This test system showed that mechanical response of the aortic tissue was significantly different between the intimal and adventitial side in the high-strain range, due to the disruption of collagen fibers. The adventitia side exhibited a smaller elastic modulus than the intimal side, accompanied by disruption of collagen fibers in the adventitia, which were more pronounced in the longitudinal direction. In contrast, in the mid-strain range, the elastic modulus did not differ between the intimal and adventitial sides, irrespective of longitudinal or circumferential direction, and collagen fibers were not disrupted but elongated.

A biaxial tensile test system, which measures the mechanical properties of both sides of biological tissues and the shape of the specimen for reducing the concentration of stress at the chuck region, was developed in this study. The biaxial tensile testing system developed here is useful for better understanding the influences of mechanical loads and tissue degeneration on anisotropic, layered biological tissues.

Keywords: biaxial tensile testing system, biological tissue, incremental elastic modulus, finite element analysis, porcine ascending thoracic aorta

* Waseda University

Okamura T^{*1,2}, Iwasaki K^{*1}, Lu H^{*1}, Zhu X^{*1}, Fujimura T^{*2}, Kitaba N^{*1}, Murakami K^{*1}, Nakamura R^{*1}, Mitsui H^{*1}, Tsuboko Y, Miyazaki Y^{*2}, Matsuyama T^{*2}: Importance of optimal rewiring guided by 3-dimensional optical frequency domain imaging during double-kissing culotte stenting demonstrated through a novel bench model.

Sci Rep. 2023;13:13511. doi:10.1038/s41598-023-40606-7.

The usefulness of optical frequency domain imaging (OFDI) guidance on two-stenting at left main bifurcation has not been evaluated. Here, we used a novel bench model to investigate whether pre-defined optimal rewiring with OFDI-guidance decreases acute incomplete stent apposition (ISA) at the left main bifurcation segment. A novel bench simulation system was developed to simulate the foreshortening and overlapping of daughter vessels as well as left main bifurcation motion under fluoroscopy. Double-kissing (DK) culotte stenting was performed using the novel bench model under fluoroscopy with or without OFDI-guidance. In the OFDI-guidance group, if the guidewire did not pass through the pre-defined optimal cell according to the 3-dimensional OFDI, additional attempts of rewiring into the jailed side branch were performed. The success rate of optimal jailed side branch rewiring after implantation of the first and second stent under OFDI-guidance was significantly higher than that under only angio-guidance. After completion of the DK-culotte stenting, the incidence and volume of ISA at the bifurcation segment in the OFDI-guidance group was significantly lower than that in the angio-guidance group. Online 3-dimensional OFDI-guided DK-culotte stenting according to a pre-defined optimal rewiring point might be superior to only angio-guided rewiring for reducing ISA at the bifurcation.

Keywords: biomedical engineering, interventional cardiology

*¹ Waseda University

*² Division of Cardiology, Department of Medicine and Clinical Science, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

Toda S^{*1}, Hashimoto Y^{*1}, Nakamura N^{*2}, Yamada M^{*3}, Nakaoka R, Nomura W^{*4}, Yamamoto M^{*5}, Kimura T^{*1}, Kishida A^{*1}: Effects of polymeric materials on activation of THP-1-derived macrophages during differentiation by PMA

Adv Biomed Eng. 2024; 13:1-10.

Evaluation of biomaterial properties using THP-1 cells require the establishment of standardized protocols. Two potential methods are available, which differ in the timing of cell contact with the material; i.e. cell differentiation occurring simultaneous with or prior to polarization. No reports have examined the activation state of macrophages during differentiation. The aim of this study was to clarify the effects of biomaterials on THP-1 cells during differentiation. THP-1 cells were seeded on polymeric materials in the absence and presence of phorbol-12-myristate-13-acetate, and M1/M2 polarization was induced. The differentiation from THP-1 cells into macrophages was evaluated by loss of proliferation and acquisition of adhesion. The activation levels and M1/M2 polarization of M0 were assessed by IL-1 β and MRC1 mRNA expression. Undifferentiated THP-1 cells were not markedly stimulated by interaction with biomaterials. However, THP-1 cells seed- ed on all the test materials differentiated into macrophages, and the macrophages polarized into different activated states depending on the material. These findings revealed the effects of material stimulation on macrophage activation state during differentiation. These results suggest that the step of cell differentiation and the step of contact with the material should be separated during systematic evaluation of biomaterials.

Keywords: macrophage differentiation, polarization, material derived stimulation

^{*1} Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University

^{*2} Department of Bioscience and Engineering, Shibaura Institute of Technology

^{*3} Division of Molecular and Regenerative Prosthodontics, Graduate School of Dentistry, Tohoku University

^{*4} Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

^{*5} Department of Materials Processing, Graduate School of Engineering, Tohoku University

Toda S^{*1}, Hashimoto Y^{*1}, Nakamura N^{*2}, Yamada M^{*3}, Nakaoka R, Nomura W^{*4}, Yamamoto M^{*5}, Kimura T^{*1}, Kishida A^{*1}: Characteristics of macrophage aggregates prepared by rotation culture and their response to polymeric material

J Artif Organs. 2024; 1-9.

Understanding the interaction between macrophages and biomaterials is important for the creation of new biomaterials and the development of technologies to control macrophage function. Since macrophages are strongly adhesive, caution is required when performing *in vitro* evaluations. Similarly, when THP-1 cells, macrophage precursor cells, are differentiated into macrophages using phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA), it becomes difficult to detach them from the adherent substrate, which has been a problem on investigation of immunological responses to biomaterials. In this study, the interaction of THP-1 cell-differentiated macrophages with biomaterials was analyzed based on a new method of seeding THP-1 cells. THP-1 cells were cultured in static and rotation culture without and with PMA. In undifferentiated THP-1 cells, there was no change in cellular function between static and rotation cultures. In rotation culture with PMA, THP-1 cells differentiated and formed macrophage aggregates. IL-1 β and MRC1 expression in macrophage aggregates was examined after differentiation and M1/M2 polarization. Macrophage aggregates in rotation culture tended to be polarized toward M2 macrophages compared with those in static culture. In the evaluation of the responses of macrophage aggregates to several kinds of polymeric materials, macrophage aggregates showed different changes in MRC1 expression over time at 30, 50, and 70 rpm. Rotation speed of 30 rpm was considered most appropriate condition in that it gave stable results with the same trend as obtained with static culture. The use of macrophage aggregates obtained by rotational culture is expected to provide new insights into the evaluation of inflammatory properties of biomaterials.

Keywords: rotation culture, macrophage aggregate, material property evaluation

^{*1} Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University

^{*2} Department of Bioscience and Engineering, Shibaura

Institute of Technology

^{*3} Division of Molecular and Regenerative Prosthodontics, Graduate School of Dentistry, Tohoku University

^{*4} Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

^{*5} Department of Materials Processing, Graduate School of Engineering, Tohoku University

Takada J*, Morimura H*, Hamada K*, Okamoto Y*, Mineta S*, Tsuboko Y, Hattori K*, Iwasaki K*: A tissue-silicone integrated simulator for right ventricular pulsatile circulation with severe functional tricuspid regurgitation.

Sci Rep. 2024;14:5120. doi:10.1038/s41598-024-55058-w.

There is a great demand for development of a functional tricuspid regurgitation (FTR) model for accelerating development and preclinical study of tricuspid interventional repair devices. This study aimed to develop a severe FTR model by creating a tissue-silicone integrated right ventricular pulsatile circulatory simulator. The simulator incorporates the porcine tricuspid annulus, valve leaflets, chordae tendineae, papillary muscles, and right ventricular wall as one continuous piece of tissue, thereby preserving essential anatomical relationships of the tricuspid valve (TV) complex. We dilated the TV annulus with collagenolytic enzymes under applying stepwise dilation, and successfully achieved a severe FTR model with a regurgitant volume of 45 ± 9 mL/beat and a flow jet area of 15.8 ± 2.3 cm² (n= 6). Compared to a normal model, the severe FTR model exhibited a larger annular circumference (133.1 ± 8.2 mm vs. 115.7 ± 5.5 mm; p = 0.009) and lower coaptation height (6.6 ± 1.0 mm vs. 17.7 ± 1.3 mm; p = 0.003). Following the De-Vega annular augmentation procedure to the severe FTR model, a significant reduction in regurgitant volume and flow jet area were observed. This severe FTR model may open new avenues for the development and evaluation of transcatheter TV devices.

Keywords: biomedical engineering, experimental models of disease, valvular disease

^{*} Waseda University

Sakoda, H., Tsuboko, Y., Okamoto, Y., Yamamoto, E.,

Imagama, T.^{*1}, Sakai, T.^{*1}, Hamada, H.^{*2}, Sugano, N.^{*2}: Lipid index to quantify the absorbed lipids in retrieved UHMWPE components of joint arthroplasty.

Biomed Mater Eng. 2024;35:293-302. PMID: 38277279. doi: 10.3233/BME-230183.

Background: The ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) component of artificial joints is one of the most important factors affecting the clinical outcomes of joint arthroplasty. Although the possibility of *in vivo* UHMWPE degradation caused by absorbed lipids has been reported, a quantitative evaluation of this phenomenon has not yet been performed.

Objective: This study aimed to establish the lipid index (LI) as a quantitative indicator of the amount of absorbed lipids and the first step to quantify their effects on UHMWPE.

Methods: The LI was defined using the infrared spectrum obtained with a Fourier-transform infrared spectrophotometer and verified using the retrieved UHMWPE components.

Results: The LI was consistent with the amount of extract recovered in reflux extraction with hexane. In addition, the LI could replace lipid extraction for calculating the oxidation index (OI) because the value obtained by subtracting the LI from the OI showed good agreement with the OI obtained after lipid extraction.

Conclusions: The LI represents the amount of lipids absorbed by UHMWPE and is useful for quantitatively evaluating the effects of lipids on UHMWPE. In addition, the LI enables OI measurements that are unaffected by absorbed lipids without requiring troublesome lipid-extraction procedures.

Keywords: Peak separation, FTIR, retrieval study

^{*1} Yamaguchi University, Graduate School of Medicine

^{*2} Osaka University, Graduate School of Medicine

迫田秀行, 岡本吉弘, 山本栄一, 今釜崇^{*1}, 坂井孝司^{*1}, 濱田英敏^{*2}, 菅野伸彦^{*2}: マイクロスラリーエロージョン法による抜去人工股関節超高分子量ポリエチレンコンポーネントの高深度強度評価.

臨床バイオメカニクス 2023;44:117-120.

人工関節に使用される超高分子量ポリエチレン (UHMWPE) の生体脂質に起因した劣化が懸念されて

いるが、その直接的な証拠はまだない。脂質劣化は表面近傍に局所的である可能性があるため、我々は、位置分解能の高いマイクロスラリーエロージョン法を用いた強度測定による劣化評価を試みてきたが、浅い測定範囲のため、表面下で生じるUHMWPEのラジカルに起因した酸化劣化を検出できていなかった。そこで本研究では、機械加工による表面除去と組み合わせた高深度測定法を開発し、再置換のため抜去された2例を用いてラジカルによる劣化が検出可能か検証した。

酸化度の上昇が認められなかった試料では測定された強度も同様であったのに対し、酸化度の上昇が認められた試料では表面下で強度低下が認められ、本法でラジカルによる劣化を検出可能であることがわかった。また、いずれの試料でも摺動面直下で強度低下が見られ、脂質劣化である可能性が考えられた。

Keywords: UHMWPE, Artificial joint, Degradation

*¹ 山口大学

*² 大阪大学

迫田秀行, 岡本吉弘, 山本栄一, 今釜崇^{*1}, 坂井孝司^{*1}, 濱田英敏^{*2}, 菅野伸彦^{*2}: 抜去人工股関節ライナーの簡易的摩耗量評価法の開発。

臨床バイオメカニクス 2023;44:121-125.

人工股関節ライナーの摩耗は臨床成績に影響する重要な因子の一つである。しかし、多数の試料の多角的な解析を必要とする抜去インプラント解析では、手間と時間を要する既存法による運用が負担になる可能性がある。そこで、ライナーの厚さ測定により簡便に摩耗量を推定する方法について検討した。

本法では、摩耗は一方向に進行しているものと仮定し、ライナーの中心軸から等距離にある、低摩耗側と高摩耗側の2か所を測定し、その差を測定摩耗量とした。真の摩耗量と測定摩耗量の関係を幾何学的に求め、様々な条件における測定摩耗量の理論値を計算した。3例の抜去インプラントについて実測したところ、実測値は理論値とほぼ一致した。また、測定摩耗量は真の摩耗量のおよそ0.4~0.9倍となることがわかった。この誤差は、様々な要因に伴う摩耗量の増減に比べ小さいと考えられることから、本法により、臨床上有用な精度で簡便に摩耗量を推定できる可能性がある。

Keywords: UHMWPE, Artificial joint, Degradation

*¹ 山口大学

*² 大阪大学

Yoshitomi T^{*1}, Nishi I^{*1}, Onuki A^{*2}, Tsunoda T^{*2},

Chiba M^{*3}, Oizumi S^{*3}, Tanaka R^{*4}, Muraki S^{*4}, Oshima N, Uemura H^{*1}, Tahara M, Sakai S: Development of a standard test method for insecticides in indoor air by GC-MS with solid-phase adsorption/solvent extraction.

BPB Reports 2023;6:76-80. doi:10.1248/bpbreports.6.3_76

Semi-volatile organic compounds (SVOCs), which can cause indoor air pollution, include plasticizers, insecticides, and flame retardants. In Japan, the Ministry of Health, Labour and Welfare has set guidelines for indoor air concentrations of di-n-butyl phthalate and di-2-ethylhexyl phthalate in plasticizers and fenobucarb, diazinon, and chlorpyrifos in insecticides. However, this analytical method has only been tentatively proposed for more than 20 years. In this study, we attempted to construct an analytical method for insecticides for which guideline values have been established based on recently standardized sampling and extraction methods for phthalates in indoor air. The results of the recovery tests for the insecticides were excellent, with recovery rates and relative standard deviations in the ranges 88%–104% and 1.4%–7.5%, respectively. Furthermore, the limits of detection and quantification were less than 1/50 of the current guideline values. Additionally, inter-laboratory validation was conducted at five research institutions. By excluding outliers with the Grubbs test, the accuracies were in the ranges of 81.9%–126.3%, 76.8%–121.7%, and 76.7%–112.8% for chlorpyrifos, diazinon, and fenobucarb, respectively. The target ranges for repeatability (RSD_r) and reproducibility (RSD_R) were 30% and 35%, respectively, and the validation results met these criteria. Based on these results, we propose the developed method as the standard test method for insecticide-originated pollutants in indoor air in Japan. Keywords: indoor air, semi-volatile organic compound, interlaboratory validation

*¹ Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

*² Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*³ Hokkaido Institute of Public Health

*⁴ Yokohama City Institute of Public Health

Chiba M^{*1}, Oizumi S^{*1}, Onuki A^{*2}, Saito I^{*2}, Tanaka R^{*3}, Yamanouchi T^{*3}, Yokoyama Y^{*4}, Wakayama T^{*5}, Ohno H^{*5}, Tahara M, Sakai S: Validation Study

for Establishing a Standard Test Method for Volatile Organic Compounds in Indoor Air in Japan using Solvent Extraction.

BPB Reports 2024;7:39-43. doi:10.1248/bpbreports.7.2_39

The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan has set the guideline values for indoor air concentrations of 13 volatile organic compounds (VOCs) and semi-volatile organic compounds from 1997 to 2002. However, in 2019, the guideline values for three of these substances, including xylene, were revised and regulated more strictly. Additionally, the manual for analysis of VOCs in indoor air, established in 2001 by the Committee on Sick House Syndrome: Indoor Air Pollution, has not been updated for over 20 years. In this study, we confirmed that the current analytical method for VOCs in indoor air using solvent extraction which was established in 2001, is applicable to VOCs that have been revised or added since then. We proposed it as a standard test method and performed an inter-laboratory validation study in five laboratories to prove this. This validation study included nine substances: six VOCs with current guideline values and three VOCs as candidates for newly setting guideline values. Additional amount in this study was set as 1 µg, less than one-tenth of the guideline value for xylene. The results showed that the average recovery, repeatability, and reproducibility for the nine substances in the five laboratories were 75.4%–115%, 0.78%–9.6%, and 3.6%–21%, respectively. These values satisfied the determined criteria ranges, suggesting that our proposed analytical method can be used as a standard test method.

Keywords: indoor air, volatile organic compound, inter-laboratory validation

体クロマトグラフ質量分析計による水道水中のメチダチオンオキシソンの分析法の検討と妥当性評価.

水道協会雑誌 2023;92(7):5–17.

2022年4月にメチダチオンオキシソンが新たに水道水質検査の対象農薬リストに追加されたことから、本研究では液体クロマトグラフタンデム質量分析計 (LC-MS/MS) を用いた水道水中のメチダチオンオキシソンの分析条件の検討と、18機関のバリデーション試験による分析法の妥当性評価を行なった。アスコルビン酸ナトリウムまたはチオ硫酸ナトリウムで残留塩素を除去した水道水を用いた添加回収試験の結果、いずれの機関もメチダチオン (DMTP) の目標値の1/100よりも低濃度の0.03 µg/Lの添加試料の真度および併行精度が良好であったことから、本分析法はメチダチオンオキシソンの水質検査に適用できると考えられた。

Keywords: water analysis, pesticides, LC/MS

*¹ 東京都健康安全研究センター

*² 大阪健康安全基盤研究所

*³ 横須賀市上下水道局

*⁴ 東京都水道局

*⁵ 大阪市水道局

*⁶ 福山市上下水道局

*⁷ 千葉県企業局

*⁸ 八戸圏域水道企業団

*⁹ 名古屋市上下水道局

*¹⁰ 川崎市上下水道局

*¹¹ 横浜市水道局

*¹² 岡山市水道局

*¹³ 埼玉県水質管理センター

*¹⁴ 三重県環境保全事業団

*¹⁵ 岐阜県公衆衛生検査センター

*¹⁶ 千葉県薬剤師会検査センター

*¹⁷ ジーエルサイエンス

小林憲弘：水質事故迅速モニタリング手法の開発と普及に関する研究.

地球環境 2023;28(2):171–178.

水質汚染事故発生時には即座に濃度把握が必要となることから、事故発生時に採水現場において測定が可能な簡易分析法と、標準物質を必要とせず広範囲の物質を分析可能なGC/MSスクリーニング分析法について検討した。簡易分析法に関しては、ホルムアルデヒドを対象に定量精度を検討した結果、市販の測定キットを用いた場合は濃度が過大評価となる可能性も示唆されたが、迅速・簡便な方法として有用であることが示された。スクリーニング分析法に関しては複数の装置により作成した

*¹ Hokkaido Institute of Public Health

*² Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*³ Yokohama City Institute of Public Health

*⁴ Chiba Prefectural Institute of Public Health

*⁵ Nagoya City Public Health Research Institute

小林憲弘, 土屋裕子, 木下輝昭^{*1}, 高木総吉^{*2}, 中嶋京介^{*3}, 広木孝行^{*4}, 平林達也^{*5}, 藤井裕美^{*6}, 栗原正憲^{*7}, 関川慎也^{*8}, 奥村学^{*9}, 古口健太郎^{*10}, 樋口雄一^{*11}, 大瀧翔吾^{*12}, 代龍之介^{*13}, 古川浩司^{*14}, 松中宗平^{*15}, 松澤悠^{*16}, 高原玲華^{*17}, 五十嵐良明: 液

検量線および定量値の誤差について評価した結果、異なる装置で作成した検量線を用いた場合も、対象物質の多くを5倍以内の誤差で定量できることが示された。さらに、実試料を用いた複数機関でのバリデーション試験により、機関による定性・定量結果の違いを検証した結果、解析者のトレーニングを行うことにより、各農薬の定量下限の3倍以上であれば解析者の判断はほぼ一致することが示された。

Keywords: screening analysis, formaldehyde, pesticides

小林憲弘, 土屋裕子, 石井一行*, 馬場紀幸*, 林田寛司*: パージ・トラップ-ガスクロマトグラフィー質量分析による水道水中の揮発性有機化合物の分析精度に影響を与える要因の解析。

環境化学 2024;34:1-8. doi: 10.5985/jec.34.1

パージ・トラップ-ガスクロマトグラフィー質量分析 (PT-GC/MS) による水道水中の25種の揮発性有機化合物 (VOC) の分析において、試験操作時の器具・溶媒等の冷却と、検水の希釈が分析精度に与える影響を評価するため、様々な試験条件下で水道水への添加回収試験を行ない、試験結果を比較した。ヘンリー定数が小さく揮発性の高い化合物ほど、冷却を行なわなかった場合に真度および併行精度が大きく影響を受けた。また、検水を希釈して測定した場合は、器具・溶媒等の冷却を行なっても真度が低下し、併行精度も悪化したことから、PT-GC/MSによる水道水中のVOC分析では器具・溶媒等を冷却して試験操作を行なうとともに、検水を希釈せずに分析を行なった方がよいと考えられる。

Keywords: volatile organic compounds (VOCs), PT-GC/MS, drinking water

* ジーエルサイエンス

木下輝昭^{*1}, 小田智子^{*1}, 栗田翔^{*1}, 山崎貴子^{*1}, 猪又明子^{*1}, 佐久井徳広^{*2}, 野原健太^{*2}, 中村李^{*2}, 土屋裕子, 小林憲弘: 水道水中農薬のGC/MSスクリーニング分析データベースの構築と定性・定量精度の検証。

環境科学会誌 2024;37(2):53-63. doi: 10.11353/sesj.37.53

ガスクロマトグラフィー質量分析 (GC/MS) による水道水中農薬168種のスクリーニング分析データベースをアジレント・テクノロジー社製の装置で作成し、標準液および河川水試料を用いて定性・定量精度の検証を行った。データベース作成から約1ヶ月後に再度、各農薬0.05 mg/Lの標準液をデータベース作成時と同一条件でスクリーニング分析を行ったところ、データベースに

登録した168農薬のうち162農薬を検出できた。検出できなかった6農薬は定量下限が0.05~0.1 mg/Lの範囲にあったが、水道水中の農薬検査で要求される定量下限は十分に満たした。一方、誤同定に注意を要する農薬も幾つか存在することが明らかになった。実試料へのスクリーニング分析の適用時には、これらの農薬の定性には特に注意する必要がある。多摩川中流域5地点の河川水にスクリーニング分析を適用した結果、異なる検査員が実施した通常分析と検出農薬は全て一致した。また、スクリーニング分析による定量値は通常分析の0.63~0.98倍の範囲にあり、河川水試料から検出された農薬については、スクリーニング分析法の定量誤差は通常分析と比べて1/2~2倍以内に収まることが示された。スクリーニング分析法は標準品を用いずにデータベースに登録した農薬を迅速・簡便に、なおかつ通常分析と比べて一定の誤差範囲内の定量精度で分析可能であることから、水道水中農薬の検査においてスクリーニング分析法の有用性は高いと考えられる。

Keywords: screening analysis, pesticides, GC/MS

^{*1} 東京都健康安全研究センター

^{*2} アジレントテクノロジー

Nishi I*, Yoshitomi T*, Nakano F*, Uemura H*, Tahara M, Kawakami T: Development of safer and improved analytical method for polycyclic aromatic hydrocarbons in creosote products.

J Chromatogr A 2023;1698:464007. doi:10.1016/j.chroma.2023.464007

Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in creosote products used for wood preservation are regulated in Japan. Although the analytical method for this regulation has been stipulated by law, two main problems have been highlighted, namely the use of dichloromethane, a potential carcinogen, as a solvent and inadequate purification. Therefore, an analytical method to solve these problems was developed in this study. Actual creosote-treated wood samples were examined, and it was found that acetone could be used as an alternative solvent. Purification methods using centrifugation, silica gel cartridges, and strong anion exchange (SAX) cartridges were also developed. It was found that the SAX cartridges strongly retained PAHs, and an effective purification method was developed using this phenomenon, in which contaminants were removed by washing with diethyl ether/hexane (1/9 v/v), which could not be achieved

with a silica gel cartridge. This strong retention was attributed to cation- π interactions. The analytical method developed in this study yielded good recoveries (81.4-113.0%) with low relative standard deviations (<6.8%), and the limit of quantification (0.02-0.29 $\mu\text{g/g}$) was significantly lower than the current creosote product regulation. Therefore, this method can safely and effectively extract and purify PAHs from creosote products.

Keywords: creosote, PAHs, strong anion exchange

* Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

Tahara M, Kawakami T, Ikarashi Y: GC-MS analysis of primary aromatic amines originated from azo dyes in commercial textile or leather products using helium alternative carrier gas.

J AOAC Int 2024;107:61-8. doi:10.1093/jaoacint/qsad116

In recent years, due to the global shortage of helium gas, the development of gas chromatography (GC) analytical methods using alternatives to helium carrier gases is necessary. The objective of this study was to examine the applicability of hydrogen and nitrogen as alternative carrier gases using the test method for azo compounds in the Act on Control of Household Products Containing Harmful Substances of Japan. The gas chromatograph mass spectrometer (GC-MS) analytical method using hydrogen and nitrogen as alternative carrier gases was compared with a method using helium for 26 primary aromatic amines (PAAs) originated from azo dyes. When hydrogen and nitrogen were used as carrier gases under the same conditions used during analysis using helium (same column, gas flow rate, oven temperature conditions, etc.), sufficient peak separation of 26 PAAs was obtained. The sensitivities of the methods using helium and hydrogen were comparable, whereas the sensitivity was lower when nitrogen was used, with the detection limits ranging from 1/220 to 1/25. However, all carrier gases achieved quantification at concentrations below the standard value (30 $\mu\text{g/g}$) of the Act on Control of Household Products Containing Harmful Substances, and the results were in agreement with the standard value for the target product. Our results indicated that hydrogen or nitrogen can be used as alternative carrier gases to

helium for GC-MS analysis of azo compounds producing specific aromatic amines.

Keywords: primary aromatic amines, helium alternative carrier gas, GC-MS

大嶋智子*, 河上強志: 繊維製品に含まれる防炎加工剤トリス (1-アジリジニル) ホスフィンオキシドのGC-MS分析法.

薬学雑誌 2024;144:119-27. doi:10.1248/yakushi.23-00156

Tris(1-aziridinyl)phosphine oxide (APO) used as flame retardant in textile products, such as curtains, carpets, and sleeping clothes, is prohibited in Japan under the “Act on the Control of Household Products Containing Harmful Substances.” This study developed a GC-MS-based method to quantify APO more accurately and safely than the current official method. The APO in textile products was extracted with methanol, the extract was replaced with acetone instead of hexane as previously reported, and purified by florisil cartridge column. This cleanup method was instead of the harmful and carcinogenic dichloromethane used for open column to purify the sample in the official method, giving consideration to health of analysts. For accurate and sensitive quantification, deuterated compound, APO- d_{12} , was used as a surrogate standard. The calibration curve displayed linearity within the 0.01-2.0 $\mu\text{g/mL}$ range for APO. The detection limit for APO was 0.008 $\mu\text{g/g}$ with $\text{S/N}=5$, which was 50 times more sensitive than the current detection limit of 0.4 $\mu\text{g/g}$, enabling the analysis of sufficiently low concentrations. The recoveries in non-treatment cloth and flame-retardant textiles were 73.5-126.6% and relative standard deviations were 3.3-24.6% when 2 μg APO was added to 0.5 g of samples, confirming that it can be analyzed satisfactorily. Thus, the developed method is applicable to textile products of various materials.

Keywords: tris(1-aziridinyl)phosphine oxide, flame retardants, GC-MS

* 大阪健康安全基盤研究所

水野彩加^{*1,2}, 欠田成人^{*1}, 山中恵一^{*3}, 杉山真理子^{*4,5}, 松永佳世子^{*4,5}, 田原麻衣子, 河上強志: デーマボンド®アドバンスドの2-オクチルシアノアクリレートによる接触皮膚炎症候群の1例.

臨床皮膚科 2024;78:106-11. doi:10.11477/mf.1412207199

30歳台, 女性. 術創にダーマボンド®アドバンスド (DA) を使用した約1か月後より, 使用部位に一致して米粒大の丘疹が集簇し, 使用部位以外の軀幹四肢にも丘疹や浮腫性紅斑が出現した. 製品 (as is) と主成分である2-オクチルシアノアクリレートのオープンテストが陽性を示し, DAに含まれる2-オクチルシアノアクリレートによる接触皮膚炎症候群と診断した. アクリレート・メタクリレート関連化学物質のパッチテストはすべて陰性であった. ダーマボンド®シリーズによる接触皮膚炎は, 特に初回使用例では発症時期が約1か月後と比較的遅く, また, 接触皮膚炎症候群への進展例が多いのが特徴である. DAの術創への長期接触による感作や症状悪化の可能性から, 可能な限り早期に除去することが重要と考えた. 自験例では, DA以外に交差感作の可能性のある他のシアノアクリレート製品やアクリレート・メタクリレートの使用を避けるよう指導した.

Keywords: ダーマボンド®アドバンスド, 2-オクチルシアノアクリレート, 接触皮膚炎症候群

*1 済生会松阪総合病院

*2 市立四日市病院

*3 三重大学大学院医学系研究科

*4 藤田医科大学医学部

*5 一般社団法人SSCI-Net

内山奈穂子, 細江潤子, 石附京子, 新井玲子, 杉本直樹, 鈴木梓^{*1}, 浅野龍二^{*1}, 五十嵐靖^{*1}, 三浦亨^{*2}, 武藤康弘^{*2}, 末松孝子^{*3}, 小松功典^{*3}, 日向野太郎^{*4}, 古川茶勲^{*4}, 嶋田典基^{*5}, 合田幸広: プシモノエステルアルカロイドの相対モル感度 (RMS) を用いた日本薬局方定量法の検討.

YAKUGAKU ZASSHI 2023;143(11): 951-62. doi: 10.1248/yakushi.23-00122

Recently, a novel quantitative method using relative molar sensitivity (RMS) was applied to quantify the ingredients of drugs and foods. An important development in this regard can be observed in the Japanese Pharmacopoeia (JP) 18, where the quantification of perillaldehyde, an unstable compound, in crude drug “Perilla Herb,” was revised to incorporate the RMS method. In this study, the primary objective was to improve the tester safety and reduce the amount of reagents used in the JP test. To achieve this, the quantification of three toxic Aconitum monoester alkaloids (AMAs) was explored using the RMS method, employing a single reference

compound for all three targets. These AMAs, namely benzoylmesaconine hydrochloride, benzoylhypaconine hydrochloride, and 14-anisoylaconine hydrochloride, which are the quantitative compounds of Kampo extracts containing Aconite Root (AR), were quantified using the reference compound benzoic acid (BA). Reliable RMS values were obtained using both ¹H-quantitative NMR and HPLC/UV. Using the RMS of three AMAs relative to the BA, the AMA content (%) in commercial AMAs quantitative reagents were determined without analytical standards. Moreover, the quantitative values of AMAs using the RMS method and the calibration curve method using the three analytical standards were similar. Additionally, similar values were achieved for the three AMAs in the Kampo extracts containing AR using the RMS and the modified JP18 calibration curve methods. These results suggest that the RMS method is suitable for quantitative assays of the Kampo extracts containing AR and can serve as an alternative to the current method specified in the JP18.

Keywords: relative molar sensitivity, ¹H-quantitative NMR, Aconitum monoester alkaloids, benzoic acid

*1 (株) ツムラ

*2 富士フイルム和光純薬

*3 日本電子

*4 大正製薬

*5 常磐植物化学

Uchiyama N, Hosoe J, Komatsu T^{*1}, Sugimoto N, Ishizuki K, Koide T., Murabayashi M^{*2}, Shinozaki T.^{*3}, Kobayashi K^{*3}, Fujimine Y^{*4}, Ofuji K^{*5}, Shimizu H^{*5}, Hasebe T^{*6}, Asai Y^{*6}, Ena E^{*6}, Kiyota K^{*7}, Fujita K^{*7}, Makino Y^{*8}, Miura T^{*9}, Muto Y^{*9}, Asakura^{*10}, Suematsu T^{*10}, Muto H^{*10}, Kohama^{*11}, Goto T^{*12}, Yasuda M^{*12}, Ueda T^{*13}, Goda Y: Quantitative ³¹P-NMR for the purity determination of the organophosphorus compound brigatinib and its method validation.

Chem. Pharm. Bull. 2024;72(1):36-40. doi: 10.1248/cpb.c23-00635

The spectrum of ³¹P-NMR is fundamentally simpler than that of ¹H-NMR; consequently identifying the target signal(s) for quantitation is simpler using quantitative ³¹P-NMR (³¹P-qNMR) than using quantitative ¹H-NMR (¹H-qNMR), which has been

already established as an absolute determination method. We have previously reported a ^{31}P -qNMR method for the absolute determination of cyclophosphamide hydrate and sofosbuvir as water-soluble and water-insoluble organophosphorus compounds, respectively. This study introduces the purity determination of brigatinib (BR), an organophosphorus compound with limited water solubility, using ^{31}P -qNMR at multiple laboratories. Phosphonoacetic acid (PAA) and 1,4-BTMSB- d_4 were selected as the reference standards (RSs) for ^{31}P -qNMR and ^1H -qNMR, respectively. The qNMR solvents were chosen based on the solubilities of BR and the RSs for qNMR. CD_3OH was selected as the solvent for ^{31}P -qNMR measurements to prevent the influence of deuterium exchange caused by the presence of exchangeable intramolecular protons of BR and PAA on the quantitative values, while CD_3OD was the solvent of choice for the ^1H -qNMR measurements to prevent the influence of water signals and the exchangeable intramolecular protons of BR and PAA. The mean purity of BR determined by ^{31}P -qNMR was $97.94 \pm 0.69\%$, which was in agreement with that determined by ^1H -qNMR ($97.26 \pm 0.71\%$), thus indicating the feasibility of purity determination of BR by ^{31}P -qNMR. Therefore, the findings of this study may provide an effective method that is simpler than conventional ^1H -qNMR for the determination of organophosphorus compounds.

Keywords: quantitative ^{31}P -NMR, brigatinib, absolute purity

Hirasawa Y*, Kase A*, Okamoto A*, Suzuki K*, Hiroki M*, Kaneda T*, Uchiyama N, Morita H*: Vincazalidine A, an Unique Bisindole Alkaloid from *Catharanthus roseus*.

J. Nat. Med. 2024;78:382–92. doi:10.1007/s11418-023-01775-x

A new dimeric indole alkaloid, vincazalidine A consisting of an aspidosperma type and a modified iboga type with 1-azatricyclo ring system consisting of one azepane and two piperidine rings coupled with an oxazolidine ring was isolated from *Catharanthus roseus*, and the structure including absolute stereochemistry was elucidated on the basis of spectroscopic data as well as DP4 statistical analysis. Vincazalidine A induced G2 arrest and subsequent apoptosis in human lung carcinoma cell line, A549 cells.

Keywords: Vincazalidine A, Bisindole alkaloid, *Catharanthus roseus*

* Hoshi University

Akiyama H*, Ishibashi A*, Kai T*, Kikuchi A*, Taguchi T, Fukiwake T*, Tsutsumi T, Asakura H, Ito R*: Determination of Cyanide and Cyanoglycosides in Sweetened Bean Paste by HPLC with Fluorescence Detection.

Biol. Pharm. Bull. 2023;46:1024-1026. doi:

<https://doi.org/10.1248/bpb.b23-00118>

It is necessary to evaluate the efficiency of reduction for cyanide and cyanoglycosides during the manufacturing process from raw material beans to sweetened bean paste in a food hygiene control system from the viewpoint of food safety. Analytical methods for cyanide and cyanoglycoside determination in sweetened bean paste by HPLC with fluorescence detection were developed. In analysis of collection time of free cyanide in the free cyanide assay, the recovery was improved by extending the collection time, the recovery rate was >80% by 2h. The accuracy, repeatability and intra-laboratory precision of the free cyanide assay were 82.3, 2.0, and 2.4%, respectively. The method for cyanoglycoside analysis was evaluated by 5 repeated spiked recovery experiments at a concentration of 10ppm. The accuracy, repeatability and intra-laboratory precision of the cyanoglycoside method were 82.2, 1.9, and 3.4%, respectively. These analytical methods will enable the analysis of cyanide

*¹ JEOL RESONANCE Inc.

*² Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.

*³ Daiichi Sankyo Co., Ltd.

*⁴ Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁵ Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁶ Eisai Co., Ltd.

*⁷ SHIONOGI & Co., Ltd.

*⁸ Juzen Chemical Corp.

*⁹ FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation

*¹⁰ JEOL Ltd.

*¹¹ Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan (PMRJ)

*¹² Nippon Shinyaku Co., Ltd.

*¹³ Sumitomo Pharma Co., Ltd.

and cyanoglycosides in sweetened bean paste without using steam distillation method in the pretreatment.

Keywords: hazard analysis and critical control point (HACCP), cyanide, sweetened bean paste

* Hoshi University

坂井隆敏, 菊地博之, 根本了, 穂山浩*, 田口貴章, 堤智昭: LC-MS/MSを用いた畜産物中の酢酸メレンゲステロールの分析法.

食品衛生学雑誌, 2024;65(1):15-19. doi:

<https://doi.org/10.3358/shokueishi.65.15>

The present study verified that it is possible to analyze melengesterol acetate using the existing multi-residue method. Melengesterol acetate was extracted from livestock products using acidic acetonitrile acidified with acetic acid in the presence of *n*-hexane and anhydrous sodium sulfate. The crude extracts were cleaned up using an octadecylsilanized silica gel cartridge column. Separation by HPLC was performed using an octadecylsilanized silica gel column with linear gradient elution of 0.1 vol% formic acid and acetonitrile containing 0.1 vol% formic acid. For the determination of the analyte, tandem mass spectrometry with positive ion electrospray ionization was used. In recovery tests using four livestock products fortified with maximum residue limits levels of melengesterol acetate (0.001–0.02 mg/kg), the truenesses ranged from 82% to 100%, and the repeatabilities for the entire procedure ranged from 0.5 RSD% to 5.6 RSD%. In recovery tests using 11 livestock products fortified with 0.0005 mg/kg of melengesterol acetate, the truenesses ranged from 88% to 99%, and the repeatabilities ranged from 1.3 RSD% to 5.4 RSD%. The limit of quantification for melengesterol acetate in livestock products was 0.0005 mg/kg.

Keywords: melengesterol acetate, LC-MS/MS, livestock products

* 星薬科大学

Zhang T, Takatsuki S, Sato T*, Tobiishi K*, Hori T*, Nabeshi H, Tsutsumi T: Polychlorinated Biphenyl Concentrations and Estimated Intakes in Fish Oil Supplements on the Japanese Market.

J. Food Prot., 2024; 87:100235. doi: 10.1016/

j.jfp.2024.100235

Polychlorinated biphenyls (PCBs) are synthetic organic contaminants that are widespread in the environment. There are 209 PCB congeners. Fish oil produced from marine fish is widely used as a health supplement. PCB contamination of fish oil is of concern. We determined the concentrations of all 209 PCB congeners in commercially available fish oil supplements from Japan and estimated PCB intakes for humans consuming the supplements. We determined the concentrations of non-dioxin - like PCBs separately. The total PCB concentrations in 37 fish oil supplements purchased in Japan were 0.024–19 ng/g whole weight, and the non-dioxin - like PCB concentration range was also 0.024–19 ng/g whole weight. The total PCB intakes calculated for a 50 kg human consuming the supplements were 0.039–51 ng/day (0.00078–1.0 ng/(kg body weight per day)) and the non-dioxin - like PCB intake range was also 0.039–51 ng/day (0.00078–1.0 ng/(kg body weight per day)). The total PCB intakes were much lower than the tolerable daily intake of 20 ng/(kg body weight per day) recommended by the WHO. The results indicated that PCBs in the fish oil supplements pose acceptable risks to humans consuming the fish oil supplements daily.

Keywords: Fish oil supplements, Intake estimation, Non-dioxin - like PCBs, Polychlorinated biphenyls

* Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

志田(齊藤)静夏, 齋藤真希, 堤智昭: クロレラ加工品中のフェオホルバイド等クロロフィル分解物試験法の改良.

食品衛生学雑誌, 2023;64(6):191-199. doi:

<https://doi.org/10.3358/shokueishi.64.191>

An official analytical method for chlorophyll degradation compounds, including pheophorbide, in chlorella products, is described in notification Kanshoku No. 99 (May 8, 1981). However, this method has several operational issues, such as the formation of emulsion during liquid-liquid partitioning. Additionally, impurities present in the reagents (sodium sulfate decahydrate or anhydrous sodium sulfate) used to prepare saturated sodium sulfate solution can degrade pheophorbide and other related compounds, resulting

in a significant decrease in analytical values. In this study, we thoroughly examined each step of the official method to enhance the operability and develop an alternative method that eliminates the need for saturated sodium sulfate solution. The developed method was evaluated for pheophorbide a and pyropheophorbide a at 100 mg%. Satisfactory analytical performance was achieved with trueness of 100% for pheophorbide a and 90% for pyropheophorbide a, and relative standard deviations of intra- and inter-day precision below 5% for both compounds. The proposed method is considered suitable for regulatory analysis of chlorophyll degradation compounds and would be useful for quality control of chlorella products.

Keywords: pheophorbide, chlorophyll, chlorella

Suzuki Y, Harimoto M, Takahashi M, Akiyama H^{*1}, Hirose A^{*2}, Tsutsumi T: Analysis of Silver-containing Nanoparticles in Oysters Using Single-particle ICP-MS.

Journal of Environmental Chemistry, 2024;34:9-20. doi: 10.5985/jec.34.9.

Silver-containing nanoparticles (Ag-NPs) are now used in a wide range of consumer products for their antibacterial properties. Human exposure to Ag-NPs can occur not only through contact with these products but also through foods that have become contaminated with Ag-NPs released from these products into the environment. However, the status of NPs in foods remains unknown due to the lack of an analytical method for the examination of NPs contained in solid samples such as foods. Recent evidence suggests that Ag-NPs released into the environment may accumulate in filter feeders such as oysters. Here, we developed a method for measuring the concentrations of Ag-NPs in oysters using single-particle inductively coupled mass spectrometry (spICP-MS). Ag-NPs were extracted from oysters using one of four extraction procedures (ultrasonic crushing, alkali-treated hydrolysis, solubilization with surfactant, or enzymatic digestion), and recoveries of spiked Ag-NP (diameter, 60 nm) in terms of particle size, particle number concentration, and particle mass concentration were evaluated. Among the four extraction procedures, enzymatic degradation afforded the highest recoveries for particle number concentration ($85 \pm 13\%$) and particle mass

concentration ($93 \pm 14\%$) and had the smallest effect on particle size ($110 \pm 3\%$). Using our developed spICP-MS approach with enzymatic degradation, we examined 24 samples of rock and Pacific oysters purchased on the Japanese market between 2019 and 2020 and found that they contained Ag-NPs at 6.3×10^5 to 7.7×10^8 particles/g. The particle mass concentrations ranged from 0.13 to 98 ng/g, and an average of 1.2% of the total Ag was present as nanoparticles. The present data also suggest a difference in the size of the Ag-NPs accumulated in rock oysters (28 ± 2 nm) and Pacific oysters (25 ± 4 nm); further studies are needed to examine this finding in more detail.

Keywords: nanoparticle, silver, spICP-MS

^{*1} Hoshi University

^{*2} Chemicals Evaluation and Research Institute

Suzuki Y, Kondo M, Harimoto M, Okamoto Y, Tanaka Y^{*1}, Ogra Y^{*1}, Akiyama H^{*2}: Bayesian estimation to deconvolute single-particle ICP-MS data with a mixed Poisson distribution.

J. Anal. At. Spectrom., 2024;39(1):190-203. doi: 10.1039/D3JA00220A.

Single-particle ICP-MS (spICP-MS) is an established method for the determination of inorganic nanoparticle (NP) mass distributions and particle number concentrations. However, spICP-MS is not applicable to some cases, especially cases that require distinguishing signals from dissolved ions and signals from relatively small NPs. To deconvolute spICP-MS data, which is obtained by setting the dwell time similar to the particle event duration time, a Bayesian estimation method was developed for spICP-MS analysis using silver (Ag) and silica (SiO₂) NPs. The signal distributions of the spICP-MS data were parameterised using a Bayesian estimation method on the assumption that they could be described by mixed Poisson distributions. Analytical results were then compared to results obtained with conventional criteria. When the instrument parameters were set so that the particle-event duration was within 2 readings and hence did not deviate from the assumptions of the current Bayesian model, better estimation results could be obtained with the Bayesian estimation method than with methods based on conventional criteria, especially

for a sample with high particle number concentration. Furthermore, applying the specific informative prior distribution enabled us to obtain reasonable estimation results, even when the signal counts were 6 or less and the background counts were high. Because appropriate NP information was obtained for Ag-NP and SiO₂-NP, the Bayesian estimation method can be universally adopted with inorganic NPs detectable by ICP-MS.

Keywords: nanoparticle, spICP-MS, Bayesian estimation

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

^{*2} Hoshi University

Wakui N^{*1}, Inoue K^{*2}, Nunome M^{*2}, Suzuki Y, Takagi A^{*3}, Ito R^{*1}, Iwasaki Y^{*1}, Sugiura J^{*4}, Akiyama H^{*1}: Implementation and Evaluation of Risk Communication Regarding Residual Pesticides. *Food Hyg. Saf.*, 2024;65(1):20-23. doi: 10.3358/shokueishi.65.20.

In this study, a public seminar on risk communication methods was conducted to raise awareness and disseminate accurate knowledge about residual pesticides to consumers. Additionally, surveys on consumer awareness were conducted on the attendees before and after the seminar to evaluate its effectiveness. Responses were obtained from 84 participants. The paired t-test was used to analyze the changes in awareness before and after the seminar. The results showed significant improvements in “trust in the government” and “understanding of residual pesticides.” Furthermore, step-wise multiple regression analysis was performed to explore the factors influencing satisfaction with the risk communication seminar, and the item “understanding of the safety of residual pesticides in food” was extracted. Understanding food safety is a crucial concern in daily life for consumers. To enable consumers to have an accurate understanding of food risks and make appropriate judgments, it is essential to continue implementing risk communication and conveying information about food safety and security in the future.

Keywords: risk communication, residual pesticides, food safety

^{*1} Hoshi University

^{*2} Ritsumeikan University

^{*3} Graduate School of Environmental and Information Sciences, Yokohama National University

^{*4} Faculty of Letters, Keio University

Torii A^{*1}, Seki Y^{*1}, Arimoto C^{*1}, Hojo N^{*1}, Iijima K^{*1}, Nakamura K, Ito R^{*2}, Yamakawa H^{*1}, Akiyama H^{*2}: Development of a simple and reliable LC-MS/MS method to simultaneously detect walnut and almond as specified in food allergen labelling regulations in processed foods.

Current Research in Food Science, 6;100444 (2023). doi: 10.1016/j.crfs.2023.100444

We developed a simple and reliable analytical method using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) to simultaneously detect walnut and almond as specified in regulations for food allergen labelling in processed foods. Five specific target peptides derived from walnut 2S albumin and 7S globulin and three target peptides from almond 11S globulin were selected by analysing several varieties of walnut and almond, eight kinds of other nuts, and ten kinds of major allergen ingredients or cereals. The limit of detection for the walnut 2S albumin peptide GEEMEEMVQSAR (m/z 698.3 [precursor] > 316.1 [product]) was $0.22 \pm 0.02 \mu\text{g/g}$, and that for almond 11S globulin peptide GNLDLVQPPR (m/z 571.8 [precursor] > 369.2 [product]) was $0.08 \pm 0.02 \mu\text{g/g}$ when extracted walnut and almond protein were spiked into butter cookie chocolate ice cream. These peptides had good linearity ($R^2 > 0.999$) for each calibration curve with a range of 0.1–50 $\mu\text{g/mL}$ protein concentration in the sample solutions, and sufficient recovery rates (90.4–101.5%) from the spiked samples. The developed analytical approach is applicable to a wide variety of processed foods for food allergen labelling.

Keywords: LC-MS/MS, detection, allergen

^{*1} Nisshin Seifun Group Inc.

^{*2} Hoshi University

Yamasaki Y, Suzuki Y, Kitayama I, Nunome M, Kondo M, Sakai T, Nemoto S, Akiyama H^{*},

Tsutsumi T: Validation of analytical method and surveillance for gibberellic acid in banana, cherry, and kiwi fruit.

Food Hyg Saf Sci, 2023;64(4):123-129. doi: 10.3358/shokueishi.64.123

Gibberellic acid (GA_3) is commonly used as a plant growth regulator in many food crops owing to its essential signaling functions during plant growth and development. In Japan, a threshold for administrative action for GA_3 content of 0.3 mg/kg applies in produce in which maximum residue limits have not been established. Although the threshold is based on previous studies, the GA_3 concentrations in individual foods are still unknown. Thus, we surveyed the concentrations of GA_3 in banana, cherry, and kiwi fruit on the Japanese market. We developed and validated a method for the analysis of GA_3 using solid-phase extraction and LC-MS/MS in accordance with accepted criteria of trueness, repeatability, and selectivity. The limits of detection and of quantification were determined as 0.005 and 0.05 mg/kg, respectively, in all fruits. Concentrations of GA_3 did not exceed 0.3 mg/kg regardless of ripeness, suggesting the reasonability of the current regulation of GA_3 in banana, cherry, and kiwi fruit. These findings can support prompt administrative action on these fruits, contributing to the regulation of GA_3 in Japan.

Keywords: gibberellic acid, analytical method, surveillance

* Hoshi University

岡部 亮*, 根本了, 青柳光敏*: LC-MS/MSを用いた畜産物中のフルベンダゾールおよび代謝物の分析法.

食品衛生学雑誌, 2023;64(4):130-135. doi:

<https://doi.org/10.3358/shokueishi.64.130>

This study proposes a method to determine flubendazole and metabolite R35475 in livestock products using tandem mass spectrometry coupled with positive ion electrospray ionization. Acetone is used to extract flubendazole and metabolite R35475 from the livestock samples. These extracts were purified using an SCX cartridge column (500 mg). Furthermore, high-performance liquid chromatography was performed on an Inertsil ODS-4 column with a gradient formed using methanol and water, both of which contain 5 mmol/L of ammonium acetate. The

recovery tests using bovine muscle, fat, liver, milk, and egg fortified at the maximum residue limits of analytes or 0.005 mg/kg revealed that the trueness ($n=5$) of flubendazole and metabolite R35475 ranged from 89.4 to 106.4% with a repeatability rate of 1.7-7.8%.

Keywords: flubendazole, livestock products, LC-MS/MS

* 北海道立衛生研究所

Sato T^{*1,2}, Tobiishi K^{*1}, Hori T^{*1}, Tsutsumi T, Akiyama H^{*3}, Matsui T^{*2}: Simultaneous determination of hexabromocyclododecanes, Polybrominated diphenyl ethers, and dechlorane-related compounds in boxed sushi meals using a developed analytical method.

Food Science and Technology Research, 2023;29(4):347-356. doi: <https://doi.org/10.3136/fstr.FSTR-D-22-00204>

We investigated the concentrations of halogenated flame retardants (HFRs), which include hexabromocyclododecanes (HBCDDs), polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), and dechloranes and related compounds (DRCs), in 25 typical ready-made boxed sushi meals (each divided into seafood and non-seafood portions) using a developed simultaneous analytical method involving accelerated solvent extraction and gel permeation chromatographic separation. The developed method yielded good recoveries of surrogates (72-122%). HBCDDs, PBDEs, and DRCs were detected in all seafood portions. While DRCs were also frequently detected in non-seafood portions, HBCDDs and PBDEs were hardly detected. The estimated dietary intakes of HBCDDs, PBDEs, and DRCs from boxed sushi meals were well below the corresponding health-based guideline values. In conclusion, our study suggests that the intake of HFRs from boxed sushi meals poses low concern for consumer health and that the developed simultaneous analytical method is highly useful for determining HFRs in seafood-based meals.

Keywords: halogenated flame retardant, seafood, intake

^{*1} Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences

^{*2} Faculty of Agriculture, Graduate school of Kyushu University

*³ Hoshi University

佐藤恭子, 寺見祥子, 佐々木隆宏^{*1}, 櫻井光^{*2}, 下山晃^{*3}, 関戸晴子^{*4}, 田原正一^{*1}, 原貴彦^{*5}, 伊藤拓土^{*5}, 山本信次^{*6}, 吉田美佳^{*7}, 渡邊敬浩, 建部千絵, 久保田浩樹, 多田敦子: 食品中の亜硝酸ナトリウム分析法の妥当性確認.

食品衛生学雑誌 2023;64:240-245. doi: 10.3358/shokueishi.64.240

「第2版 食品中の食品添加物分析法」に記載されている亜硝酸ナトリウム分析法(2版法)では, 試料によっては試験溶液が混濁し, ろ過が困難となる場合がある. 近年, これらの問題点を解消した改良分析法が報告された. そこで, その改良分析法について, 2版法の改正を視野に, 単一試験室による妥当性確認を行い, 8機関で共同実験を行った. 亜硝酸ナトリウム表示のないたらこ, 魚肉ソーセージ, ハムを用い, 使用基準の上限量を添加濃度として単一試験室による妥当性確認を実施した結果, 真度88~92%, 併行精度2.0~3.0%, 室内精度3.2~4.3%と推定され, 目標値(真度: 70~120%, 室内精度: 15%未満, 併行精度: 室内精度以下)を満たしていた. また, 共同実験では, 同じ3試料を配布し, 各機関において定量下限値の2倍および使用基準の上限量の2濃度を添加し併行分析(n=3)した. 得られた分析値から推定された真度は82~95%, 併行精度は2.3~5.8%, 室間再現精度は3.5~11%であった. 以上より, 本研究で検証した分析法は, 食品中の亜硝酸根の測定に有用と考えられ, 2版法の改正法としても妥当であることが示された.

Keywords: 食品添加物, 発色剤, 亜硝酸塩, 妥当性確認

*¹ 東京都健康安全研究センター

*² 横浜市衛生研究所

*³ (一財)日本食品検査

*⁴ 神奈川県衛生研究所

*⁵ (一財)食品環境検査協会

*⁶ (一財)東京顕微鏡院

*⁷ (一財)日本食品分析センター

稲井隆之*, 浮田英生*, 大橋篤志*, 樺沢正志*, 児高由以子*, 澤野友信*, 関谷史子*, 土屋一行*, 寺川将樹*, 長屋有紀子*, 松井敏晃*, 久保田浩樹, 建部千絵, 佐藤恭子, 多田敦子: 日本における食品香料化合物の使用量調査結果(2020年).

日本食品化学学会誌 2023;30:158-164. doi: 10.18891/jjfc.30.3_158

日本香料工業会は, 国際香料工業会(IOFI)が5年ごとに実施している世界的な使用量調査に合わせ, 2020年1月から12月にかけて日本で使用されている香料原料の調査を実施した. 最新の食品香料の使用量調査の結果を報告する. 日本における2020年の香料数は1,843品目, 総使用量は1,272トンであった. 今回の使用量調査では, 「少量多品種の香料」が使用されていることが概ね確認された. また, 新たに指定された香料については, 推定摂取量が当該構造分類の許容摂取量以下であるか, または推定摂取量と無影響レベル(NOEL)との間に十分な余裕があり, 安全な使用が確認された.

Keywords: 使用量調査, 食品香料化合物, 推定摂取量

* 日本香料工業会

阿部 裕, 山口未来, 片岡洋平, 六鹿元雄, 佐藤恭子, 杉本直樹: ポリ塩化ビニル製おもちゃの使用可塑剤調査(2019~2020).

食品衛生学雑誌 2023;64:145-153. doi: 10.3358/shokueishi.64.145

2019~2020年に市販されていたポリ塩化ビニル(PVC)製おもちゃ220検体を対象に使用可塑剤の調査を行った. その結果, 15種類の可塑剤が同定された. この内フタル酸エステル類(PAEs)は4種類であった. また, 本研究では同定に至らなかったが, PAEsと推定されるこれまで検出したことのない3種類の可塑剤も検出された. 軟質PVC製おもちゃ209検体ではテレフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHTP)の検出率が最も高く, 指定おもちゃでは71.2%, 指定おもちゃ以外では88.9%であり, 過去の調査から徐々に増加している傾向がみられた. その他の特徴として, アセチルクエン酸トリブチルやアジピン酸エステル類の使用量の減少が確認された. 規制対象の6種のPAEsは指定おもちゃでは引き続き使用されていなかったが, フタル酸ジイソブチルの使用が増加した. 一方指定おもちゃ以外ではPAEsのうち特にフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)の検出率が約1/10に減少した. 1検体あたりの使用量は5年前の調査から継続して低いレベルを維持していた. このように, 現在国内で流通するPVC製おもちゃに主に使用されている可塑剤はDEHTPであり, その他の可塑剤の使用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, 可塑剤, 乳幼児用おもちゃ

阿部裕, 山口未来, 片岡洋平, 六鹿元雄, 佐藤恭子, 杉本直樹: ポリメタクリル酸メチル製食品用器具・容器包装のメタクリル酸メチル試験法へのHPLCの適用.

日本食品化学学会誌 2023;30:109-113. doi: 10.18891/jjfs.30.2_109

ポリメタクリル酸メチル製食品用器具・容器包装のメタクリル酸メチル (MMA) 試験法へのHPLCの適用性を検討した。HPLC条件は日本産業規格 (JIS) を参考にして、カラムはODS系カラム、移動相はアセトニトリルおよび水、検出波長は205 nmとした。さらにMMAのピークが夾雑ピークと重複しないようにグラジエント条件を最適化した。MMA試験法では、MMAの標準溶液は20% エタノール (EtOH) で調製することとされているが、室温で保管するとMMAは不安定である可能性が疑われた。そこで標準溶液はEtOHで調製することとし、さらに試験溶液はEtOHで10倍以上希釈して分析したところ、MMAを安定して測定できることが明らかとなった。本法について限度試験および定量試験としての性能を評価した結果、いずれも真度、併行精度および再現精度 (室内精度) のパラメーターは目標値を満たしており、本分析法が規格の適否判定を行う分析法として有用であると考えられた。

Keywords: メタクリル酸メチル, HPLC, 食品用器具・容器包装

増本直子, 杉本直樹, 佐藤恭子: 食品添加物公定書収載品目における基原生物に使用される学名の考え方とその表記法。

食品衛生学雑誌 2023;64:77-88. doi: 10.3358/shokueishi.64.78

天然物由来の食品添加物では、その基原生物が一義的に特定されるよう、成分規格に基原生物の学名および和名が明記されている。誤った基原生物の使用は想定外健康被害を招く恐れがあり、学名や和名の正確性は添加物の有効かつ安全な使用に欠かせない。しかし、過去に公的な成分規格等で定義された学名が最新の分類学による学名と一致せず、詳しい調査が必要とされることが多々ある。そこで、食品添加物の原料の範囲を合理的かつ持続的に制御するために、トレーサビリティに重点をおいた方針を策定し、具体的な学名および和名の調査法および表記法を定めた。この方針に従い、既存添加物である「香辛料抽出物」、「アラビアガム」および「カラギナン」について、基原生物を精査したところ、学名や和名の決定はおおむね可能であったが、一部の生物で学名改変に伴い想定する種の範囲が広がるものもあった。トレーサビリティ確保の方針は有用だが、それに従った結果、成分規格等で定義された種と異なる種が含まれることにならないか等の確認も必要だと考える。

Keywords: 天然添加物, 学名, 基原生物

Masumoto N, Ohno T*, Suzuki T*, Togawa T*, Sugimoto N: Application of the relative molar sensitivity method using GC-FID to quantify safranal in saffron (*Crocus sativus* L.).

J. Nat. Med. 2023;77:829-838. doi: 10.1007/s11418-023-01724-8

Safranal is one flavor component of saffron, which is used as a spice, food additive, and crude drug. In ISO3632, safranal is defined as the compound that contributes to the quality of saffron, and many quantitative determination methods for safranal have been reported. However, safranal is volatile and degrades easily during storage, and an analytical standard with an exact known purity is not commercially available, making it difficult to quantify accurately the content of safranal in saffron. Here, we developed a method for quantifying safranal using relative molar sensitivity (RMS), called the RMS method, using a GC-flame ionization detector (GC-FID). We determined the RMS of safranal to 1,4-bis(trimethylsilyl)benzene- d_4 , a certified reference material commercially available, by a combination of quantitative NMR and chromatography. Using two GC-FID instruments made by different manufacturers to evaluate inter-instrument effect, the resultant RMS was 0.770, and the inter-instrument difference was 0.6%. The test solution, with a known safranal concentration, was measured by the RMS method, with an accuracy of 99.4-101%, repeatability of 0.81%, and reproducibility of 0.81-1.3%. Given the ease of degradation, high volatility, and uncertain purity of safranal reagents, the RMS method is a more accurate quantification approach compared to the calibration curve method and methods based on absorption spectrophotometry. Moreover, our findings revealed that the GC-FID makeup gas affected the RMS and quantitative values.

Keywords: ^1H -quantitative NMR, GC-FID, Relative molar sensitivity

* Meiji Pharmaceutical University

Iwasaki D*, Kanazawa M*, Kawamoto F*, Araho D*, Murakami T*, Nishizaki Y, Masumoto N, Sugimoto N: A new single-reference quantitative method using liquid chromatography with relative molar sensitivity based on ^1H -qNMR for khellactone

esters from *Peucedanum japonicum* root extract.

Food Chem. 2023;427:136647. doi: 10.1016/j.foodchem.2023.136647

Khellactone ester (KLE) quantification using the absolute calibration method is difficult owing to the unavailability of standard reagents that can guarantee purity. Herein, a new method was developed to quantify KLEs from *Peucedanum japonicum* root extracts using liquid chromatography (LC) without utilizing standards. This method used relative molar sensitivity (RMS) and 7-ethoxy-4-methylcoumarin as a single-reference (SR) compound instead of KLE standards. RMS is the sensitivity ratio of SR to analytes, determined using an offline combination of quantitative NMR and LC. LC was performed using a triacontylsilyl silica gel column of superficially porous particles with a ternary mobile phase. The range of the method was 2.60–509 $\mu\text{mol/L}$. The accuracy and precision were reasonable. This is the first study to apply the RMS method to both conventional LC and ultra-high-performance liquid chromatography using the same mobile phase and column. This method may aid the quality assurance of foods containing KLEs.

Keywords: *Peucedanum japonicum*, Relative molar sensitivity, ^1H -qNMR

* Maruzen Pharmaceuticals, Co., Ltd.

Nishihara M^{*1}, Hirabuchi A^{*1}, Goto F^{*1}, Nishizaki Y, Uesugi S^{*1}, Watanabe A^{*1}, Tasaki K^{*1,2}, Washiashi R^{*1}, Sasaki N^{*1,3}: Production of yellow-flowered gentian plants by genetic engineering of betaxanthin pigments.

New Phytologist, 2023;240:1177-1188. doi: 10.1111/nph.19218

Genetic engineering of flower color provides biotechnological products such as blue carnations or roses by accumulating delphinidin-based anthocyanins not naturally existing in these plant species. Betalains are another class of pigments that in plants are only synthesized in the order Caryophyllales. Although they have been engineered in several plant species, especially red-violet betacyanins, the yellow betaxanthins have yet to be engineered in ornamental plants. We attempted to produce yellow-flowered gentians by genetic engineering of betaxanthin pigments. First, white-flowered gentian lines were

produced by knocking out the dihydroflavonol 4-reductase (DFR) gene using CRISPR/Cas9-mediated genome editing. Beta vulgaris BvCYP76AD6 and *Mirabilis jalapa* MjDOD, driven by gentian petal-specific promoters, flavonoid 3',5'-hydroxylase (F3'5'H) and anthocyanin 5,3'-aromatic acyltransferase (AT), respectively, were transformed into the above DFR-knockout white-flowered line; the resultant gentian plants had vivid yellow flowers. Expression analysis and pigment analysis revealed petal-specific expression and accumulation of seven known betaxanthins in their petals to c. 0.06–0.08 $\mu\text{mol g FW}^{-1}$. Genetic engineering of vivid yellow-flowered plants can be achieved by combining genome editing and a suitable expression of betaxanthin-biosynthetic genes in ornamental plants.

Keywords: Japanese gentian, betaxanthin, genome editing

^{*1} Iwate Biotechnology Research Center

^{*2} Tokyo University of Agriculture

^{*3} Osaka Metropolitan University

Amakura Y*, Uchikura T*, Yoshimura M*, Masumoto N, Nishizaki Y, Sugimoto N: Chromatographic evaluation and characterization of constituents of sunflower seed extract used as food additives.

Chem. Pharm. Bull. 2024;72:93-97. doi 10.1248/cpb.c23-00670

Sunflower seed extract, an antioxidant agent registered on the List of Existing Food Additives in Japan, was evaluated using HPLC, and three common constituents were detected. These peaks were identified as monocaffeoylquinic acids (3-O-caffeoylquinic acid, 4-O-caffeoylquinic acid, and 5-O-caffeoylquinic acid [chlorogenic acid]). Upon scrutinizing other components, dicaffeoylquinic acids (isochlorogenic acids; 3,4-di-O-caffeoylquinic, 3,5-di-O-caffeoylquinic, and 4,5-di-O-caffeoylquinic acids) were also identified. Structures of two newly isolated compounds were determined to be 3-O-(3S-2-oxo-3-hydroxy-indole-3-acetyl)-5-O-caffeoylquinic and 4-O-(3S-2-oxo-3-hydroxy-indole-3-acetyl)-5-O-caffeoylquinic acids. To identify the components that contribute to the antioxidant activity of sunflower seed extract, we fractionated the food additive sample solution and

examined the active fractions for 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging activity. Monocaffeoylquinic and dicaffeoylquinic acids showed high DPPH activity, including their contribution to the antioxidant activity of this food additive. DPPH radical scavenging activity of the new compounds showed almost the same value as that of the positive control, Trolox. Therefore, the contribution of these compounds was also considered.

Keywords: sunflower seed extract, existing food additive, antioxidant

* Matsuyama University

片岡洋平, 六鹿元雄, 阿部裕, 近藤翠, 四柳道代, 佐藤恭子: ポリカーボネート製器具・容器包装の溶出試験におけるビスフェノールA分析法の改良,

食品衛生学雑誌 2023;64:111-115, doi:10.3358/shokueishi.64.111

ポリカーボネート製器具・容器包装の溶出試験の浸出液がヘプタン, 20%エタノール, 4%酢酸における改良ビスフェノールA分析法を性能評価した. 分析法の分析対象化合物はビスフェノールA, フェノールおよび*p*-tert-ブチルフェノールである. 改良分析法の併行精度, 室内精度, 真度はそれぞれ0.2-1.8%, 0.4-2.6%, 95-102%の範囲にあった. これらの結果から, 浸出液がヘプタン, 20%エタノール, 4%酢酸における分析法として有用であると考えられた. さらに, 蛍光検出器による測定法の適用性を検証した. 分析法を性能評価した結果, 本分析法の併行精度, 室内精度, 真度は, それぞれ0.1-2.9%, 0.2-3.1%, 94-101%の範囲にあった. したがって, 蛍光検出器による測定も利用可能であることが確認された.

Keywords: ポリカーボネート, ビスフェノールA, 溶出試験, 食品用器具・容器包装

片岡洋平, 六鹿元雄, 阿部智之^{*1}, 阿部裕, 牛山温子^{*2}, 内山陽介^{*3}, 大野浩之^{*4}, 大橋公泰^{*5}, 風間貴充^{*6}, 木村亜莉沙^{*7}, 小林保志^{*8}, 近藤翠, 佐藤環^{*9}, 座間俊輔^{*6}, 高橋良幸^{*10}, 竹澤有紗^{*11}, 田中葵^{*12}, 照井善光^{*13}, 永井慎一郎^{*14}, 野村千枝^{*15}, 花澤耕太郎^{*16}, 早川雅人^{*17}, 平林尚之^{*18}, 藤吉智治^{*19}, 堀田沙希^{*20}, 宮川弘之^{*21}, 村山悠子^{*22}, 四柳道代, 渡辺一成^{*17}, 佐藤恭子: ポリカーボネート製器具・容器包装の溶出試験における改良ビスフェノールA分析法の室間共同実験,

食品衛生学雑誌 2023;64:154-160. doi:10.3358/

shokueishi.64.154

ポリカーボネート製器具・容器包装の溶出試験におけるビスフェノールA分析法の浸出液がヘプタンである場合の改良分析法について24試験所が参加する室間共同実験を行った. 濃度非明示で2濃度の試料を配付し, 計画書にしたがい試料中の分析対象化合物(ビスフェノールA, フェノールおよび*p*-tert-ブチルフェノール)濃度を定量した. 得られた試験所の分析結果を基に, 国際的なハーモナイズドガイドラインに沿って統計的に解析した. 共同実験の結果として推定された室間再現相対標準偏差(RSD_R)とHorwitz/Thompson式により計算される予測室間相対標準偏差(PRSD_R)からHorRat値を算出した. その結果, 2試料のHorRat値は3化合物をとおして0.15-0.37となり, Codex委員会が分析法承認のために設定している性能規準の指標である2未満を満たした. したがって, 本分析法は規格の判定を行う分析法として有用であると考えられた.

Keywords: ポリカーボネート, ビスフェノール, 室間共同試験

*¹ (公社) 日本食品衛生協会

*² 川崎市健康安全研究所

*³ 神奈川県衛生研究所

*⁴ 名古屋市衛生研究所

*⁵ (一財) 日本文化用品安全試験所

*⁶ (一財) 日本食品分析センター

*⁷ 静岡市環境保健研究所

*⁸ 埼玉県衛生研究所

*⁹ 福岡県保健環境研究所

*¹⁰ (一財) 千葉県薬剤師会検査センター

*¹¹ 長野県環境保全研究所

*¹² (一社) 日本海事検定協会

*¹³ (一財) 日本食品検査

*¹⁴ (一財) 東京顕微鏡院

*¹⁵ (地独) 大阪健康安全基盤研究所

*¹⁶ (一財) 食品環境検査協会

*¹⁷ (一財) 化学研究評価機構

*¹⁸ (一財) 食品薬品安全センター

*¹⁹ (一財) 食品分析開発センターSUNATEC

*²⁰ 愛知県衛生研究所

*²¹ 東京都健康安全研究センター

*²² さいたま市健康科学研究センター

Fujihara K, Yamaguchi M, Nishizaki Y, Abe Y, Mutsuga M, Sugimoto N: Identification of unknown plasticizers in polyvinyl chloride toys, *Jpn. J. Food Chem. Saf.*, 2023;30:149-157, doi:10.18891/

jjfcs.30.3_149

In our previous study, three unknown plasticizers were detected in five polyvinyl chloride (PVC) toys on the Japanese market. In this study, we isolated these three plasticizers (1–3), and their structures were determined using accurate mass and nuclear magnetic resonance (NMR) spectral data. One of the plasticizers was identified as bis(2-propylheptyl) phthalate (DHPH). The others were assumed to be (4-methyl-2-propylhexyl)(2-propylheptyl) phthalate and bis(4-methyl-2-propylhexyl) phthalate. This is the first study to detect these phthalic acid esters in PVC toys in Japan. Isolated DHPH was subjected to quantitative NMR (qNMR). Using the NMR solution with the absolute concentration as a calibrant, the DHPH concentration in five PVC toys was then determined by GC/MS. The amount of DHPH ranged from 14.5–21.9 wt%, whereas the DHPH level in one of the PVC toys was below the quantification limit (0.05 wt%).
Keywords: polyvinyl chloride (PVC), toy, plasticizer, phthalate, bis(2-propylheptyl) phthalate (DHPH)

岩越景子*, 岩越一之*, 長谷部恵美*, 大須賀愛幸*, 宮川弘之*, 六鹿元雄, 小林千穂*: 市販ポリエチレン製品から溶出される物質およびその溶出量に関する検討,

食品衛生学雑誌 2023;64:101-107, doi:10.3358/shokueishi.64.101

食品用として使用される可能性のある市販ポリ袋から、溶出が想定される物質についてLC-QTOFを用いたノンターゲット分析およびLC-MS/MSを用いた溶出量の把握を行った。LC-QTOFでの分析結果から推定された溶出物質を含む14物質について、移動相由来物質と試験溶液中のターゲット物質を分離するためのリテンションギャップ法を活用したLC-MS/MS分析法を構築した。本分析法を用いて市販のポリ袋9検体について溶出試験を実施したところ、最もIrganox 1076が溶出された試料では、EUのSMLの1/4の量が検出された。その他、Erucamide, Irganox 168-oxideの溶出が確認できた。

Keywords: 器具・容器包装, 合成樹脂, ポリエチレン, 溶出試験, リテンションギャップ法, 液体クロマトグラフ-四重極飛行時間型質量分析装置, 液体クロマトグラフ-四重極型質量分析装置

* 東京都健康安全研究センター

Kishi E*, Ozaki A*, Ooshima T*, Abe Y, Mutsuga

M, Yamaguchi Y, Yamano T*: Migration of catalyst elements from polyethylene terephthalate bottles into food simulants and mineral water under short- and long-term conditions,

Packaging Technology and Science, 2024;37:319-331, doi:10.1002/pts.2794

As polyethylene terephthalate (PET) bottles are common beverage containers, their safety is a matter of grave concern. In this study, migration behaviour of five elements (Ge, Ti, Sb, Co and P) used as catalysts, bluing agents and stabilizers during manufacturing from PET into beverages were assessed. Migration tests were performed on eight unused PET bottles under various conditions (food simulants: distilled water, 4% acetic acid and 50% ethanol; time: 10 days to 24 months; temperature: 25–60° C). The migration levels of two catalyst elements (Ge and Sb) under these conditions were 0.12–31.9 and <0.1–1.8, respectively, whereas Ti, Co and P were not detected (<2, <0.1 and <20 µg/L, respectively). The results showed storage temperature were positively correlated with migration of Sb and Ge in all food simulants. Different food simulants led to different levels of these elements migration at the same storage time and temperature, and the levels into 50% ethanol were higher than those into the other two food simulants. It was also shown that migration levels of Sb and Ge were below 2 and 20 µg/L even after 2 years of storage at room temperature, not exceeding the Japanese and EU regulation values. The Sb levels in distilled water were similar to those in commercially available bottled mineral waters, indicating that the migration tests provide a good reflection of the actual situation.

Keywords: antimony, food simulant, germanium, migration, mineral water, polyethylene terephthalate (PET) bottle

* Osaka Institute of Public Health

Maronpot R^{*1}, Ramot Y^{*2}, Nyska A^{*3}, Sproul C^{*4}, Moore R^{*4}, Bolon B^{*5}, Hayashi SM: Oral chronic toxicity and carcinogenicity study of alpha-glycosyl isoquercitrin (AGIQ) in Sprague Dawley rats.

Regul. Toxicol. Pharmacol. 2023;140:105343. doi:10.1016/j.yrtph.2023.105343

alpha-Glycosyl isoquercitrin (AGIQ) is a flavonoid

that possesses antioxidant and tumor suppressive capabilities and is marketed as a food additive in Japan. The aim of this study was to assess the potential for oral chronic toxicity and carcinogenicity of AGIQ in male and female Sprague Dawley rats following up to 5.0% dietary exposure. In the chronic toxicity study, rats were exposed to AGIQ or vehicle for one year with a 6-month interim termination point; for the carcinogenicity study, rats were treated for 24 months. No signs of AGIQ-related toxicity clinically or histologically were observed for up to one year except for yellow discoloration of bone. In the carcinogenicity study, a statistically significant increase in the incidence of malignant glioma of the brain or spinal cord was observed in female rats exposed to 5.0% AGIQ compared to those exposed to control feed. A Scientific Advisory Panel of experienced neuropathologists reviewed the gliomas (routine stains and glial cell markers) and concluded that the gliomas were a rare, spontaneous, rat-specific neoplasm: malignant microglial tumor. The lesions could not definitively be attributed to AGIQ exposure and have limited implications with respect to predicting human cancer risk.

Keywords: carcinogenicity, flavonoid, food additive safety

*¹ Maronpot Consulting, LLC

*² Hebrew University of Jerusalem

*³ Tel Aviv and Tel Aviv University

*⁴ Integrated Laboratory Systems, LLC

*⁵ GEMpath, Inc.

Maronpot R^{*1}, Ramot Y^{*2}, Nyska A^{*3}, Sproul C^{*4}, Moore R^{*4}, Koyanagi M^{*5}, Chiba S^{*5}, Nishino M^{*5}, Hayashi SM: Chronic toxicity and carcinogenicity study of dietary gardenia blue in Sprague Dawley rats.

Food Chem. Toxicol. 2023;176:113734. doi: 10.1016/j.fct.2023.113734

In this combined chronic toxicity/carcinogenicity study of gardenia blue as a natural food color additive, Sprague Dawley rats were administered 0.5%, 2.5%, or 5.0% gardenia blue via the feed or carrier diet (0.0% gardenia blue) for 12 (chronic toxicity cohort) or 24 (carcinogenicity cohort) months. No abnormal clinical, ophthalmological, neurotoxicity or clinical pathology

changes were attributed to treatment, and there was no increase in mortality due to gardenia blue exposure. The only treatment-related change was grossly observed blue discoloration of the stomach, intestines, and mesenteric lymph nodes as well as reversible dark discoloration of the kidneys all without associated histopathology. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for gardenia blue exposure via the diet for one or two years was determined to be 5.0% (2175.3 mg/kg body weight/day in male rats and 3075.4 mg/kg body weight/day in female rats).

Keywords: carcinogenicity, gardenia blue, toxicity

*¹ Maronpot Consulting, LLC

*² Hebrew University of Jerusalem

*³ Tel Aviv and Tel Aviv University

*⁴ Integrated Laboratory Systems, LLC

*⁵ San-Ei Gen F.F.I., Inc.

Maronpot RR^{*1}, Streicker M^{*1}, Mahapatra D^{*2}, Moore R^{*2}, Koyanagi M^{*3}, Chiba S^{*3}, Nishino M^{*3}, Hayashi SM: Twelve-month in utero safety assessment of gardenia blue, a natural food colorant. *J. Toxicol. Pathol.* 2023;36:171-179. doi: 10.1293/tox.2023-0030

Toxicity assessment of the food colorant Gardenia jasminoides Ellis at dietary exposures of 0.0%, 0.1%, 0.5%, 1.5%, 3.0% and 5.0% included measures of T-cell-dependent antibody response, neurotoxicity, and clinical and anatomic pathology in Sprague Dawley rats during mating, gestation, lactation, postnatal development, and following weaning for up to 12 months including 3- and 6-month interim evaluations. Blue coloration of the gastrointestinal tract, mesenteric lymph nodes and kidneys was present in treated rats only at necropsy with minimal blue coloration at the lowest dose and without histopathological correlates in any of the tissues. There was good survival with no consistent treatment-related changes in hematology, clinical chemistry, enhanced evaluation of lymphoid tissues, or tissue histopathology at interim and final time points. T-cell dependent antibody response and neurotoxicity screening were negative in treated rats. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was determined to be 5.0% gardenia blue (2,854.5 and 3,465.4 mg/kg/day in parental males and females, respectively, prior to mating; 3,113.5 and 4,049.6 mg/

kg/day in male and female offspring, respectively, following up to 12 months of exposure.

Keywords: food colorant, gardenia blue, safety assessment

*¹ Maronpot Consulting

*² Inotiv

*³ San-Ei Gen F. F. I., Inc.

Maronpot RR^{*1}, Koyanagi M^{*2}, Hayashi SM, Mahapatra D^{*3}, Nishino M^{*2}, Iniwa M^{*2}: Gardenia blue is not carcinogenic in the rasH2 mouse.

Toxicol. Res. Appl. 2023;7:23978473231173093. doi: 10.1177/23978473231173093

Introduction: Gardenia blue is currently being considered as a naturally derived food colorant for use in the global marketplace. Methods: To assess its carcinogenic potential, 100 female and 100 male CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic (rasH2) mice were allocated to four dose groups and exposed to gardenia blue in the diet for 26 weeks at dose levels of 0.0% (control), 0.5%, 2.5%, or 5.0% (corresponding to 0.0, 664.8, 3341.0, and 6623.2 mg/kg/day in male mice and 0.0, 1182.7, 5561.1, and 10,440.3 mg/kg/day in female mice, respectively). An additional group of 10 males and 10 females was administered intraperitoneal N-methyl-N-nitrosourea (MNU) as a positive control. Clinical observations, body and organ weights, clinical chemistry, hematology, and hormone analyses were performed in addition to urinalysis and histopathology. Results: The positive control elicited expected responses specific to rasH2 mice. There were sporadic background nondose-related findings in clinical pathology parameters and anatomic pathology common to rasH2 mice in the absence of any gardenia blue induced dose-related changes. Discussion: Under these study conditions, the no-observed-adverse-effect level was 5% gardenia blue (6623.2 mg/kg/day in male mice and 10,440.3 mg/kg/day in female mice). Conclusions: Based on this study a high dietary level of gardenia blue was negative for carcinogenicity in the rasH2 mouse test system.

Keywords: gardenia blue, carcinogenicity testing, rasH2 mouse

*¹ Maronpot Consulting LLC

*² San-Ei Gen FFI Inc

*³ Inotiv

Breslin WJ^{*1}, Mesnard JL^{*2}, Maronpot RR^{*3}, Koyanagi M^{*4}, Chiba S^{*4}, Nishino M^{*4}, Hayashi SM: Prenatal Developmental Toxicity of Gardenia Blue, a Natural Food Colorant, in Rats and Rabbits.

Toxicol. Res. Appl. 2023;7:23978473231169090. doi: 10.1177/23978473231169090

Introduction: Gardenia blue is a colorant widely used in Asia in food and beverages. The objectives of the present studies were to evaluate the maternal and prenatal embryo-fetal developmental toxicity of gardenia blue in rats and rabbits. Methods: Sprague Dawley rats and New Zealand White rabbits were administered gardenia blue daily by oral gavage at doses of 0 (deionized water vehicle), 500, 1000 or 2000 mg/kg/day on Gestation Days 6 through 20 (rats) and 7 through 28 (rabbits). Endpoints evaluated included clinical observations, body weight, food consumption, thyroid hormones (rats), thyroid weights and histopathology (rats), gross pathologic changes, ovarian and uterine observations, fetal weight and anogenital distance (rats) and fetal morphology (external, visceral and skeletal). Results: Treatment related maternal findings attributed to the blue/dark color of the test substance included body surface staining, and dark/blue discoloration of the kidneys, gastrointestinal track and mesenteric lymph nodes at all or most doses in the rat and/or rabbit. Slight reductions in food consumption without effects on body weight were also observed in rats at all doses and in rabbits at 2000 mg/kg/day. There were no treatment related effects on maintenance of pregnancy, postimplantation loss, litter size, fetal weight and anogenital distance, or fetal external, visceral, or skeletal malformations and variations. Conclusions: Based on these results, the maternal and developmental no-observed-adverse-effect level for gardenia blue in rats and rabbits was ≥ 2000 mg/kg/day.

Keywords: food additive, gardenia blue, embryo-fetal

*¹ Breslin Toxicology Consulting, LLC

*² Charles River Laboratory Ashland, LLC

*³ Maronpot Consulting

*⁴ San-Ei Gen F. F. I., Inc.

Foster ML^{*1}, Mahapatra D^{*1}, Maronpot RR^{*2}, Nishino M^{*3}, Chiba S^{*3}, Koyanagi M^{*3}, Burleson F^{*4}, Hayashi SM: Extended one-generation reproductive toxicity study evaluating gardenia blue in Sprague Dawley rats.

Regul. Toxicol. Pharmacol. 2023;144:105472. doi: 10.1016/j.yrtph.2023.105472.

Gardenia blue powder was administered at 0.5%, 2.5%, or 5.0% in feed to male and female Sprague Dawley rats in an Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study (OECD Test Guideline 443). The dosed diet began 14 days before mating and was continued at the same concentration level for the entire study for all parental animals (P0) and offspring (F1). At weaning, offspring were allocated into one of 5 cohorts for different endpoints. P0 and F1 animals had blue urine, blue or black feces, and blue discolorations in gastrointestinal organs, mesenteric lymph nodes, and kidneys. This treatment-related finding was not considered adverse as there were no histopathologic correlates. There was a dose-related increase in sperm concentration in P0 and F1 males. There were dose-related increases in heart weights of F1 postnatal day (PND) 21 males, male and female thyroid weights, and female TSH levels of PND 91 F1 offspring, with no histopathological correlate. There were no consistent treatment-related adverse effects on any other parameters evaluated for general toxicity, reproductive toxicity, developmental neurotoxicity, or developmental immunotoxicity. The highest dietary concentration (5.0%) of gardenia blue powder was the no observed adverse effect level (NOAEL) for male and female rats at all life stages evaluated.

Keywords: extended one-generation, gardenia blue, neurotoxicity

^{*1} Integrated Laboratory Systems LLC

^{*2} Maronpot Consulting LLC

^{*3} San-Ei Gen, F.F.I., Inc.

^{*4} Burleson Research Technologies, Inc.

Liu H^{*1}, Inoue R^{*2}, Koyanagi M^{*3}, Hayashi SM, Nagaoka K^{*1}: Potential Effects of Alpha-Glycosyl Isoquercitrin on Memory by Altering the Gut Microbiota-Blood-Brain Axis in Mice.

J. Agric. Food Chem. 2023;71:15991-16002. doi: 10.1021/acs.jafc.3c00897.

Alpha-glycosyl isoquercitrin (AGIQ), composed of isoquercitrin and glycosylated quercetin, has multiple biological effects. Here, we further examined the influence of AGIQ on brain function and provided its potential mechanism. Male C57BL/6 mice were treated with 0, 0.005, and 0.05% AGIQ in drinking water for 4 weeks prior to behavioral testing. Behavior tests showed that 0.05% AGIQ treatment significantly improved learning and memory function without affecting emotion. In the hippocampus, the gene expression of antioxidative defense enzymes was upregulated after 0.05% AGIQ treatment. In contrast, AGIQ caused significant alterations in the microbial abundance of genera Akkermansia, Bifidobacterium, and Alistipes associated with memory function. Metabolomics analysis identified that taurine concentration was significantly increased in serum and hippocampus from AGIQ-treated mice. The correlation analysis suggested that elevated serum taurine levels were closely related to the abundance of Akkermansia, indicating the underlying crosstalk of gut microbiota and serum metabolites. *In vitro* fecal culture further demonstrated that AGIQ could increase the level of Akkermansia. Taurine could exert antioxidant activity in SH-SY5Y neuroblastoma cell lines *in vitro*. Finally, vancomycin-induced alterations of gut microbiota attenuated the taurine increases in the serum and the antioxidant gene level in the hippocampus by AGIQ. Taken together, it is likely that AGIQ could increase genus Akkermansia abundance and ultimately increase taurine levels in serum and hippocampus to improve learning and memory function, relying on the gut microbiota-blood-brain axis. Our results supply a new view for understanding effects of AGIQ on brain function.

Keywords: gut microbiota, interaction, taurine

^{*1} Tokyo University of Agriculture and Technology

^{*2} Setsunan University

^{*3} San-Ei Gen F.F.I., Inc.

Liu H^{*1}, Li J^{*1}, Takahashi S^{*1}, Toyoda A^{*2}, Inoue R^{*3}, Koyanagi M^{*4}, Hayashi SM, Xu M^{*5}, Yamamoto Y^{*1}, Nagaoka K^{*1}: Alpha-glycosyl isoquercitrin alleviates subchronic social defeat stress-induced depression symptoms by modulating the microbiota-gut-brain axis in mice.

Life Sci. 2024;344:122561. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122561

Aims: Increasing evidence suggests a link between gut microbial dysbiosis and the pathogenesis of depression. Alpha-glycosyl isoquercitrin (AGIQ), consisting of isoquercitrin and its glycosylated quercetin, has beneficial effects on the gut microbiome and brain function. Here, we detected the potential antidepressant impact of a four-week administration of AGIQ and its underlying mechanisms using a mouse model of depression. Main methods: Male C57BL/6 mice were orally administered AGIQ (0.05% or 0.5% in drinking water) for 28 days; subchronic social defeat stress was performed in the last 10 days. Behavior tests were conducted to assess anxiety and depressive-like behaviors. Additionally, evaluations encompassed 5-hydroxytryptamine (5-HT) levels, the gut microbiota composition, lipopolysaccharide (LPS) concentrations, short-chain fatty acids levels, and intestinal barrier integrity changes. Key findings: AGIQ significantly alleviated depression-like behaviors and increased hippocampal 5-HT levels. Further, AGIQ mitigated stress-induced gut microbial abnormalities and reduced the levels of LPS in the serum, which affected the relative gene expression levels of 5-HT biosynthesis enzymes *in vitro*. Furthermore, AGIQ reversed the reduced butyrate levels in cecal contents and improved the impaired intestinal barrier by increasing the expression of colonic zonula occluden-1 (ZO-1) and occludin, thereby decreasing LPS leakage. Significance: Our results suggest that AGIQ could improve stress-induced depression by regulating the gut microbiome, which inhibits LPS production and maintains the gut barrier. This is the first report on the potential effect of AGIQ on depression via the gut microbiota-brain axis, shedding new light on treatment options.

Keywords: butyrate, depression, gut microbiota

*¹ Tokyo University of Agriculture and Technology

*² Ibaraki University

*³ Setsunan University

*⁴ San-Ei Gen F.F.I., Inc.

*⁵ Beijing Forestry University

Shimajima Y^{*1}, Kanai Y^{*2}, Moriyama T^{*2}, Arakawa S^{*3}, Tamura Y^{*4}, Okada Y, Morita Y^{*5}:
Environmental Monitoring of Food Manufacturing Facilities for *Listeria*: A Case Study.

Journal of Food Protection. 2023;86:100149. doi: 10.1016/j.jfp.2023.100149

Environmental monitoring programs (EMPs) for food production facilities are useful for verifying general sanitation controls and are recommended as verification measures to ensure that the Hazard Analysis Critical Control Point plan is working effectively. In this study, EMPs for *Listeria* were conducted at three food production facilities to assess the efficacy of sanitation control and establish effective sanitation control methods. In Facility A, *L. monocytogenes* was detected in the clean area although on non-food-contact surfaces. Normal cleaning combined with disinfection with carbonated hypochlorite water proved effective. At Facility B, a salad product and its ingredients were positive for *L. monocytogenes* serotype 3b. The bacterial count was <10/g in all samples. The ingredients were commercially purchased blocks that were sliced in a slicer at Facility B and used as salad toppings. Because both unopened blocks were negative for *L. monocytogenes*, contamination of the slicer was suspected. Sampling of the slicer revealed that contamination by *L. monocytogenes* serotype 3b was more extensive after use than before use. Therefore, the slicer was disassembled, cleaned, and disinfected thoroughly. Therefore, efforts were made to frequently clean and disinfect the cart. EMPs revealed the presence of *Listeria* in each facility and allowed remedial measures to be undertaken. Continued monitoring and Plan-Do-Check-Act cycles were considered desirable.

Keywords: environmental monitoring program, food safety, *Listeria monocytogenes*

*¹ Department of Food and Nutritional Science, Toyo University

*² Neogen Japan

*³ Sagami City

*⁴ Institute of Public Health, Sagami City

*⁵ School of Veterinary Medicine, Azabu University

岡田由美子, 鈴木穂高^{*1}, 筒浦さとみ^{*2}, 西海理之^{*2}, 百瀬愛佳, 野田衛: 加熱不十分な鶏肉製品に対する調理前的高圧処理による食中毒菌低減効果の検討.
日本食品微生物学会雑誌. 2024;41:30-36. doi: 10.5803/jsfm.41.30

Raw and/or insufficient heat-cooked chicken meats are the major vehicles of human campylobacteriosis in Japan. These often cause human foodborne salmonellosis as well. Hence, the establishment of effective treatments for reduction of these pathogens from chicken meats in combination with heat processing is an important issue for food safety. In this study, the effects of high hydrostatic pressure (HHP) treatment prior to heat cooking for reduction of foodborne pathogens in cooked chicken meat was examined. Raw yakitori samples which were treated with HHP at 500 MPa for 10 min showed negative results of *Campylobacter* and *Salmonella* by detection methods after cooking at 200°C for 5 min. On the other hand, HHP treatments with 300 MPa and 400 MPa for 10 min were not sufficient for inactivation of these pathogens under condition used in this study. Color and hardness of the HHP-treated yakitori samples were almost comparable to the samples without HHP treatment after cooking. These results suggest the effectiveness of HHP treatment prior to heat cooking to reduce the foodborne cases caused by insufficient cooked meats.

Keywords: high hydrostatic pressure, chicken meat, foodborne bacteria

*¹ 茨城大学農学部

*² 新潟大学農学部

佐々木貴正^{*1}, 米満研三^{*2}, 百瀬愛佳, 上間匡: 成鶏肉のカンピロバクターおよびサルモネラ汚染状況と株性状.

食品衛生学雑誌 2023;64(4):117-122. doi: 10.3358/shokueishi.64.117

成鶏肉も人の食用に供されるが, カンピロバクターおよびサルモネラ汚染率や分離株の薬剤耐性に関する報告はほとんどない. そこで, 成鶏胸肉における両菌の汚染状況と薬剤耐性状況を調査した. 51鶏群に由来する胸肉を調査したところ, カンピロバクターおよびサルモネラの汚染率は, それぞれ92.2%および35.5%であった. *Campylobacter jejuni*はカンピロバクター株の87.5%を占め, 薬剤耐性率はアンピシリンが最も高く (45.3%), 次いでテトラサイクリン (14.3%), シプロフロキサシン (14.3%) の順であった. カンピロバクター腸炎が疑われる場合に第一次選択薬として推奨されるエリスロマイシンに耐性を示す株はなかった. サルモネラでは, *Salmonella Corvallis* (30.4%) が最も多く, 次いでS.

Braenderup (21.7%) で, サルモネラ株の30.4%がストレプトマイシン耐性であった. サルモネラ腸炎の第一次選択薬の1つであるシプロフロキサシンに耐性を示す株はなかった. 成鶏肉は両菌に汚染されていたが, エリスロマイシン耐性カンピロバクターおよびシプロフロキサシン耐性サルモネラは分離されず, これら抗菌薬の有効性は維持されていた.

Keywords: カンピロバクター, 鶏肉, サルモネラ

*¹帯広畜産大学獣医学研究部門

*²国立感染症研究所

佐々木貴正^{*1}, 古谷陽子^{*2}, 上間匡, 百瀬愛佳, 山崎栄樹^{*1}, 岡村雅史^{*1}, 浅井鉄夫^{*3}: ブロイラー群のカンピロバクターおよびサルモネラの保菌と鶏肉汚染との関連性.

鶏病研究会報 2023;59(2):61-68.

カンピロバクター属菌 (カンピロバクター) およびサルモネラ属菌 (サルモネラ) はブロイラーの消化管内容物中に生息していることがあり, 食鳥処理場における食鳥処理工程で鶏肉がこれらの菌により汚染される. 我々は, 鶏肉の主産地である九州地方の食鳥処理場6施設において, ブロイラー群およびその食鳥処理後の鶏肉における両菌の保有および汚染状況を調査した. 2022年6~11月の間に35ブロイラー群の盲腸内容物 (各群5羽) とその胸肉 (各群1製品) を採取した. カンピロバクターは25群 (71.4%), サルモネラは27群 (77.1%) の盲腸内容物から分離された. 保菌群内における5羽の保菌率については, カンピロバクターは保菌25群中23群 (92.0%) が100% (5/5) であった一方で, サルモネラは27群中22群 (81.5%) が60% (3/5) 以下であった. カンピロバクター保菌鶏における盲腸内容物中のカンピロバクター平均菌数は $7.3 \log_{10} \text{CFU/g}$ であった. *Campylobacter jejuni*の59.1% (13/22) がシプロフロキサシンに耐性を示した. サルモネラ保菌27群中26群から *Salmonella* Schwarzengrundが分離され, このうち22群 (84.6%) から分離されたS. Schwarzengrundは, ストレプトマイシン, カナマイシンおよびテトラサイクリンの3抗菌薬に耐性を示した. 7群に対して抗菌薬が投与されていたが, 分離株の薬剤耐性との関連性は認められなかった. カンピロバクターは胸肉の62.9% (22/35) から分離され, 遺伝学的解析の結果, いずれも食鳥処理前の保菌群に由来することが示唆された. 盲腸内容物中のカンピロバクター菌数が $6.51 \log_{10} \text{CFU/g}$ 以下であった保菌3群の胸肉からカンピロバクターは分離されなかった. サルモネラは胸肉の85.7% (30/35) から分離され, 25検体から分離された菌株の血清型は食鳥処理前の保菌

群における血清型と一致し、残りの5検体の鶏肉はサルモネラ非保菌群に由来するものであった。本研究により、九州地方から出荷されたブロイラー群は、高率にカンピロバクターまたはサルモネラを保菌し、これらブロイラー群から生産された鶏肉は高率に両菌に汚染されている実態が明らかとなった。

Keywords: カンピロバクター, 鶏肉, サルモネラ

*¹ 帯広畜産大獣医学研究部門

*² NPO法人日本食品安全検証機構

*³ 岐阜大学大学院連合獣医学研究科

Sasaki Y^{*1}, Ikeda T^{*2}, Yonemitsu K^{*3}, Kuroda M^{*3}, Ogawa M^{*4}, Sakata R^{*4}, Uema M, Momose Y, Ohya K, Watanabe M, Hara-Kudo Y, Okamura M^{*1}, Asai T^{*5}: Antimicrobial resistance profiles of *Campylobacter jejuni* and *Salmonella spp.* isolated from enteritis patients in Japan.

J Vet Med Sci. 2023;85(4):463-470. doi: 10.1292/jvms.22-0424

Understanding the antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* and *Salmonella spp.* isolated from patients with enteritis will aid in therapeutic decision-making. This study aimed to characterize *C. jejuni* and *Salmonella spp.* isolates from patients with enteritis. For *C. jejuni*, the resistance rates against ampicillin, tetracycline, and ciprofloxacin were 17.2%, 23.8%, and 46.4%, respectively. All the *C. jejuni* isolates were susceptible to erythromycin, which is recommended as a first-choice antimicrobial if *Campylobacter enteritis* is strongly suspected. *C. jejuni* was classified into 64 sequence types (STs), and the five major STs were ST22, ST354, ST21, ST918, and ST50. The ciprofloxacin-resistance rate of ST22 was 85.7%. For *Salmonella*, the resistance rates against ampicillin, cefotaxime, streptomycin, kanamycin, tetracycline, and nalidixic acid were 14.7%, 2.0%, 57.8%, 10.8%, 16.7%, and 11.8%, respectively. All the *Salmonella spp.* isolates were susceptible to ciprofloxacin. Therefore, fluoroquinolones are the recommended antimicrobials against *Salmonella enteritis*. S. Thompson, S. Enteritidis, and S. Schwarzengrund were the three most prevalent serotypes. The two cefotaxime-resistant isolates were serotyped as S. Typhimurium and were found to harbor *bla*_{CMY-2}. The results of this study would help select antimicrobials for treating patients with

Campylobacter and *Salmonella enteritis*.

Keywords: antimicrobial resistance, *Campylobacter*, *Salmonella*

*¹ Department of Veterinary Medicine, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine

*² Hokkaido Institute of Public Health

*³ National Institute of Infectious Diseases

*⁴ BML Inc.

*⁵ The United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University

Sakuma M^{*1}, Hashimoto M^{*2}, Nishi K^{*2}, Tohya M, Hishinuma T^{*1}, Shimojima M^{*3}, Tada T^{*1}, Kirikae T^{*1}: Emergence of colistin-resistant *Acinetobacter modestus* harbouring the intrinsic phosphoethanolamine transferase EptA.

J Glob Antimicrob Resist. 2023;33:101-108. doi: 10.1016/j.jgar.2023.02.023.

In this study, we determined the effect of endogenous phosphoethanolamine transferase from *Acinetobacter modestus*. *Acinetobacter spp.* strain JUAB9 was isolated from a sample of nasal secretions taken in 2019 from a hospitalised pet cat in Japan. The whole genome was sequenced by next-generation sequencers, and transformants of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter cloacae* carrying the gene encoding phosphoethanolamine transferase from *A. modestus* were constructed. Electrospray ionization mass spectrometry was used to analyze the lipid A modification of the *E. coli* transformants. Sequencing of the whole genome showed that the isolate harbored the gene encoding phosphoethanolamine transferase, *eptA_AM*, on its chromosome. Transformants of *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *E. cloacae* harboring both the promoter and the *eptA_AM* from *A. modestus* had 32-, 8-, and 4-fold higher minimum inhibitory concentrations (MICs) for colistin, respectively, than transformants harboring control vectors. The genetic environment surrounding the *eptA_AM* of *A. modestus* was similar to that surrounding the *eptA_AM* of *Acinetobacter junii* and *Acinetobacter venetianus*. Analysis using electrospray ionization mass spectrometry showed that *eptA_AM* modifies lipid A in Enterobacterales.

Keywords: *Acinetobacter modestus*, colistin resistance

^{*1} Department of Microbiology, Juntendo University
School of Medicine

^{*2} Department of Chemistry and Biotechnology,
Kagoshima University

^{*3} SUGIYAMA-GEN Co., Ltd., Tokyo

Endo S^{*1,2}, Tada T^{*1}, Oshiro S^{*1}, Hishinuma T^{*1},
Tohya M, Watanabe S^{*3}, Sekiguchi JI^{*4}, Abe M^{*2},
Nakada K^{*2}, Kirikae T^{*1}: Evaluation of antimicrobial
susceptibility tests for *Acinetobacter* and
Pseudomonas species using disks containing a high
dose of meropenem.

Sci Rep. 2024;14(1):2749. doi: 10.1038/s41598-024-
52538-x.

The emergence and spread of carbapenem-resistant
species of *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. is
a serious health concern. Routine antimicrobial disk
susceptibility testing performed in clinical laboratories
cannot distinguish between isolates that are highly
carbapenem-resistant and those that are moderately
carbapenem-resistant. This study describes
antimicrobial susceptibility tests using disks containing
high doses (1000 µg) of meropenem. The diameters of
the zone of inhibition were significantly negatively
correlated with the MICs of *Pseudomonas* and
Acinetobacter species for meropenem (R^2 : 0.93 and 0.91,
respectively) and imipenem (R^2 : 0.75 and 0.84,
respectively). Double disk synergy tests with
clavulanic acid or sodium mercaptoacetate can detect
ESBL or MBL producers. Susceptibility testing with
disks containing high doses of meropenem can easily
detect carbapenem-resistant isolates quantitatively.
These disks may be useful in clinical laboratories
because of their technical ease, stability, and relatively
low cost.

Keywords: carbapenem-resistant, antimicrobial
susceptibility tests, disk

^{*1} Department of Microbiology, Juntendo University
School of Medicine

^{*2} Department of Clinical Laboratory, The Jikei
University Daisan Hospital

^{*3} Department of Microbiome Research, Juntendo
University School of Medicine

^{*4} Microbiology Research Division, Kohjin Bio Co., Ltd.

Kobayashi K^{*1}, Kubota H^{*1}, Tohya M, Ushikubo M^{*2},

Yamamoto M^{*2}, Ariyoshi T^{*1}, Uchitani Y^{*1}, Mitobe
M^{*1}, Okuno R^{*1}, Nakagawa I^{*3}, Sekizaki T^{*3,4},
Suzuki J^{*1}, Sadamasu K^{*1}: Characterization of pig
tonsils as niches for the generation of *Streptococcus*
suis diversity.

Vet Res. 2024;55(1):17. doi: 10.1186/s13567-024-01270-5.

Streptococcus suis causes meningitis, septicemia,
endocarditis, and other diseases in pigs and humans.
We obtained 42 and 50 *S. suis* isolates from porcine
endocarditis and palatine tonsils in clinically healthy
pigs in Japan, respectively. In this study, we
determined their sequence type (ST), *cps* genotype,
serotype, and the presence of classical major toxicity-
related marker genes (*mrp*, *epf*, and *sly*). Forty-two
isolates from endocarditis lesions were assigned to a
limited number of ST and clonal complexes (CC). In
contrast, the 50 isolates from tonsils were diverse in
their traits and degree of virulence, suggesting that
tonsils can accommodate a variety of *S. suis* isolates.
The goeBURST full algorithm, using tonsil isolates
from this study and those obtained from the database,
showed that the major CC and many other clusters
were composed of isolates originating from different
countries. The results of this study showed that the
STs are very similar to each other despite the
differences in the country of origin. These findings
indicate that *S. suis*, with similar as well as different
genomic variants, survives independently within the
tonsils across different geographic locations. Thus,
unlike endocarditis lesions, the pig tonsils appear to
correspond to various *S. suis* lineages. This study
suggests that *S. suis* acquired its diversity through
spontaneous mutations during establishment and
persistence within the pig tonsils.

Keywords: *Streptococcus suis*, goeBURST

^{*1} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

^{*2} Shibaura Meat Sanitary Inspection Station, Tokyo
Metropolitan Government

^{*3} Graduate School of Medicine, Kyoto University

^{*4} Graduate School of Agricultural and Life Sciences,
The University of Tokyo

Takei S^{*1,2}, Teramoto K^{*2,3}, Sekiguchi Y^{*4}, Ihara
H^{*2,5}, Tohya M, Iwamoto S^{*6}, Tanaka K^{*6},
Khasawneh A^{*1}, Horiuchi Y^{*1}, Misawa S^{*2,7}, Naito
T^{*2,8}, Kirikae T^{*2,9}, Tada T^{*10}, Tabe Y^{*1,2}.

Identification of *Mycobacterium abscessus* using the peaks of ribosomal protein L29, L30 and hemophore-related protein by MALDI-MS proteotyping.

Sci Rep. 202;14(1):11187. doi: 10.1038/s41598-024-61549-7.

Mycobacteroides (Mycobacterium) abscessus causes a variety of infections in humans. Recently, *M. abscessus* is increasingly being detected in clinical specimens. Taxonomically, *M. abscessus* consists of three subspecies of *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *bolletii*, and *M. abscessus* subsp. *massiliense*, which differ in their susceptibility to macrolides. In order to rapidly identify these three subspecies, we determined biomarker proteins using matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry (MALDI-MS). Thirty-three clinical strains of *M. abscessus* were accurately identified at the subspecies level by three biomarker protein peaks. This study ultimately demonstrates the potential of routine MALDI-MS-based testing methods for the early identification and treatment of *M. abscessus* infections.

Keywords: *Mycobacteroides (Mycobacterium) abscessus*, matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry (MALDI-MS)

*¹ Department of Clinical Laboratory Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine

*² Department of MALDI-TOF MS Practical Application Research, Juntendo University Graduate School of Medicine

*³ Analytical and Measurement Instruments Division, Shimadzu Corporation

*⁴ National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

*⁵ Department of Respiratory Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine

*⁶ Shimadzu Corporation

*⁷ Department of Clinical Laboratory Technology, Faculty of Medical Science, Juntendo University

*⁸ Department of General Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine

*⁹ Department of Microbiome Research, Juntendo University Graduate School of Medicine

*¹⁰ Department of Microbiology, Juntendo University Graduate School of Medicine

Ukai R^{*1}, Uchida H^{*2}, Sugaya K^{*1}, Onose J^{*1}, Oshiro N, Yasumoto T^{*3}, Abe N^{*1}: Structural assignment of the product ion generated from a natural ciguatoxin-3C congener, 51-hydroxyciguatoxin-3C, and discovery of distinguishable signals in congeners bearing the 51-hydroxy group.

Toxins 2024;16:89. doi: 10.3390/toxins16020089

Ciguatoxins (CTXs) stand as the primary toxins causing ciguatera fish poisoning (CFP) and are essential compounds distinguished by their characteristic polycyclic ether structure. In a previous report, we identified the structures of product ions generated via homolytic fragmentation by assuming three charge sites in the mass spectrometry (MS)/MS spectrum of ciguatoxin-3C (CTX3C) using LC-MS. This study aims to elucidate the homolytic fragmentation of a ciguatoxin-3C congener. We assigned detailed structures of the product ions in the MS/MS spectrum of a naturally occurring ciguatoxin-3C congener, 51-hydroxyciguatoxin-3C (51-hydroxyCTX3C), employing liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry with an atmospheric pressure chemical ionization (APCI) source. The introduction of a hydroxy substituent on C51 induced different fragmentation pathways, including a novel cleavage mechanism of the M ring involving the elimination of 51-OH and the formation of enol ether. Consequently, new cleavage patterns generated product ions at m/z 979 ($C_{55}H_{79}O_{15}$), 439 ($C_{24}H_{39}O_7$), 149 ($C_{10}H_{13}O$), 135 ($C_9H_{11}O$), and 115 ($C_6H_{11}O_2$). Additionally, characteristic product ions were observed at m/z 509 ($C_{28}H_{45}O_8$), 491 ($C_{28}H_{43}O_7$), 481 ($C_{26}H_{41}O_8$), 463 ($C_{26}H_{39}O_7$), 439 ($C_{24}H_{39}O_7$), 421 ($C_{24}H_{37}O_6$), 171 ($C_9H_{15}O_3$), 153 ($C_9H_{13}O_2$), 141 ($C_8H_{13}O_2$), and 123 ($C_8H_{11}O$).

Keywords: ciguatoxins (CTXs), 51-hydroxyciguatoxin-3C (51-hydroxyCTX3C), LC-APCI-QTOFMS

*¹ Graduate School of Applied Bioscience, Tokyo University of Agriculture

*² Agilent Technologies Japan, Ltd.

*³ Japan Food Research Laboratories

Kobayashi M*, Masuda J*, Oshiro N: Detection of extremely low level ciguatoxins through monitoring of lithium adduct ions by liquid chromatography-

triple quadrupole tandem mass spectrometry.

Toxins 2024;16:170. doi:10.3390/toxins16040170.

Ciguatera poisoning (CP) is the most common type of marine biotoxin food poisoning worldwide, and it is caused by ciguatoxins (CTXs), thermostable polyether toxins produced by dinoflagellate *Gambierdiscus* and *Fukuyoa* spp. It is typically caused by the consumption of large fish high on the food chain that have accumulated CTXs in their flesh. CTXs in trace amounts are found in natural samples, and they mainly induce neurotoxic effects in consumers at concentrations as low as 0.2 µg/kg. The U.S. Food and Drug Administration has established CTX maximum permitted levels of 0.01 µg/kg for CTX1B and 0.1 µg/kg for C-CTX1 based on toxicological data. More than 20 variants of the CTX1B and CTX3C series have been identified, and the simultaneous detection of trace amounts of CTX analogs has recently been required. Previously published works using LC-MS/MS achieved the safety levels by monitoring the sodium adduct ions of CTXs ($[M+Na]^+ > [M+Na]^+$). In this study, we optimized a highly sensitive method for the detection of CTXs using the sodium or lithium adducts, $[M+Na]^+$ or $[M+Li]^+$, by adding alkali metals such as Na^+ or Li^+ to the mobile phase. This work demonstrates that CTXs can be successfully detected at the low concentrations recommended by the FDA with good chromatographic separation using LC-MS/MS. It also reports on the method's new analytical conditions and accuracy using $[M+Li]^+$.

Keywords: ciguatera poisoning, ciguatoxin, liquid chromatography-triple quadrupole tandem mass spectrometer (LC-MS/MS)

* Shimadzu Corporation

Ando M^{*1}, Yamaguchi H^{*1}, Morimoto A^{*1}, Iwashita N^{*1,2}, Takagi Y^{*1,3}, Nagane M^{*1}, Yoshinari T, Fukuyama T^{*1}: Chronic oral exposure to low-concentration fumonisin B2 significantly exacerbates the inflammatory responses of allergies in mice via inhibition of IL-10 release by regulatory T cells in gut-associated lymphoid tissue.

Arch Toxicol. 2023;97:2707-2719. doi: 10.1007/s00204-023-03579-0.

Contamination with fumonisins produced by *Fusarium* spp. is rapidly growing in both developing

and developed countries. The purpose of this study was to determine whether oral exposure to fumonisin contributed to the development of allergic diseases. We initially examined the immunotoxic potential of short-term, oral administration of fumonisin B₁ (FB1, 1 mg/kg) and fumonisin B₂ (FB2, 1 mg/kg), both naturally occurring fumonisins, using a BALB/c mouse model of allergic contact dermatitis and Dermatophagoides farina-induced asthma. Using an NC/nga mouse model of atopic dermatitis (AD), we evaluated the adverse effects of subchronic oral exposure to low concentrations of FB2 (2 or 200 µg/kg). Finally, we explored the influence of FB2 on regulatory T cell proliferation and function in mesenteric lymph nodes after 1-week oral exposure to FB2 in BALB/c mice. Oral exposure to FB2 markedly exacerbated the symptoms of allergy, including skin thickness, histological evaluation, immunocyte proliferation, and proinflammatory cytokine production, although no change was observed following exposure to FB1. Furthermore, oral exposure to low concentrations of FB2 considerably exacerbated the AD scores, skin thickness, transepidermal water loss, histological features, and proinflammatory cytokine production. The aggravated allergic symptoms induced by oral exposure to FB2 could be attributed to the direct inhibition of IL-10 production by regulatory T cells in mesenteric lymph nodes. Our findings indicate that the recommended maximum fumonisin level should be reconsidered based on the potential for allergy development.

Keywords: atopic dermatitis, fumonisin B₂, IL-10

^{*1} Azabu University

^{*2} Bioalch Co., Ltd.

^{*3} Japan SLC, Inc.

Arai S, Hirose S, Yanagimoto K^{*1}, Kojima Y^{*2}, Yamaya S^{*3}, Yamanaka T^{*4}, Matsunaga N^{*5}, Kobayashi A^{*6}, Takahashi N^{*7}, Konno T^{*8}, Tokoi Y^{*9}, Sakakida N^{*10}, Konishi N^{*11}, Hara-Kudo Y: An interlaboratory study on the detection method for *Escherichia albertii* in food using real time PCR assay and selective agars.

Int J Food Microbiol. 2024;414:110616. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2024.110616.

Escherichia albertii is an emerging enteropathogen.

Although *E. albertii*-specific detection and isolation methods have been developed, their efficiency on food samples have not yet been systematically studied. To establish a series of effective methods for detecting *E. albertii* in food, an interlaboratory study was conducted in 11 laboratories using enrichment with modified *E. coli* broth supplemented with cefixime and tellurite (CT-mEC), real-time PCR assay, and plating on four kinds of selective agars. This study focused on the detection efficiency of an *E. albertii*-specific real-time PCR assay (EA-rtPCR) and plating on deoxycholate hydrogen sulfide lactose agar (DHL), MacConkey agar (MAC), DHL supplemented with rhamnose and xylose (RX-DHL), and MAC supplemented with rhamnose and xylose (RX-MAC). Chicken and bean sprout samples were inoculated with *E. albertii* either at 17.7 CFU/25 g (low inoculation level) or 88.5 CFU/25 g (high inoculation level), and uninoculated samples were used as controls. The sensitivity of EA-rtPCR was 1.000 for chicken and bean sprout samples inoculated with *E. albertii* at low and high inoculation levels. The Ct values of bean sprout samples were higher than those of the chicken samples. Analysis of microbial distribution by 16S rRNA gene amplicon sequencing in enriched cultures of bean sprout samples showed that approximately >96% of the population comprised unidentified genus of family Enterobacteriaceae and genus Acinetobacter in samples which *E. albertii* was not isolated. The sensitivity of the plating methods for chicken and bean sprout samples inoculated with a high inoculation level of *E. albertii* was 1.000 and 0.848-0.970, respectively. The sensitivity of the plating methods for chicken and bean sprout samples inoculated with a low inoculation level of *E. albertii* was 0.939-1.000 and 0.515-0.727, respectively. The *E. albertii*-positive rate in all colonies isolated in this study was 89-90% in RX-DHL and RX-MAC, and 64 and 44% in DHL and MAC, respectively. Therefore, the sensitivity of RX-supplemented agar was higher than that of the agars without these sugars. Using a combination of enrichment in CT-mEC and *E. albertii* isolation on selective agars supplemented with RX, *E. albertii* at an inoculation level of over 17.5 CFU/25 g of food was detected with a sensitivity of 1.000 and 0.667-0.727 in chicken and bean sprouts, respectively. Therefore, screening for *E. albertii*-specific genes using EA-rtPCR followed by

isolation with RX-DHL or RX-MAC is an efficient method for *E. albertii* detection in food.

Keywords: bean sprouts, chicken, *E. albertii*

*¹ Yamanashi Institute of Public Health and Environment

*² Kawasaki City Institute for Public Health

*³ Miyagi Prefectural Institute of Public Health and Environment

*⁴ Research Institute for Environmental Sciences and Public Health of Iwate Prefecture

*⁵ Fukuoka City Institute of Health and Environment

*⁶ Mie Prefecture Health and Environment Research Institute

*⁷ Shizuoka City Institute of Environmental Sciences and Public Health

*⁸ Akita Prefectural Research Center for Public Health and Environment

*⁹ Utsunomiya City Institute of Public Health and Environment

*¹⁰ Saitama Institute of Public Health

*¹¹ Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

Daud N^{*1}, Currie V^{*1}, Duncan G^{*1}, Filipe JAN^{*1,2}, Yoshinari T, Stoddart G^{*3}, Roberts D^{*3}, Gratz SW^{*1}: Free and Modified Mycotoxins in Organic and Conventional Oats (*Avena sativa* L.) Grown in Scotland.

Toxins (Basel). 2023;15:247. doi: 10.3390/toxins15040247.

Small grain cereals are frequently infected with mycotoxigenic *Fusarium* fungi. Oats have a particularly high risk of contamination with type A trichothecene mycotoxins; their glucoside conjugates have also been reported. Agronomy practices, cereal variety and weather conditions have been suggested to play a role in *Fusarium* infection in oats. The current study investigates concentrations of free and conjugated *Fusarium* mycotoxins in organic and conventional oats grown in Scotland. In 2019, 33 milling oat samples (12 organic, 21 conventional) were collected from farmers across Scotland, together with sample questionnaires. Samples were analysed for 12 mycotoxins (type A trichothecenes T-2-toxin, HT-2-toxin, diacetoxyscirpenol; type B trichothecenes deoxynivalenol, nivalenol; zearalenone and their respective glucosides) using LC-MS/MS. The

prevalence of type A trichothecenes T-2/HT-2 was very high (100% of conventional oats, 83% of organic oats), whereas type B trichothecenes were less prevalent, and zearalenone was rarely found. T-2-glucoside and deoxynivalenol-glucoside were the most prevalent conjugated mycotoxins (36 and 33%), and co-occurrence between type A and B trichothecenes were frequently observed (66% of samples). Organic oats were contaminated at significantly lower average concentrations than conventional oats, whereas the effect of weather parameters were not statistically significant. Our results clearly indicate that free and conjugated T-2- and HT-2-toxins pose a major risk to Scottish oat production and that organic production and crop rotation offer potential mitigation strategies. Keywords: *Fusarium* mycotoxins, masked mycotoxins, oats

*¹ University of Aberdeen

*² London School of Hygiene & Tropical Medicine

*³ Scottish Organic Producers Association (SOPA)

Hirose S, Konishi N^{*1}, Sato M^{*2}, Suzumura K^{*3}, Obata H^{*1}, Ohtsuka K^{*2}, Doi R^{*2}, Goto K^{*3}, Kai A^{*4}, Arai S, Hara-Kudo Y: Growth and survival of *Escherichia albertii* in food and environmental water at various temperatures.

J Food Prot. 2024; 87:100249. doi: 10.1016/j.jfp.2024.100249.

Escherichia albertii is an emerging foodborne pathogen that causes diarrhea. *E. albertii* has been isolated from various foods, including pork and chicken meat, and environmental waters, such as river water. Although many food poisoning cases have been reported, there have been insufficient analyses of bacterial population behaviors in food and environmental water. In this study, we inoculated 2-5 log CFU of *E. albertii* into 25 g of pork, chicken meat, Japanese rock oyster, Pacific oyster, and 300 mL of well water and seawater at 4° C, 10° C, 20° C, and 30° C, and analyzed the bacterial population behavior in food and environmental water. After 3 days at 4° C, the population of *E. albertii* strain EA21 and EA24 in foods maintained approximately 4 log CFU/25 g. After 3 days at 10° C, the population of *E. albertii* strains in pork and oysters maintained approximately 4 log CFU/25 g, and that in chicken meat increased to

approximately 5-6 log CFU/25 g. After 2 days at 20° C, *E. albertii* strains grew to approximately 6-7 log CFU/25 g in pork and chicken meat, and *E. albertii* strain EA21 but not EA24 grew to 4.5 log CFU/25 g in Japanese rock oyster, *E. albertii* strain EA21 but not EA24 slightly grew to 3.1 log CFU/25 g in Pacific oyster. After 1 day at 30° C, *E. albertii* strains grew to approximately 7-8 log CFU/25 g in chicken meat and pork, grew to approximately 4-6 log CFU/25 g in Japanese rock oyster, and 6-7 log CFU/25 g in Pacific oyster. These results suggest that *E. albertii* survives without growth below 4° C and grew rapidly at 20° C and 30° C in foods, especially in meat. *E. albertii* strains did not grow in well water and seawater at 4° C, 10° C, 20° C, and 30° C. The population of *E. albertii* strains in well water and seawater decreased faster at 30° C than at 4° C, 10° C, and 20° C, suggesting that *E. albertii* has low viability at 30° C in environmental water.

Keywords: environmental water, *Escherichia albertii*, food

*¹ Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*² Saitama Institute of Public Health

*³ Tokai University

*⁴ Japan Food Hygiene Association

Hirose S, Ohya K, Yoshinari T, Ohnishi T, Mizukami K^{*1}, Suzuki T^{*1}, Takinami K^{*1}, Suzuki T, Lee K^{*2}, Iyoda S^{*2}, Akeda Y^{*2}, Yahata Y^{*2}, Tsuchihashi Y^{*2}, Sunagawa T^{*2}, Hara-Kudo Y: A typical diarrhoeagenic *Escherichia coli* in milk related to a large foodborne outbreak.

Epidemiol Infect. 2023;151:e150. doi: 10.1017/S0950268823001395.

A foodborne outbreak related to milk cartons served in school lunches occurred in June 2021, which involved more than 1,800 cases from 25 schools. The major symptoms were abdominal pain, diarrhoea, vomiting, and fever. Although major foodborne toxins and pathogens were not detected, a specific *Escherichia coli* strain, serotype OUT (OgGp9):H18, was predominantly isolated from milk samples related to the outbreak and most patients tested. The strains from milk and patient stool samples were identified as the same clone by core genome multilocus sequence typing and single-nucleotide polymorphism analysis.

The strain was detected in milk samples served for two days related to the foodborne outbreak at a rate of 69.6% and levels of less than ten most probable number/100 mL but not on days unrelated to the outbreak. The acid tolerance of the strain for survival in the stomach was similar to that of enterohaemorrhagic *E. coli* O157:H7, and the same inserts in the chu gene cluster in the acid fitness island were genetically revealed. The pathogenicity of the strain was not clear; however, it was indicated that the causative pathogen was atypical diarrhoeagenic *E. coli* OUT (OgGp9):H18.

Keywords: *Escherichia coli* O157:H7, diarrhea, food poisoning

*¹ Toyama City Public Health Center

*² National Institute of Infectious Diseases

Hirose S, Watanabe M, Tada A, Sugimoto N, Sato K, Hara-Kudo Y.: Suitability of Culture Broth and Conditions for *Escherichia coli* Growth and Gas Production as a Test for Food Additives in EC Broth.

Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 2023;64:69-77. doi: 10.3358/shokueishi.64.69.

The growth and gas production test for *Escherichia coli* in the microbiological examination of food additives is stipulated in the ninth edition of Japan's Specifications and Standards for Food Additives (JSFA) and described as a part of the "Confirmation Test for *Escherichia coli*" in "Microbial Limit Tests" in the same manuscript. The growth and gas production test for *E. coli* indicated that the positive or negative of "gas production and/or turbidity" in EC broth should be confirmed after incubating at $45.5 \pm 0.2^\circ \text{C}$ for $24 \pm 2 \text{ h}$. If both gas production and turbidity are negative, the culture is additionally incubated up to $48 \pm 2 \text{ h}$ to determine *E. coli* contamination. The internationally referenced Bacteriological Analytical Manual of the U.S. FDA had revised the incubation temperature in tests for coliforms and *E. coli* from $45.5 \pm 0.2^\circ \text{C}$ to $44.5 \pm 0.2^\circ \text{C}$ in 2017. Therefore, we conducted research in anticipation of this temperature change being reflected in the microbiological examination of the JSFA. We used seven EC broth products and six food additives across eight products that are available in Japan in order to compare the

growth and gas production at temperatures of $45.5 \pm 0.2^\circ \text{C}$ and $44.5 \pm 0.2^\circ \text{C}$ of *E. coli* NBRC 3972, which is designated as the test strain in JSFA. Both with/without food additives, the number of EC broth products in which medium turbidity and gas production by the strain were positive in three out of three tubes at all test times was greater at $44.5 \pm 0.2^\circ \text{C}$ than at $45.5 \pm 0.2^\circ \text{C}$. These results suggest that the growth and gas production test for *E. coli* could be more appropriately conducted by incubation at $44.5 \pm 0.2^\circ \text{C}$ in the "Confirmation Test for *Escherichia coli*" for *E. coli* in the JSFA in comparison to $45.5 \pm 0.2^\circ \text{C}$. Furthermore, there were differences in the growth and gas production of *E. coli* NBRC 3972 depending on the EC broth product used. Therefore, the importance of "Media growth promotion test" and "Method suitability test" in the ninth edition of the JSFA should be emphasized.

Keywords: EC broth, *Escherichia coli*, culture condition

Ojiro R^{*1}, Okano H^{*1}, Ozawa S^{*1}, Yamagata H^{*2}, Zou X^{*1}, Tang Q^{*1}, Jin M^{*3}, Sasaki K^{*1}, Yoshida T^{*1}, Yoshinari T, Shibutani M^{*1}: Pharmacokinetics and 28-day repeated-dose toxicity of enniatin B after oral administration in mice.

Food Chem Toxicol. 2023;177:113814. doi: 10.1016/j.fct.2023.113814.

Enniatins are emerging mycotoxins that contaminate foods. The present study investigated the oral pharmacokinetics and 28-day repeated-dose oral toxicity of enniatin B (ENNB) in CD1 (ICR) mice. In the pharmacokinetic study, male mice received a single oral or intravenous dose of ENNB [30 mg/kg body weight (BW) and 1 mg/kg BW, respectively]. After oral dosing, ENNB exhibited 139.9% bioavailability, a 5.1-h elimination half-life, 5.26% fecal excretion from 4 to 24 h post-dose, and upregulation of Cyp7a1, Cyp2a12, Cyp2b10, and Cyp26a1 in the liver 2 h post-dosing. In the 28-day toxicity study, ENNB was administered to male and female mice by oral gavage at 0, 7.5, 15, and 30 mg/kg BW/day. Females (7.5 and 30 mg/kg) showed dose-unrelated decreased food consumption without accompanying changes in clinical parameters. Males (30 mg/kg) showed low red blood cell counts and high blood urea nitrogen levels and absolute kidney weights; however, other related

parameters including the histopathology of systemic organs/tissues were unchanged. These results suggest that ENNB may not induce toxicity after 28 days of oral administration in mice, despite high absorption. The no-observed-adverse-effect level of ENNB after 28 days of repeated oral doses was 30 mg/kg BW/day for both sexes of mice.

Keywords: enniatin B, general toxicity, mouse

^{*1} Tokyo University of Agriculture and Technology

^{*2} BoZo Research Center Inc.

^{*3} Southwest University

Sasaki Y^{*1,2}, Ikeda T^{*3}, Yonemitsu K^{*4}, Kuroda M^{*5}, Ogawa M^{*6}, Sakata R^{*6}, Uema M, Momose Y, Ohya K, Watanabe M, Hara-Kudo Y, Okamura M^{*2}, Asai T^{*1}: Antimicrobial resistance profiles of *Campylobacter jejuni* and *Salmonella* spp. isolated from enteritis patients in Japan.

J Vet Med Sci. 2023; 85:463-470. doi: 10.1292/jvms.22-0424.

Understanding the antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* and *Salmonella* spp. isolated from patients with enteritis will aid in therapeutic decision-making. This study aimed to characterize *C. jejuni* and *Salmonella* spp. isolates from patients with enteritis. For *C. jejuni*, the resistance rates against ampicillin, tetracycline, and ciprofloxacin were 17.2%, 23.8%, and 46.4%, respectively. All the *C. jejuni* isolates were susceptible to erythromycin, which is recommended as a first-choice antimicrobial if *Campylobacter* enteritis is strongly suspected. *C. jejuni* was classified into 64 sequence types (STs), and the five major STs were ST22, ST354, ST21, ST918, and ST50. The ciprofloxacin-resistance rate of ST22 was 85.7%. For *Salmonella*, the resistance rates against ampicillin, cefotaxime, streptomycin, kanamycin, tetracycline, and nalidixic acid were 14.7%, 2.0%, 57.8%, 10.8%, 16.7%, and 11.8%, respectively. All the *Salmonella* spp. isolates were susceptible to ciprofloxacin. Therefore, fluoroquinolones are the recommended antimicrobials against *Salmonella* enteritis. S. Thompson, S. Enteritidis, and S. Schwarzengrund were the three most prevalent serotypes. The two cefotaxime-resistant isolates were serotyped as S. Typhimurium and were found to harbor blaCMY-2. The results of this study would help

select antimicrobials for treating patients with *Campylobacter* and *Salmonella* enteritis.

Keywords: antimicrobial resistance, *Campylobacter*, *Salmonella*

^{*1} Tokyo University of Agriculture

^{*2} Kawasaki City Institute for Public Health

^{*3} Mie Prefecture Health and Environment Research Institute

^{*4} Nagoya City Public Health Research Institute

^{*5} Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

^{*6} Japan Food Inspection Corporation

^{*7} Japan Food Research Laboratories

^{*8} Japan Grain Inspection Association

^{*9} Food Analysis Technology Center SUNATEC

^{*10} Azabu University

Watanabe M, Konuma R^{*1}, Hasegawa K^{*2}, Kimura N^{*3}, Kobayashi N^{*4}, Kamata Y^{*5}, Yoshino H^{*6}, Takatori K^{*7}, Hara-Kudo Y: An experimental verification of fungal overgrowth in temporary houses at the site of the Great East Japan Earthquake.

J Microorganism Control. 2024;29:45-48. doi: 10.4265/jmc.29.1_45.

Fungal contamination in the indoor air of prefabricated temporary houses at the site of the Great East Japan Earthquake revealed extremely high levels compared to those found in conventional residences. We experimentally investigated fungal growth levels on different interior materials to support fungal overgrowth in prefabricated temporary houses. Three species each of allergenic fungi and invasive fungi observed in temporary housing were selected for inoculation tests with various interior materials. The experiments with fungal inoculation were conducted in conformance with standards for industrial products described in the Japanese "JIS Z 2911:2018 Methods of test for fungus resistance" with small modifications. After incubation, visual and stereomicroscopic assessments were performed to determine fungal growth levels. The viability of the fungi varied according to the interior material type. Our findings demonstrate the importance of antifungal measures in indoor environments and the need for additional research on the growth levels of fungal species on various interior materials.

Keywords: fungal overgrowth, gypsum board, indoor environmen

^{*1} Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

^{*2} Akita Prefectural University

^{*3} Nagaoka University of Technology

^{*4} Azabu University

^{*5} Senri Kinran University

^{*6} Tohoku University.

^{*7} Center for Fungal Consultation Japan.

Yoshinari T, Sekine A*, Kobayashi N*, Nishizaki Y, Sugimoto N, Hara-Kudo Y, Watanabe M. Determination of the biological origin of enzyme preparations using SDS-PAGE and peptide mass fingerprinting.

Food Addit Contam Part A. 2023;40(6):711-722. doi: 10.1080/19440049.2023.2211678.

Enzymes are mainly extracted from the culture broth of microorganisms. Various commercially available enzyme preparations (EPs) are derived from different microorganisms, and the source of the EP should be the same as that mentioned in the manufacture's information. The development of analytical methods that can determine the origin of the final products is important for ensuring that the EPs are nontoxic, especially when used as food additives. In this study, various EPs were subjected to SDS-PAGE, and the main protein bands were excised. After in-gel digestion, the generated peptides were analysed using MALDI-TOF MS, and protein identification was performed by searching the set of peptide masses against protein databases. In total, 36 EPs including amylase, β -galactosidase, cellulase, hemicellulase and protease were analysed, and the information about the enzyme sources was obtained for 30 EPs. Among these, the biological sources determined for 25 EPs were consistent with the manufacturer's information; for the remaining five, enzymes produced by closely-related species were shown as matching proteins due to high sequence similarity. Six enzymes derived from four microorganisms could not be identified because their protein sequences were not registered in the database. As these databases are expanded, this approach of using SDS-PAGE and peptide mass fingerprinting (PMF) can determine the biological

origin of enzymes rapidly and contribute to ensuring the safety of EPs.

Keywords: Enzyme preparation, MALDI-TOF MS, biological origin

^{*} Azabu University

Yoshinari T, Sugita-Konishi Y^{*1}, Sato E^{*2}, Takeuchi H^{*3}, Taniguchi M^{*4}, Fukumitsu T^{*5}, Shimoyama A^{*6}, Nakamura A^{*7}, Murayama S^{*8}, Owaki S^{*9}, Miyake S^{*10}, Hara-Kudo Y: Survey and risk assessment of aflatoxins and sterigmatocystin in Japanese staple food items and the evaluation of an in-house ELISA technique for rapid screening.

Food Control. 2024;157:110154. doi: 10.1016/j.foodcont.2023.110154.

Aflatoxins and sterigmatocystin (STC) are carcinogenic mycotoxins frequently detected in many kinds of agricultural products. An analytical method for the simultaneous detection of these mycotoxins was developed using immunoaffinity chromatography clean-up and LC-MS/MS techniques to assess the health risks associated with the exposure to aflatoxins and STC present in staple Japanese food items. A survey targeting Japanese staple food items, including rice and wheat, was conducted after validating the analytical method by conducting a single-laboratory test. A total of 550 samples were analyzed. Aflatoxins were not detected in all samples, whereas STC was detected in 22.4% of the tested samples. The dietary exposure to STC was estimated based on the results of the survey, and the amount of food intake ranged from 0.11 to 0.67 ng/kg body weight/day. The results obtained following the margin of exposure (MOE) approach revealed that STC in staple food items posed little risk to the general Japanese population. In addition, an ELISA technique for detecting STC in brown rice and wheat samples was developed, as high levels of contamination were observed in these food items. The performance of the developed ELISA technique was evaluated using STC-spiked samples, and the average recoveries were in the ranges of 94.6–121.2% for brown rice and 91.5–117.9% for wheat. The developed two analytical methods based on LC-MS/MS and ELISA techniques were efficiently utilized for assessing the health risks associated with exposure to these carcinogenic mycotoxins.

Keywords: aflatoxin, sterigmatocystin, occurrence

*¹ Tokyo University of Agriculture

*² Kawasaki City Institute for Public Health

*³ Mie Prefecture Health and Environment Research Institute

*⁴ Nagoya City Public Health Research Institute

*⁵ Kanagawa Prefectural Institute of Public Health

*⁶ Japan Food Inspection Corporation

*⁷ Japan Food Research Laboratories

*⁸ Japan Grain Inspection Association

*⁹ Food Analysis Technology Center SUNATEC

*¹⁰ Azabu University

Nakamura M, Ohoka N, Shibata N, Inoue T, Tsuji G, Demizu Y: Development of STING degrader with double covalent ligands.

Bioorg. Med. Chem. Lett., 2024;102:129677. doi:10.1016/j.bmcl.2024.129677

Stimulator of interferon genes (STING), a homodimeric membrane receptor localized in the endoplasmic reticulum, plays a pivotal role in signaling innate immune responses. Inhibitors and proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) targeting STING are promising compounds for addressing autoinflammatory and autoimmune disorders. In this study, we used a minimal covalent handle recently developed as the ligand portion of an E3 ligase. The engineered STING degrader with a low molecular weight compound covalently binds to STING and E3 ligase. Degradation 2 showed sustained STING degradation activity at lower concentrations (3 μ M, 48 h, about 75% degradation) compared to a reported STING PROTAC, SP23. This discovery holds significance for its potential in treating autoinflammatory and autoimmune diseases, offering promising avenues for developing more efficacious STING-targeted therapies.

Keywords: STING, covalent ligand, protein degradation

Yamamoto K*, Torigoe K*, Kuriyama M*, Demizu Y, Onomura O*: [3 + 2] Cycloaddition of heteroaromatic N-ylides with sulfenes.

Org. Lett., 2024;26:798-803. doi:10.1021/acs.orglett.3c03878

A (3+2) cycloaddition of heteroaromatic N-ylides with sulfenes, which are generated in situ from sulfonyl chlorides, has been developed. A variety of

ylides were transformed into the corresponding sulfone-embedded N-fused heterocycles in high yields. Hexafluoroisopropyl mesylate was demonstrated to be a suitable reactant for quinolinium ylides. Furthermore, this cycloaddition could be performed with an ylide prepared by a Cu-catalyzed ylide transfer reaction in a one-pot manner, extending the substrate scope to an unisolable ylide.

Keywords: (3+2) cycloaddition, heteroaromatic N-ylide

* Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Tsuji G, Kurohara T, Shoda T, Yokoo H, Ito T, Masada S, Uchiyama N, Yamamoto E, Demizu Y: *In silico* prediction of N-nitrosamine formation pathways in pharmaceutical products.

Chem. Pharm. Bull., 2024;72:166-172. doi:10.1248/cpb.c23-00550

The recent discovery of N-nitrosodimethylamine (NDMA), a mutagenic N-nitrosamine, in pharmaceuticals has adversely impacted the global supply of relevant pharmaceutical products. Contamination by N-nitrosamines diverts resources and time from research and development or pharmaceutical production, representing a bottleneck in drug development. Therefore, predicting the risk of N-nitrosamine contamination is an important step in preventing pharmaceutical contamination by DNA-reactive impurities for the production of high-quality pharmaceuticals. In this study, we first predicted the degradation pathways and impurities of model pharmaceuticals, namely gliclazide and indapamide, *in silico* using an expert-knowledge software. Second, we verified the prediction results with a demonstration test, which confirmed that N-nitrosamines formed from the degradation of gliclazide and indapamide in the presence of hydrogen peroxide, especially under alkaline conditions. Furthermore, the pathways by which degradation products formed were determined using ranitidine, a compound previously demonstrated to generate NDMA. The prediction indicated that a ranitidine-related compound served as a potential source of nitroso groups for NDMA formation. *In silico* software is expected to be useful for developing methods to assess the risk of N-nitrosamine formation from pharmaceuticals.

Keywords: N-nitrosamine, degradation, *in silico* prediction

Hirano M, Yokoo H, Ohoka N, Ito T, Misawa T, Oba M*, Inoue T, Demizu Y: Rational design of amphipathic antimicrobial peptides with alteration of L-/D-amino acids that form helical structures.

Chem. Pharm. Bull., 2024;72:149-155. doi:10.1248/cpb.c23-00465

Antimicrobial peptides (AMPs) are promising therapeutic agents against bacteria. We have previously reported an amphipathic AMP Stripe composed of cationic L-Lys and hydrophobic L-Leu/L-Ala residues, and Stripe exhibited potent antimicrobial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Gramicidin A (GA), composed of repeating sequences of L- and D-amino acids, has a unique β 6.3-helix structure and exhibits broad antimicrobial activity. Inspired by the structural properties and antimicrobial activities of LD-alternating peptides such as GA, in this study, we designed Stripe derivatives with LD-alternating sequences. We found that simply alternating L- and D-amino acids in the Stripe sequence to give StripeLD caused a reduction in antimicrobial activity. In contrast, AltStripeLD, with cationic and hydrophobic amino acids rearranged to yield an amphipathic distribution when the peptide adopts a β 6.3-helix, displayed higher antimicrobial activity than AltStripe. These results suggest that alternating L-/D-cationic and L-/D-hydrophobic amino acids in accordance with the helical structure of an AMP may be a useful way to improve antimicrobial activity and develop new AMP drugs.

Keywords: antimicrobial peptide, α -helix

* Medical Chemistry, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

Po-C. Shih*, Naganuma M, Tsuji G, Demizu Y, Naito M*: Development of decoy oligonucleotide-warheaded chimeric molecules targeting STAT3.

Bioorg. Med. Chem., 2023;95:117507. doi:10.1016/j.bmc.2023.117507

Proteolysis-targeting chimera (PROTAC) technology is a disruptive innovation in the drug development community, and over 20 PROTAC molecules are currently under clinical evaluation.

These PROTAC molecules contain small-molecule warheads that bind to target proteins. Recently, oligonucleotide-warheaded PROTACs have emerged as a promising new tool to degrade DNA-binding proteins such as transcription factors. In this study, we applied an oligonucleotide-warheaded PROTAC technology to induce the degradation of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), which is a hard-to-target protein. A double-stranded decoy oligonucleotide specific to STAT3 was conjugated to E3 binders (pomalidomide, VH032, and LCL161) to generate PROTAC molecules that recruited different E3 ubiquitin ligases cereblon (CRBN), von Hippel-Lindau (VHL), and inhibitor of apoptosis protein (IAP), respectively. One of the resulting PROTAC molecules, POM-STAT3, which recruits CRBN, potently induces STAT3 degradation. STAT3 degradation by POM-STAT3 was abolished by scrambling the oligonucleotide sequences of POM-STAT3 and by adding a double-stranded decoy oligonucleotide against STAT3 in a competitive manner, suggesting the significance of oligonucleotide sequences in STAT3 degradation. Moreover, POM-STAT3-induced STAT3 degradation was suppressed by the CRBN binder thalidomide, proteasome inhibitor bortezomib, E1 inhibitor MLN7243, and siRNA-mediated depletion of CRBN, indicating that STAT3 degradation is mediated by the ubiquitin-proteasome system, which involves CRBN as the responsible E3 ubiquitin ligase. Consistent with STAT3 degradation, NCI-H2087 cell viability was severely reduced following POM-STAT3 treatment. Thus, POM-STAT3 is a STAT3 degrader that potentially has cytotoxic activity against cancer cells that are highly dependent on STAT3 signaling, which implies that inducing protein degradation by decoy oligonucleotide-warheaded PROTAC molecules could be harnessed to be therapeutic against oncogenic transcription factors.

Keywords: Nucleic acids, STAT3, Targeted protein degradation

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Ito T, Yokoo H, Kato T*, Doi M*, Demizu Y: Sculpting secondary structure of a cyclic peptide: Conformational analysis of a cyclic hexapeptide

containing a combination of L-Leu, D-Leu and Aib residues.

ACS Omega, 2023;8:44106-44111. doi:10.1021/acsomega.3c06397

We have previously reported that cyclo(L-Leu-D-Leu-Aib-L-Leu-D-Leu-Aib) (2), a cyclic hexapeptide consisting of heterochiral L-Leu and D-Leu (L-Leu-D-Leu) residues with achiral 2-aminoisobutyric acid (Aib) residues, forms a figure-8 conformation. In this study, we newly designed cyclo(L-Leu-D-Leu-Aib-D-Leu-L-Leu-Aib) (4), an epimer of 2, and examined the conformational differences between 2 and 4 by X-ray crystallographic analysis. Peptide 4 formed a planar cyclic conformation with an antiparallel β -sheet hydrogen-bonding pattern. This investigation demonstrates the potential to manipulate the molecular conformation of cyclic peptides by simply arranging the L- and D-amino acids and emphasizes that diverse conformations can be obtained by using cyclic peptides. Harnessing cyclic peptides as platforms for distinct molecular structures is a promising approach to expanding the chemical space for various applications.

Keywords: peptide, secondary structure, cyclic peptide

* Faculty of Pharmacy, Osaka Medical and Pharmaceutical University,

Naganuma M, Ohoka N, Tsuji G, Inoue T, Naito M*, Demizu Y: Structural optimization of decoy oligonucleotide-based PROTAC that degrades the estrogen receptor.

Bioconj. Chem., 2023;34:1780-1788. doi:10.1021/acs.bioconjchem.3c00332

Proteolysis-targeting chimera (PROTAC) technology is a disruptive innovation in the drug development community, and over 20 PROTAC molecules are currently under clinical evaluation. These PROTAC molecules contain small-molecule warheads that bind to target proteins. Recently, oligonucleotide-warheaded PROTACs have emerged as a promising new tool to degrade DNA-binding proteins such as transcription factors. In this study, we applied an oligonucleotide-warheaded PROTAC technology to induce the degradation of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), which is a hard-to-target protein. A double-stranded

decoy oligonucleotide specific to STAT3 was conjugated to E3 binders (pomalidomide, VH032, and LCL161) to generate PROTAC molecules that recruited different E3 ubiquitin ligases cereblon (CRBN), von Hippel-Lindau (VHL), and inhibitor of apoptosis protein (IAP), respectively. One of the resulting PROTAC molecules, POM-STAT3, which recruits CRBN, potently induces STAT3 degradation. STAT3 degradation by POM-STAT3 was abolished by scrambling the oligonucleotide sequences of POM-STAT3 and by adding a double-stranded decoy oligonucleotide against STAT3 in a competitive manner, suggesting the significance of oligonucleotide sequences in STAT3 degradation. Moreover, POM-STAT3-induced STAT3 degradation was suppressed by the CRBN binder thalidomide, proteasome inhibitor bortezomib, E1 inhibitor MLN7243, and siRNA-mediated depletion of CRBN, indicating that STAT3 degradation is mediated by the ubiquitin-proteasome system, which involves CRBN as the responsible E3 ubiquitin ligase. Consistent with STAT3 degradation, NCI-H2087 cell viability was severely reduced following POM-STAT3 treatment. Thus, POM-STAT3 is a STAT3 degrader that potentially has cytotoxic activity against cancer cells that are highly dependent on STAT3 signaling, which implies that inducing protein degradation by decoy oligonucleotide-warheaded PROTAC molecules could be harnessed to be therapeutic against oncogenic transcription factors.

Keywords: Biopolymers, Degradation, Ligands

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Hirano M, Yokoo H, Goto C, Oba M*, Misawa T, Demizu Y: Magainin 2-derived stapled peptides derived with the ability to deliver pDNA, mRNA, and siRNA into cells.

Chem. Sci., 2023;14:10403-10410. doi:10.1039/D3SC04124G

We have developed cell-penetrating stapled peptides based on the amphipathic antimicrobial peptide magainin 2 for intracellular delivery of nucleic acids such as pDNA, mRNA, and siRNA. Various types of stapled peptides with a cross-linked structure were synthesised in the hydrophobic region of the amphipathic structure, and their efficacy in

intracellular delivery of pDNA was evaluated. The results showed that the stapled peptide st7-5 could deliver pDNA into cells. To improve the deliverability of st7-5, we further designed st7-5_R, in which the Lys residues were replaced by Arg residues. The peptide st7-5_R formed compact and stable complexes with pDNA and was able to efficiently transfer pDNA into the cell. In addition to pDNA, st7-5_R was also able to deliver mRNA and siRNA into the cell. Thus, st7-5_R is a novel peptide that can achieve efficient intracellular delivery of three different nucleic acids.

Keywords: Magainin 2, peptide, delivery

* Medical Chemistry, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

Ito T, Matsunaga N, Kurashima M, Demizu Y, Misawa T: Enhancing chemical stability through structural modification of antimicrobial peptides with non-proteinogenic amino acids.

Antibiotics, 2023;12:1326. doi:10.3390/antibiotics12081326

We have developed cell-penetrating stapled peptides based on the amphipathic antimicrobial peptide magainin 2 for intracellular delivery of nucleic acids such as pDNA, mRNA, and siRNA. Various types of stapled peptides with a cross-linked structure were synthesised in the hydrophobic region of the amphipathic structure, and their efficacy in intracellular delivery of pDNA was evaluated. The results showed that the stapled peptide st7-5 could deliver pDNA into cells. To improve the deliverability of st7-5, we further designed st7-5_R, in which the Lys residues were replaced by Arg residues. The peptide st7-5_R formed compact and stable complexes with pDNA and was able to efficiently transfer pDNA into the cell. In addition to pDNA, st7-5_R was also able to deliver mRNA and siRNA into the cell. Thus, st7-5_R is a novel peptide that can achieve efficient intracellular delivery of three different nucleic acids.

Keywords: antimicrobial peptide, secondary structure, digestion tolerance

Murakami Y*, Ishida S*, Demizu Y, Terayama K*: Design of antimicrobial peptides containing non-proteinogenic amino acids using multi-objective Bayesian optimization.

Digital Discovery, 2023;2:1347-1353. doi: 10.1039/d3dd00090g

Antimicrobial peptides (AMPs) have attracted attention as next-generation antimicrobial drugs. Designing AMPs while considering multiple properties, such as antimicrobial activities and toxicity, requires numerous trials and errors by chemists. In this study, we propose MODAN, a machine learning-assisted AMP design framework based on multi-objective Bayesian optimisation. The primary advantage of MODAN is its ability to handle various non-proteinogenic amino acids, which have recently shown the potential of activity enhancement, and this flexibility has not been achieved by previous studies. In addition, multi-objective Bayesian optimisation enables simultaneous improvement of antimicrobial activity and toxicity. We have succeeded in designing peptides that have potent antimicrobial and low haemolytic activities within two rounds of MODAN recommendation and experimentation, based on a strategy that chemists do not usually consider.

Keywords: antimicrobial peptide, Bayesian optimization, non-proteinogenic amino acid

* Graduate School of Medical Life Science, Yokohama City University

Ito T, Hashimoto W, Ohoka N, Misawa T, Inoue T, Kawano R*, Demizu Y: Structure-activity relationship study of helix-stabilized antimicrobial peptides containing non-proteinogenic amino acids. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 2023;9:4654-4661. doi:10.1021/acsbiomaterials.3c00759

Helical amphipathic peptides containing cationic and hydrophobic amino acid residues can possess potent antimicrobial activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria. In this study, several amphipathic peptides with enhanced helical structures containing nonproteinogenic amino acids were designed, and the relationships between the antimicrobial activity, hemolytic activity, and cytotoxicity were evaluated. In particular, the effect on the antimicrobial activity and cytotoxicity of the number and position of stapling structures introduced into the sequence was investigated. Peptide stp1 containing α,α -disubstituted amino acids showed potent antimicrobial activity against multidrug-resistant

bacteria (MDRP, SP45, and *Staphylococcus aureus*) without causing appreciable hemolytic activity or cytotoxicity. The cytotoxicity was found to be somewhat correlated to the hydrophobicity of the peptides.

Keywords: Antimicrobial peptide, Amphipathic peptide, Helical structure

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Tsuchiya K*, Horikoshi K, Fujita M, Hirano M, Miyamoto M, Yokoo H, Demizu Y: Development of hydrophobic cell-penetrating stapled peptides as drug carriers.

Int. J. Mol. Sci., 2023;24:11768. doi:10.3390/ijms241411768

Cell-penetrating peptides (CPPs) are widely used for the intracellular delivery of a variety of cargo molecules, including small molecules, peptides, nucleic acids, and proteins. Many cationic and amphiphilic CPPs have been developed; however, there have been few reports regarding hydrophobic CPPs. Herein, we have developed stapled hydrophobic CPPs based on the hydrophobic CPP, TP10, by introducing an aliphatic carbon side chain on the hydrophobic face of TP10. This side chain maintained the hydrophobicity of TP10 and enhanced the helicity and cell penetrating efficiency. We evaluated the preferred secondary structures, and the ability to deliver 5(6)-carboxyfluorescein (CF) as a model small molecule and plasmid DNA (pDNA) as a model nucleotide. The stapled peptide F-3 with CF, in which the stapling structure was introduced at Gly residues, formed a stable α -helical structure and the highest cell-membrane permeability via an endocytosis process. Meanwhile, peptide F-4 demonstrated remarkable stability when forming a complex with pDNA, making it the optimal choice for the efficient intracellular delivery of pDNA. The results showed that stapled hydrophobic CPPs were able to deliver small molecules and pDNA into cells, and that different stapling positions in hydrophobic CPPs can control the efficiency of the cargo delivery.

Keywords: cell-penetrating peptide, stapled peptide, hydrophobic peptide

* Division of Pharmaceutical Organic Chemistry,

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sanyo-Onoda City University

Tsujimura H, Naganuma M, Ohoka N, Inoue T, Naito M*, Tsuji G, Demizu Y: Development of DNA aptamer-based PROTACs that degrade the estrogen receptor.

ACS Med. Chem. Lett., 2023;14:27-832. doi:10.1021/acsmchemlett.3c00126

Targeted protein degradation (TPD), using chimeric molecules such as proteolysis-targeting chimeras (PROTACs), has attracted attention as a strategy for selective degradation of intracellular proteins by hijacking the ubiquitin-proteasome system (UPS). However, it is often difficult to develop such degraders due to the absence of appropriate ligands for target proteins. In targeting proteins for degradation, the application of nucleic acid aptamers is considered to be effective because these can be explored using systematic evolution of ligand by exponential enrichment (SELEX) methods. In this study, we constructed chimeric molecules in which nucleic acid aptamers capable of binding to the estrogen receptor α (ER α) and E3 ubiquitin ligase ligands were linked via a linker. ER α aptamer-based PROTACs were found to degrade ER α via the UPS. These findings represent the development of novel aptamer-based PROTACs that target intracellular proteins and are potentially applicable to other proteins.

Keywords: ubiquitin-proteasome system, PROTAC, aptamer

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

辻巖一郎, 内山奈穂子, 出水庸介: 日本薬局方の国際化の一層の推進を目指した定量法改正に関する研究
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2023;52:257-265. doi:10.51018/pmdrs.54.3_257

日本薬局方 (JP) は本邦の医薬品の性状及び品質の適正な確保に必要な規格・基準及び標準的試験法等のための公的な規範書である。本研究においては、第十九改正JPの作成基本方針の5本柱のうち、「最新の学問・技術の積極的導入による質的向上」及び「医薬品のグローバル化に対応した国際化の一層の推進」の達成によるJPの品質向上を目的として取り組んだ。具体的には、JPの定量法として電位差滴定法が設定されているダントロ

レンナトリウム水和物について、海外薬局方で設定されているHPLC法を取り入れるための検討として、類縁物質の合成、それらのqNMRによる純度決定及びHPLCクロマトグラム上における完全分離条件の設定を行った。

Keywords: 薬局方の国際調和, ダントロレンナトリウム水和物, HPLC

Moriya S^{*1}, Funaki K^{*1}, Demizu Y, Kurihara M^{*2}, Kittaka A^{*1}, Sugiyama T^{*1}: Design and properties of PNA containing a dicationic nucleobase based on N4-benzoylated cytosine.

Bioorg. Med. Chem. Lett., 2023;88:129287. doi:10.1016/j.bmcl.2023.129287

We report the synthesis of a peptide nucleic acid (PNA) monomer containing N4-bis(aminomethyl) benzoylated cytosine (BzC2⁺ base). The BzC2⁺ monomer was incorporated into PNA oligomers using Fmoc-based solid-phase synthesis. The BzC2⁺ base in PNA had two positive charges and exhibited greater affinity for DNA G base than the natural C base. The BzC2⁺ base stabilized PNA-DNA heteroduplexes through electrostatic attractions, even in high salt conditions. The two positive charges on the BzC2⁺ residue did not compromise the sequence specificity of PNA oligomers. These insights will aid the future design of cationic nucleobases.

Keywords: antigene, peptide nucleic acid, positive charge

^{*1} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University

^{*2} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Shonan University of Medical Sciences

H. Xu, Kurohara T, Ohoka N, Tsuji G, Inoue T, Naito M^{*}, Demizu Y: Development of a versatile solid-phase synthesis of PROTAC with diverse E3 ligands *Bioorg. Med. Chem.*, 2023;86:117293. doi:10.1016/j.bmc.2023.117293

Developing highly active proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) requires investigating a variety of ubiquitin ligase (E3 ligase) ligands and linker structures as well as their lengths. In this study, we developed a solid-phase synthesis method that affords PROTAC design diversity. We expanded the E3 ligand range to include Von Hippel-Lindau (VHL) and inhibitor of apoptosis protein (IAP) ligands because

only the cereblon (CRBN) ligand thalidomide and its derivatives have been investigated for solid-phase synthesis of PROTACs. Moreover, we examined the suitability of a polyethylene glycol (PEG) rather than an alkyl linker used in our previous study for synthesizing PROTACs. Facile and rapid solid-phase synthesis methods using the above E3 ligands for developing PROTACs targeting bromodomain-containing protein 4 (BRD4) were accomplished. Western blotting analysis revealed that minor differences in the E3 ligand and linker type significantly affected the activity of the synthesized PROTACs. Our solid-phase PROTAC synthesis methods enable rapid synthesis of multiple PROTACs with various combinations of ligands for the protein-of-interest and E3 ligands and linkers that connect these ligands.

Keywords: Solid-phase synthesis, PROTAC, E3 ligands

^{*} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

Soga K, Taguchi C, Sugino M, Egi T^{*1}, Narushima J, Yoshiba S, Takabatake R^{*2}, Kondo K^{*3}, Shibata N: Investigation of genetically modified maize imported into Japan in 2021/2022 and the applicability of Japanese official methods.

Food Hyg. Saf. Sci. 2023;64:218-225. doi: 10.3358/shokueishi.64.218

Given that the number of genetically modified (GM) maize events that have been announced as having undergone safety assessment procedures in Japan is increasing yearly, more information is needed about their actual recent domestic distribution in Japan. In this study, we investigated whether current Japanese official qualitative and quantitative methods (the current official methods) for GM maize can comprehensively target events in domestically distributed maize. For samples with the identity-preserved (IP) handling system and non-IP samples from the United States (US) and non-IP samples from Brazil, we performed event-specific real-time PCR targeting 25 authorized single GM maize events in addition to the current official methods. According to our results, 15 events targeted by the current official methods were detected, but insect-resistance (IR) Event5307 and herbicide-tolerant (HT) DAS40278, not

targeted by the current official methods, were detected in the US (one out of 5 lots) and Brazilian (four out of 5 lots) non-IP samples, respectively. Nevertheless, a survey of recent GM maize acreage in recent years has revealed that more than 95% of the acreage in US maize is occupied by HT or IR/HT stacked events, and that more than 95% of the acreage in Brazilian maize is occupied by IR or IR/HT stacked events. Because the current official methods can target all stacked events related to Event5307 and DAS40278, the only undetectable events are the single Event5307 and DAS40278, whose production is estimated to be less than 5% of the total production in the producing country. Therefore, we conclude that the current official methods for the labelling of GM maize should be maintained in view of practicability.

Keywords: genetically modified maize, japanese official method, real-time PCR

*¹ National Agriculture and Food Research Organization

*² Food and Agricultural Materials Inspection Center

*³ Showa Women's University

Taguchi C, Shibata N, Soga K, Yoshida S, Narushima J, Sugino M, Kondo K*: Providing appropriate information to consumers boosts the acceptability of genome-edited foods in Japan.

GM Crops and Food. 2023;14:1-14. doi: 10.1080/21645698.2023.2239539

The Japanese Health Ministry recently granted permission for the market distribution of genome-edited (GE) foods, yet there remains a lack of full understanding among consumers regarding this technology. In this study, we conducted a survey to assess the acceptability of GE foods among Japanese consumers and examined the impact of providing information about GE foods on their acceptability. We conducted a web-based survey among 3,408 consumers aged 20-69 years, focusing on three aspects: (1) the commercial availability of GE foods, (2) the consumption of GE foods by others, and (3) your own consumption of GE foods. The survey findings revealed that participants were most accepting of the consumption of GE foods by others, followed by their acceptance of GE foods being commercially available. Notably, participants' acceptance of GE foods increased

in all three aspects after they viewed an informative video. The video had a particularly strong impact on participants who fully or partially understood its content, compared to those who did not. Furthermore, regression analyses showed that participants' understanding of two key areas, namely "Why are GE foods important" and "What procedures are in place to ensure the safety of GE foods," played a crucial role in increasing acceptability. Overall, these results indicate that providing information about GE foods to Japanese consumers can effectively enhance their acceptance of such foods. The findings highlight the importance of understanding the benefits and safety measures associated with GE foods in influencing consumer attitudes.

Keywords: acceptability, genome-edited food, perception

* Showa Women's University

Takabatake R^{*1}, Kagiya Y^{*2}, Futo S^{*2}, Minegishi Y^{*3}, Soga K, Shibata N, Kondo K: Rapid Screening Detection of Genetically Modified Papaya by Loop-Mediated Isothermal Amplification.

Biol Pharm Bull. 2023;46:713-717. doi: 10.1248/bpb.b22-00874

A loop-mediated isothermal amplification (LAMP)-mediated screening detection method for genetically modified (GM) papaya was developed targeting the 35S promoter (P35S) of the cauliflower mosaic virus. LAMP products were detected using a Genie II real-time fluorometer. The limit of detection (LOD) was evaluated and found to be $\leq 0.05\%$ for papaya seeds. We also designed a primer set for the detection of the papaya endogenous reference sequence, chymopapain, and the species-specificity was confirmed. To improve cost-effectiveness, single-stranded tag hybridization (STH) on a chromatography printed-array strip (C-PAS) system, which is a lateral flow DNA chromatography technology, was applied. LAMP amplification was clearly detected by the system at the LOD level, and a duplex detection of P35S and chymopapain was successfully applied. This simple and quick method for the screening of GM papaya will be useful for the prevention of environmental contamination of unauthorized GM crops.

Keywords: genetically modified, loop-mediated

isothermal amplification, papaya

^{*1} National Agriculture and Food Research Organization

^{*2} Fasmac Co., Ltd.

^{*3} NIPPON GENE Co., Ltd.

Goto ^{*1} K, Tamehiro N, Yoshida T ^{*1}, Hanada H ^{*2}, Sakuma T ^{*1}, Adachi R, Kondo K ^{*3}, Takeuchi I ^{*4}: Novel machine learning method allerStat identifies statistically significant allergen-specific patterns in protein sequences

J Biol Chem. 2023;299(6):104733. doi:10.1016/j.jbc.2023.104733.

Cutting-edge technologies such as genome editing and synthetic biology allow us to produce novel foods and functional proteins. However, their toxicity and allergenicity must be accurately evaluated. It is known that specific amino acid sequences in proteins make some proteins allergic, but many of these sequences remain uncharacterized. In this study, we introduce a data-driven approach and a machine-learning method to find undiscovered allergen-specific patterns (ASPs) among amino acid sequences. The proposed method enables an exhaustive search for amino acid subsequences whose frequencies are statistically significantly higher in allergenic proteins. As a proof-of-concept, we created a database containing 21,154 proteins of which the presence or absence of allergic reactions are already known and applied the proposed method to the database. The detected ASPs in this proof-of-concept study were consistent with known biological findings, and the allergenicity prediction performance using the detected ASPs was higher than extant approaches, indicating this method may be useful in evaluating the utility of synthetic foods and proteins.

Keywords: allergen, amino acid, computational biology

^{*1} Nagoya Institute of Technology

^{*2} RIKEN

^{*3} Showa Women's University

^{*4} Nagoya University

Murai U ^{*1}, Tajima R ^{*1}, Matsumoto M ^{*1}, Sato Y ^{*2}, Horie S ^{*3}, Fujiwara A, Koshida E ^{*1}, Okada E ^{*1}, Sumikura T ^{*1}, Yokoyama T ^{*4}, Ishikawa M ^{*4},

Kurotani K ^{*5}, Takimoto H ^{*1}: Validation of Dietary Intake Estimated by Web-Based Dietary Assessment Methods and Usability Using Dietary Records or 24-h Dietary Recalls: A Scoping Review.

Nutrients. 2023;15:1618. doi: 10.3390/nu15081816

The goal was to summarize studies comparing the accuracy of web-based dietary assessments with those of conventional face-to-face or paper-based assessments using 24-h dietary recall or dietary record methods in the general population. Using two databases, mean differences and correlation coefficients (CCs) for intakes of energy, macronutrients, sodium, vegetables, and fruits were extracted from each study independently by the authors. We also collected information regarding usability from articles reporting this. From 17 articles included in this review, the mean dietary intake differences in the web-based dietary assessment compared to conventional methods, were -11.5-16.1% for energy, -12.1-14.9% for protein, -16.7-17.6% for fat, -10.8-8.0% for carbohydrates, -11.2-9.6% for sodium, -27.4-3.9% for vegetables, and -5.1-47.6% for fruits. The CC was 0.17-0.88 for energy, protein, fat, carbohydrates, and sodium, and 0.23-0.85 for vegetables and fruits. In three out of four studies reporting usability, more than half of the participants preferred the web-based dietary assessment. In conclusion, % difference and CC of dietary intake were acceptable in both web-based dietary records and 24-h dietary recalls. The findings from this review highlight the possibility of wide-spread application of the web-based dietary assessment in the future.

Keywords: dietary assessment, scoping review, validity

^{*1} Department of Nutritional Epidemiology and Shokuiku, National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition

^{*2} Department of the Science of Living, Kyoritsu Women's Junior College

^{*3} Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University School of Medicine

^{*4} Department of Health Promotion, National Institute of Public Health

^{*5} Faculty of Food and Health Sciences, Showa Women's University

Fujiwara A, Fukunaga A ^{*1,2}, Murakami K ^{*3}, Inoue Y ^{*1}, Nakagawa T ^{*4}, Yamamoto S ^{*4}, Konishi M ^{*1},

Mizoue T^{*1}: Cross-Sectional Association between Dietary Hardness and Cognitive Dysfunction among Japanese Men in Their 60s: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2023;15:2485. doi: 10.3390/nu15112485

We aimed to examine the cross-sectional association between dietary hardness and cognitive dysfunction among Japanese men in their 60s. Participants were 1494 men aged 60-69 years from the baseline survey of Hitachi Health Study II (2017-2020). Dietary hardness was defined as an estimate of masticatory muscle activity involved in consuming solid foods. Habitual intake of these foods was assessed using a brief-type, self-administered diet history questionnaire. Cognitive dysfunction was defined as a score ≤ 13 points on the test battery for screening for Alzheimer's disease (MSP-1100). The mean (SD) age of participants was 63.5 (3.5) years. The prevalence of cognitive dysfunction was 7.5%. The ORs (95% CIs) for cognitive dysfunction in the second and third tertiles were: 0.77 (0.47, 1.26) and 0.87 (0.54, 1.41), respectively, after adjustment for socio-demographic factors (p for trend = 0.73). After further adjustment for protective nutrient intake against cognitive dysfunction, the corresponding figures were 0.72 (0.43, 1.21) and 0.79 (0.43, 1.46), respectively (p for trend = 0.57). Dietary hardness was not associated with the prevalence of cognitive dysfunction among Japanese men in their 60s. Future prospective studies are necessary to investigate the association between dietary hardness estimated by a validated questionnaire and cognitive dysfunctions.

Keywords: Japan, cognitive impairment, hardness, mastication, older adults

^{*1} Department of Epidemiology and Prevention, Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine

^{*2} Department of Public Health and Health Policy, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

^{*3} Department of Nutritional Epidemiology and Behavioural Nutrition, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

^{*4} Hitachi Health Care Center, Hitachi, Ltd.

Fujiwara A, Fukunaga A^{*1,2}, Murakami K^{*3}, Inoue Y^{*1}, Nakagawa T^{*4}, Yamamoto S^{*4}, Konishi M^{*1},

Mizoue T^{*1}: Cross-Sectional Association between Estimated Hardness of the Habitual Diet and Depressive Symptoms in Older Japanese Men. *Nutrients*. 2023;15:3034. doi: 10.3390/nu15133034

This cross-sectional study aimed to investigate the association between dietary hardness and depressive symptoms in older Japanese men. Participants were 1487 men aged 60-69 years enrolled in the baseline survey of the Hitachi Health Study II (2017-2020). Habitual dietary intake was estimated by a brief-type, self-administered diet history questionnaire. Dietary hardness was defined as the magnitude of masticatory muscle activity necessary to consume solid foods. The participants who scored ≥ 9 points on a short version of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale were considered to have depressive symptoms. The prevalence of depressive symptoms was 12.7%. The ORs (95% CIs) for depressive symptoms in the third tertile of dietary hardness were significantly lower after adjustment for sociodemographic and lifestyle-related variables and mood-modulating nutrients (ORs [95% CIs]: 0.93 [0.63, 1.36] and 0.58 [0.35, 0.97] for the second and third tertile, respectively [p -value for trend = 0.04]). Dietary hardness was inversely associated with the prevalence of depressive symptoms in older Japanese men. Future studies should confirm these findings and clarify the role of consuming a hard diet in preventing depressive disorders.

Keywords: Japan, chewing, depressive disorder, dietary hardness, mastication

^{*1} Department of Epidemiology and Prevention, Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine

^{*2} Department of Public Health and Health Policy, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

^{*3} Department of Nutritional Epidemiology and Behavioural Nutrition, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

^{*4} Hitachi Health Care Center, Hitachi, Ltd.

Yuan X^{*}, Tajima R^{*}, Matsumoto M^{*}, Fujiwara A, Aoyama T^{*}, Okada C^{*}, Okada E^{*}, Takimoto H^{*}: Analysing food groups and nutrient intake in adults who met and did not meet the daily recommended

vegetable intake of 350 g; the 2016 National Health and Nutrition Survey in Japan.

Journal of Nutritional Science. 2024;13:e12. doi:10.1017/jns.2024.5

This study aimed to compare the differences in the intake of food groups and nutrients between Japanese adults who consumed the recommended daily vegetable intake (350 g/day) and those who did not. Dietary information was obtained from one-day dietary records collected from the 2016 National Health and Nutrition Survey, which was conducted in 46 prefectures in Japan. The participants aged ≥ 20 years ($n = 21,606$; 53.8% women) were classified into the $<$ and ≥ 350 g/day groups. Inter-group differences for 17 food groups and 27 nutrients were assessed as percentages of consumers (food groups only) and energy-adjusted intake (units/MJ/d or % of total energy intake). Overall, 29% of participants consumed ≥ 350 g/day of vegetables. The ≥ 350 g/day group had a higher percentage of consumers and energy-adjusted intakes for all vegetable subgroups than the < 350 g/day group. For other food groups, the ≥ 350 g/day group had higher percentages of consumers for all food groups, except for cereals, eggs, and condiments and seasonings, which showed no significant differences. However, the ≥ 350 g/day group had a significantly higher energy-adjusted intake for potatoes and other tubers, mushrooms, meats, and condiments and seasonings but a significantly lower value for cereals, eggs, savoury snacks and confectionaries, and beverages. The ≥ 350 g/day group had a significantly higher intake of almost all (25/27) nutrients, including sodium, than the < 350 g/day group. Participants with vegetable intake ≥ 350 g/day might have a more favourable intake of food groups and nutrients; however, watching for salt intake is necessary when promoting vegetable intake.

Keywords: Japanese adults, dietary intake, national survey, vegetables

* Department of Nutritional Epidemiology and Shokuiku, National Institutes of Biomedical Innovation, Health, and Nutrition

Masuoka S*, Nishio J*, Yamada S*, Saito K, Kaneko K*, Kaburaki M*, Tanaka N*, Sato H*, Muraoka S*, Kawazoe M*, Mizutani S*, Furukawa K*, Ishii-

Watabe A, Kawai S*, Saito Y, Nanki T*. Relationship Between the Lipidome Profile and Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis.

Inflammation. 2024;Feb 24. doi:10.1007/s10753-024-01986-8

The Lipid mediators have been suggested to play important roles in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). Lipidomics has recently allowed for the comprehensive analysis of lipids and has revealed the potential of lipids as biomarkers for the early diagnosis of RA and prediction of therapeutic responses. However, the relationship between disease activity and the lipid profile in RA remains unclear. In the present study, we performed a plasma lipidomic analysis of 278 patients with RA during treatment and examined relationships with disease activity using the Disease Activity Score in 28 joints (DAS28)-erythrocyte sedimentation rate (ESR). In all patients, five lipids positively correlated and seven lipids negatively correlated with DAS28-ESR. Stearic acid [FA(18:0)] ($r = -0.45$) and palmitic acid [FA(16:0)] ($r = -0.38$) showed strong negative correlations. After adjustments for age, body mass index (BMI), and medications, stearic acid, palmitic acid, bilirubin, and lysophosphatidylcholines negatively correlated with disease activity. Stearic acid inhibited osteoclast differentiation from peripheral blood monocytes in *in vitro* experiments, suggesting its contribution to RA disease activity by affecting bone metabolism. These results indicate that the lipid profile correlates with the disease activity of RA and also that some lipids may be involved in the pathogenesis of RA.

Keywords: Lipidomics, Lysophosphatidylcholine, Palmitic acid

* Toho University School of Medicine

Ishikawa R, Saito K, Misawa T, Demizu Y, Saito Y. Identification of the Stapled α -Helical Peptide ATSP-7041 as a Substrate and Strong Inhibitor of OATP1B1 *In Vitro*.

Biomolecules. 2023;13:1002. doi:10.3390/biom13061002

ATSP-7041, a stapled α -helical peptide that inhibits murine double minute-2 (MDM2) and MDMX activities, is a promising modality targeting protein-protein interactions. As peptides of molecular weights over 1000 Da are not usually evaluated, data on the

drug-drug interaction (DDI) potential of stapled α -helical peptides remain scarce. Here, we evaluate the interaction of ATSP-7041 with hepatic cytochrome P450s (CYPs; CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, and CYP2D6) and transporters (organic anion transporting polypeptides (OATPs; OATP1B1 and OATP1B3), P-glycoprotein (P-gp), and breast cancer resistance protein (BCRP)). ATSP-7041 demonstrated negligible metabolism in human liver S9 fraction and a limited inhibition of CYP activities in yeast microsomes or S9 fractions. On the contrary, a substantial uptake by OATPs in HEK 293 cells, a strong inhibition of OATP activities in the cells, and an inhibition of P-gp and BCRP activities in reversed membrane vesicles were observed for ATSP-7041. A recent report describes that ALRN-6924, an ATSP-7041 analog, inhibited OATP activities *in vivo*; therefore, we focused on the interaction between ATSP-7041 and OATP1B1 to demonstrate that ATSP-7041, as a higher molecular weight stapled peptide, is a substrate and strong inhibitor of OATP1B1 activity. Our findings demonstrated the possibility of transporter-mediated DDI potential by high molecular weight stapled peptides and the necessity of their evaluation for drug development.

Keywords: ATSP-7041, MDM2/MDMX inhibitor, drug-drug interaction, organic anion transporting polypeptide 1B1, α -helical peptide

Sun Y, Saito K, Ushiki A^{*1}, Abe M^{*2}, Saito Y^{*3}, Kashiwada T^{*3}, Horimasu Y^{*4}, Gemma A^{*3}, Tatsumi K^{*2}, Hattori N^{*4}, Tsushima K^{*5}, Takemoto K, Ishikawa R, Momiyama T, Matsuyama SI, Arakawa N, Akane H, Toyoda T, Ogawa K, Sato M^{*6}, Takamatsu K^{*6}, Mori K^{*7}, Nishiya T^{*7}, Izumi T^{*8}, Ohno Y^{*8}, Saito Y, Hanaoka M^{*1}. Identification of kynurenine and quinolinic acid as promising serum biomarkers for drug-induced interstitial lung diseases.

Respir Res. 2024;25:31. doi:10.1186/s12931-023-02653-6

Background: Drug-induced interstitial lung disease (DILD) is a lung injury caused by various types of drugs and is a serious problem in both clinical practice and drug development. Clinical management of the condition would be improved if there were DILD-specific biomarkers available; this study aimed to meet that need.

Methods: Biomarker candidates were identified by non-targeted metabolomics focusing on hydrophilic molecules, and further validated by targeted approaches using the serum of acute DILD patients, DILD recovery patients, DILD-tolerant patients, patients with other related lung diseases, and healthy controls.

Results: Serum levels of kynurenine and quinolinic acid (and kynurenine/tryptophan ratio) were elevated significantly and specifically in acute DILD patients. The diagnostic potentials of these biomarkers were superior to those of conventional lung injury biomarkers, Krebs von den Lungen-6 and surfactant protein-D, in discriminating between acute DILD patients and patients with other lung diseases, including idiopathic interstitial pneumonia and lung diseases associated with connective tissue diseases. In addition to identifying and evaluating the biomarkers, our data showed that kynurenine/tryptophan ratios (an indicator of kynurenine pathway activation) were positively correlated with serum C-reactive protein concentrations in patients with DILD, suggesting the potential association between the generation of these biomarkers and inflammation. Our *in vitro* experiments demonstrated that macrophage differentiation and inflammatory stimulations typified by interferon gamma could activate the kynurenine pathway, resulting in enhanced kynurenine levels in the extracellular space in macrophage-like cell lines or lung endothelial cells. Extracellular quinolinic acid levels were elevated only in macrophage-like cells but not endothelial cells owing to the lower expression levels of metabolic enzymes converting kynurenine to quinolinic acid. These findings provide clues about the molecular mechanisms behind their specific elevation in the serum of acute DILD patients.

Conclusions: The serum concentrations of kynurenine and quinolinic acid as well as kynurenine/tryptophan ratios are promising and specific biomarkers for detecting and monitoring DILD and its recovery, which could facilitate accurate decisions for appropriate clinical management of patients with DILD.

Keywords: Biomarker, Drug-induced interstitial lung diseases, Kynurenine

^{*1} Shinshu University

*² Chiba University

*³ Nippon Medical School

*⁴ Hiroshima University Hospital

*⁵ St. Marianna University

*⁶ Astellas Pharma Inc.

*⁷ Daiichi Sankyo RD Novare Co.

*⁸ Kihara Memorial Yokohama Foundation

Pineda Garcia JC*, Li RS*, Kikura-Hanajiri R, Tanaka Y*, Ishii Y*:Timeframe Analysis of Novel Synthetic Cannabinoids Effects:A Study on Behavioral Response and Endogenous Cannabinoids Disruption. *Int.*

J. Mol. Sci. 2024;25:3083. <https://doi.org/10.3390/ijms25063083>

This study investigates the impact of SCs consumption by assessing the effects of three novel synthetic cannabinoids (SCs);MDMB-CHMINACA, 5F-ADB-PINACA, and APICA post-drug treatment. SCs are known for their rapid onset (<1 min) and prolonged duration (≥5 h). Therefore, this research aimed to assess behavioral responses and their correlation with endocannabinoids (ECs) accumulation in the hippocampus, and EC's metabolic enzymes alteration at different timeframes (1-3-5-h) following drug administration. Different extents of locomotive disruption and sustained anxiety-like symptoms were observed throughout all-encompassing timeframes of drug administration. Notably, MDMB-CHMINACA induced significant memory impairment at 1 and 3 h. Elevated levels of anandamide (AEA) and 2-arachidonoyl glycerol (2-AG) were detected 1 h post-MDMB-CHMINACA and 5F-ADB-PINACA administration. Reduced mRNA expression levels of fatty acid amide hydrolase (FAAH), monoacylglycerol lipase (MAGL) (AEA and 2-AG degrading enzymes, respectively), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) occurred at 1 h, with FAAH levels remaining reduced at 3 h. These findings suggest a connection between increased EC content and decreased BDNF expression following SC exposure. Cognitive disruption, particularly motor coordination decline and progressive loss manifested in a time-dependent manner across all the analyzed SCs. Our study highlights the importance of adopting a temporal framework when assessing the effects of SCs.

Keywords: locomotive, behavior, indazole/indole-

carboxamide

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

Nakamura R, Arakawa N, Tanaka Y, Uchiyama N, Sekine A*¹, Mashimo Y*¹, Tsuji K*², Kagawa T*³, Sato K*⁴, Watanabe M*⁵, Aiso M*⁶, Hiasa Y*⁷, Takei Y*⁸, Ohira H*⁹, Ayada M*¹⁰, Tsukagoshi E, Maekawa K*¹¹, Tohkin M*¹², Saito Y, Takikawa H*¹³. Significant association between HLA-B*35:01 and onset of drug-induced liver injury caused by Kampo medicines in Japanese patients.

Hepatol Res. 2023;53:440-449. doi:10.1111/hepr.13874.

Aim:Drug-induced liver injury (DILI) is a severe and life-threatening immune-mediated adverse effect, occurring rarely among treated patients. We examined genomic biomarkers in the Japanese population that predict the onset of DILI after using a certain class of drugs, such as Kampo products (Japanese traditional medicines).

Methods:A total of 287 patients diagnosed as DILI by hepatology specialists were recruited after written informed consent was obtained. A genome-wide association analysis and human leukocyte antigen (HLA) typing in four digits were performed.

Results:We found a significant association ($p=9.41 \times 10^{-10}$) of rs146644517 (G>A) with Kampo product-related DILI. As this polymorphism is located in the HLA region, we evaluated the association of HLA types and found that 12 (63.2%) of 19 Kampo-DILI patients contained HLA-B*35:01, whereas only 15.2% were positive for this HLA among healthy volunteers. The odds ratio was 9.56 (95% confidence interval 3.75-24.46; $p=2.98 \times 10^{-6}$, corrected $p=4.17 \times 10^{-5}$), and it increased to 13.55 compared with the DILI patients not exposed to Kampo products. The individual crude drug components in the Kampo products, including Scutellaria root (ougon in Japanese), rhubarb (daiou), Gardenia fruit (sanshishi), and Glycyrrhiza (kanzou), were significantly associated with HLA-B*35:01.

Conclusions:HLA-B*35:01 is a genetic risk factor and a potential predictive biomarker for Kampo-induced DILI in the Japanese population.

Keywords: Kampo medicines, crude drug, drug-induced liver injury

*¹ Chiba University Graduate School of Medicine

*² Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic Survivors Hospital

*³ Tokai University School of Medicine

*⁴ Gunma University Graduate School of Medicine

*⁵ Kitasato University Medical Center

*⁶ Higashisaitama National Hospital

*⁷ Ehime University Graduate School of Medicine

*⁸ Mie University

*⁹ Fukushima Medical University

*¹⁰ Kakegawa Higashi Hospital

*¹¹ Doshisha Women's College of Liberal Arts

*¹² Nagoya City University

*¹³ Teikyo University

Adachi K^{*1}, Ohyama K^{*2}, Tanaka Y, Saito Y, Shimizu M^{*1}, Yamazaki H^{*1}. Modeled Hepatic/Plasma Exposures of Fluvastatin Prescribed Alone in Subjects with Impaired Cytochrome P450 2C9^{*3} as One of Possible Determinant Factors Likely Associated with Hepatic Toxicity Reported in a Japanese Adverse Event Database.

Biol Pharm Bull. 2024;47(3):635-640.

Fluvastatin is a 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitor that competitively inhibits human cytochrome P450 (P450) 2C9 *in vitro*. Drug interactions between a variety of P450 2C9 substrates/inhibitors and fluvastatin can increase the incidence of fluvastatin-related hepatic or skeletal muscle toxicity *in vivo*. In this survey, the prescribed dosage of fluvastatin was reduced or discontinued in 133 of 164 patients receiving fluvastatin alone, as recorded in the Japanese Adverse Drug Event Report database of spontaneously reported events. The median days to onset of fluvastatin-related disorders were in the range 30-35 d in the 87 patients. Therefore, we aimed to focus on fluvastatin and, using the pharmacokinetic modeling technique, estimated the virtual plasma and hepatic exposures in subjects harboring the impaired CYP2C9^{*3} allele. The plasma concentrations of fluvastatin modeled after a virtual oral 20-mg dose increased in homozygotes with CYP2C9^{*3}; the area under the plasma concentration curve was 4.9-fold higher than that in Japanese homozygotes for wild-type CYP2C9^{*1}. The modeled hepatic concentrations of fluvastatin in patients with CYP2C9^{*3}/^{*3} after virtual daily 20-mg doses for 7 d were 31-fold higher than

those in subjects with CYP2C9^{*1}/^{*1}. However, heterozygous Chinese patients with CYP2C9^{*1}/^{*3} reportedly have a limited elevation (1.2-fold) in plasma maximum concentrations. Virtual hepatic/plasma exposures in subjects harboring the impaired CYP2C9^{*3} allele estimated using pharmacokinetic modeling indicate that such exposure could be a causal factor for hepatic disorders induced by fluvastatin prescribed alone in a manner similar to that for interactions with a variety of co-administered drugs.

Keywords: CYP2C9.3, pharmacokinetic modeling, statin tolerance

*¹ Showa Pharmaceutical University

*² Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

Adachi K^{*1}, Ohyama K^{*2}, Tanaka Y, Sato T^{*1}, Murayama N^{*1}, Shimizu M^{*1}, Saito Y, Yamazaki H^{*1}. High hepatic and plasma exposures of atorvastatin in subjects harboring impaired cytochrome P450 3A4^{*16} modeled after virtual administrations and possibly associated with statin intolerance found in the Japanese adverse drug event report database.

Drug Metab Pharmacokinet. 2023;49:100486.

Drug interactions between atorvastatin and cytochrome P450 (P450) 3A substrates/inhibitors lead to an increased incidence of skeletal muscle or hepatic toxicity. However, in this survey, among 483 Japanese subjects administered atorvastatin alone, more than half (258) experienced statin intolerance and were unable to continue using the drug. Although many factors underly atorvastatin toxicity, the intrinsic clearance rate might be a contributing causal factor. The impaired P450 3A4 p.Thr185Ser variant, CYP3A4^{*16} (rs12721627), has been identified in East Asians with an allele frequency of 2.2%. Pharmacokinetically modeled plasma concentrations of atorvastatin increased after a virtual oral dose of 40 mg in CYP3A4^{*16} homozygotes; the maximum concentration and area under the concentration curve, respectively, were 3.3-fold and 4.2-fold those in subjects homozygous for CYP3A4^{*1}. In subjects with CYP3A4^{*16}/^{*16}, the virtual hepatic concentrations of atorvastatin after daily doses of 10 mg for a week were similar to or higher than the plasma concentrations. These results suggest that the estimated high virtual plasma and hepatic exposures obtained by

pharmacokinetic modeling in subjects harboring impaired allele CYP3A4*16 may be one of the causal factors for statin intolerance in a manner similar to the well-known drug interactions caused by co-administrations of CYP3A inhibitors.

Keywords: CYP3A4.1, CYP3A4.16, CYP3A5

*¹ Showa Pharmaceutical University

*² Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

Nguyen TTT*, Tanaka Y, Sanada M*, Hosaka M*, Tamai M*, Kagami K*, Komatsu C*, Somazu S*, Harama D*, Kasai S*, Watanabe A*, Akahane K*, Goi K*, Inukai T*. CRISPR/Cas9-Mediated Induction of Relapse-Specific NT5C2 and PRPS1 Mutations Confers Thiopurine Resistance as a Relapsed Lymphoid Leukemia Model.

Mol Pharmacol. 103(4):199-210. 2023.

6-Mercaptopurine (6-MP) is a key component in maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). Recent next-generation sequencing analysis of childhood ALL clarified the emergence of the relapse-specific mutations of the NT5C2 and PRPS1 genes, which are involved in thiopurine metabolism. In this scenario, minor clones of leukemia cells could acquire the 6-MP-resistant phenotype as a result of the NT5C2 or PRPS1 mutation during chemotherapy (including 6-MP treatment) and confer disease relapse after selective expansion. Thus, to establish new therapeutic modalities overcoming 6-MP resistance in relapsed ALL, human leukemia models with NT5C2 and PRPS1 mutations in the intrinsic genes are urgently required. Here, mimicking the initiation process of the above clinical course, we sought to induce two relapse-specific hotspot mutations (R39Q mutation of the NT5C2 gene and S103N mutation of the PRPS1 gene) into a human lymphoid leukemia cell line by homologous recombination (HR) using the CRISPR/Cas9 system. After 6-MP selection of the cells transfected with Cas9 combined with single-guide RNA and donor DNA templates specific for either of those two mutations, we obtained the sublines with the intended NT5C2-R39Q and PRPS1-S103N mutation as a result of HR. Moreover, diverse in-frame small insertion/deletions were also confirmed in the 6-MP-resistant sublines at the target sites of the NT5C2 and PRPS1 genes as a result of nonhomologous

end joining. These sublines are useful for molecular pharmacological evaluation of the NT5C2 and PRPS1 gene mutations in the 6-MP sensitivity and development of therapy overcoming the thiopurine resistance of leukemia cells. SIGNIFICANCE STATEMENT: Mimicking the initiation process of relapse-specific mutations of the NT5C2 and PRPS1 genes in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with 6-mercaptopurine (6-MP), this study sought to introduce NT5C2-R39Q and PRPS1-S103N mutations into a human lymphoid leukemia cell line by homologous recombination using the CRISPR/Cas9 system. In the resultant 6-MP-resistant sublines, the intended mutations and diverse in-frame small insertions/deletions were confirmed, indicating that the obtained sublines are useful for molecular pharmacological evaluation of the NT5C2 and PRPS1 gene mutations.

Keywords: mercaptopurine, NT5C2, PRPS1

* University of Yamanashi

Tsukagoshi E, Nakamura R, Tanaka Y, Maekawa K*¹, Hiratsuka M*², Asada H*³, Saito S, Kikura-Hanajiri R. Validation of a genotyping technique for a surrogate marker of HLA-B*58:01 for allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the Japanese population.

Drug Metab Pharmacokinet. 2023;49:100495. doi:10.1016/j.dmpk.2023.100495

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) are rare but severe cutaneous adverse drug reactions. Certain human leukocyte antigen (HLA) types have been associated with SJS/TEN onset, e.g., HLA-B*58:01 with allopurinol-induced SJS/TEN, but HLA typing is time-consuming and expensive; thus, it is not commonly used in clinical situations. In the previous work, we demonstrated that the single-nucleotide polymorphisms (SNP) rs9263726 was in absolute linkage disequilibrium with HLA-B*58:01 in the Japanese population, and can be used as a surrogate marker for the HLA. Here, we developed a new genotyping method for the surrogate SNP using the single-stranded tag hybridization chromatographic printed-array strip (STH-PAS) technique and performed an analytical validation. The results of genotyping rs9263726 using STH-PAS

correlated well with those obtained using the TaqMan SNP Genotyping Assay for 15 HLA-B*58:01-positive and 13 HLA-B*58:01-negative patients (analytical sensitivity and specificity were both 100%). Additionally, at least 1.11 ng of genomic DNA was sufficient to digitally and manually detect positive signals on the strip. Robustness studies showed that the annealing temperature (66°C) was the most important condition related to reliable results. Collectively, we developed an STH-PAS method that can rapidly and easily detect rs9263726 for predicting SJS/TEN onset.

Keywords: Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, human leukocyte antigen

^{*1} Doshisha Women's College of Liberal Arts

^{*2} Tohoku University

^{*3} Nara Medical University

Tsukagoshi E, Nakamura R, Kaniwa N, Sai K, Kikura-Hanajiri R, Matsunaga K^{*1}, Abe R^{*2}, Asada H^{*3}, Saito Y. Clinical profiles of Japanese patients with Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis collected by a nationwide system from 2006 to 2023.

Biol Pharm Bull. 2024;47(1):88-97. doi:10.1248/bpb.b23-00595

Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) are potentially life-threatening severe cutaneous adverse drug reactions. These diseases are rare, and their onset is difficult to predict because of their idiosyncratic reactivity. The Japan Severe Adverse Reactions Research Group, led by the National Institute of Health Sciences, has operated a nationwide to collect clinical information and genomic samples from patients with SJS/TEN since 2006. This study evaluated the associations of clinical symptoms with sequelae and specific causative drugs/drug groups in Japanese patients with SJS/TEN to identify clinical clues for SJS/TEN treatment and prognosis. Acetaminophen, antibiotics, and carbocysteine were linked to high frequencies of severe ocular symptoms and ocular sequelae ($P < 0.05$). For erythema and erosion areas, antipyretic analgesics had higher rates of skin symptom affecting $<10\%$ of the skin than the other drugs, suggesting narrower lesions ($P < 0.004$). Hepatic dysfunction, was common in both SJS and

TEN, and antiepileptic drugs carried higher risks of hepatic dysfunction than the other drug groups ($P = 0.0032$). This study revealed that the clinical manifestations of SJS/TEN vary according to the causative drugs.

Keywords: Clinical information, Drug, Japanese

^{*1} Fujita Health University School of Medicine

^{*2} Niigata University

^{*3} Nara Medical University

Fukunaga K^{*1}, Tsukagoshi E, Kurata M^{*2}, Mizukawa Y^{*2}, Niihara H^{*3}, Morita E^{*3}, Watanabe Y^{*4}, Yamaguchi Y^{*4}, Watanabe H^{*5}, Nakajima S^{*6}, Nomura T^{*6}, Kabashima K^{*6}, Tohyama M^{*7}, Azukizawa H^{*8}, Asada H^{*8}, Hasegawa A^{*9}, Hama N^{*9}, Ozeki T^{*1}, Mashimo Y^{*10}, Sekine A^{*10}, Matsunaga K^{*11}, Tanaka Y, Nakamura R, Abe R^{*9}, Mushiroda Taisei^{*1}, Saito Y. Differential effects of HLA-B*15:11 and HLA-A*31:01 on carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions.

J Invest Dermatol. 2024;144(4):908-911.e7. doi:10.1016/j.jid.2023.09.282

Introduction: Carbamazepine (CBZ)-induced cutaneous adverse drug reactions (cADRs) are significant public health concerns. Previous studies have identified associations between human leukocyte antigen (HLA)-A*31:01 or HLA-B*15:11 and CBZ-induced cADRs. However, the effects of these HLA-alleles on different cADRs, such as Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN), drug-induced hypersensitivity syndrome or drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS), maculopapular exanthema (MPE), and erythema multiforme (EM), remain unclear. We aimed to identify genetic variants associated with the risk of different cADRs.

Methods: Genome-wide association studies of 131 cases and 2,823 controls in two independent Japanese populations were performed. Meta-analysis of HLA-B*15:11 was conducted across Japan, Korea, Southern China, and Thailand, and the effects of HLA-A*31:01 and HLA-B*15:11 on the risk of different cADRs were assessed.

Results: HLA-B*15:11 was associated with the risk of SJS/TEN (odds ratio [OR] = 18.2, $p = 3.02 \times 10^{-12}$). This association was replicated in different populations

(Koreans, Southern Chinese, and Thais). Furthermore, strong associations were observed between HLA-A*31:01 and cADRs other than SJS/TEN (DIHS/DRESS, OR=10.1, $p=8.64 \times 10^{-20}$; MPE, OR=9.1, $p=1.51 \times 10^{-5}$; EM, OR=7.4, $p=0.0019$).

Discussion: In conclusion, in populations where HLA-B*15:02 is rare, HLA-B*15:11 and HLA-A*31:01 could be used as biomarkers in predicting the risk of CBZ-induced cADRs.

Keywords: Cutaneous adverse drug reaction, Genome-wide association study

*¹ RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

*² Kyorin University School of Medicine

*³ Shimane University

*⁴ Yokohama City University Graduate School of Medicine

*⁵ Showa University School of Medicine

*⁶ Kyoto University

*⁷ National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

*⁸ Nara Medical University

*⁹ Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

*¹⁰ Chiba University Graduate School of Medicine

*¹¹ Fujita Health University School of Medicine

Saito H, Yokota S, Kitajima S: Immunohistochemical analysis of the vimentin filaments in Sertoli cells is a powerful tool for the prediction of spermatogenic dysfunction.

Acta Histochemica. 2023;125(5):152046. doi:10.1016/j.acthis.2023.152046

The close interaction between male germ cells and Sertoli cells, a type of somatic cell found in the seminiferous tubules of mammalian testis, is essential for the normal progression of spermatogenesis in mammals. Vimentin is an intermediate filament protein that primarily provides mechanical support, preserves cell shape, and maintains the nuclear position, and it is often used as a marker to identify Sertoli cells. Vimentin is known to be involved in many diseases and aging processes; however, how vimentin is related to spermatogenic dysfunction and the associated functional changes is still unclear. In a previous study, we reported that vitamin E deficiency affected the testes, epididymis, and spermatozoa of mice,

accelerating the progression of senescence. In this study, we focused on the Sertoli cell marker vimentin and explored the relationship between the cytoskeletal system of Sertoli cells and spermatogenic dysfunction using testis tissue sections that caused male reproductive dysfunction with vitamin E deficiency. The immunohistochemical analysis showed that the proportion of the vimentin-positive area in seminiferous tubule cross-sections was significantly increased in testis tissue sections of the vitamin E-deficient group compared with the proportion in the control group. The histological analysis of testis tissue sections from the vitamin E-deficient group showed that vimentin-positive Sertoli cells were greatly extended from the basement membrane, along with an increased abundance of vimentin. These findings suggest that vimentin may be a potential indicator for detecting spermatogenic dysfunction.

Keywords: Sertoli cell, testicular toxicity, vimentin

Miyauchi A^{*1}, Akashi T^{*1}, Yokota S, Taquahashi Y, Hirose A^{*2}, Hojo M^{*3}, Yoshida H^{*1}, Kurokawa M^{*1}, Watanabe W^{*1}: Effects of inhalation of multi-walled carbon nanotube (MWCNT) on respiratory syncytial virus (RSV) infection in mice. *J Toxicol Sci*. 2023;48(7):411-420. doi:10.2131/jts.48411.

Multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs), a kind of nanomaterial, are widely used in battery electrodes and composite materials, but the adverse effects associated with their accumulation in the living body have not been sufficiently investigated. MWCNTs are a fibrous material with molecules similar to asbestos fibers, and there are concerns about its effects on the respiratory system. In this study, we conducted a risk assessment by exposing mice using a previously developed nanomaterial inhalation exposure method. We quantified the exposure in the lungs by a lung burden test, evaluated the deterioration due to pneumonia using respiratory syncytial virus (RSV) infection, and measured inflammatory cytokines in bronchoalveolar lavage fluid (BALF). As a result, in the lung burden test, the amount of MWCNT in the lung increased according to the inhalation dose. In the RSV infection experiment, CCL3, CCL5, and TGF- β , which are indicators of inflammation and lung fibrosis, were elevated in the MWCNT-exposed group.

Histological examination revealed cells phagocytosing MWCNT fibers. These phagocytic cells were also seen during the recovery period from RSV infection. The present study found that MWCNT remained in the lungs for about a month or more, suggesting that the fibers may continue to exert immunological effects on the respiratory system. Furthermore, the inhalation exposure method enabled the exposure of nanomaterials to the entire lung lobe, allowing a more detailed evaluation of the effects on the respiratory system.

Keywords: MWCNT, pneumonia, RSV

^{*1} Kyushu University of Health and Welfare.

^{*2} Chemicals Evaluation and Research Institute

^{*3} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health.

Hojo M^{*1}, Maeno A^{*1}, Sakamoto Y^{*1}, Yamamoto Y^{*1}, Taquahashi Y, Hirose A^{*2}, Suzuki J^{*1}, Inomata A^{*1}, Nakae D^{*3}: Time-Course of Transcriptomic Change in the Lungs of F344 Rats Repeatedly Exposed to a Multiwalled Carbon Nanotube in a 2-Year Test. *Nanomaterials (Basel)*. 2023 19;13(14):2105. doi:10.3390/nano13142105.

Despite intensive toxicological studies of carbon nanotubes (CNTs) over the last two decades, only a few studies have demonstrated their pulmonary carcinogenicities in chronic animal experiments, and the underlying molecular mechanisms are still unclear. To obtain molecular insights into CNT-induced lung carcinogenicity, we performed a transcriptomic analysis using a set of lung tissues collected from rats in a 2-year study, in which lung tumors were induced by repeated intratracheal instillations of a multiwalled carbon nanotube, MWNT-7. The RNA-seq-based transcriptome identified a large number of significantly differentially expressed genes at Year 0.5, Year 1, and Year 2. Ingenuity Pathway Analysis revealed that macrophage-elicited signaling pathways such as phagocytosis, acute phase response, and Toll-like receptor signaling were activated throughout the experimental period. At Year 2, cancer-related pathways including ERBB signaling and some axonal guidance signaling pathways such as EphB4 signaling were perturbed. qRT-PCR and immunohistochemistry indicated that several key molecules such as Osteopontin/Spp1, Hmox1, Mmp12, and ERBB2 were

markedly altered and/or localized in the preneoplastic lesions, suggesting their participation in the induction of lung cancer. Our findings support a scenario of inflammation-induced carcinogenesis and contribute to a better understanding of the molecular mechanism of MWCNT carcinogenicity.

Keywords: MWNT-7, lung cancer, transcriptomics

^{*1} Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

^{*2} Chemicals Evaluation and Research Institute

^{*3} Teikyo Heisei University

Yoshioka H^{*1}, Wu S^{*2}, Moriishi T^{*2}, Tsukiboshi Y^{*1}, Yokota S, Miura N^{*3}, Yoshikawa M^{*4}, Matsui N^{*1}, Inagaki N^{*1}, Matsushita Y^{*2}, Nakao M^{*4}: *Sasa veitchii* extract alleviates non-alcoholic steatohepatitis in methionine-choline deficient diet-induced mice by regulating peroxisome proliferator-activated receptor alpha.

Traditional and kanpo. 2023;10(3):259-268. doi:10.1002/tkm2.1385

Aim: Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a pandemic liver disease. This study aimed to explore the protective effects of *Sasa veitchii* extract (SE) in a mouse model of methionine-choline-deficient (MCD) diet-induced NASH.

Methods: Eight-week-old male C57BL/6J mice were fed a normal diet or an MCD diet for 8 weeks (0–8 weeks). SE (0.1 mL) was administered orally once daily for the latter period (4 weeks; 5–8 weeks). Body weight was measured weekly. The mice were euthanized and plasma samples were collected. Livers were collected and weighed.

Results: The MCD diet decreased the liver/body weight ratio, elevated plasma alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels, and increased liver oxidative stress, fibrosis, and inflammation. These changes were alleviated by SE administration. We also found that the MCD-induced increase in triglycerides and lipid droplets in the liver was attenuated by SE. Furthermore, MCD-induced glutathione peroxidase-4 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha downregulation was sustained by SE administration.

Conclusion: Our results showed that SE protected mice against MCD-induced hepatic injury, including oxidative stress and inflammation, by modulating peroxisome proliferator-activated receptor alpha

activation.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis, *Sasa veitchii* extract, methionine–choline-deficient diet

^{*1} Department of Pharmacy, Gifu University of Medical Science

^{*2} Department Cell Biology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

^{*3} Department of Health Science, Yokohama University of Pharmacy

^{*4} Department of Pharmacy, Kinjo Gakuin University

Saito H, Furukawa Y, Sasaki T*, Kitajima S, Kanno J, Tanemura K*. Behavioral effects of adult male mice induced by low-level acetamiprid, imidacloprid, and nicotine exposure in early-life.

Front Neurosci. 2023;17:1239808. doi:10.3389/fnins.2023.1239808

Introduction: Acetamiprid (ACE) and imidacloprid (IMI), the neonicotinoid chemicals, are widely used as pesticides because of their rapid insecticidal activity. Although these neonicotinoids exert very low toxicity in mammals, the effects of early, low-level, chronic exposure on the adult central nervous system are largely unclear. This study investigated the effects of low-level, chronic neonicotinoids exposure in early life on the brain functions of adult mice, using environmentally relevant concentrations.

Methods: We exposed mice to an acceptable daily intake level of neonicotinoids in drinking water during the prenatal and postnatal periods. Additionally, we also exposed mice to nicotine (NIC) as a positive control. We then examined the effects on the central nervous system in adult male offspring.

Results: In the IMI and NIC exposure groups, we detected behavior that displayed impairment in learning and memory. Furthermore, immunohistochemical analysis revealed a decrease in SOX2 (as a neural stem cell marker) and GFAP (as an astrocyte marker) positive cells of the hippocampal dentate gyrus in the IMI and NIC exposure groups compared to the control group.

Discussion: These results suggest that exposure to neonicotinoids at low levels in early life affects neural circuit base formation and post-maturation behavior. Therefore, in the central nervous system of male mice, the effects of low-level, chronic neonicotinoids exposure

during the perinatal period were different from the expected effects of neonicotinoids exposure in mature animals.

Keywords: developmental neurotoxicity, neonicotinoid, neurobehavioral effect

^{*} Laboratory of Animal Reproduction and Development, Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University

Pu J^{*1}, Kofuji S^{*1}, Okamoto-Uchida Y^{*1}, Danzaki K^{*1}, Yu R^{*1}, Suzuki A^{*2}, Kitajima S, Nishina H^{*1}: Lethal Phenotype-Based Database Screening Identifies Ceramide as a Negative Regulator of Primitive Streak Formation.

Stem Cells. 2023;41(12):1142-1156. doi.org/10.1093/stmcls/sxad071

In early embryogenesis, the primitive streak (PrS) generates the mesendoderm and is essential for organogenesis. However, because the PrS is a minute and transient tissue, elucidating the mechanism of its formation has been challenging. We performed comprehensive screening of 2 knockout mouse databases based on the fact that failure of PrS formation is lethal. We identified 812 genes involved in various cellular functions and responses that might be linked to PrS formation, with the category of greatest abundance being "Metabolism." In this study, we focused on genes of sphingolipid metabolism and investigated their roles in PrS formation using an *in vitro* mouse ES cell differentiation system. We show here that elevated intracellular ceramide negatively regulates gene expression essential for PrS formation and instead induces neurogenesis. In addition, sphingosine-1-phosphate (a ceramide derivative) positively regulates neural maturation. Our results indicate that ceramide regulates both PrS formation and the induction of neural differentiation.

Keywords: cardiac differentiation, neural differentiation, sphingosine-1-phosphate

^{*1} Department of Developmental and Regenerative Biology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University

^{*2} Division of Molecular and Cellular Biology, Kobe University Graduate School of Medicine

Yokota S, Wakayama T^{*1}, Miyaso H^{*2}, Suga K, Fujinoki M^{*3}, Kaneko S^{*4}, Kitajima S: Reactive blue 2 labels protamine in late-haploid spermatids and spermatozoa and can be used for toxicity evaluation. *Andrologia*. 2023;2023:1-12. doi:10.1155/2023/7364862

Reactive blue 2 (RB2) dye specifically binds to the nuclei of human spermatozoa under weakly alkaline conditions, thereby providing a new method for assessing sperm quality. However, this technique has not yet been applied to other mammalian species, such as well-established rodent models, which would allow evaluation of the male reproductive toxicity of new drug candidates in nonclinical studies. We aimed to evaluate the usefulness of RB2 staining in assessing testicular and epididymal sperm toxicity in mice using a busulfan-induced infertility model. Male C57BL/6J mice were intraperitoneally administered 40 mg/kg of busulfan. After 28 days, the testes and epididymis were collected and stained with RB2 at pH 10. *In vitro* evaluations were conducted on uncoated glass slides with RB2 mixed with mouse synthetic protamines, protamines extracted from the human spermatozoa or intracellular protein components from somatic cells without protamines. Following peanut agglutinin lectin histochemistry, RB2-positive cells were observed in elongating and elongated spermatids at all stages except for stages IX–XI of the seminiferous epithelium. After busulfan administration, the proportion of RB2-positive germ cells in the seminiferous tubules was significantly decreased, and no RB2-positive spermatozoa were found in the caput epididymis of treated mice. Aggregates were observed in a mixture of RB2 dye (pH 10) and protamines but not in a mixture of intracellular protein components without protamines, and this specificity was lost at a neutral pH. Our study demonstrated that RB2 specifically stains steps 12–16 spermatids, indicating specific binding to the protamines expressed in these spermatids. The RB2 staining technique has potential as a biomarker for male reproductive toxicity, allowing for the rapid visualization of protamination in an animal model commonly used for the evaluation of male reproductive toxicity.

Keywords: reproductive toxicity, Reactive blue 2, protamine

Medical Sciences, Kumamoto University

^{*2} Department of Anatomy, Faculty of Medicine, School of Medicine, International University of Health and Welfare

^{*3} Research Lab. of Laboratory Animals, Research Center for Laboratory Animals, Comprehensive Research Facilities for Advanced Medical Science, School of Medicine, Dokkyo Medical University

^{*4} Department of Obstetrics and Gynecology, Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College

Shimizu M^{*1}, Hojo M^{*1}, Ikushima K^{*1}, Yamamoto Y^{*1}, Maeno A^{*1}, Sakamoto Y^{*1}, Ishimaru N^{*2}, Taquahashi Y, Kanno J, Hirose A^{*3}, Suzuki J^{*1}, Inomata A^{*1}, Nakae D^{*4}: Continuous infiltration of small peritoneal macrophages in the mouse peritoneum through CCR2-dependent and -independent routes during fibrosis and mesothelioma development induced by a multiwalled carbon nanotube, MWNT-7.

J Toxicol Sci. 2023;48(12):617-639. doi:10.2131/jts.48.617.

Although toxicities of multiwalled carbon nanotube (MWCNT) have been found to be related with activities of macrophages phagocytosing the fibers, the exact relationship between macrophage population and pathogenesis of fibrosis and mesotheliomas induced by MWCNTs is largely unknown. CCL2-CCR2 axis, a major monocyte/macrophage infiltration route, is thought to be involved in not only acute inflammation but also the formation of tumor microenvironment. We therefore described a time-course of alteration of macrophage population in an attempt to clarify the contribution of the *Ccr2* gene to mesotheliomagenesis. Wild-type (WT) C57BL/6 mice and *Ccr2*-knockout (KO) mice were intraperitoneally administered with MWNT-7 and were sequentially necropsied at 1, 7, 28, 90, and 245 day(s) after the injection. Peritoneal fibrosis was prominent in all MWCNT-treated mice, with a lower severity in the KO mice. No differences were observed in the incidences of neoplastic lesions of mesothelia between WT and KO mice. A flow cytometric analysis revealed that after gross disappearance of macrophages after MWCNT exposure, small peritoneal macrophages (SPMs) were exclusively refurbished by the CCR2-dependent route at day 1 (as Ly-6C+MHC class II- cells), followed by

^{*1} Department of Histology, Graduate School of

additional CCR2-independent routes (as Ly-6C-MHC class II⁺ cells); i.e., the only route in KO mice; with a delay of 1-7 days. The SPMs derived from both routes appeared to differentiate into matured cells as Ly-6C-MHC class II⁺, whose ratio increased in a time-dependent manner among the total SPM population. Additionally, most macrophages expressed M1-like features, but a small fraction of macrophages exhibited an M1/M2 mixed status in MWCNT-treated animals. Our findings demonstrate a long-persistent activation of the CCL2-CCR2 axis after MWCNT exposure and enable a better understanding of the participation and potential roles of SPMs in fibrous material-induced chronic toxicities.

Keywords: Ccr2-knockout mice, MWCNT, mesothelioma

*¹ Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

*² Tokushima University

*³ Chemicals Evaluation and Research Institute

*⁴ Teikyo Heisei University

Tominaga S^{*1}, Yoshioka H^{*2}, Yokota S, Tsukiboshi Y^{*2}, Suzui M^{*3}, Nagai M^{*1}, Hara H^{*4}, Maeda T^{*1}, Miura N^{*5}: Copper-induced diurnal hepatic toxicity is associated with Cry2 and Per1 in mice.

Environ Health Prev Med. 2023;28:78-86. doi:10.1265/ehpm.23-00205

Background: This study aimed to investigate diurnal variations in copper-induced hepatic toxicity and the molecular mechanisms underlying this chronotoxicity.

Methods: Male C57BL/6J mice were intraperitoneally injected with copper chloride (CuCl₂) at zeitgeber time 2 (ZT2) or 14 (ZT14), twice per week for 5 or 8 weeks. Seventy-two hours after the final CuCl₂ injection, the mice were euthanized, and plasma samples were collected. The livers and kidneys were collected and weighed. *In vitro* experiments were performed to assess cell viability and fluctuations in clock gene expression levels in Hepal-6 cells after CuCl₂ treatment. We examined copper homeostasis- and apoptosis-related genes under clock genes overexpression.

Results: Repeated CuCl₂ administration for 8 weeks resulted in more severe toxicity at ZT14 compared to ZT2. CuCl₂ administration at ZT14 elevated plasma aspartate aminotransferase, hepatic tumor necrosis

factor- α , and interleukin-6 for 5 weeks, whereas the toxic effects of CuCl₂ administration at ZT2 were weaker. Moreover, CuCl₂ treatment inhibited Hepal-6 cell viability in a dose-dependent manner. We observed increased expression of three clock genes (Circadian, Cry2, and Per1) after CuCl₂ treatment. Among them, overexpression of Cry2 and Per1 accelerated CuCl₂-induced inhibition of Hepal-6 cell viability. Moreover, we found that the overexpression of Cry2 and Per1 regulates cleaved caspase-3 by modulating the copper transporter genes ATP7B and CTR1.

Conclusion: These results suggest that CuCl₂-induced diurnal toxicity is associated with Cry2 and Per1 expression through the regulation of copper transporter genes in mice.

Keywords: chronotoxicity, copper, hepatotoxicity

*¹ Department of Pharmacy, Kinjo Gakuin University

*² Department of Pharmacy, Gifu University of Medical Science

*³ Department of Neurotoxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

*⁴ Laboratory of Clinical Pharmaceutics, Gifu Pharmaceutical University

*⁵ Department of Health Science, Yokohama University of Pharmacy

Takahashi Y, Wakabayashi R^{*}, Kitajima S, Uchiyama H^{*}: Epichordal vertebral column formation in *Xenopus laevis*.

Journal of Morphology 2023;285(2):e21664. doi:10.1002/jmor.21664

Although *Xenopus laevis* is the most widely used model amphibian, skeletal development of its vertebral column has not been well illustrated so far. Mode of vertebral column development in anurans has been classified into two modes: perichordal and epichordal. *Xenopus* vertebral column formation is believed to follow the epichordal mode, but this aspect has been underemphasized, and illustrative examples are currently unavailable to the scientific community. This study presents color photographs illustrating the entire process of vertebral column formation in *X. laevis*, from the initial neural arch formation to the completion of metamorphosis. These images reveal that the neural arch arises from the dorsal lamina and lateral pedicle primordia, with no strict adherence to

an anteroposterior sequence. Unlike other species, *Xenopus* centrum primordia exclusively form at the expanded ventral margins of neural arches, rather than from the cartilaginous layer surrounding the notochord. These paired centrum primordia then fuse at the ventral midline, dorsal to the notochord, and subsequently the notochord degenerates. This mode of centrum formation differs from the traditional epichordal mode, indicating that *Xenopus* might have lost the ability to form a cartilaginous layer around the notochord. Instead, the neural arch's ventral margin appears to have evolved to incorporate centrum precursor cells at its base, thereby forming a centrum-like structure compensating for the absence of a true centrum. It is widely accepted that postsacral vertebrae lack centra, only possessing neural arches, and eventually fuse with the hypochord to form the urostyle. However, we have shown that the paired ventral ends of the postsacral vertebrae also fuse at the midline to form a centrum-like structure. This process might extend to the trunk region during centrum formation. In addition to these findings, we offer evolutionary insights into the reasons why *Xenopus* retains centrum primordia at the base of neural arches.

Keywords: vertebral column, centrum, *Xenopus*

* Department of Life and Environment System Science, Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City University

Tsukiboshi Y^{*1}, Noguchi A^{*1}, Horita H^{*1}, Mikami Y^{*2}, Yokota S, Ogata K^{*2}, Yoshioka H^{*1}: Let-7c-5p associate with inhibition of phenobarbital-induced cell proliferation in human palate cells.

Biochem Biophys Res Commun. 2024;696:149516. doi:10.1016/j.bbrc.2024.149516

Cleft palate (CP) is one of the most common congenital diseases, and is accompanied by a complicated etiology. Medical exposure in women is among one of the reasons leading to CP. Recently, it has been reported that microRNA (miRNA) plays a crucial role in palate formation and the disruption of miRNA that influence the development of CP. Although association with pharmaceuticals and miRNAs were suggested, it has remained largely unknown. The aim of the current investigation is to

elucidate upon the miRNA associated with the inhibition of phenobarbital (PB)-induced cell proliferation in human embryonic palatal mesenchymal (HEPM) cells. We showed that PB inhibited HEPM cell viability in a dose-dependent manner. We demonstrated that PB treatment suppressed cyclin-D1 expression in HEPM cells. Furthermore, PB upregulated let-7c-5p expression and downregulated the expression of two downstream genes (BACH1 and PAX3). Finally, we demonstrated that the let-7c-5p inhibitor alleviated PB-induced inhibition of cell proliferation and altered BACH1 and PAX3 expression levels. These results suggest that PB suppresses cell viability by modulating let-7c-5p expression.

Keywords: cleft palate, phenobarbital, miRNA

^{*1} Department of Pharmacy, Gifu University of Medical Science

^{*2} Faculty of Dental Science, Kyushu University

Tsukiboshi Y^{*1}, Horita H^{*1}, Mikami Y^{*1}, Yokota S, Ogata K^{*2}, Yoshioka H^{*1}: Involvement of *microRNA-4680-3p* against phenytoin-induced cell proliferation inhibition in human palate cells.

J Toxicol Sci. 2024;49(1):1-8. doi:10.2131/jts.49.1

Cleft palate (CP) is one of the most common birth defects and is caused by a combination of genetic and/or environmental factors. Environmental factors such as pharmaceutical exposure in pregnant women are known to induce CP. Recently, microRNA (miRNA) was found to be affected by environmental factors. The aim of the present study was to investigate the involvement of miRNA against phenytoin (PHE)-induced inhibition of proliferation in human embryonic palatal mesenchymal (HEPM) cells. We demonstrated that PHE inhibited HEPM cell proliferation in a dose-dependent manner. We found that treatment with PHE downregulated cyclin-D1 and cyclin-E expressions in HEPM cells. Furthermore, PHE increased *miR-4680-3p* expression and decreased two downstream genes (*ERBB2* and *JADE1*). Importantly, an *miR-4680-3p*-specific inhibitor restored HEPM cell proliferation and altered expression of *ERBB2* and *JADE1* in cells treated with PHE. These results suggest that PHE suppresses cell proliferation via modulation of *miR-4680-3p* expression.

Keywords: cleft palate, environmental factors,

phenytoin

^{*1} Department of Pharmacy, Gifu University of Medical Science

^{*2} Faculty of Dental Science, Kyushu University

Hashimoto K^{*1,2}, Arakawa H^{*3}, Imamura R^{*3}, Nishimura T, Kitajima S, Sato T^{*2}, Makiyama K^{*1}, Ogawa T^{*2}, Yokota S: A novel alternative method for long-term evaluation of male reproductive toxicity and its recovery using a pre-pubertal mouse testis organ culture system.

J Appl Toxicol. 2024;44:784-793. doi:10.1002/jat.4584

Successful treatment of pediatric cancers often results in long-term health complications, including potential effects on fertility. Therefore, assessing the male reproductive toxicity of anti-cancer drug treatments and the potential for recovery is of paramount importance. However, *in vivo* evaluations are time-intensive and require large numbers of animals. To overcome these constraints, we utilized an innovative organ culture system that supports long-term spermatogenesis by placing the testis tissue between a base agarose gel and a polydimethylsiloxane ceiling, effectively mirroring the *in vivo* testicular environment. The present study aimed to determine the efficacy of this organ culture system for accurately assessing testicular toxicity induced by cisplatin, using acrosin-green fluorescent protein (GFP) transgenic neonatal mouse testes. The testis fragments were treated with different concentrations of cisplatin-containing medium for 24 h and incubated in fresh medium for up to 70 days. The changes in tissue volume and GFP fluorescence over time were evaluated to monitor the progression of spermatogenesis, in addition to the corresponding histopathology. Cisplatin treatment caused tissue volume shrinkage and reduced GFP fluorescence in a concentration-dependent manner. Recovery from testicular toxicity was also dependent on the concentration of cisplatin received. The results demonstrated that this novel *in vitro* system can be a faithful replacement for animal experiments to assess the testicular toxicity of anti-cancer drugs and their reversibility, providing a useful method for drug development.

Keywords: alternative method, testis organ culture,

recovery from spermatogenic impairments

^{*1} Department of Urology, Graduate School of Medicine, Yokohama City University

^{*2} Department of Regenerative Medicine, Graduate School of Medicine, Yokohama City University

^{*3} Faculty of Pharmacy, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

Hase T*, Ghosh S*, Aisaki KI, Kitajima S, Kanno J, Kitano H*, Yachie A*: DTox: A deep neural network-based in visio lens for large scale toxicogenomics data.

J Toxicol Sci. 2024;49(3):105-115. doi:10.2131/jts.49.105

With the advancement of large-scale omics technologies, particularly transcriptomics data sets on drug and treatment response repositories available in public domain, toxicogenomics has emerged as a key field in safety pharmacology and chemical risk assessment. Traditional statistics-based bioinformatics analysis poses challenges in its application across multidimensional toxicogenomic data, including administration time, dosage, and gene expression levels. Motivated by the visual inspection workflow of field experts to augment their efficiency of screening significant genes to derive meaningful insights, together with the ability of deep neural architectures to learn the image signals, we developed DTox, a deep neural network-based in visio approach. Using the Percellome toxicogenomics database, instead of utilizing the numerical gene expression values of the transcripts (gene probes of the microarray) for dose-time combinations, DTox learned the image representation of 3D surface plots of distinct time and dosage data points to train the classifier on the experts' labels of gene probe significance. DTox outperformed statistical threshold-based bioinformatics and machine learning approaches based on numerical expression values. This result shows the ability of image-driven neural networks to overcome the limitations of classical numeric value-based approaches. Further, by augmenting the model with explainability modules, our study showed the potential to reveal the visual analysis process of human experts in toxicogenomics through the model weights. While the current work demonstrates the application of the

DTox model in toxicogenomic studies, it can be further generalized as an in visio approach for multi-dimensional numeric data with applications in various fields in medical data sciences.

Keywords: artificial intelligence, toxicogenomics data analysis, Percellome

* The Systems Biology Institute

Ono R, Kuwagata M, Naruse M^{*1}, Watanabe A^{*2}, Takano M^{*2}, Hasegawa T^{*2}, Takashima H^{*2}, Yoshioka Y^{*3}, Ochiya T^{*3}, Hirabayashi Y, Kitajima S: Extracellular vesicle small RNAs secreted from mouse amniotic fluid induced by repeated oral administration of VPA to pregnant mice. *Fundam Toxicol Sci.* 2024;11(1):37-56.

Extracellular vesicles (EVs) are particles released not only from blood cells but also from various organs. EVs, which are lipid bilayer vesicles, contain proteins, DNAs, and RNAs. The RNA and proteins within EVs display cell-specific characteristics. EVs derived from tumor cells are identified as biomarkers with diagnostic accuracy exceeding 90% for early cancer detection. Furthermore, EV RNA in serum has served as a biomarker for toxicity. EVs have been found in various body fluids, including saliva, tears, urine, and amniotic fluid. In this study, we aimed to investigate the potential use of EV RNA in amniotic fluid as an indicator of developmental toxicity. Pregnant mice were exposed to valproic acid (VPA), a developmental toxicant, at concentrations of 0, 300, or 600 mg/kg/day on gestational days (GDs) 9–11. The study involved measuring VPA concentration in maternal plasma and fetuses on GD11, fetal weight on GD15 and 18, and assessing external morphological abnormalities on GDs11, 15 and 18. Additionally, EVs were collected from fetal amniotic fluid, and a comprehensive gene expression analysis of EV RNA was conducted on GD15. As a result, the concentration of VPA in the fetuses was not associated with the implantation location. Additionally, the VPA-treated group exhibited intrauterine growth retardation and teratogenic effects, including neural tube defects and digit malformations. EV RNA analysis identified differentially expressed EV small RNAs, both suppressed and induced, in the VPA-treated group compared with the control (vehicle, 0.5% Methylcellulose) group. These findings

suggest that EV RNA in amniotic fluid serve as an indicator of developmental toxicity.

Keywords: extracellular vesicle (EV), exosome, teratogenicity

^{*1} National Cancer Center Research Institute

^{*2} BoZo Research Center Inc.

^{*3} Tokyo Medical University

Tsukiboshi Y^{*1}, Mikami Y^{*1}, Horita H^{*1}, Ogata A^{*1}, Noguchi A^{*2}, Yokota S, Ogata K^{*3}, Yoshioka H^{*1}: Protective effect of *Sasa veitchii* extract against *all-trans*-retinoic acid-induced inhibition of proliferation of cultured human palate cells. *Nagoya J Med Sci.* 2024;86:223–236. doi:10.18999/nagjms.86.2.223

Cleft palate is the most common facial birth defect worldwide. It is caused by environmental factors or genetic mutations. Environmental factors such as pharmaceutical exposure in women are known to induce cleft palate. The aim of the present study was to investigate the protective effect of *Sasa veitchii* extract against medicine-induced inhibition of proliferation of human embryonic palatal mesenchymal cells. We demonstrated that *all-trans*-retinoic acid inhibited human embryonic palatal mesenchymal cell proliferation in a dose-dependent manner, whereas dexamethasone treatment had no effect on cell proliferation. Cotreatment with *Sasa veitchii* extract repressed *all-trans*-retinoic acid-induced toxicity in human embryonic palatal mesenchymal cells. We found that cotreatment with *Sasa veitchii* extract protected *all-trans*-retinoic acid-induced cyclin D1 downregulation in human embryonic palatal mesenchymal cells. Furthermore, *Sasa veitchii* extract suppressed *all-trans*-retinoic acid-induced *miR-4680-3p* expression. Additionally, the expression levels of the genes that function downstream of the target genes (*ERBB2* and *JADE1*) of *miR-4680-3p* in signaling pathways were enhanced by cotreatment with *Sasa veitchii* extract and *all-trans*-retinoic acid compared to *all-trans*-retinoic acid treatment. These results suggest that *Sasa veitchii* extract suppresses *all-trans*-retinoic acid-induced inhibition of cell proliferation via modulation of *miR-4680-3p* expression.

Keywords: cleft palate, *all-trans*-retinoic acid, *miR-4680-3p*

^{*1} Department of Pharmacy, Gifu University of Medical Science

^{*2} Department Cell Biology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

^{*3} Faculty of Dental Science, Kyushu University

Mizoi K^{*1*2}, Okada R^{*3}, Mashimo A^{*1*4}, Masuda N^{*5}, Itoh M^{*3}, Ishida S^{*6}, Yamazaki D, Ogihara T^{*1}.

Novel Screening System for Biliary Excretion of Drugs Using Human Cholangiocyte Organoid Monolayers with Directional Drug Transport.

Biol Pharm Bull. 2024;47(2):427-433. doi: 10.1248/bpb.b23-00655

It has recently been reported that cholangiocyte organoids can be established from primary human hepatocytes. The purpose of this study was to culture the organoids in monolayers on inserts to investigate the biliary excretory capacity of drugs. Cholangiocyte organoids prepared from hepatocytes had significantly higher mRNA expression of CK19, a bile duct epithelial marker, compared to hepatocytes. The organoids also expressed mRNA for efflux transporters involved in biliary excretion of drugs, P-glycoprotein (P-gp), multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2), and breast cancer resistance protein (BCRP). The subcellular localization of each protein was observed. These results suggest that the membrane-cultured cholangiocyte organoids are oriented with the upper side being the apical membrane side (A side, bile duct lumen side) and the lower side being the basolateral membrane side (B side, hepatocyte side), and that each efflux transporter is localized to the apical membrane side. Transport studies showed that the permeation rate from the B side to the A side was faster than from the A side to the B side for the substrates of each efflux transporter, but this directionality disappeared in the presence of inhibitor of each transporter. In conclusion, the cholangiocyte organoid monolayer system has the potential to quantitatively evaluate the biliary excretion of drugs. The results of the present study represent an unprecedented system using human cholangiocyte organoids, which may be useful as a screening model to directly quantify the contribution of biliary excretion to the clearance of drugs.

Keywords: P-glycoprotein, biliary excretion,

cholangiocyte organoid

^{*1} Takasaki University of Health and Welfare

^{*2} International University of Health and Welfare

^{*3} JSR Corporation

^{*4} Kendai Translational Research Center (KTRC)

^{*5} MEDICAL & BIOLOGICAL LABORATORIES CO., LTD.

^{*6} Sojo University

Aoi T^{*1}, Asaka I^{*2}, Akutsu H^{*3}, Ito Y^{*4}, Kataoka K^{*5}, Kanda Y, Kojima H, Sekino Y^{*6}, Suemori H^{*7}, Nakagawa M^{*2}, Nakamura K^{*8}, Nakamura Y^{*9}, Fujii M^{*10}, Furue M^{*11,12}, Yamazaki D, Japanese Working Group for Consideration of Good Cell Culture Practice. Secondary Publication. Proposal for Points of Consideration for Pluripotent Stem Cell Culture.

In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2024 Mar 12. doi: 10.1007/s11626-024-00863-w

Human pluripotent stem cells, such as human embryonic stem cells and human induced pluripotent stem cells, are used in basic research and various applied fields, including drug discovery and regenerative medicine. Stem cell technologies have developed rapidly in recent years, and the supply of culture materials has improved. This has facilitated the culture of human pluripotent stem cells and has enabled an increasing number of researchers and bioengineers to access this technology. At the same time, it is a challenge to share the basic concepts and techniques of this technology among researchers and technicians to ensure the reproducibility of research results. Human pluripotent stem cells differ from conventional somatic cells in many aspects, and many points need to be considered in their handling, even for those experienced in cell culture. Therefore, we have prepared this proposal, "Points of Consideration for Pluripotent Stem Cell Culture," to promote the effective use of human pluripotent stem cells. This proposal includes seven items to be considered and practices to be confirmed before using human pluripotent stem cells. These are laws/guidelines and consent/material transfer agreements, diversity of pluripotent stem cells, culture materials, thawing procedure, media exchange and cell passaging, freezing procedure, and culture management. We aim for the concept of these points of consideration to be

shared by researchers and technicians involved in the cell culture of pluripotent stem cells. In this way, we hope the reliability of research using pluripotent stem cells can be improved, and cell culture technology will advance.

Keywords: diversity, Good Cell Culture Practice, pluripotent stem cell

*¹ Graduate School of Medicine, Kobe University

*² Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University

*³ National Center for Child Health and Development

*⁴ Faculty of Life and Environmental Sciences (Bioindustrial Sciences), University of Tsukuba

*⁵ Faculty of Science, Okayama University of Science

*⁶ Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

*⁷ Center for Human ES Cell Research, Kyoto University

*⁸ Department of Pharmacology, National Research Institute for Child Health and Development

*⁹ Cell Engineering Division, RIKEN BioResource Research Center

*¹⁰ Graduate School of Biomedical and Health Science, Hiroshima University

*¹¹ National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

*¹² Cel-MiM, Ltd.

Mitsuboshi S^{*1}, Hamano H^{*2}, Niimura T^{*3}, Ozaki AF^{*4}, Patel PM^{*4}, Lin TJ^{*5}, Tanaka Y^{*2}, Kimura I^{*2}, Iwata N^{*2}, Shiromizu S^{*2}, Chuma M^{*6}, Koyama T^{*7}, Yamanishi Y^{*8}, Kanda Y, Ishizawa K^{*3,9}, Zamami Y^{*2}. Association between immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis and concomitant use of thiazide diuretics.

Int J Cancer. 2023 Oct 15;153(8):1472-1476. doi: 10.1002/ijc.34616

Although an association has been reported between diuretics and myocarditis, it is unclear whether the risk of immune checkpoint inhibitor (ICI)-induced myocarditis is affected by concomitant diuretics. Thus, the aim of this work was to evaluate the impact of concomitant diuretics on ICI-induced myocarditis. This cross-sectional study used disproportionality analysis and a pharmacovigilance database to assess the risk of myocarditis with various diuretics in patients receiving

ICIs via the analysis of data entered into the VigiBase database through December 2022. Multiple logistic regression analysis was performed to identify risk factors for myocarditis in patients who received ICIs. A total of 90 611 patients who received ICIs, including 975 cases of myocarditis, were included as the eligible dataset. A disproportionality in myocarditis was observed for loop diuretic use (reporting odds ratio 1.47, 95% confidence interval [CI] 1.02-2.04, $P = .03$) and thiazide use (reporting odds ratio 1.76, 95% CI 1.20-2.50, $P < .01$) in patients who received ICIs. The results of the multiple logistic regression analysis showed that the use of thiazides (odds ratio 1.67, 95% CI 1.15-2.34, $P < .01$) was associated with an increased risk of myocarditis in patients who received ICIs. Our findings may help to predict the risk of myocarditis in patients receiving ICIs.

Keywords: disproportionality analysis, immune checkpoint inhibitor, myocarditis

*¹ Kaetsu Hospital

*² Okayama University Hospital

*³ Tokushima University Hospital

*⁴ University of California, Irvine

*⁵ Chang Gung Memorial Hospital

*⁶ Asahikawa Medical University

*⁷ Okayama University

*⁸ Graduate School of Informatics Nagoya University

*⁹ Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences

Ogawa A^{*1}, Ohira S^{*1,2}, Kato Y^{*3}, Ikuta T^{*4}, Yanagida S, Mi X^{*3}, Ishii Y^{*3}, Kanda Y, Nishida M^{*3,5}, Inoue A^{*4}, Wei FY^{*1}. Activation of the urotensin-II receptor by remdesivir induces cardiomyocyte dysfunction.

Commun Biol. 2023 May 12;6(1):511. doi: 10.1038/s42003-023-04888-x

Remdesivir is an antiviral drug used for COVID-19 treatment worldwide. Cardiovascular side effects have been associated with remdesivir; however, the underlying molecular mechanism remains unknown. Here, we performed a large-scale G-protein-coupled receptor screening in combination with structural modeling and found that remdesivir is a selective, partial agonist for urotensin-II receptor (UTS2R) through the G α i/o-dependent AKT/ERK axis.

Functionally, remdesivir treatment induced prolonged field potential and APD90 in human induced pluripotent stem cell (iPS)-derived cardiomyocytes and impaired contractility in both neonatal and adult cardiomyocytes, all of which mirror the clinical pathology. Importantly, remdesivir-mediated cardiac malfunctions were effectively attenuated by antagonizing UTS2R signaling. Finally, we characterized the effect of 110 single-nucleotide variants in UTS2R gene reported in genome database and found four missense variants that show gain-of-function effects in the receptor sensitivity to remdesivir. Collectively, our study illuminates a previously unknown mechanism underlying remdesivir-related cardiovascular events and that genetic variations of UTS2R gene can be a potential risk factor for cardiovascular events during remdesivir treatment, which collectively paves the way for a therapeutic opportunity to prevent such events in the future.

Keywords: remdesivir, urotensin-II receptor, iPS-derived cardiomyocytes

^{*1} Institute of Development, Aging and Cancer (IDAC), Tohoku University

^{*2} Graduate School of Medicine, Tohoku University

^{*3} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

^{*4} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University

^{*5} National Institute for Physiological Sciences and Exploratory Research Center on Life and Living Systems, National Institutes of Natural Sciences

Nishimura A^{*1}, Zhou L^{*1}, Kato Y^{*2}, Mi X^{*2}, Ito T^{*1}, Ibuki Y^{*3}, Kanda Y, Nishida M^{*1}. Supersulfide prevents cigarette smoke extract-induced mitochondria hyperfission and cardiomyocyte early senescence by inhibiting Drp1-filamin complex formation.

J Pharmacol Sci. 2024 Feb;154(2):127-135. doi: 10.1016/j.jphs.2023.12.008

Smoking is one of the most serious risk factors for cardiovascular diseases. Although cigarette mainstream and sidestream smoke are significant contributors to increased cardiovascular mortality and morbidity, the underlying mechanism is still unclear.

Here, we report that exposure of rat neonatal cardiomyocytes to cigarette smoke extract (CSE) induces mitochondrial hyperfission-mediated myocardial senescence. CSE leads to mitochondrial fission and reactive oxygen species (ROS) production through the complex formation between mitochondrial fission factor Drp1 and actin-binding protein, filamin A. Pharmacological perturbation of interaction between Drp1 and filamin A by cilnidipine and gene knockdown of Drp1 or filamin A inhibited CSE-induced mitochondrial hyperfission and ROS production as well as myocardial senescence. We previously reported that Drp1 activity is controlled by supersulfide-induced Cys644 polysulfidation. The redox-sensitive Cys644 was critical for CSE-mediated interaction with filamin A. The administration of supersulfide donor, Na₂S₃ also improved mitochondrial hyperfission-mediated myocardial senescence induced by CSE. Our results suggest the important role of Drp1-filamin A complex formation on cigarette smoke-mediated cardiac risk and the contribution of supersulfide to mitochondrial fission-associated myocardial senescence.

Keywords: cardiomyocytes, myocardial senescence, supersulfides

^{*1} National Institute for Physiological Sciences, National Institutes of Natural Sciences

^{*2} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

^{*3} Graduate Division of Nutritional and Environmental Sciences, University of Shizuoka

Niimura T^{*1,2}, Miyata K^{*1}, Hamano H^{*2,3}, Nounin Y^{*1}, Unten H^{*1,2}, Yoshino M^{*4}, Mitsuboshi S^{*5}, Aizawa F^{*1,2}, Yagi K^{*1,2}, Koyama T^{*6}, Goda M^{*1,2}, Kanda Y, Izawa-Ishizawa Y^{*1,7}, Zamami Y^{*1,3}, Ishizawa K^{*1,2}. Cardiovascular Toxicities Associated with Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors: A Disproportionality Analysis of the WHO Pharmacovigilance Database (VigiBase).

Drug Saf. 2023 Jun;46(6):545-552. doi: 10.1007/s40264-023-01300-9

Introduction: Recently, cases of cardiovascular toxicities, such as pericarditis, caused by anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors have been reported; however, whether these adverse events are common among all ALK inhibitors remains unclear.

Aims: This study aimed to clarify the cardiovascular toxicity profile of ALK inhibitors using an adverse event spontaneous report database.

Methods: We analyzed data from VigiBase, the WHO global database of individual safety reports, from its inception in 1968 to December 2021. We calculated the reporting odds ratio to evaluate the association between ALK inhibitors (crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, and lorlatinib) and 21 cardiovascular adverse events. Time to onset of pericarditis from ALK inhibitor administration was analyzed.

Results: Of the 27,994,584 reports, 19,911 involved treatment with ALK inhibitors. Among the 21 cardiovascular toxicities, only pericarditis signals were detected with all five ALK inhibitors (crizotinib [reporting odds ratios (ROR), 4.7; 95% CI 3.63-6.15], ceritinib [ROR, 12.9; 95% CI 9.37-17.79], alectinib [ROR, 4.8; 95% CI 3.15-7.42], brigatinib [ROR, 3.5; 95% CI 1.33-9.46], and lorlatinib [ROR, 6.4; 95% CI 3.60-11.22]). For torsade de pointes/QT prolongation, signals were detected with crizotinib (ROR, 5.0; 95% CI 3.72-6.77) and ceritinib (ROR, 4.2; 95% CI 2.17-8.05), whereas for hypertension, they were identified only with brigatinib (ROR, 3.9; 95% CI 2.88-5.20), and for heart failure, they were detected with alectinib (ROR, 2.2; 95% CI 1.60-2.90), crizotinib (ROR, 2.1; 95% CI 1.72-2.48), and lorlatinib (ROR, 2.0; 95% CI 1.27-3.23). Regarding time-to-onset analysis from drug administration to adverse event reporting, for pericarditis, it ranged from 52.5 days for alectinib to 166.5 days for crizotinib.

Conclusions: Systematic evaluation of ALK inhibitor-associated adverse events revealed differences in the cardiotoxicity profiles among ALK inhibitors. Understanding the differences in the cardiovascular toxicity profile of each ALK inhibitor will contribute to safe drug therapy when switching between ALK inhibitors.

Keywords: cardiovascular toxicities, ALK inhibitor, WHO Pharmacovigilance Database

Pharmaceutical Sciences, Okayama University

*⁷ Taoka Hospital

Tang X^{*1,2,3}, Nishimura A^{*1,2,3}, Ariyoshi K^{*4}, Nishiyama K^{*4}, Kato Y^{*4}, Vasileva EA^{*5}, Mishchenko NP^{*5}, Fedoreyev SA^{*5}, Stonik VA^{*5}, Kim HK^{*6}, Han J^{*6}, Kanda Y, Umezawa K^{*7}, Urano Y^{*8,9}, Akaike T^{*10}, Nishida M^{*1,2,3,4}. Echinochrome Prevents Sulfide Catabolism-Associated Chronic Heart Failure after Myocardial Infarction in Mice.

Mar Drugs. 2023, 21(1), 52. doi: 10.3390/md21010052

Abnormal sulfide catabolism, especially the accumulation of hydrogen sulfide (H₂S) during hypoxic or inflammatory stresses, is a major cause of redox imbalance-associated cardiac dysfunction. Polyhydroxynaphtoquinone echinochrome A (Ech-A), a natural pigment of marine origin found in the shells and needles of many species of sea urchins, is a potent antioxidant and inhibits acute myocardial ferroptosis after ischemia/reperfusion, but the chronic effect of Ech-A on heart failure is unknown. Reactive sulfur species (RSS), which include catenated sulfur atoms, have been revealed as true biomolecules with high redox reactivity required for intracellular energy metabolism and signal transduction. Here, we report that continuous intraperitoneal administration of Ech-A (2.0 mg/kg/day) prevents RSS catabolism-associated chronic heart failure after myocardial infarction (MI) in mice. Ech-A prevented left ventricular (LV) systolic dysfunction and structural remodeling after MI. Fluorescence imaging revealed that intracellular RSS level was reduced after MI, while H₂S/HS⁻ level was increased in LV myocardium, which was attenuated by Ech-A. This result indicates that Ech-A suppresses RSS catabolism to H₂S/HS⁻ in LV myocardium after MI. In addition, Ech-A reduced oxidative stress formation by MI. Ech-A suppressed RSS catabolism caused by hypoxia in neonatal rat cardiomyocytes and human iPS cell-derived cardiomyocytes. Ech-A also suppressed RSS catabolism caused by lipopolysaccharide stimulation in macrophages. Thus, Ech-A has the potential to improve chronic heart failure after MI, in part by preventing sulfide catabolism.

Keywords: cardiac remodeling, echinochrome, hydrogen sulfide

*¹ Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences

*² Tokushima University Hospital

*³ Okayama University Hospital

*⁴ Niigata Prefectural Cancer Center Hospital

*⁵ Kaetsu Hospital

*⁶ Graduate School of Medicine, Dentistry, and

*¹ Division of Cardiocirculatory Signaling, National Institute for Physiological Sciences (NIPS)

*² Exploratory Research Center on Life and Living Systems (ExCELLS), National Institutes of Natural Sciences

*³ Department of Physiological Sciences, SOKENDAI

*⁴ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

*⁵ G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Science

*⁶ Cardiovascular and Metabolic Disease Center (CMDIC), Inje University

*⁷ Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

*⁸ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

*⁹ Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

*¹⁰ Tohoku University Graduate School of Medicine

Takahashi K, Ishibashi Y*, Chujo K, Suzuki I*, Sato K. Neuroprotective Potential of L-Glutamate Transporters in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Cells against Excitotoxicity. doi: 10.3390/ijms241612605

Int J Mol Sci. 2023 Aug 9;24(16):12605.

Human induced pluripotent stem cell (hiPSC)-derived neural cells have started to be used in safety/toxicity tests at the preclinical stage of drug development. As previously reported, hiPSC-derived neurons exhibit greater tolerance to excitotoxicity than those of primary cultures of rodent neurons; however, the underlying mechanisms remain unknown. We here investigated the functions of L-glutamate (L-Glu) transporters, the most important machinery to maintain low extracellular L-Glu concentrations, in hiPSC-derived neural cells. We also clarified the contribution of respective L-Glu transporter subtypes. At 63 days *in vitro* (DIV), we detected neuronal circuit functions in hiPSC-derived neural cells by a microelectrode array system (MEA). At 63 DIV, exposure to 100 μ M L-Glu for 24 h did not affect the viability of neural cells. 100 μ M L-Glu in the medium decreased to almost 0 μ M in 60 min. Pharmacological inhibition of excitatory amino acid transporter 1 (EAAT1) and EAAT2 suppressed almost 100% of L-Glu decrease. In the presence of this inhibitor, 100

μ M L-Glu dramatically decreased cell viability. These results suggest that in hiPSC-derived neural cells, EAAT1 and EAAT2 are the predominant L-Glu transporters, and their uptake potentials are the reasons for the tolerance of hiPSC-derived neurons to excitotoxicity.

Keywords: excitotoxicity, human induced pluripotent stem cell, L-glutamate transporter

* Tohoku Institute of Technology,

Mizoi K^{*1,2}, Okada R^{*3}, Mashimo A^{*1,4}, Masuda N^{*5}, Itoh M^{*3}, Ishida S^{*6}, Yamazaki D, Ogihara T^{*1,7}. Novel Screening System for Biliary Excretion of Drugs Using Human Cholangiocyte Organoid Monolayers with Directional Drug Transport. *Biol Pharm Bull.* 2024;47:427-433 doi: 10.1248/bpb.b23-00655

It has recently been reported that cholangiocyte organoids can be established from primary human hepatocytes. The purpose of this study was to culture the organoids in monolayers on inserts to investigate the biliary excretory capacity of drugs. Cholangiocyte organoids prepared from hepatocytes had significantly higher mRNA expression of CK19, a bile duct epithelial marker, compared to hepatocytes. The organoids also expressed mRNA for efflux transporters involved in biliary excretion of drugs, P-glycoprotein (P-gp), multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2), and breast cancer resistance protein (BCRP). The subcellular localization of each protein was observed. These results suggest that the membrane-cultured cholangiocyte organoids are oriented with the upper side being the apical membrane side (A side, bile duct lumen side) and the lower side being the basolateral membrane side (B side, hepatocyte side), and that each efflux transporter is localized to the apical membrane side. Transport studies showed that the permeation rate from the B side to the A side was faster than from the A side to the B side for the substrates of each efflux transporter, but this directionality disappeared in the presence of inhibitor of each transporter. In conclusion, the cholangiocyte organoid monolayer system has the potential to quantitatively evaluate the biliary excretion of drugs. The results of the present study represent an unprecedented system using human cholangiocyte

organoids, which may be useful as a screening model to directly quantify the contribution of biliary excretion to the clearance of drugs.

Keywords: biliary excretion, cholangiocyte organoid, directional drug transport

^{*1} Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare.

^{*2} School of Pharmacy, International University of Health and Welfare.

^{*3} JSR-Keio University Medical and Chemical Innovation Center (JKiC), JSR Corporation.

^{*4} Kendai Translational Research Center (KTRC).

^{*5} MEDICAL & BIOLOGICAL LABORATORIES CO., LTD. (MBL).

^{*6} Division of Applied Life Science, Graduate School of Engineering, Sojo University.

^{*7} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Takasaki University of Health and Welfare.

Emiko Urano^{*1}, Yumi Itoh^{*2,3}, Tatsuya Suzuki^{*2,3}, Takanori Sasaki^{*4}, Jun-ichi Kishikawa^{*2}, Kanako Akamatsu^{*2}, Yusuke Higuchi^{*5}, Yusuke Sakai^{*6}, Tomotaka Okamura^{*1}, Shuya Mitoma^{*7}, Fuminori Sugihara^{*2}, Akira Takada^{*2}, Mari Kimura^{*2}, Shuto Nakao^{*2}, Mika Hirose^{*2}, Tadahiro Sasaki^{*2}, Ritsuko Koketsu^{*2}, Shunya Tsuji^{*2}, Shota Yanagida, Tatsuo Shinoda^{*2}, Eiji Hara^{*2}, Satoaki Matoba^{*5}, Yoshiharu Matsuura^{*2}, Yasunari Kanda, Hisashi Arase^{*2}, Masato Okada^{*2}, Junichi Takagi^{*2}, Takayuki Kato^{*2}, Atsushi Hoshino^{*5}, Yasuhiro Yasutomi^{*1,8}, Akatsuki Saito^{*7}, Toru Okamoto^{*2,3}. An inhaled ACE2 decoy confers protection against SARS-CoV-2 infection in preclinical models.

Science Translational Medicine. 2023;15: eadi2623. doi: 10.1126/scitranslmed.adi2623

The Omicron variant continuously evolves under the humoral immune pressure exerted by vaccination and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, and the resulting Omicron subvariants display further immune evasion and antibody escape. An engineered angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) decoy composed of high-affinity ACE2 and an IgG1 Fc domain could offer an alternative modality to neutralize SARS-CoV-2. We previously reported its broad spectrum and therapeutic potential in rodent models. Here, we

demonstrate that the engineered ACE2 decoy retains neutralization activity against Omicron subvariants, including the currently emerging XBB and BQ.1 strains, which completely evade antibodies currently in clinical use. SARS-CoV-2, under the suboptimal concentration of neutralizing drugs, generated SARS-CoV-2 mutants escaping wild-type ACE2 decoy and monoclonal antibodies, whereas no escape mutant emerged against the engineered ACE2 decoy. Furthermore, inhalation of aerosolized decoys improved the outcomes of rodents infected with SARS-CoV-2 at a 20-fold lower dose than that of intravenous administration. Last, the engineered ACE2 decoy exhibited therapeutic efficacy for cynomolgus macaques infected with SARS-CoV-2. These results indicate that this engineered ACE2 decoy represents a promising therapeutic strategy to overcome immune-evading SARS-CoV-2 variants and that liquid aerosol inhalation could be considered as a noninvasive approach to enhance the efficacy of COVID-19 treatments.

^{*1} National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

^{*2} Osaka University

^{*3} Juntendo University School of Medicine

^{*4} Okayama University

^{*5} Kyoto Prefectural University of Medicine

^{*6} National Institute of Infectious Diseases

^{*7} University of Miyazaki

^{*8} Mie University

Kobayashi H^{*1}, Tohyama S^{*2}, Ichimura H^{*1}, Ohashi N^{*1}, Chino S^{*1}, Soma Y^{*2}, Tani H^{*2}, Tanaka Y^{*1}, Yang X^{*1}, Shiba N^{*1}, Kadota S^{*1}, Haga K^{*2}, Moriwaki T^{*2}, Morita-Umei Y^{*2,3}, Umei TC^{*2}, Sekine O^{*2}, Kishino Y^{*2}, Kanazawa H^{*2}, Kawagishi H, Yamada M^{*1}, Narita K^{*1,4}, Naito T^{*1,4}, Seto T^{*1}, Kuwahara K^{*1}, Shiba Y^{*1}, Fukuda K^{*2}. Regeneration of non-human primate hearts with human induced pluripotent stem cell-derived cardiac spheroids.

Circulation. 2024 Apr 26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064876

Background: Clinical application of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) for cardiac repair commenced with the epicardial delivery of engineered cardiac tissue;

however, the feasibility of the direct delivery of hiPSC-CMs into the cardiac muscle layer, which has reportedly induced electrical integration, is unclear because of concerns regarding poor engraftment of cardiomyocytes (CMs) and post-transplant arrhythmias. Thus, in this study, we prepared purified hiPSC-derived cardiac spheroids (hiPSC-CSs) and confirmed whether their direct injection could regenerate infarcted non-human primate hearts.

Methods: We performed two separate experiments to explore the appropriate number of hiPSC-CMs. In the first experiment, 10 cynomolgus monkeys were subjected to myocardial infarction 2 weeks before transplantation and were designated as recipients of hiPSC-CSs containing 2×10^7 CMs or the vehicle. The animals were euthanized 12 weeks after transplantation for histological analysis, and cardiac function and arrhythmia were monitored during the observational period. In the second study, we repeated the equivalent transplantation study using more CMs (6×10^7 CMs).

Results: Recipients of hiPSC-CSs containing 2×10^7 CMs showed limited CM grafts and transient increases in fractional shortening (FS) compared with those of the vehicle (FS at 4 weeks after transplantation: $26.2 \pm 2.1\%$; $19.3 \pm 1.8\%$, $p < 0.05$), with a low incidence of post-transplant arrhythmia. Transplantation of increased dose of CMs resulted in significantly greater engraftment and long-term contractile benefits (FS at 12 weeks after transplantation: $22.5 \pm 1.0\%$; $16.6 \pm 1.1\%$, $p < 0.01$, left ventricular ejection fraction at 12 weeks after transplantation: $49.0 \pm 1.4\%$; $36.3 \pm 2.9\%$, $p < 0.01$). The incidence of post-transplant arrhythmia slightly increased in recipients of hiPSC-CSs containing 6×10^7 CMs.

Conclusions: We demonstrated that direct injection of hiPSC-CSs restores the contractile functions of injured primate hearts with an acceptable risk of post-transplant arrhythmia. Although the mechanism for the functional benefits is not fully elucidated, these findings provide a strong rationale for conducting clinical trials using the equivalent CM products.

Keywords : cardiac spheroid, heart regeneration, human iPS cell

*² Keio University School of Medicine

*³ Kanagawa Institute of Industrial Science and Technology

*⁴ Shinshu University Hospital

Shigeru Yamada, Tadahiro Hashita^{*1}, Shota Yanagida, Hiroyuki Sato^{*1}, Yukuto Yasuhiko, Kaori Okabe^{*2}, Takamasa Noda^{*2,3}, Motohiro Nishida^{*4,5}, Tamihide Matsunaga^{*1}, Yasunari Kanda. SARS-CoV-2 causes dysfunction in human iPSC-derived brain microvascular endothelial cells potentially by modulating the Wnt signaling pathway.

Fluids Barriers CNS. 2024 Apr 8;21(1):32. doi: 10.1186/s12987-024-00533-9.

Background: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causes coronavirus disease 2019 (COVID-19), which is associated with various neurological symptoms, including nausea, dizziness, headache, encephalitis, and epileptic seizures. SARS-CoV-2 is considered to affect the central nervous system (CNS) by interacting with the blood-brain barrier (BBB), which is defined by tight junctions that seal paracellular gaps between brain microvascular endothelial cells (BMECs). Although SARS-CoV-2 infection of BMECs has been reported, the detailed mechanism has not been fully elucidated.

Methods: Using the original strain of SARS-CoV-2, the infection in BMECs was confirmed by a detection of intracellular RNA copy number and localization of viral particles. BMEC functions were evaluated by measuring transendothelial electrical resistance (TEER), which evaluates the integrity of tight junction dynamics, and expression levels of proinflammatory genes. BMEC signaling pathway was examined by comprehensive RNA-seq analysis.

Results: We observed that iPSC derived brain microvascular endothelial like cells (iPSC-BMECLCs) were infected with SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 infection resulted in decreased TEER. In addition, SARS-CoV-2 infection decreased expression levels of tight junction markers CLDN3 and CLDN11. SARS-CoV-2 infection also increased expression levels of proinflammatory genes, which are known to be elevated in patients with COVID-19. Furthermore, RNA-seq analysis revealed that SARS-CoV-2 dysregulated the canonical Wnt signaling pathway in iPSC-BMECLCs. Modulation of the Wnt signaling by CHIR99021 partially inhibited

*¹ Shinshu University School of Medicine

the infection and the subsequent inflammatory responses.

Conclusion: These findings suggest that SARS-CoV-2 infection causes BBB dysfunction via Wnt signaling. Thus, iPSC-BMELCs are a useful *in vitro* model for elucidating COVID-19 neuropathology and drug development.

Keywords: SARS-CoV-2, BBB, inflammation

^{*1} Nagoya City University

^{*2} National Center of Neurology and Psychiatry

^{*3} Jikei University

^{*4} Kyushu University

^{*5} National Institutes of Natural Sciences

Mitsumoto T, Ishii Y, Takimoto N, Takasu S, Namiki M, Nohmi T, Umemura T*, Ogawa K: Site-specific genotoxicity of rubiadin: localization and histopathological changes in the kidneys of rats.

Arch Toxicol. 2023;97:3273-83. doi: 10.1007/s00204-023-03610-4.

Rubiadin (Rub) is a genotoxic component of madder color (MC) that is extracted from the root of *Rubia tinctorum* L. MC induces renal tumors and preneoplastic lesions that are found in the proximal tubule of the outer stripe of the outer medulla (OSOM), suggesting that the renal carcinogenicity of MC is site specific. To clarify the involvement of Rub in renal carcinogenesis of MC, we examined the distribution of Rub in the kidney of male *gpt* delta rats that were treated with Rub for 28 days. We used desorption electrospray ionization quadrupole time-of-flight mass spectrometry imaging (DESI-Q-TOF-MSI), along with the histopathological analysis, immunohistochemical staining, and reporter gene mutation assays of the kidney. DESI-Q-TOF-MSI revealed that Rub and its metabolites, lucidin and Rub-sulfation, were specifically distributed in the OSOM. Histopathologically, karyomegaly characterized by enlarged nuclear and microvesicular vacuolar degeneration occurred in proximal tubule epithelial cells in the OSOM. The γ -H2AX- and p21-positive cells were also found in the OSOM rather than the cortex. Although dose-dependent increases in *gpt* and Spi-mutant frequencies were observed in both the medulla and cortex, the mutant frequencies in the medulla were significantly higher. The mutation spectra of *gpt*

mutants showed that A:T-T:A transversion was predominant in Rub-induced gene mutations, consistent with those of MC. Overall, the data showed that the distribution of Rub and its metabolites resulted in site-specific histopathological changes, DNA damage, and gene mutations, suggesting that the distribution of genotoxic components and metabolites is responsible for the site-specific renal carcinogenesis of MC.

Keywords: DESI-MSI, madder color, rubiadin

^{*} Yamazaki University of Animal Health Technology

Toyoda T, Kobayashi T*, Miyoshi N*, Matsushita K, Akane H, Morikawa T, Ogawa K: Mucosal damage and γ -H2AX formation in the rat urinary bladder induced by aromatic amines with structures similar to *o*-toluidine and *o*-anisidine.

Arch Toxicol. 2023;97:3197-207. doi: 10.1007/s00204-023-03606-0.

Although aromatic amines are widely used as raw materials for dyes, some, such as *o*-toluidine and *o*-anisidine, have shown concerning results regarding carcinogenicity in the urinary bladder. We have recently developed a short-term detection method for bladder carcinogens using immunohistochemistry for γ -H2AX, a DNA damage marker. Here, using this method, we evaluated aromatic amines with structures similar to *o*-toluidine and *o*-anisidine for bladder mucosal damage and potential carcinogenicity. In total, 17 aromatic amines were orally administered to male F344 rats for 28 days, and histopathological examination and γ -H2AX immunostaining of the urinary bladder were performed. Histopathological analysis revealed that seven aromatic amines, including 4-chloro-*o*-toluidine (4-CT), *o*-aminoazotoluene, 2-aminobenzyl alcohol (ABA), *o*-acetotoluidine (*o*-AT), 3,3'-dimethoxybenzidine, 4-aminoazobenzene (AAB), and 4,4'-methylenedianiline (MDA), induced various bladder lesions, such as hemorrhage, necrosis, and urothelial hyperplasia. The morphological characteristics of mucosal damage induced by these substances were divided into two major types: those resembling *o*-toluidine and those resembling *o*-anisidine. Six of these aromatic amines, excluding MDA, also caused significant increases in γ -H2AX formation in the bladder urothelium. Interestingly, 4-CT did not cause mucosal damage or γ -H2AX

formation at the lower dose applied in previous carcinogenicity studies. These results showed for the first time that *o*-AT and ABA, metabolites of *o*-toluidine, as well as AAB caused damage to the bladder mucosa and suggested that they may be bladder carcinogens. In addition, 4-CT, which was thought to be a noncarcinogen, was found to exhibit bladder toxicity upon exposure to high doses, indicating that this compound may contribute to bladder carcinogenesis.

Keywords: aromatic amine, γ -H2AX, urinary bladder

* University of Shizuoka

Akagi J, Cho YM, Toyoda T, Mizuta Y, Ogawa K: EpCAM and APN expression in combination with γ -H2AX as biomarkers for detecting hepatocarcinogens in rats.

Cancer Sci. 2023;114:4763-9. doi: 10.1111/cas.15990.

The phosphorylated form of histone H2AX (γ -H2AX) serves as a commonly utilized biomarker for DNA damage. Based on our previous findings, which demonstrated the formation of γ -H2AX foci as a reliable biomarker for detecting bladder carcinogens in repeated dose 28-day study in rats, we hypothesized that γ -H2AX could also function as a biomarker for detecting hepatocarcinogens. However, we found that γ -H2AX foci formation was not effectively induced by hepatocarcinogens that did not stimulate hepatocyte proliferation. Therefore, we explored alternative biomarkers to detect chemical hepatocarcinogenicity and discovered increased expressions of epithelial cell adhesion molecule (EpCAM/CD326)- and aminopeptidase N (APN/CD13) in the hepatocytes of rats administered various hepatocarcinogens. Significant increases in EpCAM- and APN-positive hepatocytes were observed for eight and five of the 10 hepatocarcinogens, respectively. Notably, five and two of them, respectively, were negative for γ -H2AX foci. These results highlight the potential of EpCAM and APN as useful biomarkers in combination with γ -H2AX for the detection of chemical hepatocarcinogenicity.

Keywords: biomarker, carcinogenesis, γ -H2AX

Ishii Y, Shi L, Takasu S, Ogawa K, Umemura T: A 13-week comprehensive toxicity study with adductome analysis demonstrates the toxicity,

genotoxicity, and carcinogenicity of the natural flavoring agent elemicin.

Food Chem Toxicol. 2023;179:113965. doi: 10.1016/j.fct.2023.113965.

Elemicin, an alkenylbenzene flavoring, exists naturally in foods, herbs, and spices. Some alkenylbenzenes are hepatotoxic and hepatocarcinogenic in rodents. However, few studies have examined the toxicology of elemicin. In the current study, we comprehensively evaluated the general toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity of elemicin using *gpt* delta rats and DNA adductome analysis. Groups of 10 male F344 *gpt* delta rats were treated with elemicin by gavage at a dose of 0, 25, 100, or 400 mg/kg bw/day for 13 weeks. Liver weights were significantly increased with histopathological changes in groups receiving 100 mg/kg bw/day or more. Significant increases in serum hepatotoxic parameters were observed in the 400 mg/kg bw/day group. Based on the observed changes in liver weights, 18.6 mg/kg bw was identified as the low benchmark dose. Significant increases in the number and area of glutathione *S*-transferase placental form-positive foci and *gpt* mutant frequencies were apparent only in the 400 mg/kg/day group, although elemicin-specific DNA adducts were detected from the lowest dose, suggesting that elemicin exhibited hepatocarcinogenicity in rats only at higher doses. Because elemicin showed no mutagenicity at lower doses, there was an adequate safety margin between the acceptable daily intake and the estimated daily intake of elemicin.

Keywords: alkenylbenzene, comprehensive toxicity study, elemicin

Matsushita K, Toyoda T, Akane H, Morikawa T, Ogawa K: A 13-week subchronic toxicity study of heme iron in SD rats.

Food Chem Toxicol. 2023;175:113702. doi: 10.1016/j.fct.2023.113702.

Heme iron (HI) has been widely used as a food additive and supplement to support iron fortification. However, no sufficient toxicological data to evaluate the safety of HI have been reported. In the current study, we performed a 13-week subchronic toxicity study of HI in male and female CrI:CD(SD) rats. Rats were orally administered HI in the diet at

concentrations of 0%, 0.8%, 2%, and 5%. Observations of general condition, body weight (bw) and food consumption, urinalysis, hematology, serum biochemistry, and macroscopic and histopathological examination were performed. The results showed that HI had no adverse effects on any of the examined parameters. Therefore, we concluded that the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for HI was estimated to be 5% for both sexes (2,890 mg/kg bw/day for males and 3,840 mg/kg bw/day for females). Since the iron content of HI used in this study was in a range of 2.0-2.6%, iron content at NOAEL for HI was calculated to be 57.8-75.1 mg/kg bw/day for males and 76.8-99.8 mg/kg bw/day for females.

Keywords: food additive, heme iron, subchronic toxicity

Strupp C^{*1}, Corvaro M^{*2}, Cohen SM^{*3}, Corton JC^{*4}, Ogawa K, Richert L^{*5}, Jacobs MN^{*6}: Increased cell proliferation as a key event in chemical carcinogenesis: application in an integrated approach for the testing and assessment of non-genotoxic carcinogenesis.

Int J Mol Sci. 2023;24:13246. doi: 10.3390/ijms241713246.

In contrast to genotoxic carcinogens, there are currently no internationally agreed upon regulatory tools for identifying non-genotoxic carcinogens of human relevance. The rodent cancer bioassay is only used in certain regulatory sectors and is criticized for its limited predictive power for human cancer risk. Cancer is due to genetic errors occurring in single cells. The risk of cancer is higher when there is an increase in the number of errors per replication (genotoxic agents) or in the number of replications (cell proliferation-inducing agents). The default regulatory approach for genotoxic agents whereby no threshold is set is reasonably conservative. However, non-genotoxic carcinogens cannot be regulated in the same way since increased cell proliferation has a clear threshold. An integrated approach for the testing and assessment (IATA) of non-genotoxic carcinogens is under development at the OECD, considering learnings from the regulatory assessment of data-rich substances such as agrochemicals. The aim is to achieve an endorsed IATA that predicts human cancer better than the rodent cancer bioassay, using methodologies

that equally or better protect human health and are superior from the view of animal welfare/efficiency. This paper describes the technical opportunities available to assess cell proliferation as the central gateway of an IATA for non-genotoxic carcinogenicity. Keywords: carcinogenicity, cell proliferation, new approach method

^{*1} Gowan Crop Protection Ltd.

^{*2} Corteva Agriscience

^{*3} University of Nebraska Medical Center

^{*4} United States Environmental Protection Agency

^{*5} Zylan

^{*6} United Kingdom Health Security Agency

Ishii Y, Namiki M, Takasu S, Nakamura K, Takimoto N, Mitsumoto T, Ogawa K: Lack of genotoxic mechanisms in isoeugenol-induced hepatocellular tumorigenesis in male B6C3F1 mice.

Jpn J Food Chem Safety. 2023;30:9-22. doi: 10.18891/jjfc.30.1_9.

Isoeugenol (IEG) is a natural alkenylbenzene compound which is used as a flavoring additive in foods. However, it has been shown to be a hepatocarcinogen in male B6C3F1 mice. Although there are negative results in several genotoxicity tests, the genotoxicity of IEG in the livers of male mice has not been investigated. To determine whether a genotoxic mechanism is involved in hepatocarcinogenesis, we carried out histopathological analyses, comprehensive DNA adduct analyses, *in vivo* mutation assays and global gene expression analyses in the livers of male and female B6C3F1 *gpt* delta mice treated with IEG by gavage at doses of 0, 150, 300 or 600 mg/kg bw/day for 13 weeks. IEG induced slight hepatocyte hypertrophy along with liver weight gain in male mice treated with 300 mg/kg bw/day IEG and more, but not in similarly treated female mice. Comprehensive DNA adduct analyses by LC-MS/MS showed no specific DNA adduct formation in the liver, and there were no changes in *gpt* or *Spi*⁻ mutant frequencies in the livers. A pathway analysis of mRNA expression data as determined with a cDNA microarray suggested activation of pathways associated with peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) α and γ in the livers of male mice. Overall, our data show a lack of genotoxicity in the

mechanisms leading to the hepatocarcinogenesis of IEG in mice, and they suggest the involvement of PPAR α and γ pathway activation in this process.

Keywords: DNA adduct, isoeugenol, mutagenicity

Matsushita K, Toyoda T, Akane H, Morikawa T, Ogawa K: Role of CD44 expressed in renal tubules during maladaptive repair in renal fibrogenesis in an allopurinol-induced rat model of chronic kidney disease.

J Appl Toxicol. 2024;44:455-69. doi: 10.1002/jat.4554.

The kidney is a major target organ for the adverse effects of pharmaceuticals; renal tubular epithelial cells (TECs) are particularly vulnerable to drug-induced toxicity. TECs have regenerative capacity; however, maladaptive repair of TECs after injury leads to renal fibrosis, resulting in chronic kidney disease (CKD). We previously reported the specific expression of CD44 in failed-repair TECs of rat CKD model induced by ischemia reperfusion injury. Here, we investigated the pathophysiological role of CD44 in renal fibrogenesis in allopurinol-treated rat CKD model. Dilated or atrophic TECs expressing CD44 in fibrotic areas were collected by laser microdissection and subjected to microarray analysis. Gene ontology showed that extracellular matrix (ECM)-related genes were upregulated and differentiation-related genes were downregulated in dilated/atrophic TECs. Ingenuity Pathway Analysis identified CD44 as an upstream regulator of fibrosis-related genes, including *Fn1*, which encodes fibronectin. Immunohistochemistry demonstrated that dilated/atrophic TECs expressing CD44 showed decreases in differentiation markers of TECs and clear expression of mesenchymal markers during basement membrane attachment. *In situ* hybridization revealed an increase in *Fn1* mRNA in the cytoplasm of dilated/atrophic TECs, whereas fibronectin was localized in the stroma around these TECs, supporting the production/secretion of ECM by dilated/atrophic TECs. Overall, these data indicated that dilated/atrophic TECs underwent a partial epithelial-mesenchymal transition (pEMT) and that CD44 promoted renal fibrogenesis via induction of ECM production in failed-repair TECs exhibiting pEMT. CD44 was detected in the urine and serum of APL-treated rats, which may reflect the expression of CD44 in the kidney.

Keywords: allopurinol, CD44, kidney

Toyoda T, Sone M, Matsushita K, Akane H, Akagi J, Morikawa T, Mizuta Y, Cho YM, Ogawa K: Early detection of hepatocarcinogens in rats by immunohistochemistry of γ -H2AX.

J Toxicol Sci. 2023;48:323-32. doi: 10.2131/jts.48.323.

We have developed an early detection method for bladder carcinogens with high sensitivity and specificity using immunohistochemistry of γ -H2AX, a well-known marker of DNA damage. To investigate the potential application of γ -H2AX as a biomarker for early detection of hepatocarcinogens, we examined γ -H2AX formation in the liver of rats treated with several different chemicals for 28 days. Six-week-old male F344 rats were orally treated for 28 days with five hepatocarcinogens: *N*-nitrosodiethylamine (DEN), di(2-ethylhexyl) phthalate, 1,4-dioxane (DO), 3,3'-dimethylbenzidine dihydrochloride, or thioacetamide (TAA), or with two non-hepatocarcinogens: 4-chloro-*o*-phenylenediamine and *N*-ethyl-*N*-nitrosourea. At the end of the treatment period, immunohistochemistry for γ -H2AX and Ki67 and expression analysis of DNA repair-related genes were performed. Significant increases in γ -H2AX-positive hepatocytes with upregulation of *Rad51* mRNA expression were induced by three of five hepatocarcinogens (DEN, DO, and TAA), whereas no changes were seen for the other two hepatocarcinogens and the two non-hepatocarcinogens. Significant increases in Ki67 expression with upregulation of *Brip1*, *Xrcc5*, and *Lig4* were observed in rats treated with TAA, a nongenotoxic hepatocarcinogen, suggesting that both direct DNA damage and secondary DNA damage due to cell replication stress may be associated with γ -H2AX formation. These results suggest that γ -H2AX immunostaining has potential value for early detection of hepatocarcinogens, but examination of the effects of more chemicals is needed, as is whether γ -H2AX immunostaining should be combined with other markers to increase sensitivity. γ -H2AX immunostaining using formalin-fixed paraffin-embedded specimens can be easily incorporated into existing 28-day repeated-dose toxicity studies, and further improvements in this method are expected.

Keywords: carcinogenicity, γ -H2AX, liver

Akagi J, Mizuta Y, Akane H, Toyoda T, Ogawa K: Oral toxicological study of titanium dioxide nanoparticles with a crystallite diameter of 6 nm in rats.

Part Fibre Toxicol. 2023;20:23. doi: 10.1186/s12989-023-00533-x.

Though titanium dioxide (TiO₂) is generally considered to have a low impact in the human body, the safety of TiO₂ containing nanosized particles (NPs) has attracted attention. We found that the toxicity of silver NPs markedly varied depending on their particle size, as silver NPs with a diameter of 10 nm exhibited fatal toxicity in female BALB/c mice, unlike those with diameters of 60 and 100 nm. Therefore, the toxicological effects of the smallest available TiO₂ NPs with a crystallite size of 6 nm were examined in male and female F344/DuCrIj rats by repeated oral administration of 10, 100, and 1000 mg/kg bw/day (5/sex/group) for 28 days and of 100, 300, and 1000 mg/kg bw/day (10/sex/group) for 90 days. In both 28- and 90-day studies, no mortality was observed in any group, and no treatment-related adverse effects were observed in body weight, urinalysis, hematology, serum biochemistry, or organ weight. Histopathological examination revealed TiO₂ particles as depositions of yellowish-brown material. The particles observed in the gastrointestinal lumen were also found in the nasal cavity, epithelium, and stromal tissue in the 28-day study. In addition, they were observed in Peyer's patches in the ileum, cervical lymph nodes, mediastinal lymph nodes, bronchus-associated lymphoid tissue, and trachea in the 90-day study. Notably, no adverse biological responses, such as inflammation or tissue injury, were observed around the deposits. Titanium concentration analysis in the liver, kidneys, and spleen revealed that TiO₂ NPs were barely absorbed and accumulated in these tissues. Immunohistochemical analysis of colonic crypts showed no extension of the proliferative cell zone or preneoplastic cytoplasmic/nuclear translocation of β -catenin either in the male or female 1000 mg/kg bw/day group. Regarding genotoxicity, no significant increase in micronucleated or γ -H2AX positive hepatocytes was observed. Additionally, the induction of γ -H2AX was not observed at the deposition sites of yellowish-brown materials. No effects were observed after repeated oral administration of TiO₂ with a crystallite size of 6 nm at

up to 1000 mg/kg bw/day regarding general toxicity, accumulation of titanium in the liver, kidneys, and spleen, abnormality of colonic crypts, and induction of DNA strand breaks and chromosomal aberrations.

Keywords: genotoxicity, nanomaterial, titanium dioxide

Akagi J, Yokoi M^{*1}, Miyake Y^{*2}, Shirai T^{*3}, Baba T^{*2}, Cho YM, Hanaoka F^{*1,4}, Sugasawa K^{*1}, Iwai S^{*2}, Ogawa K: A formamidopyrimidine derivative from the deoxyguanosine adduct produced by food contaminant acrylamide induces DNA replication block and mutagenesis. *J Biol Chem.* 2023;299:105002. doi: 10.1016/j.jbc.2023.105002.

Acrylamide, a common food contaminant, is metabolically activated to glycidamide, which reacts with DNA at the N7 position of dG, forming N7-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)-dG (GA⁷dG). Owing to its chemical lability, the mutagenic potency of GA⁷dG has not yet been clarified. We found that GA⁷dG undergoes ring-opening hydrolysis to form N⁶-(2-deoxy-d-*erythro*-pentofuranosyl)-2,6-diamino-3,4-dihydro-4-oxo-5-[N-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)formamido]pyrimidine (GA-FAPy-dG), even at neutral pH. Therefore, we aimed to examine the effects of GA-FAPy-dG on the efficiency and fidelity of DNA replication using an oligonucleotide carrying GA-FAPy-9-(2-deoxy-2-fluoro- β -d-arabinofuranosyl) guanine (dfG), a 2'-fluorine substituted analog of GA-FAPy-dG. GA-FAPy-dfG inhibited primer extension by both human replicative DNA polymerase ϵ and the translesion DNA synthesis polymerases (Pol η , Pol ι , Pol κ , and Pol ζ) and reduced the replication efficiency by less than half in human cells, with single base substitution at the site of GA-FAPy-dfG. Unlike other formamidopyrimidine derivatives, the most abundant mutation was G:C > A:T transition, which was decreased in Pol κ - or REV1-KO cells. Molecular modeling suggested that a 2-carbamoyl-2-hydroxyethyl group at the N⁵ position of GA-FAPy-dfG can form an additional H-bond with thymidine, thereby contributing to the mutation. Collectively, our results provide further insight into the mechanisms underlying the mutagenic effects of acrylamide.

Keywords: acrylamide, DNA damage, mutagenesis mechanism

^{*1} Kobe University

*² Osaka University

*³ Nagahama Institute of Bio-Science and Technology

*⁴ National Institute of Genetics

Takimoto N, Ishii Y, Mitsumoto T, Takasu S, Namiki M, Shibutani M*, Ogawa K: Formation of hepatocyte cytoplasmic inclusions and their contribution to methylcarbamate-induced hepatocarcinogenesis in F344 rats.

Toxicol Sci. 2024;198:40-9. doi:10.1093/toxsci/kfad131.

Methylcarbamate (MC), a reaction product between dimethyl dicarbonate and ammonia or ammonium ion, is a potent hepatocarcinogen in F344 rats. Various genotoxicity tests have shown negative results for MC. Although previous studies have described the effects of MC on the liver, including the formation of characteristic basophilic cytoplasmic inclusions (CIs) in hepatocytes, the toxicological significance of CIs and their involvement in hepatocarcinogenesis remain unclear. In the current study, to elucidate the mechanisms of MC hepatocarcinogenesis, we examined hepatotoxicity and genotoxicity after 4 weeks of administration of MC using *gpt* delta rats with an F344 genetic background as a reporter gene transgenic animal model. Histopathologically, single-cell necrosis, karyomegaly, and the formation of CIs positive for Feulgen staining were observed in hepatocytes at the carcinogenic dose, demonstrating the hepatotoxicity of MC. CIs were also detected as large micronuclei in liver micronucleus tests but not in the bone marrow, suggesting that MC could cause chromosomal instability specifically in the livers of rats. Reporter gene mutation assays demonstrated that MC did not induce mutagenicity even in the liver. Immunofluorescence analyses revealed that CIs exhibited loss of nuclear envelope integrity, increased heterochromatinization, and accumulation of DNA damage. An increase in liver STING protein levels suggested an effect on the cyclic GMP-AMP synthase/stimulator of interferon genes innate immune pathway. Overall, these data demonstrated the possible occurrence of chromothripsis-like chromosomal rearrangements via CIs. Thus, the formation of CIs could be a crucial event in the early stage of MC-induced hepatocarcinogenesis in F344 rats.

Keywords: hepatocarcinogenesis, methylcarbamate, micronucleus test

* Tokyo University of Agriculture and Technology

Mishima M*, Sugiyama K: Considerations for the genotoxicity assessment of middle size peptide drugs containing non-canonical amino acid residues. *Genes Environ.* 2023;45:36. doi: 10.1186/s41021-023-00294-1.

Background: Middle size peptides (MSPs) have emerged as a promising new pharmaceutical modality. We are seeking the best way to assess the non-clinical safety of MSPs. Consideration: The requirements for assessing the genotoxicity of pharmaceuticals differ between small molecule drugs and biotherapeutics. Genotoxicity tests are necessary for small molecule drugs but not for biotherapeutics. MSPs, however, share similarities with both small molecule drugs and biotherapeutics. Here, we describe important points to consider in assessing the genotoxicity of MSP drugs. The current standard of genotoxicity assessment for small molecules may not be entirely appropriate for MSP drugs. MSP drugs need genotoxicity assessment mostly according to the current standard of small molecule drugs. Conclusion: We propose a few modifications to the standard test battery of genotoxicity tests, specifically, the inclusion of an *in vitro* gene mutation test using mammalian cells, and exclusion of (Q)SAR assessment on MSP-related impurities.

Keywords: genotoxicity, on-canonical amino acid residue, middle size peptide drug

* Chugai Pharmaceutical Co., Ltd

You X^{*1}, Cao Y^{*1}, Suzuki T, Shao J^{*2}, Zhu B^{*2}, Masumura K, Xi J^{*1}, Liu W^{*1}, Zhang X^{*1}, Luan Y^{*1}: Genome-wide direct quantification of *in vivo* mutagenesis using high-accuracy paired-end and complementary consensus sequencing.

Nucleic Acids Res. 2023;51:e109. doi: 10.1093/nar/gkad909.

Error-corrected next-generation sequencing (ecNGS) is an emerging technology for accurately measuring somatic mutations. Here, we report paired-end and complementary consensus sequencing (PECC-Seq), a high-accuracy ecNGS approach for genome-wide somatic mutation detection. We characterize a novel

2-aminoimidazolone lesion besides 7,8-dihydro-8-oxoguanine and the resulting end-repair artifacts originating from NGS library preparation that obscure the sequencing accuracy of NGS. We modify library preparation protocol for the enzymatic removal of end-repair artifacts and improve the accuracy of our previously developed duplex consensus sequencing method. Optimized PECC-Seq shows an error rate of $<5 \times 10^{-8}$ with consensus bases compressed from approximately 25 Gb of raw sequencing data, enabling the accurate detection of low-abundance somatic mutations. We apply PECC-Seq to the quantification of *in vivo* mutagenesis. Compared with the classic gpt gene mutation assay using gpt delta transgenic mice, PECC-Seq exhibits high sensitivity in quantitatively measuring dose-dependent mutagenesis induced by Aristolochic acid I (AAI). Moreover, PECC-Seq specifically characterizes the distinct genome-wide mutational signatures of AAI, Benzo[a]pyrene, N-Nitroso-N-ethylurea and N-nitrosodiethylamine and reveals the mutational signature of Quinoline in common mouse models. Overall, our findings demonstrate that high-accuracy PECC-Seq is a promising tool for genome-wide somatic mutagenesis quantification and for *in vivo* mutagenicity testing. Keywords: next-generation sequencing, gpt gene mutation assay, *in vivo* mutagenicity testing

*¹ Shanghai Jiao Tong University, China

*² Research Center for Eco-Environmental Sciences, China

Takeda-Nishikawa K^{*1}, Rajaguru P^{*2}, Miyazato N^{*3}, Suzuki T: What samples are suitable for monitoring antimicrobial-resistant genes? Using NGS technology, a comparison between eDNA and mrDNA analysis from environmental water.

Front. Microbiol. 2023;14:954783. doi: 10.3389/fmicb.2023.954783.

Introduction: The rise in antimicrobial resistance (AMR) that is affecting humans, animals, and the environment, compromises the human immune system and represents a significant threat to public health. Regarding the impact on water sanitation, the risk that antimicrobial-resistant genes (ARGs) and antimicrobial-resistant bacteria in surface water in cities pose to human health remains unclear. To determine the

prevalence of AMR in environmental surface water in Japan, we used DNA sequencing techniques on environmental water DNA (eDNA) and the DNA of multidrug-resistant bacteria (mrDNA). Methods: The eDNA was extracted from four surface water samples obtained from the Tokyo area and subjected to high-throughput next-generation DNA sequencing using Illumina-derived shotgun metagenome analysis. The sequence data were analyzed using the AmrPlusPlus pipeline and the MEGARes database. Multidrug-resistant bacteria were isolated using a culture-based method from water samples and were screened by antimicrobial susceptibility testing (for tetracycline, ampicillin-sulbactam, amikacin, levofloxacin, imipenem, and clarithromycin). Of the 284 isolates, 22 were identified as multidrug-resistant bacteria. The mrDNA was sequenced using the Oxford nanopore MinION system and analyzed by NanoARG, a web service for detecting and contextualizing ARGs. Results and discussion: The results from eDNA and mrDNA revealed that ARGs encoding beta-lactams and multidrug resistance, including multidrug efflux pump genes, were frequently detected in surface water samples. However, mrDNA also revealed many sequence reads from multidrug-resistant bacteria, as well as nonspecific ARGs, whereas eDNA revealed specific ARGs such as pathogenic OXA-type and New Delhi metallo (NDM)-beta-lactamase ARGs. Conclusion: To estimate potential AMR pollution, our findings suggested that eDNA is preferable for detecting pathogen ARGs.

Keywords: DNA sequencing, environmental water DNA, MinION

*¹ Chuo University

*² Central University of Tamil Nadu, India

*³ National Institute of Technology (KOSEN)

Yamada M^{*1}, Suzuki T, Kohara A^{*2}, Honma M: Carcinogenic risk of food additive AF-2 banned in Japan: a case study on reassessment of genotoxicity. *Genes Environ.* 2023;45:33. doi: 10.1186/s41021-023-00292-3.

Background: Carcinogenic risk assessment studies have been repeatedly improved and are still being debated to find a goal. Evaluation might be changed if new approaches would be applied to some chemicals

which means that new approaches may change the final assessment. In this paper, the risk assessment of a chemical, in particular the proper carcinogenicity, is examined using the long-banned food additive, 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)-acrylamide, AF-2, as a case study. Results: First, Ames tests were carried out using strains TA1535, TA100, TA1538, and TA98 and their nitroreductase-deficient strains YG7127, YG7128, YG7129, and YG7130. The results showed that mutagenic activity was reduced by about 50% in the nitroreductase-deficient strains, indicating that part of the mutagenic activity shown in Ames test was due to bacterial metabolism. Second, *in vivo* genotoxicity tests were conducted, including the one that had not been developed in 1970's. Both a micronucleus test and a gene mutation assay using transgenic mice were negative. Third, assuming it is a genotoxic carcinogen, the virtual safety dose of 550 µg/day was calculated from the TD50 in rats with a probability of 10-5. Conclusion: AF-2 has been shown to be carcinogenic to rodents and has previously been indicated to be genotoxic *in vitro*. However, the present *in vivo* genotoxicity study, it was negative in the forestomach, a target organ for cancer, particularly in the gene mutation assay in transgenic mice. Considering the daily intake of AF-2 in the 1970s and its virtually safety dose, the carcinogenic risk of AF-2 could be considered acceptable.

Keywords: Ames test, AF-2, carcinogenicity

*¹ National Defense Academy

*² JCRB Cell Bank

Furuhashi A, Kitazawa A, Yao J^{*1}, Matos Dos Santos C E^{*2}, Rathman J^{*3}, Yang C^{*3}, Ribeiro J V^{*3}, Cross K^{*4}, Myatt G^{*4}, Raitano G^{*5}, Benfenati E^{*5}, Jeliashkova N^{*6}, Saiakhov R^{*7}, Chakravarti S^{*7}, Foster R S^{*8}, Bossa C^{*9}, Battistelli C L^{*9}, Benigni R^{*9, 10}, Sawada T^{*11, 12}, Wasada H^{*11}, Hashimoto T^{*11}, Wu M^{*13}, Barzilay R^{*13}, Daga P R^{*14}, Clark R D^{*14}, Mestres J^{*15}, Montero A^{*15}, Gregori-Puigjané E^{*15}, Petkov P^{*16}, Ivanova H^{*16}, Mekenyan O^{*16}, Matthews S^{*17}, Guan D^{*17}, Spicer J^{*17}, Lui R^{*17}, Uesawa Y^{*18}, Kurosaki K^{*18}, Matsuzaka Y^{*18}, Sasaki S^{*18}, Cronin M T D^{*19}, Belfield S J^{*19}, Firman J W^{*19}, Spînu N^{*19}, Qiu M^{*20}, Keca J M^{*20}, Gini G^{*21}, Li T^{*22}, Tong W^{*22}, Hong H^{*22}, Liu Z^{*22, 23}, Igarashi Y^{*24}, Yamada H^{*24}

Sugiyama K, Honma M. Evaluation of QSAR models for predicting mutagenicity: outcome of the Second Ames/QSAR international challenge project.

SAR QSAR Environ Res. 2023;34:983-1001. doi: 10.1080/1062936X.2023.2284902.

Quantitative structure-activity relationship (QSAR) models are powerful *in silico* tools for predicting the mutagenicity of unstable compounds, impurities and metabolites that are difficult to examine using the Ames test. Ideally, Ames/QSAR models for regulatory use should demonstrate high sensitivity, low false-negative rate and wide coverage of chemical space. To promote superior model development, the Division of Genetics and Mutagenesis, National Institute of Health Sciences, Japan (DGM/NIHS), conducted the Second Ames/QSAR International Challenge Project (2020-2022) as a successor to the First Project (2014-2017), with 21 teams from 11 countries participating. The DGM/NIHS provided a curated training dataset of approximately 12,000 chemicals and a trial dataset of approximately 1,600 chemicals, and each participating team predicted the Ames mutagenicity of each trial chemical using various Ames/QSAR models. The DGM/NIHS then provided the Ames test results for trial chemicals to assist in model improvement. Although overall model performance on the Second Project was not superior to that on the First, models from the eight teams participating in both projects achieved higher sensitivity than models from teams participating in only the Second Project. Thus, these evaluations have facilitated the development of QSAR models.

Keywords: ANEI-HOU new chemical, Ames mutagenicity prediction, Ames/QSAR International Challenge Projects

*¹ Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences (SIOC, CAS), China

*² Alttox Ltd, Brazil

*³ MN-AM, Germany/USA

*⁴ Instem, USA

*⁵ Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS (IRFMN), Italy

*⁶ IdeaConsult Ltd, Bulgaria

*⁷ MultiCASE Inc, USA

*⁸ Lhasa Ltd, UK

*⁹ Istituto Superiore di Sanità (ISS), Italy

- *¹⁰ Alpha-PreTox, Italy
- *¹¹ Faculty of Regional Studies, Gifu University, Japan
- *¹² xenoBiotic Inc, Japan
- *¹³ Massachusetts Institute of Technology, USA
- *¹⁴ Simulations Plus, USA
- *¹⁵ Chemotargets, Spain
- *¹⁶ LMC - Bourgas University, Bulgaria
- *¹⁷ School of Pharmacy, Faculty of Medicine and Health, The University of Sydney, Australia
- *¹⁸ Department of Medical Molecular Informatics, Meiji Pharmaceutical University, Japan
- *¹⁹ School of Pharmacy and Biomolecular Sciences, Liverpool John Moores University, UK
- *²⁰ Evergreen AI, Inc, Canada
- *²¹ Department of Electronics, Information and Bioengineering (DEIB), Politecnico di Milano, Italy
- *²² Division of Bioinformatics and Biostatistics, National Center for Toxicological Research, U.S. Food and Drug Administration (NCTR/FDA), USA
- *²³ Integrative Toxicology, Nonclinical Drug Safety, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc, USA
- *²⁴ Artificial Intelligence Center for Health and Biomedical Research, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN), Japan

Thakkar S^{*1}, Slikker W Jr^{*2}, Yiannas F^{*3}, Silva P^{*4}, Blais B^{*4}, Chng KR^{*5}, Liu Z^{*2}, Adholeya A^{*6}, Pappalardo F^{*7}, Soares MDLC^{*8}, Beeler PE^{*9}, Whelan M^{*10}, Roberts R^{*11}, Borlak J^{*12}, Hugas M^{*13}, Torrecilla-Salinas C^{*10}, Girard P^{*14}, Diamond MC^{*15}, Verloo D^{*13}, Panda B^{*16}, Rose MC^{*17}, Jornet JB^{*18}, Furuhashi A, Fang H^{*2}, Kwegyir-Afful E^{*19}, Heintz K^{*19}, Arvidson K^{*19}, Burgos JG^{*18}, Horst A^{*14}, Tong W^{*2}. Artificial intelligence and real-world data for drug and food safety - A regulatory science perspective.

Regul Toxicol Pharmacol. 2023;140:105388. doi: 10.1016/j.yrtph.2023.105388.

In 2013, the Global Coalition for Regulatory Science Research (GCRSR) was established with members from over ten countries (www.gcrsr.net). One of the main objectives of GCRSR is to facilitate communication among global regulators on the rise of new technologies with regulatory applications through the annual conference Global Summit on Regulatory Science (GSRS). The 11th annual GSRS conference (GSRS21)

focused on “Regulatory Sciences for Food/Drug Safety with Real-World Data (RWD) and Artificial Intelligence (AI).” The conference discussed current advancements in both AI and RWD approaches with a specific emphasis on how they impact regulatory sciences and how regulatory agencies across the globe are pursuing the adaptation and oversight of these technologies. There were presentations from Brazil, Canada, India, Italy, Japan, Germany, Switzerland, Singapore, the United Kingdom, and the United States. These presentations highlighted how various agencies are moving forward with these technologies by either improving the agencies’ operation and/or preparing regulatory mechanisms to approve the products containing these innovations. To increase the content and discussion, the GSRS21 hosted two debate sessions on the question of “Is Regulatory Science Ready for AI?” and a workshop to showcase the analytical data tools that global regulatory agencies have been using and/or plan to apply to regulatory science. Several key topics were highlighted and discussed during the conference, such as the capabilities of AI and RWD to assist regulatory science policies for drug and food safety, the readiness of AI and data science to provide solutions for regulatory science. Discussions highlighted the need for a constant effort to evaluate emerging technologies for fit-for-purpose regulatory applications. The annual GSRS conferences offer a unique platform to facilitate discussion and collaboration across regulatory agencies, modernizing regulatory approaches, and harmonizing efforts.

Keywords: artificial intelligence, regulatory science, real-world data

*¹ Center for Drug Evaluations and Research (CDER), Food and Drug Administration (FDA), USA

*² National Center for Toxicological Research (NCTR), Food and Drug Administration (FDA), USA

*³ Food and Drug Administration (FDA), USA

*⁴ Canadian Food Inspection Agency (CFIA), Canada

*⁵ National Centre for Food Science, Singapore Food Agency (SFA), Singapore

*⁶ The Energy and Resources Institute (TERI), India

*⁷ University of Catania, Italy

*⁸ Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA), Brazil

*⁹ Swissmedic; University of Zurich, Switzerland

*¹⁰ Joint Research Center (JRC), Spain

*¹¹ Apconix, UK

*¹² Hannover Medical School, Germany

*¹³ European Food Safety Authority (EFSA), Italy

*¹⁴ Swissmedic, Bern, Switzerland

*¹⁵ Center for Devices and Radiological Health (CDRH),
Food and Drug Administration (FDA), USA

*¹⁶ Jawaharlal Nehru University (JNU), New Delhi,
India

*¹⁷ Burroughs Wellcome Fund (BWF), USA

*¹⁸ European Medical Agency (EMA), the Netherlands

*¹⁹ Center for Food Safety and Applied Nutrition
(CFSAN), Food and Drug Administration (FDA),
USA

Shimizu N^{*1}, Hamada Y^{*1}, Morozumi R^{*1}, Yamamoto
J^{*2}, Iwai S^{*2}, Sugiyama K, Ide H^{*1}, Tsuda M: Repair
of topoisomerase 1-induced DNA damage by tyrosyl-
DNA phosphodiesterase 2 (TDP2) is dependent on
its magnesium binding.

J Biol Chem. 2023;299:104988. doi: 10.1016/j.jbc.2023.

Topoisomerases are enzymes that relax DNA supercoiling during replication and transcription. Camptothecin, a topoisomerase 1 (TOP1) inhibitor, and its analogs trap TOP1 at the 3'-end of DNA as a DNA-bound intermediate, resulting in DNA damage that can kill cells. Drugs with this mechanism of action are widely used to treat cancers. It has previously been shown that tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1) repairs TOP1-induced DNA damage generated by camptothecin. In addition, tyrosyl-DNA phosphodiesterase 2 (TDP2) plays critical roles in repairing topoisomerase 2 (TOP2)-induced DNA damage at the 5'-end of DNA and in promoting the repair of TOP1-induced DNA damage in the absence of TDP1. However, the catalytic mechanism by which TDP2 processes TOP1-induced DNA damage has not been elucidated. In this study, we found that a similar catalytic mechanism underlies the repair of TOP1- and TOP2-induced DNA damage by TDP2, with Mg²⁺-TDP2 binding playing a role in both repair mechanisms. We show chain-terminating nucleoside analogs are incorporated into DNA at the 3'-end and abort DNA replication to kill cells. Furthermore, we found that Mg²⁺-TDP2 binding also contributes to the repair of incorporated chain-terminating nucleoside analogs. Overall, these findings reveal the role played by Mg²⁺

-TDP2 binding in the repair of both 3'- and 5'-blocking DNA damage.

Keywords: tyrosyl-DNA phosphodiesterase, camptothecin, chain-terminating nucleoside analog

*¹ Hiroshima University

*² Osaka University

Ahmad T^{*1}, Kawasumi R^{*1}, Taniguchi T^{*1}, Abe T^{*1},
Terada K^{*2}, Tsuda M, Shimizu N^{*3}, Tsurimoto T^{*4},
Takeda S^{*5}, Hirota K^{*1}: The proofreading exonuclease
of leading-strand DNA polymerase epsilon prevents
replication fork collapse at broken template strands.
Nucleic Acids Res. 2023;51:12288-12302. doi: 10.1093/
nar/gkad999.

Leading-strand DNA replication by polymerase epsilon (Pole) across single-strand breaks (SSBs) causes single-ended double-strand breaks (seDSBs), which are repaired via homology-directed repair (HDR) and suppressed by fork reversal (FR). Although previous studies identified many molecules required for hydroxyurea-induced FR, FR at seDSBs is poorly understood. Here, we identified molecules that specifically mediate FR at seDSBs. Because FR at seDSBs requires poly(ADP-ribose)polymerase 1 (PARP1), we hypothesized that seDSB/FR-associated molecules would increase tolerance to camptothecin (CPT) but not the PARP inhibitor olaparib, even though both anti-cancer agents generate seDSBs. Indeed, we uncovered that Pole exonuclease and CTF18, a Pole cofactor, increased tolerance to CPT but not olaparib. To explore potential functional interactions between Pole exonuclease, CTF18, and PARP1, we created exonuclease-deficient POLE1^{exo-/-}, CTF18^{-/-}, PARP1^{-/-}, CTF18^{-/-}/POLE1^{exo-/-}, PARP1^{-/-}/POLE1^{exo-/-}, and CTF18^{-/-}/PARP1^{-/-} cells. Epistasis analysis indicated that Pole exonuclease and CTF18 were interdependent and required PARP1 for CPT tolerance. Remarkably, POLE1^{exo-/-} and HDR-deficient BRCA1^{-/-} cells exhibited similar CPT sensitivity. Moreover, combining POLE1^{exo-/-} with BRCA1^{-/-} mutations synergistically increased CPT sensitivity. In conclusion, the newly identified PARP1-CTF18-Pole exonuclease axis and HDR act independently to prevent fork collapse at seDSBs. Olaparib inhibits this axis, explaining the pronounced cytotoxic effects of olaparib on HDR-deficient cells.

Keywords: polymerase epsilon, camptothecin, olaparib

^{*1} Tokyo Metropolitan University

^{*2} Kyoto University

^{*3} Hiroshima University

^{*4} Kyushu University

^{*5} Shenzhen University, China

Tanaka M^{*1}, Yamada M^{*2}, Mushiake M^{*2}, Tsuda M, Miwa M^{*2}: Elucidating Differences in Early-Stage Centrosome Amplification in Primary and Immortalized Mouse Cells.

Int J Mol Sci. 2023;25:383. doi: 10.3390/ijms25010383.

The centrosome is involved in cytoplasmic microtubule organization during interphase and in mitotic spindle assembly during cell division. Centrosome amplification (abnormal proliferation of centrosome number) has been observed in several types of cancer and in precancerous conditions. Therefore, it is important to elucidate the mechanism of centrosome amplification in order to understand the early stage of carcinogenesis. Primary cells could be used to better understand the early stage of carcinogenesis rather than immortalized cells, which tend to have various genetic and epigenetic changes. Previously, we demonstrated that a poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, 3-aminobenzamide (3AB), which is known to be nontoxic and nonmutagenic, could induce centrosome amplification and chromosomal aneuploidy in CHO-K1 cells. In this study, we compared primary mouse embryonic fibroblasts (MEF) and immortalized MEF using 3AB. Although centrosome amplification was induced with 3AB treatment in immortalized MEF, a more potent PARP inhibitor, AG14361, was required for primary MEF. However, after centrosome amplification, neither 3AB in immortalized MEF nor AG14361 in primary MEF caused chromosomal aneuploidy, suggesting that further genetic and/or epigenetic change(s) are required to exhibit aneuploidy. The DNA-damaging agents doxorubicin and γ -irradiation can cause cancer and centrosome amplification in experimental animals. Although doxorubicin and γ -irradiation induced centrosome amplification and led to decreased p27Kip protein levels in immortalized MEF and primary MEF, the phosphorylation ratio of nucleophosmin (Thr199) increased in immortalized MEF, whereas it decreased

in primary MEF. These results suggest that there exists a yet unidentified pathway, different from the nucleophosmin phosphorylation pathway, which can cause centrosome amplification in primary MEF.

Keywords: centrosome, PARP, nucleophosmin

^{*1} Kagoshima University

^{*2} Nagahama Institute of Bio-Science and Technology

Izawa K, Tsuda M, Suzuki T, Honma M, Sugiyama K: Detection of *in vivo* mutagenicity in rat liver samples using error-corrected sequencing techniques. *Genes Environ.* 2023;45:30. doi: 10.1186/s41021-023-00288-z

Mutagenicity, the ability of chemical agents to cause mutations and potentially lead to cancer, is a critical aspect of substance safety assessment for protecting human health and the environment. Metabolic enzymes activate multiple mutagens in living organisms, thus *in vivo* animal models provide highly important information for evaluating mutagenicity in human. Rats are considered suitable models as they share a similar metabolic pathway with humans for processing toxic chemical and exhibit higher responsiveness to chemical carcinogens than mice. To assess mutagenicity in rats, transgenic rodents (TGRs) are widely used for *in vivo* gene mutation assays. However, such assays are labor-intensive and could only detect transgene mutations inserted into the genome. Therefore, introducing a technology to directly detect *in vivo* mutagenicity in rats would be necessary. The next-generation sequencing (NGS) based error-corrected sequencing technique is a promising approach for such purposes. We investigated the applicability of paired-end and complementary consensus sequencing (PECC-Seq), an error-corrected sequencing technique, for detecting *in vivo* mutagenicity in the rat liver samples. PECC-Seq allows for the direct detection of ultra-rare somatic mutations in the genomic DNA without being constrained by the genomic locus, tissue, or organism. We tested PECC-Seq feasibility in rats treated with diethylnitrosamine (DEN), a mutagenic compound. Interestingly, the mutation and mutant frequencies between PECC-Seq and the TGR assay displayed a promising correlation. Our results also demonstrated that PECC-Seq could successfully detect the A:T > T:A mutation in rat liver samples, consistent with the TGR

assay. Furthermore, we calculated the trinucleotide mutation frequency and proved that PECC-Seq accurately identified the DEN treatment-induced mutational signatures. Our study provides the first evidence of using PECC-Seq for *in vivo* mutagenicity detection in rat liver samples. This approach could provide a valuable alternative to conventional TGR assays as it is labor- and time-efficient and eliminates the need for transgenic rodents. Error-corrected sequencing techniques, such as PECC-Seq, represent promising approaches for enhancing mutagenicity assessment and advancing regulatory science.

Keywords: *in vivo* mutagenicity, next-generation sequencing, rat liver sample

Morozumi R^{*1}, Shimizu N^{*1}, Tamura K^{*1}, Nakamura K^{*1}, Suzuki A^{*1}, Ishiniwa H^{*2}, Ide H^{*1}, Tsuda M: Changes in repair pathways of radiation-induced DNA double-strand breaks at the midblastula transition in *Xenopus* embryo.

J Radiat Res. [Epub ahead of print]. doi: 10.1093/jrr/rrae012

Ionizing radiation (IR) causes DNA damage, particularly DNA double-strand breaks (DSBs), which have significant implications for genome stability. The major pathways of repairing DSBs are homologous recombination (HR) and nonhomologous end joining (NHEJ). However, the repair mechanism of IR-induced DSBs in embryos is not well understood, despite extensive research in somatic cells. The externally developing aquatic organism, *Xenopus tropicalis*, serves as a valuable model for studying embryo development. A significant increase in zygotic transcription occurs at the midblastula transition (MBT), resulting in a longer cell cycle and asynchronous cell divisions. This study examines the impact of X-ray irradiation on *Xenopus* embryos before and after the MBT. The findings reveal a heightened X-ray sensitivity in embryos prior to the MBT, indicating a distinct shift in the DNA repair pathway during embryo development. Importantly, we show a transition in the dominant DSB repair pathway from NHEJ to HR before and after the MBT. These results suggest that the MBT plays a crucial role in altering DSB repair mechanisms, thereby influencing the IR sensitivity of developing embryos.

Keywords: *Xenopus tropicalis*, ionizing radiation, DNA

double-strand break

^{*1} Hiroshima University

^{*2} Fukushima University

Abdallah A^{*1}, Adel N^{*2}, Elkerdawy AM^{*3,4}, Tanabe S, Andres F^{*5}, Pester A^{*1}, Ali HH^{*6}: Geom-SAC: Geometric multi-discrete soft actor critic with applications in *de novo* drug design.

IEEE Access. 2024;12:45519-45529. doi: 10.1109/ACCESS.2024.3377289

Finding new molecules with desirable properties has high computational and overhead costs. Much research has focused on generating candidate molecules in one- and two-dimensional spaces, which has produced some favorable results. However, extending these approaches to molecules in three-dimensional space would be far more useful because the representation of molecules is more realistic, although three-dimensional methods have much higher computational costs. In this work, we developed a geometric deep reinforcement learning agent that generates and optimizes molecules that could interact with a biochemical target. The agent can be used for generating molecules from scratch or for lead optimization when it enhances the properties of a given molecule, whether by enhancing its drug-likeness or increasing its activity toward the target via implicit learning. Thus, the agent works with molecules in three-dimensional space without high computational costs.

Keywords: *de novo* drug design, geometric deep learning, molecule optimization

^{*1} The British University in Egypt, Cairo, Egypt

^{*2} New Giza University, Giza Governorate, Egypt

^{*3} Cairo University, Cairo, Egypt

^{*4} University of Lincoln, Lincoln, U.K.

^{*5} National Institute of Informatics

^{*6} University of Nebraska at Omaha, Omaha, NE, USA

Tanabe S, Boonstra E^{*1}, Hong T^{*1}, Quader S^{*2}, Ono R, Cabral H^{*1}, Aoyagi K^{*3}, Yokozaki H^{*4}, Perkins EJ^{*5}, Sasaki H^{*3}: Molecular Networks of Platinum Drugs and Their Interaction with microRNAs in Cancer.

Genes. 2023;14(11):2073. doi: 10.3390/genes14112073

The precise mechanism of resistance to anti-cancer drugs such as platinum drugs is not fully revealed. To reveal the mechanism of drug resistance, the molecular networks of anti-cancer drugs such as cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, and arsenic trioxide were analyzed in several types of cancers. Since diffuse-type stomach adenocarcinoma, which has epithelial-mesenchymal transition (EMT)-like characteristics, is more malignant than intestinal-type stomach adenocarcinoma, the gene expression and molecular networks in diffuse- and intestinal-type stomach adenocarcinomas were analyzed. Analysis of carboplatin revealed the causal network in diffuse large B-cell lymphoma. The upstream regulators of the molecular networks of cisplatin-treated lung adenocarcinoma included the anti-cancer drug trichostatin A (TSA), a histone deacetylase inhibitor. The upstream regulator analysis of cisplatin revealed an increase in FAS, BTG2, SESN1, and CDKN1A, and the involvement of the tumor microenvironment pathway. The molecular networks were predicted to interact with several microRNAs, which may contribute to the identification of new drug targets for drug-resistant cancer. Analysis of oxaliplatin, a platinum drug, revealed that the SPINK1 pancreatic cancer pathway is inactivated in ischemic cardiomyopathy. The study showed the importance of the molecular networks of anti-cancer drugs and tumor microenvironment in the treatment of cancer resistant to anti-cancer drugs.

Keywords: cisplatin, drug resistance, microRNA

*¹ University of Tokyo

*² Innovation Centre of NanoMedicine (iCONM)

*³ National Cancer Center Research Institute

*⁴ Kobe University of Graduate School of Medicine

*⁵ U.S. Army Engineer Research and Development Center (ERDC), Vicksburg, MS, USA

Kawashima A, Inoue K, Ushida K, Kai K, Suzuki H, Yoshida-Yamashita LS, Hirose A, Masumura K: Derivation of human health hazard assessment values of 1,2-dichloroethane under the Japanese Chemical Substances Control Law.

Fundam Toxicol Sci. 2023;10(3):91-103. doi: 10.2131/fts.10.91

1,2-Dichloroethane, a priority assessment chemical

substance under the Japan Chemical Substances Control Law (CSCL), required a detailed human health hazard assessment under Assessment II. We evaluated its general, reproductive, and developmental toxicities, genotoxicity, and carcinogenicity, based on the hazard information provided by domestic and international risk assessment organizations, and the hazard assessment values (HAVs) for oral and inhalation exposure were proposed. For oral exposure, a 78-week gavage carcinogenicity study (US NCI, 1978) with incidence data of hemangiosarcoma in male rats was selected as a significant toxicological endpoint and the lower confidence limit of benchmark dose (BMD) at 10% benchmark response (BMDL₁₀) of 9.3 mg/kg/day was obtained as a point of departure (POD). A slope factor of $1.07 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ from which a carcinogenic 10^{-5} risk of 0.93 $\mu\text{g/kg/day}$ was derived as an oral HAV. For inhalation exposure, a 104-week inhalation exposure carcinogenicity study (Nagano et al., 2006) with a BMDL₁₀ of 11.5 ppm based on the incidence data of mammary gland tumors (adenocarcinoma + adenoma + fibroadenoma, combined) in female rats was obtained, and the human equivalent BMDL₁₀ of 15.7 mg/m³ was calculated. Therefore, a unit risk of $6.40 \times 10^{-6} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ from which a carcinogenic 10^{-5} risk of 1.6 $\mu\text{g/m}^3$ (0.00039 ppm) was derived as an inhalation HAV.

Keywords: 1,2-dichloroethane (CAS No. 107-06-2), Chemical Substance Control Law (CSCL), Assessment II for human health effects

Murata Y, Natsume M^{*1}, Iso T, Shigeta Y^{*2}, Hirose N, Umamo T, Horibata K, Sugiyama K, Masumura K, Hirose A^{*3}, Matsumoto M: *In vivo* mutagenicity assessment of styrene in MutaMouse liver and lung. *Genes and Environment*. 2023;45:12. doi: 10.1186/s41021-023-00270-9

Background Styrene (CAS 100-42-5) is widely used as polystyrene and acrylonitrile-butadiene-styrene resin such as plastic, rubber, and paint. One of the primary uses of styrene is food utensils and containers, but a small amount of styrene transferred into food can be ingested by eating. Styrene is metabolized into styrene 7,8-oxide (SO). SO is mutagenic in bacteria and mouse lymphoma assays. It is clastogenic in cultured mammalian cells. However, styrene and SO are not clastogenic/aneugenic in rodents, and no

rodent *in vivo* gene mutation studies were identified. **Methods** To investigate the mutagenicity of orally administered styrene, we used the transgenic rodent gene mutation assay to perform an *in vivo* mutagenicity test (OECD TG488). The transgenic MutaMouse was given styrene orally at doses of 0 (corn oil; negative control), 75, 150, and 300 mg/kg/day for 28 days, and mutant frequencies (MFs) were determined using the lacZ assay in the liver and lung (five male mice/group). **Results** There were no significant differences in the MFs of the liver and lung up to 300 mg/kg/day (close to maximum tolerable dose (MTD)), when one animal with extremely high MFs that were attributed to an incidental clonal mutation was omitted. Positive and negative controls produced the expected results. **Conclusions** These findings show that styrene is not mutagenic in the liver and lung of MutaMouse under this experimental condition.

Keywords: TG488, MutaMouse, styrene, *in vivo* mutagenicity

^{*1} Genotoxicology Laboratory, BioSafety Research Center Inc.

^{*2} Division of Chemical Information, National Institute of Occupational Safety and Health

^{*3} Chemicals Evaluation and Research Institute

Iso T, Suzuki K^{*1}, Murata Y, Hirose N, Umamo T, Horibata K, Sugiyama K, Hirose A^{*2}, Masumura K, Matsumoto M: Lack of *in vivo* mutagenicity of carbendazim in the liver and glandular stomach of MutaMice.

Genes and Environment. 2024;46:7. doi: 10.1186/s41021-024-00299-4

Background Carbendazim (methyl 2-benzimidazolecarbamate, CASRN: 10605-21-7) exhibits spindle poisoning effects and is widely used as a fungicide. With respect to genotoxicity, carbendazim is deemed to be non-mutagenic *in vitro*, but it causes indicative DNA damage *in vivo* and chromosome aberrations *in vitro* and *in vivo*. In this study, we examined the mutagenicity of carbendazim *in vivo*. **Results** MutaMice were treated with carbendazim orally at doses of 0 (corn oil), 250, 500, and 1,000 mg/kg/day once a day for 28 days. A lacZ assay was used to determine the mutant frequency (MF) in the liver and glandular stomach of mice. MutaMice were

administered up to the maximum dose recommended by the Organization for Economic Co-operation and Development Test Guidelines for Chemicals No. 488 (OECD TG488). The lacZ MFs in the liver and glandular stomach of carbendazim-treated animals were not significantly different from those in the negative control animals. In contrast, positive control animals exhibited a significant increase in MFs in both the liver and glandular stomach. **Conclusions** Carbendazim is non-mutagenic in the liver and glandular stomach of MutaMice following oral treatment.

Keywords: carbendazim, *in vivo* mutagenicity, transgenic rodent gene mutation assay

^{*1} Genotoxicology Laboratory, BioSafety Research Center Inc.

^{*2} Chemicals Evaluation and Research Institute

Murata Y, Suzuki K^{*1}, Shigeta Y^{*2}, Iso T, Hirose N, Umamo T, Horibata K, Sugiyama K, Hirose A^{*3}, Masumura K, Matsumoto M: *In vivo* mutagenicity assessment of orally treated *tert*-butyl hydroperoxide in the liver and glandular stomach of MutaMouse. *Genes and Environment*. 2023;45:29. doi: 10.1186/s41021-023-00285-2

Background *tert*-Butyl hydroperoxide (TBHP; CAS 75-91-2), a hydroperoxide, is mainly used as a polymerization initiator to produce polyethylene, polyvinyl chloride, and unsaturated polyester. It is a high-production chemical, widely used in industrial countries, including Japan. TBHP is also used as an additive for the manufacturing of food utensils, containers, and packaging (UCP). Therefore, there could be consumer exposure through oral intake of TBHP eluted from UCPs. TBHP was investigated in various *in vitro* and *in vivo* genotoxicity assays. In Ames tests, some positive results were reported with and/or without metabolic activation. As for the mouse lymphoma assay, the positive result was reported, regardless of the presence or absence of metabolic activation enzymes. The results of some chromosomal aberrations test and comet assay *in vitro* also demonstrated the genotoxic positive results. On the other hand, in *in vivo* tests, there are negative results in the bone marrow micronucleus test of TBHP-administered mice by single intravenous injection and

the bone marrow chromosomal aberration test using rats exposed to TBHP for 5 days by inhalation. Also, about dominant lethal tests, the genotoxic positive results appeared. In contrast, there is little information about *in vivo* mutagenicity and no information about carcinogenicity by oral exposure. **Methods** To investigate the mutagenicity of orally administered TBHP, we used the transgenic rodent gene mutation assay to perform an *in vivo* mutagenicity test (OECD TG488). The transgenic MutaMouse was given TBHP orally at doses of 0 (0.5% MC; negative control), 75, 150, and 300 mg/kg/day for 28 days, and mutant frequencies (MFs) were determined using the *lacZ* assay in the liver and glandular stomach (five male mice/group). **Results** We conducted *in vivo* gene mutation assay using MutaMice according to the OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 488 to investigate *in vivo* mutagenicity of TBHP through oral exposure. After repeated dosing for 28 days, there were no significant differences in the mutant frequencies (MFs) of the liver and glandular stomach up to 300 mg/kg/day (close to the maximum tolerable dose (MTD)). The positive and negative controls produced the expected responses. **Conclusions** These findings show that orally administered TBHP is not mutagenic in the mouse liver and glandular stomach under these experimental conditions.

Keywords: TG488, MutaMouse, TBHP

^{*1} Genotoxicology Laboratory, BioSafety Research Center Inc.

^{*2} Division of Chemical Information, National Institute of Occupational Safety and Health

^{*3} Chemicals Evaluation and Research Institute

Matsumoto, M, Murata, Y, Hirose, N, Shigeta, Y^{*1}, Iso, T, Umano, T, Hirose, A^{*2}: Derivation of subacute guidance values for chemical contaminants of drinking water quality standard in Japan.

Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2024;141: 105401. doi: 10.1016/j.yrtph.2023.105401

The concentration of chemicals in drinking water may transiently and accidentally exceed the Drinking Water Quality Standard (DWQS). If the level of a contaminant is not expected to cause adverse effects for a limited period of exposure, immediate suspension of the water supply may not be necessary. Assessments

should be conducted using subacute guidance values (SGVs). In this study, we assessed 26 chemicals for the DWQS to establish the SGVs. Principally, a key study was selected from subacute studies to derive a Subacute Reference Dose (saRfD). The SGV was calculated from the saRfD for adults (drinking water intakes: 40 mL/kg/day) and children (drinking water intakes: 150 mL/kg/day). No allocation factor was applied to derive the SGV. We established the SGV for 20 chemicals, which were 2–38 times higher than the corresponding DWQS. However, SGVs for six chemicals were the same as the corresponding DWQS. Therefore, immediate action will be required for these six accidental contaminants. Our established SGVs are useful for assessing accidental contamination.

Keywords: drinking water quality standard, subacute reference dose, subacute guidance value

^{*1} Division of Chemical Information, National Institute of Occupational Safety and Health

^{*2} Chemicals Evaluation and Research Institute

Myden A^{*1}, Stalford SA^{*1}, Fowkes A^{*1}, White E^{*1}, Hirose A^{*2}, Yamada T: Enhancing developmental and reproductive toxicity knowledge: A new AOP stemming from glutathione depletion.

Curr Res Toxicol. 2023;5:100124. doi: 10.1016/j.crttox.2023.100124

Integrated approaches to testing and assessments (IATAs) have been proposed as a method to organise new approach methodologies in order to replace traditional animal testing for chemical safety assessments. To capture the mechanistic aspects of toxicity assessments, IATAs can be framed around the adverse outcome pathway (AOP) concept. To utilise AOPs fully in this context, a sufficient number of pathways need to be present to develop fit for purpose IATAs. *In silico* approaches can support IATA through the provision of predictive models and also through data integration to derive conclusions using a weight-of-evidence approach. To examine the maturity of a developmental and reproductive toxicity (DART) AOP network derived from the literature, an assessment of its coverage was performed against a novel toxicity dataset. A dataset of diverse compounds, with data from studies performed according to OECD test guidelines TG-421 and TG-422, was curated to test

the performance of an *in silico* model based on the AOP network - allowing for the identification of knowledge gaps within the network. One such gap in the knowledge was filled through the development of an AOP stemming from the molecular initiating event 'glutathione reaction with an electrophile' leading to male fertility toxicity. The creation of the AOP provided the mechanistic rationale for the curation of pre-existing structural alerts to relevant key events. Integrating this new knowledge and associated alerts into the DART AOP network will improve its coverage of DART-relevant chemical space. In addition, broadening the coverage of AOPs for a particular regulatory endpoint may facilitate the development of, and confidence in, robust IATAs.

Keywords: adverse outcome pathway, glutathione, male fertility toxicity

^{*1} Lhasa Limited

^{*2} Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

Yamazoe Y^{*1}, Murayama N^{*2}, Kawamura T, Yamada T: Application of fused-grid-based CYP-Template systems for genotoxic substances to understand the metabolisms.

Genes Environ. 2023;45:22. doi: 10.1186/s41021-023-00275-4

Understanding of metabolic processes is a key factor to evaluate biological effects of carcinogen and mutagens. Applicability of fused-grid Template systems of CYP enzymes (Drug Metab Pharmacokinet 2019, 2020, 2021, and 2022) was tested for three phenomena. (1) Possible causal relationships between CYP-mediated metabolisms of β -naphthoflavone and 3-methylcholanthrene and the high inducibility of CYP enzymes were examined. Selective involvement of non-constitutive CYP1A1, but not constitutive CYP1A2, was suggested on the oxidative metabolisms of efficient inducers, β -naphthoflavone and 3-methylcholanthrene. These results supported the view of the causal link of their high inducibility with their inefficient metabolisms due to the lack of CYP1A1 in livers at early periods after the administration of both inducers. (2) Clear differences exist between human and rodent CYP1A1 enzymes on their catalyses with heterocyclic amines, dioxins and polyaromatic hydrocarbons (PAHs). Reciprocal comparison of

simulation results with experimental data suggested the rodent specific site and distinct sitting-preferences of ligands on Template for human and rodent CYP1A1 enzymes. (3) Enhancement of metabolic activation and co-mutagenicity have been known as phenomena associated with Salmonella mutagenesis assay. Both the phenomena were examined on CYP-Templates in ways of simultaneous bi-molecule bindings of distinct ligands as trigger and pro-metabolized molecules. α -Naphthoflavone and norharman served consistently as trigger-molecules to support the oxidations of PAHs and arylamines sitting simultaneously as pro-metabolized molecules on Templates of CYP1A1, CYP1A2 and CYP3A4. These CYP-Template simulation systems with deciphering capabilities are promising tools to understand the mechanism basis of metabolic activations and to support confident judgements in safety assessments.

Keywords: CYP-mediated activation, co-mutagenicity, fused hexagonal-grid template system

^{*1} Tohoku University

^{*2} Showa Pharmaceutical University

Ashikaga T, Narita K^{*1}, Kobayashi M^{*1}, Tachibana S^{*1}, Murasaki W^{*2}, Suzuki M^{*2}, Ambe K^{*2}, Tohkin M^{*2}: Skin Sensitization Potency Prediction of Ingredients in Hair Colorants Using *in silico* Models of Machine Learning.

Journal of Japanese Cosmetic Science Society. 2023;47 (1):1-5. doi: 10.11469/koshohin.47.1

Skin sensitization caused by cosmetics, including quasi-drugs, is an extremely serious problem and can become a health hazard. Although several *in vitro* methods for skin sensitization have been established by the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD), no practical method for predicting skin sensitization potency has been found which can serve as an alternative to animal testing. In this study, an *in silico* model is developed which predicts skin sensitization potency by combining *in vitro* OECD test guidelines and information of the physical properties of chemicals to evaluate hair dye ingredients without animal testing. A dataset published by Cosmetics Europe was used to develop the *in silico* model. The EC3 value of the mouse local lymph node assay (LLNA), which is used as an indicator of skin

sensitization potency, was the objective variable; *in vitro* test values, physical properties, and chemical information obtained from the molecular descriptor calculation software MOE constituted the explanatory variables. CatBoost was adopted as the machine-learning approach. Bandrowski's base (BB), a trimer of the typical oxidative dye para-phenylenediamine (pPD), was used as the test material. In the predictive model, the mean-predicted EC3 value for BB was 0.33%, which meant a strong sensitizer. Furthermore, it was lower than the mean model prediction EC3 value (0.66%) of pPD, which is considered weaker sensitization potency than BB in LLNA. This indicates that BB was correctly predicted as a stronger skin sensitizer than pPD in the proposed *in silico* model.

Keywords: skin sensitization, potency prediction, alternatives

^{*1} Food and Drug Safety Center, Hatano Research Institute

^{*2} Department of Regulatory Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

Strickland J^{*1}, Haugabrooks E^{*2}, Allen DG^{*1}, Balottin LB^{*3}, Hirabayashi Y, Kleinstreuer NC^{*4}, Kojima H, Nishizawa C^{*5}, Prieto P^{*6}, Ratzlaff DE^{*7}, Jeong J^{*8}, Lee J^{*8}, Yang Y^{*9}, Lin P^{*10}, Sullivan K^{*2}, Casey W^{*4}: International regulatory uses of acute systemic toxicity data and integration of new approach methodologies.

Crit Rev Toxicol. 2023;53(7):385-411. doi: 10.1080/10408444.2023.2240852

Chemical regulatory authorities around the world require systemic toxicity data from acute exposures via the oral, dermal, and inhalation routes for human health risk assessment. To identify opportunities for regulatory uses of non-animal replacements for these tests, we reviewed acute systemic toxicity testing requirements for jurisdictions that participate in the International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM): Brazil, Canada, China, the European Union, Japan, South Korea, Taiwan, and the USA. The chemical sectors included in our review of each jurisdiction were cosmetics, consumer products, industrial chemicals, pharmaceuticals, medical devices, and pesticides. We found acute systemic toxicity data were most often required for hazard assessment,

classification, and labeling, and to a lesser extent quantitative risk assessment. Where animal methods were required, animal reduction methods were typically recommended. For many jurisdictions and chemical sectors, non-animal alternatives are not accepted, but several jurisdictions provide guidance to support the use of test waivers to reduce animal use for specific applications. An understanding of international regulatory requirements for acute systemic toxicity testing will inform ICATM's strategy for the development, acceptance, and implementation of non-animal alternatives to assess the health hazards and risks associated with acute toxicity.

Keywords: acute systemic toxicity, animal alternatives, regulatory toxicology

^{*1} Inotiv, Inc., Research Triangle Park, NC, USA.

^{*2} Physicians Committee for Responsible Medicine, Washington, DC, USA.

^{*3} National Institute of Metrology, Quality and Technology (INMETRO), Duque de Caxias, Brazil.

^{*4} Division of Translational Toxicology, National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA.

^{*5} Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA), Brasilia, Brazil.

^{*6} European Commission, Joint Research Centre (JRC), Ispra, Italy.

^{*7} New Substances Assessment and Control Bureau, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Canada.

^{*8} Toxicological Evaluation and Research Department, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Cheongju-si, South Korea.

^{*9} Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou, China.

^{*10} National Health Research Institutes, Zhunan Town, Taiwan.

Tanabe I^{*1}, Yoshida K^{*1}, Ishikawa S^{*1}, Ishimori K^{*1}, Hashizume T^{*1}, Yoshimoto T^{*2}, Ashikaga T: Development of an *In Vitro* Sensitisation Test Using a Coculture System of Human Bronchial Epithelium and Immune Cells.

Altern Lab Anim. 2023;51(6):387-400. doi: 10.1177/

02611929231204823

Chemical respiratory sensitisation is a serious health problem. However, to date, there are no validated test methods available for identifying respiratory sensitisers. The aim of this study was to develop an *in vitro* sensitisation test by modifying the human cell line activation test (h-CLAT) to detect respiratory sensitisers and distinguish them from skin sensitisers. THP-1 cells were exposed to the test chemicals (two skin sensitisers and six respiratory sensitisers), either as monocultures or as cocultures with air-liquid interface-cultured reconstructed human bronchial epithelium. The responses were analysed by measuring the expression levels of surface markers on THP-1 cells (CD86, CD54 and OX40L) and the concentrations of cytokines in the culture media (interleukin (IL)-8, IL-33 and thymic stromal lymphopoietin (TSLP)). The cocultures exhibited increased CD54 expression on THP-1 cells; moreover, in the cocultures but not in the monocultures, exposure to two uronium salts (i.e. respiratory sensitisers) increased CD54 expression on THP-1 cells to levels above the criteria for a positive h-CLAT result. Additionally, exposure to the respiratory sensitiser abietic acid, significantly increased IL-8 concentration in the culture medium, but only in the cocultures. Although further optimisation of the method is needed to distinguish respiratory from skin sensitisers by using these potential markers (OX40L, IL-33 and TSLP), the coculture of THP-1 cells with bronchial epithelial cells offers a potentially useful approach for the detection of respiratory sensitisers.

Keywords: air-liquid interface, bronchial epithelial cells, coculture

^{*1} Scientific Product Assessment Center, R&D Group, Japan Tobacco Inc.

^{*2} Department of Immunoregulation, Institute of Medical Science, Tokyo Medical University

Mizumachi H^{*1}, Watanabe M^{*2}, Ikezumi M^{*2}, Kajiwara M^{*2}, Yasuda M^{*2}, Mizuno M^{*3}, Imai N^{*3}, Sakuma M^{*3}, Shibata M^{*3}, Watanabe S^{*4}, Motoyama J^{*4}, Basketter D^{*5}, Eskes C^{*6}, Hoffmann S^{*7}, Lehmann D^{*8}, Ashikaga T, Sozu T^{*9}, Takeyoshi M^{*10}, Suzuki S^{*1}, Miyazawa M^{*1}, Kojima H: The inter-laboratory validation study of EpiSensA for

predicting skin sensitization potential.

J Appl Toxicol. 2023;44(4):510-525. doi: 10.1002/jat.4559

The Epidermal Sensitization Assay (EpiSensA) is a reconstructed human epidermis (RhE)-based gene expression assay for predicting the skin sensitization potential of chemicals. Since the RhE model is covered by a stratified stratum corneum, various kinds of test chemicals, including lipophilic ones and pre-/pro-haptens, can be tested with a route of exposure akin to an *in vivo* assay and human exposure. This article presents the results of a formally managed validation study of the EpiSensA that was carried out by three participating laboratories. The purpose of this validation study was to assess transferability of the EpiSensA to new laboratories along with its within- (WLR) and between-laboratory reproducibility (BLR). The validation study was organized into two independent stages. As demonstrated during the first stage, where three sensitizers and one non-sensitizer were correctly predicted by all participating laboratories, the EpiSensA was successfully transferred to all three participating laboratories. For Phase I of the second stage, each participating laboratory performed three experiments with an identical set of 15 coded test chemicals resulting in WLR of 93.3%, 93.3%, and 86.7%, respectively. Furthermore, when the results from the 15 test chemicals were combined with those of the additional 12 chemicals tested in Phase II of the second stage, the BLR for 27 test chemicals was 88.9%. Moreover, the predictive capacity among the three laboratories showed 92.6% sensitivity, 63.0% specificity, 82.7% accuracy, and 77.8% balanced accuracy based on murine local lymph node assay (LLNA) results. Overall, this validation study concluded that EpiSensA is easily transferable and sufficiently robust for assessing the skin sensitization potential of chemicals.

Keywords: reconstructed human epidermis, skin sensitisation, validation study

^{*1} R&D Safety Science Research, Kao Corporation

^{*2} Food and Drug Safety Center, Hatano Research Institute

^{*3} Safety and Analytical Research Laboratories, KOSÉ Corporation

^{*4} Safety Research Science Laboratory, LION

Corporation

*⁵ DABMEB Consultancy Ltd

*⁶ Services and Consultation on Alternative Methods (SeCAM)

*⁷ Seih Consulting + Services

*⁸ Office of Research and Development, US Environmental Protection Agency

*⁹ Department of Information and Computer Technology, Faculty of Engineering, Tokyo University of Science

*¹⁰ Chemicals Assessment and Research Center, Chemicals Evaluation and Research Institute (CERI)

Yamamoto N^{*1,2}, Hiramatsu N^{*1}, Kato Y^{*3}, Sato A^{*3}, Kojima H: Development of an Eye Irritation Test Method Using an In House Fabrication of a Reconstructed Human Cornea like Epithelium Model for Eye Hazard Identification.

Bioengineering. 2024;11(4):302. doi: 10.3390/bioengineering11040302

In a previous study, a novel human corneal-like epithelium model utilizing an immortalized human corneal epithelial cell line (iHCE-NY1) was developed as an alternative to animal models to identify chemicals not classified under the United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals (GHS) and was evaluated following the criteria of Test Guideline 492 of the Organization for

Economic Co-operation and Development (OECD). In the present study, our aim was to establish an eye irritation test protocol using the iHCE-NY1 model to classify liquid chemicals under the GHS ocular hazard categories: no effect, no classification (No Cat.), Category 2 (Cat. 2) reversible effects, and Category 1 (Cat. 1) irreversible eye damage. The protocol involved exposing the iHCE-NY1 model to 31 liquid test chemicals for 5 min, followed by observation at post-incubation periods (PIPs) to assess recovery. Classification was based on cell viability, and histopathological findings on PIP days 7, 14, and 21. The outcomes were compared with an established database of classifications. All Cat. 1 liquid chemicals, 62.5% of No Cat., and 63.2% of Cat. 2 were correctly categorized. This study demonstrates that the iHCE-NY1 model can not only distinguish No Cat. test liquid chemicals but also differentiate between Cat. 2 and Cat. 1 liquid chemicals.

Keywords: eye irritation, human corneal epithelial cell, reconstructed human cornea-like epithelium model

*¹ Support Office for Bioresource Research, Center for Translational Research, Translational Research Headquarters, Fujita Health University

*² International Center for Cell and Gene Therapy, Research Promotion Headquarters, Fujita Health University

*³ Nippon Menard Cosmetic Co., Ltd.

Izutsu KI*, Ando D, Morita T, Abe Y, Yoshida H: Generic drug shortage in Japan: GMP noncompliance and associated quality issues.

J Pharm Sci. 2023;112(7):1763-1771. doi: 10.1016/j.xphs.2023.03.006

Government campaigns to replace off-patent brand pharmaceuticals with low cost generic products in national health insurance systems have apparently increased their production in the last two decades in Japan. The contamination of a batch of generic itraconazole tablets with the sleep inducer rilmafazone caused significant adverse events and related accidents in 2020, amidst increasing use of the generic products in healthcare. Investigations revealed many Good Manufacturing Practice (GMP) violations and other evidence of poor quality management in the manufacturing/marketing authorization holder (MAH). Urgent inspection of other MAHs found multiple cases of GMP noncompliance that resulted in temporary administrative suspension. Various quality issues, including nonconformity in stability monitoring, in these generic MAHs resulted in prolonged suspension of product shipments and shortages in medical institutions. These problems highlighted long-standing issues in quality management by MAHs and inspections by authorities, which had been neglected during rapid production expansion. This review introduces these manufacturing control and management problems and their countermeasures, and discusses the impact of habitual inadequate development processes that disregard the quality-by-design (QbD) perspective as the root cause of the issues.

Keywords: drug shortage, generic pharmaceuticals, good manufacturing practice

* International University of Health and Welfare

吉田寛幸：吸入剤の適正評価に向けた日米欧の行政的アプローチ.

薬剤学. 2023;83(3):114-118. doi: 10.14843/jpstj.83.114

吸入剤は、日本薬局方において『本剤の吸入投与のために適切な器具又は装置を使用するか、又は吸入用の器具を兼ねた容器に本剤を充填する』と規定されているように、器具又は装置（以下、デバイス）とセットで開発される。デバイスが有効性・安全性に影響する主要因の

一つであることから、吸入剤の評価にあたっては、デバイスとともに検討される必要がある。さらに、その有効性・安全性は吸入手技や吸入流速といった患者の使用状況の影響も受けるため、これらを考慮した試験も重要である。本稿では、吸入剤の特殊性を考慮した公的試験法及び後発品開発において考慮すべき生物学的同等性評価法について、日米欧の取り組み状況を概説した。

Keywords：吸入剤，公的試験法，生物学的同等性

吉田寛幸：ジェネリック医薬品の現状と未来－品質について－.

薬剤学. 2023;83(4):191-194. doi: 10.14843/jpstj.83.191

後発医薬品の数量ベースの使用割合（全国平均）は、79.94%（令和4年9月診療分，厚労省）と、政府目標の80%にほぼ到達し、後発医薬品は薬物治療に欠かせないものとなっている。一方、2019年以降に発生した一部後発医薬品の品質問題を契機に大規模な供給不足が発生し、現在も一部で供給不安定な状況が続いている。厚労省は『医薬品の迅速かつ安定的な供給のための流通・薬価制度に関する有識者検討会』を組織し、産業構造や薬価制度、サプライチェーンなど、品質問題に限定せず幅広い視点からに解決策の検討を進めており、今後、後発医薬品を取り巻く環境の大きな変化も予想される。本稿ではイントロダクションとして、後発医薬品の品質について、筆者も一部関与している行政の取り組みの一つであるジェネリック医薬品品質情報検討会（以下、検討会）での検討状況を紹介した。

Keywords：後発医薬品，品質，ジェネリック医薬品品質情報検討会

吉田寛幸：新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチンの開発動向.

J Soc Powder Technol, Japan. 2023;60:264-269. doi: 10.4164/sptj.60.264

In the face of the novel coronavirus infection (COVID-19), researchers and medical professionals worldwide have been tackling to develop new drug products, and regulatory authorities also have accelerated their efforts to create new schemes for the fast-track approval of drug products. This article outlines the approval systems including the newly established emergency approval system and describes the trends in the development of COVID-19 drug products and vaccines in Japan.

Keywords: COVID-19, drug products, vaccines

伊豆津健一*, 小出達夫, 間宮弘晃*, 佐藤陽治, 吉田寛幸: 安定性モニタリングに関連した後発医薬品の供給障害とその発生リスク抑制.

レギュラトリーサイエンス学会誌. 2024;14(1):90-105. doi: 10.14982/rsmp.14.91

国内では2020年以降, ジェネリック医薬品を中心とした安定性モニタリングにおける製品規格への不適合と, それに伴う自主回収や供給停止, 販売中止が頻繁に発生し, 医薬品不足の大きな原因となった. 本研究ではPMDAホームページに掲載されている安定性関連の製品回収について, 品質保証や安定供給に対する重大なリスクとしての観点から, 原因と対策を検討した. 供給停止や販売中止に至る事例は, 2020年から2021年にかけてGMP不適合で行政処分を受けた製造販売業者の製品で集中的に発生した. これらの製品の多くは, プロセスのコンプライアンスを向上させても, 安定性を確保することが困難であり, 品質による設計 (QbD) の概念を軽視した不適切な製剤とプロセス設計が強く示唆された. 後発医薬品の安定性に関する問題の軽減には, 製品開発や製造管理の改善に加え, 開発時に実施する安定性試験の規定の見直しが望ましい. 先発品と長期収載品の安定性モニタリングに関連した回収は, 1990年代以前に開発された製品で起こっていた. また適切に開発された製品で起こる安定性モニタリング時の散発的な規格不適合について, 供給に及ぼす影響を軽減することも必要である.

Keywords: stability, generic drugs, drug shortage

* International University of Health and Welfare

大橋令^{*1,2}, 小出達夫, 深水啓朗^{*1}: 製剤化工程のプロセスパラメータが透過型ラマン分光法を用いた定量分析に及ぼす影響.

Pharm Tech Japan. 2024;40(3):123-127.

透過型ラマン分光法 (TRS) はラマン分光法の一つであり, 製剤の非破壊定量分析ツールとして, 近年医薬品産業への導入が検討され始めた. 医薬品として上市された錠剤製品の多くが湿式造粒法により製造されているにも関わらず, TRSを用いた検量モデル構築に関する既存の研究の多くは, 直接打錠法のような単純な方法により製造された錠剤を対象としてきた. より複雑な製造法である湿式造粒法を選択する場合, プロセスパラメータや物性指標の数が増大するため, 検量モデルの真度に影響を及ぼす因子の特定は容易ではないと推察した. 湿式造粒法により製造した錠剤の品質管理にTRSを適用するには, 造粒工程のパラメータ変動が検量モデルの真度に及ぼす影響を調査すべきだと考えた. そこで湿式造粒法

により製造したモデル製剤に対して, TRSによる薬物含量の検量モデル構築を試みた.

Keywords: 透過型ラマン分光法, 湿式造粒法, 定量

^{*1} Meiji Pharmaceutical University

^{*2} Shionogi & Co., Ltd.

坂本知昭: 分析技術をめぐる最新の話 近赤外吸収スペクトル測定法の一般試験法収載ならびに革新的医薬品製造技術におけるPATツールとしての近赤外分光法の展望について.

Pharm Tech Japan. 2023;39:1067-72.

近赤外分光法は, 日米欧医薬品規制調和国際会議 (ICH) Q8 の概念の導入に伴い, プロセス解析工学 (Process Analytical Technology, PAT) による品質管理体制の運用における有望な分析法のひとつとして製薬分野で注目され始めた. 医薬品製造における工程管理の重要性の高まりとともにPATの導入研究が活発に進められる中, PATツールとして活用が最も期待された分析法が近赤外分光法であった. 近赤外分光法は近赤外線を用いた分光法の1つである. 近赤外線は, 波長800~2500 nm (波数では12500~4000 cm⁻¹) の電磁波 (光) であり, 赤外領域と可視領域の中間に位置している. 近赤外分光法は, この領域における光の吸収あるいは発光に基づく分光法であり, 主に中赤外 (MIR) 領域で得られる分子の基準振動 (伸縮振動, 変角振動など) の倍音あるいは結合音に相当する吸収スペクトルを観察する. 近赤外光の吸収は中赤外光の吸収に比べて約1/1000程度 (水のモル吸収係数の例) と微弱なため, 多くの医薬用化学物質において希釈せずに計測することが可能である. また, 近赤外光は多くの有機化合物に浸透するため, ある波長域を用いて透過計測を行うこともできる. このような近赤外光の特性から多くの固形試料を迅速かつ非破壊で測定できるだけでなく, 光学ファイバプローブを用いて分光器本体から離れた場所にある試料の遠隔測定が可能である. 従って, 製薬分野においては工程管理を含めた製造及び品質管理現場で導入し易い分析法であり, 品質規格・基準評価のためのオフライン分析法として利用されるばかりではなく, プロセス解析ツールのひとつとしての応用研究が進められている. このような背景もあり, 近赤外分光法は, “近赤外吸収スペクトル測定法” として, 第十五改正日本薬局方第二追補参考情報に, また第十八改正日本薬局方第二追補からは一般試験法に収載された.

Keywords: Near-Infrared spectroscopy, PAT, Japanese pharmacopeia

坂本知昭, 阿波君枝^{*1}, 板倉由佳利^{*2}, 大島大樹^{*3}, 小野多佳子^{*2}, 木村迪子^{*4}, 小松一聖^{*4}, 中西敏和^{*4}, 長田優希^{*5}, 野崎祐介^{*6}, 松本成永^{*3}, 山本貢史^{*1}: 規格試験・工程管理試験法としてのラマン分光法設定における技術的要件記載のあり方に関する考察 その1.

Pharm Tech Japan. 2023;39:97-104.

ラマン分光法は, “ラマンスペクトル測定法” として第十七改正日本薬局方第二追補から一般試験法に収載され, 医薬品の品質試験検査, 工程管理試験のための評価ツールとしての活用が期待されている分析法のひとつである. ラマン分光法は, 基本的に試料の前処理が不要であるため, 製剤の確認試験や原料の社内受入試験をはじめ, 定量法, あるいは製剤均一性試験などへの適用により, 作業の効率化が期待できる. 一方で, ラマン分光法の光学的原理や分光学的特性により, 計測条件によっては化合物の化学的情報が適切に反映されたスペクトルが得られないことがあるなど, 特に規格試験法や工程内試験法などの開発においては, その妥当性の検証で十分な根拠を示す必要があるかもしれない. 本稿では, ラマン分光法に特徴的な分析技術に関する留意点を抽出し, 例えば, 工程内管理法として用いる場合, 一般的な規格試験法として用いる場合など, 目的に応じた規格・基準評価のための記載のあり方を示すことを目的とした研究の成果を紹介する.

Keywords: Raman spectroscopy, PAT, Quality control

^{*1} 住友ファーマ株式会社

^{*2} 武田薬品工業株式会社

^{*3} 田辺三菱製薬株式会社

^{*4} 塩野義製薬株式会社

^{*5} シオノギファーマ株式会社

^{*6} アステラス製薬株式会社

坂本知昭, 中尾隆美^{*}, 古川博朗^{*}, 寺下衛作^{*}, 鈴木桂次郎^{*}: 蛍光X線分析法を用いたICH-Q3Dに基づく日本薬局方医薬品の元素不純物管理に関する研究 EDXRFによるICH-Q3D元素不純物分析 (第1報). *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*. 2023;54:574-87.

X-ray fluorescence analysis was performed as a test method for determining elemental impurities in commercial levofloxacin 0.5 hydrate reagent (purity of 98.0 w/w% or higher) and Japanese Pharmacopoeia (JP) levofloxacin (LVFX) tablets according to the ICH-Q3D Guideline. Validation tests were conducted

for (1) detection sensitivity, (2) specificity, and (3) accuracy, based on the procedures in the USP <735> X-RAY FLUORESCENCE SPECTROMETRY and the limit test for elemental impurities in the Japanese Pharmacopoeia 18: 2.66. The results showed that all samples met the required criteria and indicate that X-ray fluorescence analysis is applicable to the analysis of elemental impurities as required by ICH-Q3D. In this evaluation, quantitative analysis of the samples was carried out by the fundamental parameter method (FP method) without the need for added internal standards.

Keywords: X-Ray fluorescence spectrometry, Elemental impurities analysis, ICHQ3D

^{*} 株式会社島津製作所

坂本知昭, 青木尚代: 国内未承認薬の品質確保に関する研究.

Clinical Parasitology. 2023;34:15-8.

一般に, 諸外国で承認・流通しているが, わが国において承認を得ていない医薬品のことを総称して「未承認薬」と呼んでいる. 最近では, 難治性疾患に対して, これらの未承認薬を施用・服用するケースも見られている. これらの未承認薬の多くは, 海外で承認され, 流通国でその有効性及び安全性について確認されているが, 日本国内の基準による検証はなされておらず, わが国で承認される医薬品の品質基準を十分に満足していないことが懸念されることがある. また, 未承認薬の個人輸入で入手した医薬品の中から “にせ薬” や “不良医薬品” が検出された例もあり, 流通品に関する品質の確保は服用する患者の安全性を確保するためにも重要な問題である. 最近に研究対象とした国内未承認薬は, Lampit Tablets (シャーガス病), Ornidyl注射液 (アフリカトリパノソーマ症ガンビア型), Sulfadiazine Tablets (トキソプラズマ症), Daraprim Tablets (トキソプラズマ症) である. このうちOrnidyl for Injectionの品質検定法の開発ならびに検定結果について述べる.

Keywords: unapproved drugs, chagas' disease, toxoplasma gondii

阿部康弘, 松本誠^{*1}, 座間俊輔^{*1}, 御所窪誠^{*1}, 藤田博子^{*1}, 森本隆司^{*2}, 仲川勉^{*2}, 宮崎玉樹: 日本薬局方収載医薬品添加物の元素不純物管理に係る鉛特異的試験法の開発.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2024;54(1):65-72. doi: 10.51018/pmdrs.55.1_65

第十八改正日本薬局方にて、医薬品規制調和国際会議 (ICH) の医薬品の元素不純物ガイドライン (Q3D) を踏まえた元素不純物管理が適用されることとなったものの、鉍物を原料とする医薬品添加物であるベントナイト、ケイ酸マグネシウム、カオリンについては、鉛含有量が管理閾値を超えるリスクを否定できず、国際調和の観点からも鉛特異的試験法の確立が求められていた。本研究では、これら各条の改正を視野に、重金属試験に替わる試験法として、汎用性の高い原子吸光光度法を選定し、鉛特異的試験法の開発を行った。

Keywords: 医薬品添加物, 鉛特異的試験法, 原子吸光光度法

*¹ (一財) 日本食品分析センター

*² (一社) 日本医薬品添加剤協会

Ogihara T*, Mizoi K*, Ishii-Watabe A:
Pharmacokinetics of Biopharmaceuticals: Their
Critical Role in Molecular Design.

Biomedicines. 2023;11(5):1456. doi: 10.3390/
biomedicines11051456

Biopharmaceuticals have developed rapidly in recent years due to the remarkable progress in gene recombination and cell culture technologies. Since the basic structure of biopharmaceuticals can be designed and modified, it is possible to control the duration of action and target specific tissues and cells by kinetic modification. Amino acid sequence modifications, albumin fusion proteins, polyethylene glycol (PEG) modifications, and fatty acid modifications have been utilized to modify the duration of action control and targeting. This review first describes the position of biopharmaceuticals, and then the kinetics (absorption, distribution, metabolism, elimination, and pharmacokinetics) of classical biopharmaceuticals and methods of drug quantification. The kinetic innovations of biopharmaceuticals are outlined, including insulin analog, antibody-related drugs (monoclonal antibodies, Fab analogs, Fc analogs, Fab-PEG conjugated proteins, antibody-drug conjugates, etc.), blood coagulation factors, interferons, and other related drugs. We hope that this review will be of use to many researchers interested in pharmaceuticals derived from biological components, and that it aids in their knowledge of the latest developments in this field.

Keywords: biopharmaceuticals, pharmacokinetics

* Takasaki University of Health and Welfare

Szapacs M^{*1}, Jian W^{*2}, Spellman D^{*3}, Cunliffe J^{*4}, Verburg E^{*5}, Kaur S^{*6}, Kellie J^{*7}, Li W^{*8}, Mehl J^{*9}, Qian M^{*9}, Qiu X^{*10}, Sirtori FR^{*11}, Rosenbaum AI^{*12}, Sikorski T^{*7}, Surapaneni S^{*13}, Wang J^{*14}, Wilson A^{*15}, Zhang J^{*16}, Xue Y^{*13}, Post N^{*17}, Huang Y^{*12}, Goykhman D^{*3}, Yuan L^{*18}, Fang K^{*7}, Casavant E^{*6}, Chen L^{*19}, Fu Y^{*8}, Huang M^{*20}, Ji A^{*21}, Johnson J^{*22}, Lassman M^{*3}, Li J^{*23}, Saad O^{*6}, Sarvaiya H^{*24}, Tao L^{*25}, Wang Y^{*10}, Zheng N^{*13}, Dasgupta A^{*16}, Abhari MR^{*16}, Ishii-Watabe A, Saito Y, Mendes Fernandes DN^{*26}, Bower J^{*27}, Burns C^{*28}, Carleton K^{*2}, Cho SJ^{*16}, Du X^{*16}, Fjording M^{*29}, Garofolo F^{*30}, Kar S^{*10}, Kavetska O^{*31}, Kossary E^{*32}, Lu Y^{*16}, Mayer A^{*7}, Palackal N^{*20}, Salha D^{*33}, Thomas E^{*34}, Verhaeghe T^{*35}, Vinter S^{*28}, Wan K^{*36}, Wang YM^{*16}, Williams K^{*6}, Woolf E^{*3}, Yang L^{*16}, Yang E^{*7}, Bandukwala A^{*16}, Hopper S^{*28}, Maher K^{*16}, Xu J^{*37}, Brodsky E^{*16}, Cludts I^{*28}, Irwin C^{*38}, Joseph J^{*38}, Kirshner S^{*16}, Manangeeswaran M^{*16}, Maxfield K^{*16}, Pedras-Vasconcelos J^{*16}, Solstad T^{*39}, Thacker S^{*16}, Tounekti O^{*38}, Verthelyi D^{*16}, Wadhwa M^{*28}, Wagner L^{*16}, Yamamoto T, Zhang L^{*38}, Zhou L^{*16}:
2022 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: ICH M10 BMV Guideline & Global Harmonization; Hybrid Assays; Oligonucleotides & ADC; Non-Liquid & Rare Matrices; Regulatory Inputs (Part 1A - Recommendations on Mass Spectrometry, Chromatography and Sample Preparation, Novel Technologies, Novel Modalities, and Novel Challenges, ICH M10 BMV Guideline & Global Harmonization Part 1B - Regulatory Agencies' Inputs on Regulated Bioanalysis/BMV, Biomarkers/CDx/BAV, Immunogenicity, Gene & Cell Therapy and Vaccine).

Bioanalysis. 2023;15(16):955-1016. doi: 10.4155/bio-2023-0167

The 16th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (16th WRIB) took place in Atlanta, GA, USA on September 26-30, 2022. Over 1000 professionals representing pharma/biotech companies, CROs, and multiple regulatory agencies convened to actively discuss the most current topics of interest in bioanalysis. The 16th WRIB included 3 Main Workshops and 7 Specialized Workshops that together spanned 1 week in order to allow exhaustive and

thorough coverage of all major issues in bioanalysis, biomarkers, immunogenicity, gene therapy, cell therapy and vaccines. Moreover, in-depth workshops on the ICH M10 BMV final guideline (focused on this guideline training, interpretation, adoption and transition); mass spectrometry innovation (focused on novel technologies, novel modalities, and novel challenges); and flow cytometry bioanalysis (rising of the 3rd most common/important technology in bioanalytical labs) were the special features of the 16th edition.

As in previous years, WRIB continued to gather a wide diversity of international, industry opinion leaders and regulatory authority experts working on both small and large molecules as well as gene, cell therapies and vaccines to facilitate sharing and discussions focused on improving quality, increasing regulatory compliance, and achieving scientific excellence on bioanalytical issues. This 2022 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 2022 edition of this comprehensive White Paper has been divided into three parts for editorial reasons. This publication (Part 1A) covers the recommendations on Mass Spectrometry and ICH M10. Part 1B covers the Regulatory Agencies' Inputs on Bioanalysis, Biomarkers, Immunogenicity, Gene & Cell Therapy and Vaccine. Part 2 (LBA, Biomarkers/CDx and Cytometry) and Part 3 (Gene Therapy, Cell therapy, Vaccines and Biotherapeutics Immunogenicity) are published in volume 15 of Bioanalysis, issues 15 and 14 (2023), respectively.

Keywords: bioanalysis, biomarkers, immunogenicity

*1 Abbvie

*2 Janssen

*3 Merck

*4 Novartis

*5 Lilly

*6 Genentech

*7 GlaxoSmithKline

*8 Novartis

*9 Takeda

*10 WRIB

*11 EMD Serono

*12 AstraZeneca

*13 Bristol-Myers Squibb

*14 Crinetics

*15 AstraZeneca

*16 US FDA

*17 Ionis

*18 Biogen

*19 Boehringer Ingelheim

*20 Regeneron

*21 Chiesi

*22 Pfizer

*23 Alnylam

*24 Abbvie

*25 Sanofi

*26 Brazil ANVISA

*27 Precision for Medicine

*28 UK MHRA

*29 EWG ICH M10

*30 BRI Frontage

*31 Pfizer

*32 WHO, Geneva

*33 Altasciences

*34 Labcorp

*35 Janssen, Beerse

*36 Pfizer

*37 US FDA

*38 Health Canada

*39 Norway NoMA

Pan L^{*1}, Mora J^{*2}, Walravens K^{*3}, Wagner L^{*4}, Hopper S^{*5}, Loo L^{*6}, Bettoun D^{*7}, Bond S^{*8}, Dessy F^{*3}, Downing S^{*1}, Garofolo F^{*9}, Gupta S^{*10}, Henderson N^{*11}, Irwin C^{*12}, Ishii-Watabe A, Kar S^{*13}, Jawa V^{*2}, Joseph J^{*12}, Malvaux L^{*3}, Marshall JC^{*14}, McDevitt J^{*2}, Mohapatra S^{*15}, Seitzer J^{*16}, Smith J^{*17}, Solstad T^{*18}, Sugimoto H^{*1}, Tounekti O^{*12}, Wu B^{*19}, Wu Y^{*20}, Xu Y^{*16}, Xu J^{*21}, Yamamoto T, Yang L^{*22}, Torri A^{*23}, Kirshner S^{*4}, Maxfield K^{*4}, Vasconcelos JP^{*4}, Abhari MR^{*4}, Verthelyi D^{*4}, Brodsky E^{*4}, Carrasco-Triguero M^{*24}, Kamerud J^{*17}, Andisik M^{*23}, Baltrukonis D^{*17}, Bivi N^{*25}, Cludts I^{*5}, Coble K^{*26}, Gorovits B^{*27}, Gunn GR^{*28}, Gupta S^{*29}, Millner AH^{*30}, Joyce A^{*17}, Kubiak RJ^{*20}, Kumar S^{*31}, Liao K^{*32}, Manangeeswaran M^{*4}, Partridge M^{*23},

Pine S^{*33}, Poetzl J^{*34}, Rajadhyaksha M^{*35}, Rasamoeliso M^{*36}, Richards S^{*37}, Song Y^{*38}, Swanson S^{*38}, Thacker S^{*4}, Wadhwa M^{*5}, Wolf A^{*39}, Zhang L^{*12}, Zhou L^{*4}: 2022 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis: FDA Draft Guidance on Immunogenicity Information in Prescription Drug Labeling, LNP & Viral Vectors Therapeutics/ Vaccines Immunogenicity, Prolongation Effect, ADA Affinity, Risk-based Approaches, NGS, qPCR, ddPCR Assays (Part 3 - Recommendations on Gene Therapy, Cell Therapy, Vaccines Immunogenicity & Technologies; Immunogenicity & Risk Assessment of Biotherapeutics and Novel Modalities; NAb Assays Integrated Approach).

Bioanalysis. 2023;15(14):773-814. doi: 10.4155/bio-2023-0135

The 2022 16th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (WRIB) took place in Atlanta, GA, USA on September 26-30, 2022. This publication (Part 3) covers the recommendations on Gene Therapy, Cell therapy, Vaccines and Biotherapeutics Immunogenicity. Part 1 (Mass Spectrometry and ICH M10) and Part 2 (LBA, Biomarkers/CDx and Cytometry) are published in volume 15 of Bioanalysis, issues 16 and 15 (2023), respectively.

Keywords: bioanalysis, biomarkers, immunogenicity

-
- ^{*1} Takeda
^{*2} Bristol Myers Squibb
^{*3} GlaxoSmithKline
^{*4} US FDA
^{*5} UK MHRA
^{*6} Vertex
^{*7} Larimar
^{*8} Alnylam
^{*9} BRI Frontage
^{*10} BioMarin
^{*11} AstraZeneca
^{*12} Health Canada
^{*13} WRIB
^{*14} Moderna
^{*15} Stoke
^{*16} Intellia
^{*17} Pfizer
^{*18} Norway NoMA
^{*19} Janssen R&D
^{*20} AstraZeneca

- ^{*21} US FDA
^{*22} REGENXBIO
^{*23} Regeneron
^{*24} Sangamo
^{*25} Lilly
^{*26} Boehringer Ingelheim
^{*27} Sana Bio
^{*28} GSK
^{*29} AbbVie
^{*30} Novo Nordisk
^{*31} EMD Serono
^{*32} Merck
^{*33} Sanofi
^{*34} Sandoz
^{*35} Alexion
^{*36} Teva
^{*37} Sanofi
^{*38} Genentech
^{*39} Amgen

木吉真人, 石井明子: 抗体のエフェクター活性を担う Fcγ受容体.

医学のあゆみ. 2023;285:867-874.

バイオテクノロジーの発展に伴い、さまざまな分子フォーマットの抗体医薬品が登場している。抗体医薬品の作用機序 (MOA) はさまざまであるが、抗腫瘍効果を期待する製品などでは多くの場合、Fcγ受容体 (FcγR) を介したエフェクター活性を利用する。FcγR を介したエフェクター活性は、細胞レベルから原子レベルまで無数の生体分子が織りなす複雑なシステムであり、目的の治療効果を得るためにはこれらの本質的な理解が重要である。特に近年、FcγR を介したエフェクター活性を増強、減弱あるいは除去した分子改変の例が増えている。本稿では、FcγR を介したエフェクター活性の基礎から、抗体医薬品に応用されている分子改変技術まで解説した。

Keywords: Fcγ受容体 (FcγR), エフェクター活性, 抗体エンジニアリング

鈴木琢雄, 石井明子: 抗体の体内動態制御に関わる受容体FcRnをめぐる話題 - FcRnのバイオロジー, FcRn親和性改変抗体の開発動向, 関連する研究.

医学のあゆみ. 2023;285:875-879. doi: 10.32118/ayu28510875

抗体医薬品はその他のバイオ医薬品などと比較し長い血中半減期を持つが、その機構の重要な因子が新生児型 Fc受容体 (FcRn) との結合である。FcRnはピノサイ

トーシスで細胞内に取り込まれた抗体とエンドソーム内で結合することで分解から保護し、抗体を細胞外に放出してリサイクリングさせる役割を持つ。このため、血中半減期のさらなる延長を目指し、通常の抗体よりもFcRn親和性を上昇させたアミノ酸改変抗体が開発され、近年数品目が承認されている。抗体の血中半減期延長のためには、酸性でのFcRn親和性以外に、FcRn結合のpH依存性、等電点やCDRのチャージバランスなども考慮する必要がある。また、ヒト血中半減期を予測するためのツールとして、ヒトFcRnトランスジェニックマウスが開発されると共に、細胞を用いたリサイクリング効率予測に関する研究も進められている。血中半減期を延長するメリットは大きく、今後も多くのFcRn親和性改変抗体医薬品が開発されるものと考えられる。

Keywords：抗体医薬品、FcRn親和性、血中半減期延長

石井明子，岸岡康博*：次世代抗体医薬品の効率的実用化のための品質管理手法に関する研究。

生物工学会誌. 2023;191:298-300. doi: 10.34565/seibutsukogaku.101.6_298

次世代抗体医薬品は、構造、作用機序、あるいは製法の観点で、従来型の抗体医薬品と異なる特徴を持つ製品と捉えることができ、その特徴に応じた評価が必要となる。構造に関しては、ヒトIgG抗体を骨格としたアミノ酸置換などの構造改変に加え、部分構造の活用、異種の1本鎖抗体の利用、多重特異性化、コンジュゲーション技術の活用など、さまざまな工夫がなされた形で開発が進められている。製法に関しては、プラットフォーム化された製造方法とは異なり、連続生産などの新しい技術の利用が進みつつある他、新たに樹立された細胞基材を利用する試みもなされている。本稿では、1) 2018年度から2020年度までに実施されたAMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業において取り組んだ「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」、および、2) 2021年度から開始されたAMED次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業において取り組んでいる「次世代抗体医薬品の実用化に向けた品質評価及び管理手法に関する技術的研究」における成果と検討中の事項について紹介した。

Keywords：次世代抗体医薬品、連続生産、品質管理

* (独) 医薬品医療機器総合機構

柴田寛子，木吉真人，中木戸誠*¹，伊東祐二*²，西川淳史*³，橋井則貴，多田稔，津本浩平*¹，石井明子：バイオ医薬品の安定性予測に関する現状と課題。

日本PDA学術誌 GMPとバリデーション. 2023;25(1):1-

9. doi: 10.11347/pda.25.1

Proteins, which are the active ingredients of biopharmaceuticals, have large molecular weights and complex structures compared to chemical substances. Various physical and chemical changes of proteins occur in the process of manufacturing, storage, transportations and medical practice, which may lead to decrease of biological activity and aggregate formation, ultimately affecting the efficacy and safety of the products. Stability data are essential information for determining key elements of control strategies, such as molecular design, formulation design, primary packaging, and manufacturing processes, and are the basis for establishing product shelf-life. Developing next-generation antibodies with high medical importance and revolutionary properties tends to be required to shorten the development period. Thus, it is necessary to accumulate data on stability as early as possible in the development stage, and to understand possible physical and chemical changes quantitatively and qualitatively. However, the accumulation of stability data requires much resources and time. Particularly it takes years to acquire stability data for setting the shelf-life, which is one of obstacles to rapid development. Therefore, it is highly expected that new technologies will be developed and utilized, such as methods for predicting stability of proteins using statistical analysis and predicting models from existing data and/or data obtained in a short period of time during accelerated tests. In this paper, we review the background, current situation, and general issues regarding stability evaluation of biopharmaceuticals, and discuss future issues.

Keywords：バイオ医薬品、安定性評価、安定性予測

*¹ 東京大学大学院

*² 鹿児島大学大学院

*³ (独) 医薬品医療機器総合機構

岸岡康博*¹，多田稔，栗林亮佑*¹，堀内貴之*²，高倉知朗*³，山野-足立範子*⁴，三崎亮*⁴，石井純*⁵，太田康勝*⁶，大屋智資*⁷，片山和彦*⁸，川原彰人*⁹，小山伸吾*⁹，阪下日登志*¹⁰，瀧村靖*⁹，森本拓也*⁹，中野歩希*¹，早水健二*¹，日向昌司，村上聖*¹⁰，内田和久*⁵，大政健史*⁴，石井明子：バイオ医薬品製造に用いる細胞基材の樹立に関する留意事項。

日本PDA学術誌 GMPとバリデーション. 2023;25

(1):10-19. doi: 10.11347/pda.25.10

バイオ医薬品の製造には、動物細胞や微生物に目的遺伝子を導入して樹立された細胞基材が用いられる。細胞基材の特性は、産生物である製品の品質及び安全性に影響することから、適切な細胞基材を樹立して製造に用いることが、最終製品の品質を確保する上で極めて重要である。細胞基材については、ICH Q5B及びQ5Dガイドラインにおいて、遺伝子発現構成体の解析やセルバンクの調製と特性解析等に関して基本的な指針が示されているが、両ガイドラインが作成されてから20年以上が経過し、その間にも様々な技術革新や知見の蓄積があった。本稿では、次世代抗体医薬品等のバイオ医薬品の開発・製造の効率化に貢献することを目的に、バイオ医薬品製造に用いられる細胞基材に関して、細胞基材の樹立・特性解析・管理に関する既存のICHガイドラインの概略を説明すると共に、これまでの海外での議論やAMED研究班での検討に基づき、細胞基材のクローナリティ及び産生物のシーケンスバリエーションの評価方法及び管理の考え方を紹介した。

Keywords: バイオ医薬品, 細胞基材, 品質

*1 (独) 医薬品医療機器総合機構

*2 株式会社ちとせ研究所

*3 バイオリジクス研究・トレーニングセンター

*4 大阪大学

*5 神戸大学

*6 Meiji Seikaファルマ株式会社

*7 シスメックス株式会社

*8 北里大学

*9 花王株式会社

*10 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合

石井明子, 斎藤嘉朗: 生体試料中薬物濃度分析法バリデーション及び実試料分析に関するICH M10ガイドラインの概要。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2024;55(1):2-9. doi: 10.51018/pmdrs.55.1_2

生体試料中薬物濃度分析は、生体試料中の薬物や代謝物の濃度分析のために用いられるものであり、医薬品開発においては、薬物動態解析に用いられ、医薬品の安全性や有効性に関する規制当局の評価・判断に貢献する。BA（生物学的利用能）試験やBE（生物学的同等性）試験では、薬物濃度の評価結果が試験のエンドポイントとなるため、分析結果の信頼性は特に重要である。本稿では、2022年に国際調和されたICH M10「生体試料中薬物濃度分析および実試料分析に関するガイドライン」の概要について紹介した。

Keywords: ICH M10ガイドライン, 生体試料中薬物濃度分析法, バリデーション

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の分析におけるカットポイント設定法。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2024;55(1):50-64. doi: 10.51018/pmdrs.55.1_50

バイオ医薬品の有効成分はタンパク質であり、免疫原性を示し得ることから、バイオ医薬品の品質・安全性評価においては、免疫原性の評価、すなわち、臨床検体中の抗薬物抗体（anti-drug antibody: ADA）の適切な評価が重要課題となっている。本総説では、抗薬物抗体分析において陽性判定基準となるカットポイントの設定法に関する基本的な事項について解説し、カットポイントに影響を与える統計的因子について考察した。

Keywords: 免疫原性, 抗薬物抗体分析, カットポイント

鈴木琢雄: FcRn等のFc受容体との親和性に着目した抗体エンジニアリング。

ファルマシア. 2023;59:908-13. doi: 10.14894/faruawpsj.59.10_908

新生児型Fc受容体（FcRn）との結合性に着目した医薬品としては、ペプチドやタンパク質にFcRn結合性を付与して血中半減期を延長したFc融合タンパク質医薬品や、FcRn親和性を改変して血中半減期をさらに延長させた抗体医薬品などが挙げられる。FcRn親和性改変抗体については、近年抗SARS-CoV-2抗体が特例承認されるなど、承認された医薬品が増加している。本稿ではFcRnについて概説した後、Fc融合タンパク質医薬品、FcRn親和性改変抗体医薬品に関して筆者らの研究も含めて解説した。

Keywords: FcRn 親和性改変抗体, Fc 融合タンパク質医薬品, 抗体医薬品

Joshua A Welsh^{*1}, Deborah C I Goberdhan^{*2}, Lorraine O'Driscoll^{*3, 4, 5}, Edit I Buzas^{*6, 7, 8}, Cherie Blenkiron^{*9}, Benedetta Bussolati^{*10}, Houjian Cai^{*11}, Dolores Di Vizio^{*12}, Tom A P Driedonks^{*13}, Uta Erdbrügger^{*14}, Juan M Falcon-Perez^{*15, 16, 17}, Qing-Ling Fu^{*18, 19}, Andrew F Hill^{*20}, Metka Lenassi^{*21}, Sai Kiang Lim^{*22, 23, 24}, Mý G Mahoney^{*25}, Sujata Mohanty^{*26}, Andreas Möller^{*27, 28}, Rienk Nieuwland^{*29, 30}, Takahiro Ochiya^{*31}, Susmita Sahoo^{*32}, Ana C Torrecilhas^{*33}, Lei Zheng^{*34}, Andries Zijlstra^{*35, 36}, Sarah Abuelreich^{*37}, Reem

Bagabas^{*37}, Paolo Bergese^{*38, 39, 40}, Esther M Bridges^{*41}, Marco Brucal^{*42, 43}, Dylan Burger^{*44, 45, 46}, Randy P Carney^{*47}, Emanuele Cocucci^{*48, 49}, Rossella Crescitelli^{*50, 51}, Edveena Hanser^{*52, 53}, Adrian L Harris^{*54}, Norman J Haughey^{*55}, An Hendrix^{*56, 57}, Alexander R Ivanov^{*58}, Tijana Jovanovic-Talisman^{*59}, Nicole A Kruh-Garcia^{*60}, Vronika Ku'ulei-Lyn Faustino^{*37}, Diego Kyburz^{*53, 61}, Cecilia Lässer^{*62}, Kathleen M Lennon^{*37}, Jan Lötvall^{*63}, Adam L Maddox^{*37}, Elena S Martens-Uzunova^{*64}, Rachel R Mizenko^{*47}, Lauren A Newman^{*65}, Andrea Ridolfi^{*66}, Eva Rohde^{*67, 68, 69}, Tatu Rojalin^{*47, 70}, Andrew Rowland^{*65}, Andras Saftics^{*37}, Ursula S Sandau^{*71}, Julie A Saugstad^{*71}, Faezeh Shekari^{*72, 73}, Simon Swift^{*74}, Dmitry Ter-Ovanesyan^{*75}, Juan P Tosar^{*76, 77}, Zivile Useckaite^{*65}, Francesco Valle^{*42, 43}, Zoltan Varga^{*78, 79}, Edwin van der Pol^{*30, 80, 81}, Martijn J C van Herwijnen^{*82}, Marca H M Wauben^{*82}, Ann M Wehman^{*83}, Sarah Williams^{*84}, Andrea Zendrini^{*38, 39}, Alan J Zimmerman^{*58}, MISEV Consortium[†], Clotilde Théry^{*85, 86}, Kenneth W Witwer^{*87, 88, 89}: Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches.

J Extracell Vesicles. 2024;13:e12404. doi: 10.1002/jev2.12404

Extracellular vesicles (EVs), through their complex cargo, can reflect the state of their cell of origin and change the functions and phenotypes of other cells. These features indicate strong biomarker and therapeutic potential and have generated broad interest, as evidenced by the steady year-on-year increase in the numbers of scientific publications about EVs. Important advances have been made in EV metrology and in understanding and applying EV biology. However, hurdles remain to realising the potential of EVs in domains ranging from basic biology to clinical applications due to challenges in EV nomenclature, separation from non-vesicular extracellular particles, characterisation and functional studies. To address the challenges and opportunities in this rapidly evolving field, the International Society for Extracellular Vesicles (ISEV) updates its 'Minimal Information for Studies of Extracellular Vesicles', which was first published in 2014 and then in 2018 as MISEV2014 and MISEV2018, respectively. The goal of the current document, MISEV2023, is to provide

researchers with an updated snapshot of available approaches and their advantages and limitations for production, separation and characterisation of EVs from multiple sources, including cell culture, body fluids and solid tissues. In addition to presenting the latest state of the art in basic principles of EV research, this document also covers advanced techniques and approaches that are currently expanding the boundaries of the field. MISEV2023 also includes new sections on EV release and uptake and a brief discussion of *in vivo* approaches to study EVs. Compiling feedback from ISEV expert task forces and more than 1000 researchers, this document conveys the current state of EV research to facilitate robust scientific discoveries and move the field forward even more rapidly.

Keywords: Extracellular vesicles, guidelines, MISEV

^{*1} NIH

^{*2} John Radcliffe Hosp.

^{*3, 4, 5} Trinity C.

^{*6, 7, 8} Semmelweis U.

^{*9} U. Auckland

^{*10} U. Turin

^{*11} U. Georgia

^{*12} Cedars-Sinai Med. Center

^{*13} U. Med

^{*14} U. Virginia Health System

^{*15, 16} Basque Res. Tech. Alliance

^{*17} Basque Found. Science

^{*18, 19} Sun Yat-sen U.

^{*20} Victoria U.

^{*21} U. Ljubljana

^{*22} A*STAR

^{*23} Paracrine Ther.

^{*24} Nat. U. Singapore

^{*25} Thomas Jefferson U.

^{*26} All India Inst. Med. Sci.

^{*27} Chinese U

^{*28} QIMR Berghofer Med. Res. Inst.

^{*29, 30, 80, 81} U. Amsterdam

^{*31} Tokyo Med. U.

^{*32} Icahn School of Med.

^{*33} UNIFESP

^{*34} Southern Medical U.

^{*35} Vanderbilt U Med Center.

^{*36} Genentech

- *³⁷ City Hope Comprehensive Cancer Center
 *³⁸ U. Brescia
 *³⁹ CSGI
 *⁴⁰ Nat. Center Gene Ther. Drugs RNA Tech.
 *^{41, 54} U. Oxford
 *⁴² Consiglio Nazionale Ricerche
 *⁴³ Consorzio Interuniversitario Sviluppo Sistemi
 *⁴⁴ Ottawa Hosp. Res. Inst.
 *^{45, 46} U. Ottawa
 *⁴⁷ U. California
 *^{48, 49} Ohio State U.
 *^{50, 51, 62, 63} U. Gothenburg
 *^{52, 53} U. Hosp. Basel
 *^{55, 87, 88, 89} Johns Hopkins U. School Med.
 *⁵⁶ Ghent U.
 *⁵⁷ Cancer Res. Inst. Ghent
 *⁵⁸ Northeastern U.
 *⁵⁹ City Hope Comprehensive Cancer Center
 *⁶⁰ Colorado State U.
 *⁶¹ U. Hosp. Basel
 *⁶⁴ U. Medical Center Rotterdam
 *⁶⁵ Flinders U., *⁶⁶, Vrije U.
 *⁶⁷ Paracelsus Medical U.
 *⁶⁸ Paracelsus Medical U.
 *⁶⁹ EV-TT, *⁷⁰ Jupiter
 *⁷¹ Oregon Health Sci. U.
 *⁷² ACECR
 *⁷³ Celer Diagnostics
 *⁷⁴ Waipapa Taumata Rau U.
 *⁷⁵ Harvard U.
 *⁷⁶ U. República
 *⁷⁷ Inst. Pasteur Montevideo
 *⁷⁸ Res. Centre Nat. Sci.
 *⁷⁹ Semmelweis U.
 *^{80, 81} U. Amsterdam
 *⁸² Utrecht U.
 *⁸³ U. Denver
 *⁸⁴ ISEV
 *⁸⁵ PSL U.
 *⁸⁶ Institut Curie.
 † MISEV Consortium: (約1000名. Yamamoto Tを含む)
- Mora J^{*1}, Palmer R^{*2}, Wagner L^{*3}, Wu B^{*4},
 Partridge M^{*5}, Meena^{*6}, Sonderegger I^{*7}, Smeraglia
 J^{*8}, Bivi N^{*9}, Dakappagari N^{*10}, Diebold S^{*11},
 Garofolo F^{*12}, Grimaldi C^{*5}, Kalina W^{*13}, Kamerud
 J^{*13}, Kar S^{*14}, Marshall JC^{*15}, Mayer C^{*16}, Melton

A^{*17}, Merdek K^{*1}, Nolan K^{*18}, Picard S^{*1}, Shao W^{*8},
 Seitzer J^{*19}, Tanaka Y, Tounekti O^{*20}, Vigil A^{*21},
 Walravens K^{*22}, Xu J^{*23}, Xu W^{*18}, Xu Y^{*19}, Yang
 L^{*23,24}, Zhu L^{*15}, Verthelyi D^{*3}, Kubiak RJ^{*25}, Coble
 K^{*21}, Gupta S^{*26}, Abhari MR^{*3}, Richards S^{*2}, Song
 Y^{*27}, Ullmann M^{*28}, Calderon B^{*9}, Cludts I^{*11}, Gunn
 GR^{*29}, Gupta S^{*30}, Ishii-Watabe A, Manangeeswaran
 M^{*3}, Maxfield K^{*3}, McCush F^{*13}, O'Day C^{*31}, Peng
 K^{*27}, Poetzel J^{*32}, Rasamoeliso M^{*32}, Saad OM^{*27},
 Scheibner K^{*3}, Shubow S^{*3}, Song S^{*33}, Thacker S^{*3}.
 2023 White Paper on Recent Issues in Bioanalysis:
 ISR for ADA Assays, the Rise of dPCR vs qPCR,
 International Reference Standards for Vaccine
 Assays, Anti-AAV TAb Post-Dose Assessment,
 NanoString Validation, ELISpot as Gold Standard
 (Part 3 - Recommendations on Gene Therapy, Cell
 Therapy, Vaccines Immunogenicity & Technologies;
 Biotherapeutics Immunogenicity & Risk Assessment;
 ADA/NAb Assay/Reporting Harmonization).
Bioanalysis. 2024. doi: 10.4155/bio-2024-0024

The 17th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis
 (17th WRIB) took place in Orlando, FL, USA on June
 19-23, 2023. This 2023 White Paper encompasses
 recommendations emerging from the extensive
 discussions held during the workshop and is aimed to
 provide the bioanalytical community with key
 information and practical solutions on topics and issues
 addressed, in an effort to enable advances in scientific
 excellence, improved quality and better regulatory
 compliance. This publication (Part 3) covers the
 recommendations on Gene Therapy, Cell therapy,
 Vaccines and Biotherapeutics Immunogenicity. Part
 1A (Mass Spectrometry Assays and Regulated
 Bioanalysis/BMV), P1B (Regulatory Inputs) and Part
 2 (Biomarkers, IVD/CDx, LBA and Cell-Based Assays)
 are published in volume 16 of *Bioanalysis*, issues 8 and
 9 (2024), respectively.

Keywords: bioanalysis, biomarkers, immunogenicity

- *¹ BMS
 *² Sanofi
 *³ US FDA
 *⁴ Jansse
 *⁵ Regeneron
 *⁶ Stoke
 *⁷ Takeda
 *⁸ AstraZeneca

- *⁹ Eli Lill
- *¹⁰ Navigate
- *¹¹ UK MHRA
- *¹² BRI Frontage
- *¹³ Pfizer
- *¹⁴ WRIB
- *¹⁵ Moderna
- *¹⁶ Austria AGES
- *¹⁷ BioMarin
- *¹⁸ Merck
- *¹⁹ Intellia
- *²⁰ Health Canada
- *²¹ Boehringer Ingelheim
- *²² GSK
- *²³ US FDA
- *²⁴ Regenxbio
- *²⁵ AstraZeneca
- *²⁶ AbbVie
- *²⁷ Genentech
- *²⁸ Fresenius Kabi
- *²⁹ GSK
- *³⁰ Amgen
- *³¹ Seattle Genetics
- *³² Sandoz
- *³³ Takeda

斎藤嘉朗, 柴田寛子, 石井明子: 分析法バリデーション.
ぶんせき. 2024;3,86-92.

分析法の開発時には, 分析対象物質の特性を十分把握し, これに基づき適切な分析技術 (装置や器具を含む) を選択すると共に, 分析目的に沿った分析能パラメータ (Performance characteristics, 次章で紹介する真度, 精度, 範囲等) を選択し, これを評価するための分析条件の検討, を行うこととなる. 本稿では, 分析法バリデーションに関し, 医薬品における評価方法を例に概説した.

Keywords: 分析法の開発, 分析法バリデーション, 信頼性確保

Hirai T, Yasuda S, Umezawa A*, Sato Y: Country-specific regulation and international standardization of cell-based therapeutic products derived from pluripotent stem cells.

Stem Cell Reports. 2023;18:1573-1591. doi: 10.1016/j.stemcr.2023.05.003.

Currently, many types of cell-based therapeutic

products (CTPs) derived from pluripotent stem cells (PSCs) are being developed in a lot of countries, some of which are in clinical trial stages. CTPs are classified differently in different countries and regions. The evaluation of their efficacy, safety, and quality also differs from that for conventional small-molecule drugs and biopharmaceuticals, which reflects the complex properties of living cells and unmet medical needs. Since there are no international guidelines to evaluate CTPs, including PSC-derived products, it is necessary to be aware of differences in relevant laws and regulations in different countries and regions. International consortia are organized and actively working to standardize/harmonize the evaluation methods and regulations to facilitate the development and global distribution of PSC-derived CTPs. In this paper, we outline the regulations related to PSC-derived CTPs in the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use founding regions (US, EU/UK, Japan) and introduce representative consortia working on their standardization.

Keywords: pluripotent stem cells, regulation, standardization

* National Center for Child Health and Development

平井孝昌, 佐藤陽治: iPS細胞を原料とする細胞加工製品に関わる日本の規制.

BIO Clinica. 2023;38:20-24.

日本におけるiPS細胞を原料とする細胞加工製品に関わる規制の原則を概説し, 発出されている指針等をまとめた.

Keywords: iPS細胞, 細胞加工製品, 規制

内田恵理子, 山本武範, 井上貴雄: 遺伝子治療の臨床開発にかかる規制.

医学のあゆみ. 2023;285:488-494.

遺伝子治療の実用化が進み, 日本でも臨床開発が活発化している. 従来のベクターを用いた遺伝子導入だけでなく, ゲノム編集技術や新型コロナワクチンで実用化されたmRNAを用いる新たな遺伝子治療の開発も海外では進展している. このような遺伝子治療の臨床開発を日本で行う場合, 臨床研究と治験の2つの枠組みがあるが, それぞれに基づく法律や指針が異なり, 臨床研究の場合は*in vivo*遺伝子治療と*ex vivo*遺伝子治療でも別の規制がかかる. 臨床研究にかかる複雑な規制は現在見直し

が進められている。また、遺伝子治療にウイルスベクターを用いる場合はカルタヘナ法の規制もかかるが、運用改善により審査期間は短縮されている。一方、国際共同治験の増加に伴い規制の国際調和も重要である。ICH 医薬品規制調和国際会議では、遺伝子治療製品を対象とするガイドラインの作成が進んでいる。本稿では、遺伝子治療の臨床開発を行う上で対応が必要な法律や指針等の規制の動向について概説した。

Keywords: 遺伝子治療, 臨床開発, 規制動向

Takakusa H^{*1}, Iwazaki N^{*2}, Nishikawa M^{*3}, Yoshida T, Obika S^{*4}, Inoue T: Drug metabolism and pharmacokinetics of antisense oligonucleotide therapeutics: Typical profiles, evaluation approaches, and points to consider compared with small molecule drugs.

Nucleic Acid Therapeutics. 2023;33:83-94. doi: 10.1089/nat.2022.0054

Oligonucleotide therapeutics are attracting attention as a new treatment modality for a range of diseases that have been difficult to target using conventional approaches. Technical advances in chemical modification and drug delivery systems have led to the generation of compounds with excellent profiles as pharmaceuticals, and 16 oligonucleotide therapeutics have been marketed to date. There is a growing need to develop optimal and efficient approaches to evaluate drug metabolism and pharmacokinetics (DMPK) and drug-drug interactions (DDIs) of oligonucleotide therapeutics. The DMPK/DDI profiles of small molecule drugs are highly diverse depending on their structural and physicochemical characteristics, whereas oligonucleotide therapeutics share similar DMPK profiles within each chemistry type. Most importantly, the mechanisms and molecules involved in the distribution and metabolism of oligonucleotides differ from those of small molecules. In addition, there are considerations regarding experimental approaches in the evaluation of oligonucleotides, such as bioanalytical challenges, the use of radiolabeled tracers, materials for *in vitro* metabolism/DDI studies, and methods to study biodistribution. In this review, we attempt to summarize the DMPK characteristics of antisense oligonucleotide (ASO) therapeutics and discuss some of the issues regarding how to optimize the evaluation and prediction of the DMPK and DDI of ASOs.

Keywords: antisense oligonucleotide, bioanalysis, biodistribution

^{*1} Daiichi Sankyo Co., Ltd.

^{*2} Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.

^{*3} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

^{*4} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

井上貴雄: 核酸医薬 – オリゴ核酸で構成される新しいくすり –.

Clinical Neuroscience. 2023;41:598-603.

アンチセンスやsiRNA (small interfering RNA) に代表される核酸医薬は、これまで治療が難しかった疾患に対する新しい分子標的薬として注目されている。核酸医薬とは一般に、「核酸が十～数十塩基連結したオリゴ核酸で構成され、タンパク質発現を介さず直接生体に作用するもので、化学合成により製造される医薬品」を指す。これまで核酸医薬は生体内において分解されやすい点などが問題であったが、修飾核酸技術や薬物送達技術が進展したことから、安定で有効性の高い候補品が次々と開発され、承認・上市に至っている。本稿では、核酸医薬の分類や特徴、作用機序、開発例について概説した。

Keywords: 核酸医薬, アンチセンス, siRNA

吉田徳幸, 井上貴雄: 核酸医薬のオフターゲット効果に起因する毒性の予測・評価法.

Clinical Neuroscience. 2023;41:652-657.

近年、難治性疾患や遺伝性疾患に対する新しいモダリティとして核酸医薬が注目を集めている。核酸医薬は、タンパク質を標的とする従来の低分子医薬や抗体医薬とは異なり、RNAのレベルで生体を制御できる点が特色であり、この数年で急速に実用化が進んでいる。核酸医薬の安全性評価については、従来の低分子医薬や抗体医薬にはない特有の考慮事項のひとつとして、標的RNAと似た配列を有するRNAに相補結合して作用する「ハイブリダイゼーション依存のオフターゲット作用（以下、オフターゲット効果）」に留意する必要がある。本稿では、オフターゲット効果に起因する毒性の予測・評価法について、当部のこれまでの研究成果を交えながら概説した。

Keywords: 核酸医薬, アンチセンス, オフターゲット効果

井上貴雄: mRNA医薬 – 技術開発と求められる評価科学 –.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54: 278.

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のワクチン開発においては, mRNAワクチンが圧倒的な存在感を示し, その驚異的な開発スピードと予防効果で大きな注目を集めた。これにより, mRNAの医療応用が広く知られることとなり, 感染症の予防のみならず, 疾患の治療を目的とするmRNAを含めた「mRNA医薬」が新規モダリティとして認知されるに至っている。本稿では, mRNA医薬の構造や特徴, これまでの規制整備に関する取り組みについて概説した。

Keywords: mRNA医薬, 規制整備, 評価科学

山本武範, 内田恵理子, 井上貴雄: mRNA医薬の品質評価項目と分析手法。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54: 300-311.

mRNA医薬は, 目的遺伝子をコードした長鎖の一本鎖RNAである「mRNA」を有効成分とし, mRNAから発現するタンパク質の作用により疾患の予防や治療を行う医薬品である。低分子医薬品やバイオ医薬品, 核酸医薬品とは分子構造や製造法が異なることから, 品質評価の観点で特有の考慮事項が存在する。このため, mRNA医薬の分析については新規性の高い手法・技術が求められる場面が多く, 評価科学の観点から, その分析能力, 限界, 再現性, 堅牢性などの検証が求められる。本稿では, mRNA医薬の構造と製造工程並びに考えられる品質評価項目を概説したうえで, 上記の規制文書に記載されている品質評価項目及び分析手法を整理・解説した。また, 国立医薬品食品衛生研究所において筆者らが実施しているウェット研究から明らかになってきた品質評価に関する留意点と課題についても併せて紹介した。

Keywords: mRNA医薬, 品質評価, 分析手法

吉田徳幸, 山下拓真, 山本武範, 大岡伸通, 位高啓史^{*1,2}, 秋田英万^{*3}, 武下文彦^{*4}, 峰野純一^{*5}, 辻畑茂朝^{*6}, 山口照英^{*7}, 内田恵理子, 井上貴雄: mRNA医薬の評価の考え方ーパネルディスカッションの論点ー。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54: 322-329.

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチン開発を契機として, mRNAを用いた医療モダリティ (以下, mRNA医薬) が注目を集めており, 2023年5月現在, mRNA医薬は既承認品目を含めて100以上の品目が臨床試験段階にある。mRNA医薬の規制面については, 国内ではmRNA医薬の規制の在り方を議論す

るレギュラトリーサイエンス研究班が設置されるなど, 規制整備に向けた取り組みが行われている。以上を受け筆者らは, 2023年1月に「mRNA医薬の現状と今後の展望」と題するシンポジウムを開催した。本シンポジウムでは, mRNA医薬の開発及び規制に精通した産官学の専門家により, 最新の知見に基づいた講演が行われた。その後のパネルディスカッションでは, フロアを巻き込んだ活発な意見交換が行われた。本稿では, パネルディスカッションにおいて議論された内容について, 論点を整理して紹介した。

Keywords: mRNA医薬, mRNAワクチン, 規制整備

^{*1} 東京医科歯科大学生体材料工学研究所

^{*2} 大阪大学感染症総合教育研究拠点

^{*3} 東北大学大学院薬学研究科

^{*4} 第一三共 (株)

^{*5} タカラバイオ (株)

^{*6} 富士フイルム (株)

^{*7} 日本薬科大学

井上貴雄, 吉田徳幸: 核酸医薬の規制整備に向けた取り組み。

Medical Science Digest. 2023;49:648-652.

アンチセンスやsiRNAに代表される核酸医薬は, タンパク質を標的とする従来の低分子医薬や抗体医薬とは異なり, RNAのレベルで生体を制御できる点が特色であり, この数年で急速に実用化が進んでいる。規制面においては, 国内では2012年以降, 厚生労働省あるいは日本医療研究開発機構 (AMED) が立ち上げた複数の研究班において核酸医薬の品質評価ならびに安全性評価に関する考慮事項が整理され, 文書として発表されてきた。また, 日本核酸医薬学会レギュラトリーサイエンス (RS) 部会が主催する核酸医薬RSシンポジウム等において, 核酸医薬の規制の在り方が産官学で議論され, 一定のコンセンサスが得られてきた。本稿では, これまでに発表されている核酸医薬の規制に関連する文書を品質評価, 安全性評価, 薬物動態評価に分けて整理し, その概要を紹介した。

Keywords: 核酸医薬, 規制整備, 文書

瀬崎浩史^{*1}, 内藤厚子^{*1}, 林明生^{*1}, 川上純司^{*2}, 井上貴雄, 山口卓男^{*3}, 小比賀聡^{*3}: LC/MSを使用したオリゴ核酸の不純物分析。

Medical Science Digest. 2023;49:780-782.

核酸医薬の目的物質であるオリゴ核酸の製造過程においては, オリゴ核酸類縁物質が不純物として混入し, その種類と含有量が多い傾向にある。オリゴ核酸の分析に

は液体クロマトグラフィー (LC) と質量分析 (MS) を組み合わせたLC/MSが用いられるが、目的物質と不純物の共溶出等の課題が存在する。共溶出は正確な定量を妨げるため、様々な分離モードや移動相を利用して分離の改善が試みられるが、MS検出のために不揮発性の移動相が利用できず、分析条件が限定される。これらの問題を解決するため、2次元LC (2D-LC) の利用が検討されてきた。本稿では、2D-LC/MSを用いた分離の改善により不純物の相対定量分析が可能になった例、及びオンライン脱塩によって不揮発性物質を除去することで不純物の検出が可能になった例を紹介した。

Keywords: 核酸医薬, 不純物分析, LC/MS

*¹ アジレント・テクノロジー (株)

*² 甲南大学

*³ 大阪大学

山本栄一: 医療機器総論.

PHARM TECH JAPAN 2024;40(2):10.

医療機器と医療機器のレギュラトリーサイエンスについて概説した.

宮島敦子: 医療機器開発における非臨床薬効評価及び安全性評価の実践について. 医療機器の生物学的安全性評価と動物実験代替法の導入

オペリスク 2023;28(2):10-15

人体と接触する医療機器の承認申請等においては、生物学的安全性評価が要求される。医療機器の生物学的安全性評価に関する国際標準であるISO 10993シリーズは、医療機器の国内規制とも密接に関連している。医療機器の生物学的安全性評価に関する基本的考え方を取りまとめたISO 10993-1の改訂を受け、我が国の最新の規制として、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方についての改正について」が発出された。本稿では、国際標準と国内ガイダンス、生物学的安全性評価において考慮すべき項目、及びISO 10993シリーズ及び国内ガイダンスにおける動物実験代替法の導入について概説する。

Keywords: 医療機器, 生物学的安全性評価, 動物実験代替法

小林憲弘, 土屋裕子, 五十嵐良明: ヒト用医薬品の全国モニタリングによる水環境中の存在実態の調査.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54(6):508-16.

ヒトや家畜等に使用されている医薬品やパーソナルケア製品 (Pharmaceuticals and Personal Care Products:

PPCPs) による河川水や地下水等の水環境の汚染およびそれに伴う水性生物やヒト健康への影響に関して、欧米では1999年代頃から注目されるようになり、河川水、海水、湖水、地下水等の環境水や下水処理場での存在実態や挙動が明らかにされてきた。その後、日本でも2000年代前半からこの問題が着目されるようになり、欧米と同様に水環境を中心とした存在実態や挙動、除去方法等に関する様々な知見が報告されている。

ヒトが使用したPPCPsの一部は未変化体、あるいは代謝物として体外に排泄され、これらは下水を通じて下水処理場へと移行し、処理過程で除去されなかったものが主として河川水や湖沼水等の表流水や海水中に放出される。

PPCPsの環境リスクを正確に評価するためには、水環境中の濃度を詳細に把握することが重要である。そこで、近年の日本におけるPPCPsの使用実態と水環境中の存在実態を把握するために、ヒト用医薬品を対象とした全国モニタリングを実施し、その結果について報告した。

Keywords: pharmaceuticals, pharmaceuticals and personal care products (PPCPs), environmental monitoring

河上強志: 色素中の特定芳香族アミン類の分析

COSMETIC STAGE. 2023;17:20-7.

発がん性またはその恐れが指摘されている芳香族第一級アミン類 (Primary aromatic amines: PAAs) は特定PAAsと呼ばれている。化学構造中に特定PAAsを含まない有機合成色素は、還元反応によって特定PAAsを生成する可能性は無い。しかしながら、合成時の不純物等として特定PAAsが含まれる可能性はあるが、その実態は不明である。そこで我々は、有機合成色素中の不純物としての特定PAAsの実態を明らかにするために分析法を開発した。本稿では、開発した分析法と、それを用いた実態調査結果について紹介する。

Keywords: 特定芳香族アミン, 有機合成色素, GC-MS

内山奈穂子: 総論. 5. 環境化学物質 (大気, 水, 土壌, 家庭用品) 「レギュラトリーサイエンス教材ポイントシリーズ」

PHARM TECH JAPAN. 2024;40(2):13.

我々の生活環境中には様々な化学物質 (環境化学物質) が存在し、その中には人体に健康被害を及ぼす可能性のあるものも含まれる。これら環境化学物質の安全性の確保は、リスクアナリシスによってなされる。従って、環境化学物質のレギュラトリーサイエンスも、リスクアナリシスを支える科学でもあり、環境化学物質のリ

スクを的確に予測・評価・判断し、そのリスクを最小限に調整するための科学といえる。

Keywords: レギュラトリーサイエンス, 環境化学物質

鍋師裕美: 第11回私たちの研究案内～公衆衛生の羅針盤～ 国立医薬品食品衛生研究所～食品部の取り組み～。

公衆衛生情報. 2023;53(6):14-15.

国立医薬品食品衛生研究所食品部における研究業務の紹介として、福島原子力発電所事故により食品への放射性物質汚染が生じた事態を受けて、事故直後から現在まで継続して実施している食品中の放射性物質に関する研究の概要について紹介した。

Keywords: 放射性セシウム検査, 年間線量の推定, ストロンチウム90分析

中村公亮, 吉池信男^{*1}, 穂山浩^{*2}: FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (JECFA) が提唱した残留動物用医薬品等のGlobal Estimate of Acute Dietary Exposure (GEADE) について。

食品衛生研究. 2023;73:27-32.

食品中の動物用医薬品等の規格基準を設定する際には、国際整合性を踏まえた食品の安全性評価が重要であり、短期ばく露を想定したリスク評価には、様々な観点から、更なる精緻な検証が求められる。本稿では、GEADEの概要とその課題について紹介した。

Keywords: JECFA, GEADE, 短期ばく露

^{*1} 青森県立保健大学

^{*2} 星薬科大学

中村公亮: 食事の実態を反映させた残留農薬等の摂取量推計方法の開発。

FFIジャーナル. 2023;228:307-312. doi: 10.34457/ffij.228.4_contens

本稿では、加工食品を含む食品からの残留農薬等の経口摂取量を推計するため、最新の全国食事調査に基づいた食品の摂取量データと、加工食品を原材料に分解する逆算係数 (Reverse-yield factor; RF), および加工過程での残留物濃度変化を考慮した加工係数 (Processing factor; PF) を組み合わせて開発した推計方法を解説した。

Keywords: 残留農薬, 加工食品, 摂取量推計方法

山崎由貴: 分析化学の世界の狭間で。

ファルマシア. 2023;59:677_2. doi: 10.14894/faruawpsj.59.7_677_2

医薬品, 食品, 化粧品の各分野における分析の違いや分析におけるFit for Purposeの重要性について触れながら、レギュラトリーサイエンスに携わる若手研究者としての所感を述べた。

Keywords: 分析化学, バリデーション, レギュラトリーサイエンス

三木真之介^{*1}, 大原万里英^{*1}, 坂井隆敏, 豊福肇^{*2}: FAO/WHO合同食品規格計画 第26回食品残留動物用医薬品部会 (CCRVDf)。

食品衛生研究. 2023;73(9):45-59.

2023年2月13日から17日までの日程で、米国オレゴン州ポートランドで第26回コーデックス食品残留動物用医薬品部会 (CCRVDf) が開催された。今次会合では、次の最大残留基準値 (MRL) 原案をステップ5/8での最終採択を第46回コーデックス総会 (CAC) に諮ることに合意した。イベルメクチン (豚, 羊及び山羊の筋肉, 脂肪, 肝臓及び腎臓) のMRL原案, ナイカルバジン (鶏の筋肉, 脂肪, 肝臓及び腎臓) のMRL原案, その他, 可食臓器におけるMRLの外挿手法, 飼料から畜産食品等へのキャリアオーバーに関するアクションレベル設定のための基準・手順等の議題について議論した。

Keywords: コーデックス, 食品残留動物用医薬品部会

^{*1} 厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課

^{*2} 山口大学共同獣医学部

齋藤剛, 杉本直樹: 定量核磁気共鳴 (qNMR) 法を用いた有機化合物の純度測定に関する国際規格策定。

環境と測定技術. 2023;50:13-17

核磁気共鳴 (NMR) を利用した有機化合物の定量的な純度評価に関わる国際規格が、ISO 24583「定量核磁気共鳴分光法 -食品に利用される有機化合物の純度評価-¹H NMR内標準法のための一般的要求事項」として発行された。NMRを用いた定量法の原理、本国際規格の策定の過程及び意義について解説した。

Keywords: 国際規格, 定量NMR, ISO 24583

杉本直樹: 食品添加物指定に関する昨今の動向。

食品機械装置. 2023;12:10-14.

食品添加物の法規制について解説した。また、食品添加物指定等相談センター (FADCC) の役割、食品添加物の指定及び改正の手続きの流れについて紹介した。

Keywords: 食品添加物, 食品添加物指定等相談センター

多田敦子, 建部千絵, 清水佑美: 食品中の食品添加物分析法の令和5年の改正について-改正の概要とその

運用。

食品衛生研究 2024;74:15-22.

『『食品中の食品添加物分析法』の改正について（令和5年5月29日付け薬生食基発0529第1号・薬生食監発第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及び令和5年10月23日付け健生食基発1023第1号・健生食監発第1号厚生労働省健康・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，分析法の統廃合，新規分析法の設定，分析法各条の一部改正令和5年の改正の経緯や概要及びその運用等について解説した。

Keywords：食品添加物，食品中の食品添加物分析法

竹田佳弘，清水佑美，林新茂，窪崎敦隆：FAO/WHO合同食品規格計画 第53回食品添加物部会（CCFA）。

食品衛生研究 2023;73:39-65.

2023年3月27日～31日に香港にて開催された第53回コーデックス食品添加物部会において行われた議論の内容を報告した。

Keywords：Codex食品添加物部会，食品添加物条項，食品添加物に関する一般規格

窪崎敦隆：国立医薬品食品衛生研究所の歴史。

日本獣医史学雑誌 2024;61:88-96.

2024年に設立150年を迎える国立医薬品食品衛生研究所における獣医学専攻の研究者の活躍に触れつつ，その歴史について概要を報告した。

Keywords：レギュラトリーサイエンス，150年，食品微生物

朝倉宏：カンピロバクターの汚染動態と遺伝性状に基づく制御に向けた研究（令和4年度日本食品微生物学会学術貢献賞）。

食品衛生学雑誌 2023;64:3.

当部で実施したカンピロバクターに関する疫学研究，フードチェーンでの細菌学的動態を踏まえた制御策の有効性評価，試験法の標準化及び迅速簡便手法の評価，並びに波及効果が期待される基礎研究について紹介した。

Keywords：カンピロバクター，フードチェーン・アブローチ，試験法

上間匡，遠矢真理：UJNR有毒微生物専門部会第55回日米合同部会，3. 食品媒介性ウイルスセッション。

食品衛生研究 2024;74:2.

日本国内における食中毒の原因となるウイルスについて，主にノロウイルスと肝炎ウイルスについての現状

と，米国における食品からRT-qPCRで検出された食品媒介性ウイルスのフルゲノム解析への取組について解説した。

Keywords：ノロウイルス，A型肝炎ウイルス，E型肝炎ウイルス

Ikehara T*, Oshiro N: A protein phosphatase 2A-based assay to detect okadaic acids and microcystins.

J. Mar. Sci. Eng. 2024;12:244. doi: 10.3390/jmse12020244.

Okadaic acids (OAs) are causative agents of diarrhetic shellfish poisoning, produced by the dinoflagellates *Dinophysis* spp. and *Prorocentrum* spp. Microcystins (MCs) are cyclic heptapeptide hepatotoxins produced by some cyanobacteria genera, including *Microcystis* spp. Traditionally, toxicity detection and quantification of these natural toxins were performed using a mouse bioassay (MBA); however, this is no longer widely employed owing to its lack of accuracy, sensitivity, and with regard to animal welfare. Therefore, alternative toxicity analyses have been developed based on MCs' and OAs' specific inhibition of protein phosphatase 2A (PP2A), using *p*-nitrophenylphosphate (*p*-NPP) as a substrate. The assay is simple, inexpensive, ready for use on site, and can be applied to several samples at once. For OA detection, this assay method is appropriate for widespread application as a substitute for MBA, as evidenced by its alignment with the oral toxicity of MBA. In this review, we summarize the structure and function of PP2A, the inhibitory activities of OAs and MCs against PP2A, and the practical applications of the PP2A assay, with the aim of improving understanding of the PP2A assay as an OAs and MCs detection and quantification method, as well as its suitability for screening before confirmatory chemical analysis.

Keywords: protein phosphatase 2A (PP2A), okadaic acids (OAs), microcystins (MCs)

* Graduate School of Fisheries Science, National Fisheries University

Oshiro N, Gago-Martínez A^{*1}, Tubaro A^{*2}: Chemistry, Toxicology and Etiology of Marine Biotoxins.

J. Mar. Sci. Eng. 2024;12:236. doi:10.3390/jmse12020236

Editorial of the Special Issue “Chemistry, Toxicology and Etiology of Marine Biotoxins” published in the *Journal of Marine Science and Engineering*. Marine biotoxins refer to bioactive natural products primarily produced by microalgae and bacteria and may affect aquatic organisms and human health [1]. The blooming of certain species of dinoflagellate or diatom causes plankton-feeding bivalve mollusks to become poisonous, and consuming these bivalves prompts human intoxication, inducing paralytic, diarrhetic, neurologic, and amnesic shellfish poisonings. Having elucidated these microalgae's appearance patterns and principal toxins' chemical properties, the risk of shellfish poisoning has been avoided by monitoring plankton and toxins. This Special Issue aims to present new findings on the chemical, toxicological, and etiological aspects of marine biotoxins, as well as observations and evidence in health risk assessment, analysis, and management, which might contribute to the research areas mentioned above. In this Special Issue, eleven manuscripts (two reviews and nine original articles) contributed and covered various marine biotoxins, including tetramine, palytoxins, ciguatoxins, tetrodotoxins, and okadaic acids.

Keywords: marine biotoxin, seafood poisoning, food safety

*¹ Biomedical Research Center (CINBIO), University of Vigo

*² Department of Life Science, University of Trieste

新井沙倉：豚および豚肉を介して感染するヒトの豚レンサ球菌感染症について.

食品衛生学雑誌 2023;64(5):J117-J123.

豚レンサ球菌 (*Streptococcus suis*) は、グラム陽性球菌であり、髄膜炎、敗血症、心内膜炎、関節炎、肺炎等の様々な病気を豚に引き起こし、世界中の養豚業界で経済的負担になっている病原体である。と畜場で臨床上健康な豚が解体される際、心内膜炎を指摘されることも多い。本菌は、豚の常在細菌の1つであり、多様な血清型によって構成されている。本報では、国内のヒトの感染状況および豚レンサ球菌の検査法など最新の知見を紹介する。

Keywords: 豚レンサ球菌, 豚肉, 人獣共通感染症

大西貴弘：アニサキス食中毒と食品安全.

明日の食品産業 2023;10:12-15.

アニサキス食中毒はアニサキス属線虫が原因の食中毒である。アニサキスの終宿主はクジラやイルカなどの海洋性の哺乳類で、その消化管にアニサキスの成虫が寄生している。成虫が産卵した後、海中で幼虫がふ化し、オキアミなどのプランクトンに寄生する。最終的にプランクトンを介して、我々が生食することの多い、サバ、アジ、イワシ、イカなどにアニサキスが寄生することになる。アニサキスはこれらの魚の内臓に寄生しているが、魚の死後に筋肉部位に移行してくる。これらの魚を生食することによってアニサキスが我々の胃や腸に入り、胃壁や腸壁に穿入することによって腹部に激痛が生じる。その激しい症状もさることながら、アニサキス食中毒は、その発生状況によっても、にわかに注目を集めている。

Keywords: アニサキス, 線虫, 食中毒

大西貴弘：水産食品におけるアニサキスの汚染状況.

食品衛生研究 2023;73:7-15.

アニサキス食中毒は、アニサキス属線虫が原因の食中毒で、わが国ではサバ、アジ、イカ、イワシなどが主な原因食品となっている。アニサキスに汚染されている食品を生食することによって、アニサキスが胃や腸に穿入し、腹部に激痛が生じる。近年、アニサキス食中毒事例数は急増しており、カンピロバクターやノロウイルスを原因とする食中毒の事例数を大きく上回っている。現在では、最も事例数の多い食中毒となっている。今回、水産食品におけるアニサキスの汚染実態調査を実施したので、本稿ではその結果について紹介する。

Keywords: アニサキス, 汚染実態調査, 食中毒

大西貴弘：UJNR有毒微生物専門部会第55回日米合同部会.

食品衛生研究 2023;74:7-31.

*Arcobacter*属菌はグラム陰性の螺旋桿菌で、微好気性条件下でも発育できるなど、*Campylobacter*属菌と共通点が多い。特に*A. butzleri*, *A. cryaerophilus*, *A. skirrowii*はしばしば下痢や胃腸炎患者から分離され、これらの疾病との関係が示唆されている。しかし、*Arcobacter*属菌と関連した食中毒事例の報告は少ないため、食中毒原因菌としての*Arcobacter*属菌の役割は明らかになっていない。また、基本的な食中毒検査項目に*Arcobacter*属菌に対する検査が含まれていないため、*Arcobacter*属菌が食中毒原因菌として過小評価されている可能性がある。*Arcobacter*属菌は食品を介してヒトへ感染すると考えられているが、食品、特に食肉における

*Arcobacter*属菌の汚染状況は詳しく調査されていない。本研究では、*Arcobacter*属菌と代表的な食中毒細菌である*Campylobacter*属菌の食肉における汚染状況を調査比較し、*Arcobacter*属菌の食中毒原因菌としての可能性を検討した。

Keywords: *Arcobacter*属菌, 食中毒原因菌, 食肉

大西貴弘: アニサキス・クドア食中毒の発生状況と対策。

フードケミカル 2023;39:52-55.

わが国は生食を好む食文化を持つ数少ない国のひとつである。そのため、加熱や冷凍処理すれば未然に防げるはずの食中毒の発生が続いている。特に魚の生食に関しては、アニサキス食中毒とクドア食中毒が大きな問題となっている。本稿では、これらの食中毒の発生状況と対策について述べたい。

Keywords: アニサキス, クドア, 食中毒

渡辺麻衣子, 豊留孝仁: 真菌がヒトの生活に及ぼす健康影響。

防菌防黴 2023;51:395-404.

屋外および屋内の空気中には様々な真菌胞子・菌体が存在しており、感染症やアレルギーを引き起こし、食品で腐敗やカビ毒汚染の原因となる。ヒトや動物へ真菌感染症を引き起こす真菌は、土壌や大気中、水系などの環境中に普遍的に存在している。主な真菌症の原因菌としては、皮膚糸状菌、カンジダ、アスペルギルスが広く認識されている。また何らかの理由によって屋内での真菌濃度が高くなった場合に、居住者への吸入曝露量が多くなり、抗原感作が繰り返されることによって、アレルギーを発症することがある。食品を汚染し問題となる真菌には、食品の可食性を損なう腐敗真菌と、食品上での生育に伴い食品中にカビ毒を蓄積するカビ毒産生菌が挙げられる。気温や、食品の水分活性、pH、栄養条件等の影響から、真菌の食品における生育可能範囲は細菌よりも幅広い。これらの病原真菌および食品危害真菌について、具体的例を示しつつ、解説する。

Keywords: 真菌, 感染, アレルギー, 食品腐敗, カビ毒

出水庸介, 中分子ペプチド医薬品の開発研究の現状と品質・安全性等のレギュラトリーサイエンスについて。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2024;55(1):41-43.

Abstract: ペプチド医薬品は、アミノ酸がアミド結合により繋がったペプチドを主成分とする医薬品であり、60

年ほど前から開発されてきた。現在の市場に存在する多くのペプチド医薬品は、生体内で分泌される生理活性物質や天然由来のペプチド（天然アミノ酸から構成される古典的ペプチド）を基にしている。2000年代以降は、ペプチド合成技術の向上、タンパク質工学の発展、バイオインフォマティクス等の利活用が進み、がん治療、糖尿病治療、免疫疾患治療等、幅広い疾患の治療に応用されている。ペプチド医薬品は高い特異性と効果を持ち、副作用のリスクが低いため、様々な疾患の治療において重要な選択肢の一つとなっている。本稿では、中分子ペプチド医薬品の開発の現状と開発効率化に向けたレギュラトリーサイエンス研究の取組みについて紹介する。

Keywords: 中分子ペプチド, 規制ガイドライン, ICH

出水庸介, 中分子ペプチド医薬の現状と展望。

化学と工業, 2023;76(11):808-810.

中分子ペプチド医薬品は、従来の医薬品では達成できなかった治療効果が期待でき、製造コストの問題も回避できるため、次世代医薬品の中核となることが期待されている。また、市場規模、開発品目も拡大しており、将来的にさらなる成長が期待されている。しかしながら、国内外において規制ガイドラインが整備されておらず、品質や安全性の評価に関して課題があり、開発のボトルネックとなっている。今後は、規制環境の整備、技術の進歩、国際的な調和が進むことで、より安全で革新的なペプチド医薬品の開発と普及が進むことが期待される。

Keywords: 中分子ペプチド, 規制ガイドライン, ICH

辻巖一郎, 出水庸介, 月刊「PHARMSTAGE」2023年9月号, 「In silicoを活用した医薬品からのN-ニトロソアミン類の生成リスク評価法」, (株)技術情報協会。

近年、国内外において、サルタン系薬物、ラニチジン、メトホルミン等から、発がん性物質であるN-ニトロソジメチルアミン (NDMA) 等のニトロソアミン類が検出され、製薬企業による自主回収が行なわれ、世界的な製品回収と長期の供給停止は臨床へ大きな影響を与えた。NDMAなどのDNA反応性が高い物質は、一般的な不純物に比べ3桁以上低い濃度（数十～数百ppb程度）での管理が必要となることから、国内で流通する医薬品の適切な品質確保を維持するために、医薬品へのDNA反応性不純物の混入を防ぐための手段やリスク評価法などの開発が強く求められている。本稿では、医薬品へのN-ニトロソアミン類の混入事例や、分解物予測ソフトウェアを活用した分解物生成経路の予測について紹介した。

Keywords: ニトロソアミン, 医薬品, 分解物予測

高田浩行, 出水庸介, CPPフォルダマーの開発と応用。

月刊「細胞」2023年8月号特集「中分子ペプチドが拓く明日の創薬」, 2023;55(9):670-673.

中分子ペプチド医薬品は、低分子医薬品とバイオ医薬品双方の利点を活かすことができる創薬モダリティである。我々は、非天然型アミノ酸を活用することで二次構造を高度に制御したペプチドフォルダマーの開発と創薬研究を行ってきた。本稿では、細胞膜透過性ペプチド(CPP)に焦点を当て、CPPフォルダマーの開発経緯とそれらを利用したアンチセンス核酸の効率的な細胞内デリバリーについて紹介する。非天然型アミノ酸を導入することでヘリックス構造を安定化させたCPPフォルダマーは、ランダムコイル型CPPに比べて高い細胞膜透過性を示した。さらに、CPPフォルダマーを結合させたアンチセンス核酸は、効率的に細胞内に取り込まれ、高いアンチセンス活性を示すことを明らかにした。

Keywords: Peptide foldamer, cell-penetrating peptide, antisense oligonucleotide

永沼美弥子, 大岡伸通, 出水庸介, 標的リガンドにオリゴヌクレオチドを応用したPROTACの創製。

MEDCHEM NEWS, 2023;33(2):70-74.

ユビキチンプロテアソームシステムを利用したタンパク質分解誘導剤 (PROTAC) は、がんをはじめとする既存の医薬品では治療が困難な疾病に対する革新的な創薬戦略の一つとして期待されている。現在までに、低分子化合物を標的リガンドに利用したPROTACを中心に研究開発が進められているが、最適リガンドが存在しない転写因子等のタンパク質への適用は困難である。そこで本研究では、転写因子を標的とすることが可能な汎用性の高い新規PROTACを開発することを目指した。具体的には、転写因子のDNA結合領域に結合可能なデコイ核酸をリガンドとして利用した核酸型PROTACを開発した。本稿では、このようなコンセプトを検証するための研究として、エストロゲン受容体 α を転写因子のモデルとしたデコイ核酸型PROTACの設計・合成および、各種評価した結果の詳細について紹介する。

Keywords: PROTAC, UPS, Transcription factor

Nakayama T*, Soga K: Simple and quick detection of extended-spectrum β -lactamase and carbapenemase-encoding genes using isothermal nucleic acid amplification techniques.

J Microorg Control. 2023; 28: 145-152. doi: 10.4265/jmc.28.4_145

The spread of plasmid-mediated antibiotic-resistant bacteria must be controlled; to this end, developing kits for simple and rapid detection in food and clinical

settings is desirable. This review describes the detection of antibiotic resistance genes in extended-spectrum β -lactamase (ESBL)- and carbapenemase-producing bacteria. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP), a technique developed in Japan, is a useful diffusion amplification method that does not require equipment like thermal cyclers, and amplifies the target gene in 30 min at about 65°C. Although most reports targeting ESBL and carbapenemase genes are intended for clinical use, environmental and food samples have also been targeted. Recombinase polymerase amplification (RPA) has recently been developed; in RPA, the reaction proceeds under the human skin with reaction conditions of 30 min at 37°C. Detection of ESBL and carbapenemase-encoding genes in food and clinical samples using RPA has been reported in limited studies. However, research on RPA has just begun, and further development is expected.

Keywords: carbapenemase, loop-mediated isothermal amplification, recombinase polymerase amplification

* Hiroshima University

田口千恵, 近藤一成: ゲノム編集食品の安全性確認の考え方と今後の課題

化学と生物, 2023;61(12):603-611.

ゲノム編集食品に関する日本の規制の枠組み、日本に流通するゲノム編集食品の安全性の確認の考え方、ゲノム編集食品の安全性を確認するうえでの課題、諸外国との規制制度のハーモナイゼーション (調和) にむけた課題などについて解説した。

Keywords: ゲノム編集食品, 規制, 事前相談, 届出制度

安達玲子: 食物アレルギー表示制度におけるくるみの義務表示化と検査法、及び多機能アレルギーデータベースADFSについて

食の安全と微生物検査, 2023;13(1):51-60.

平成13年4月に開始された食物アレルギーの表示制度及び検査法について、令和5年3月のくるみの義務表示品目への追加という最新の改正も含めて概説した。また、筆者らの研究グループが運営している、食物アレルギーや環境アレルギー、低分子アレルギー等を含む総合的なアレルギーデータベースADFSについて、各種検索機能やアレルギー性予測機能等の有用なツールも合わせて紹介した。

Keywords: 食物アレルギー, 表示制度, 検査法, アレ

ルゲンデータベース, アレルゲン性予測

藤原綾, 朝倉敬子^{*1}, 佐々木敏^{*2}: 日本における糖類基準値の策定上・活用上の課題—諸外国の摂取基準と日本の現状をふまえて—.

栄養学雑誌 2023;81:349-358. doi: 10.5264/eiyogakuzashi.81.349

【目的】日本における糖類の基準値策定を検討するため, 諸外国の糖類摂取基準の概要を把握し, 糖類基準値の策定上・活用上の課題を整理した. 【方法】2022年11月~2023年2月の間と2023年10月に12の国・地域(アメリカ・カナダ, イギリス, フランス, ドイツ, オランダ, 北欧・バルト諸国, オーストラリア・ニュージーランド, 中国, 台湾, 韓国, 欧州連合, 世界保健機関)を対象として, 糖類摂取基準の策定年, 糖類の種類, 指標の種類, 基準値, 年齢区分, 対象疾患, 摂取量の代表値の情報を抽出した. この情報と日本の現状を鑑みて日本における糖類基準値の策定上・活用上の課題を整理した. 【結果と考察】調査対象のうち9つの国・地域が糖類摂取基準を策定しており, そのほとんどが小児と成人に対して, 食品加工・調理中に添加された添加糖類又は遊離糖類の摂取量を総エネルギー摂取量の10%未満又は5%未満にするよう推奨していた. 対象疾患としては齲蝕, 肥満, 糖尿病, 脂質異常症, メタボリックシンドローム, がんのような慢性疾患のほか, 必須栄養素の摂取量との関連が挙げられていた. 日本における糖類基準値の策定と活用に際しては, 糖類の定義, 基準値の設定, 対象疾患の選定, 摂取実態のアセスメント等について, 糖類特有の課題や日本独自の課題が存在することが明らかになった. 【結論】日本においてはこれらの課題をふまえて糖類基準値の策定を検討する必要があると考えられる.

Keywords: dietary recommendations, sugars, total sugars, added and free sugars, food composition database

^{*1} 東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野

^{*2} 東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻社会予防疫学分野

苑曉藝*, 田島諒子*, 松本麻衣*, 藤原綾, 岡田恵美子*, 瀧本秀美*: 諸外国の食事ガイドラインにおける野菜類の分類と1日あたりの推奨摂取目標量—健康日本21(第二次)の目標値との比較—.

栄養学雑誌 2024;82:44-57. doi: 10.5264/eiyogakuzashi.82.44

【目的】Food-based dietary guideline (FBDG) を対

象とし, 野菜類の1日あたりの推奨摂取目標量並びに野菜類の分類を健康日本21(第二次)における野菜類の目標項目と比較することとした. 【方法】諸外国(30ヵ国)のFBDGから野菜類の推奨摂取目標量を抽出し, 策定根拠の有無を確認し, 野菜類の分類に一貫性が見られていない食品(野菜ジュース, ジャガイモ, ジャガイモ以外のいも, 豆類)及び地域別に摂取習慣が異なる可能性が高い食品(漬け物, きのこと類, 藻類)を対象項目とし, 野菜類の分類を整理した. 【結果】日本と同じく, 野菜類が独立した食品群として推奨された国は19ヵ国であり, 推奨摂取目標量の範囲は160~900 gに設定されていた. 9ヵ国では野菜類と果物類を, 2ヵ国では野菜類と豆類を合わせて推奨摂取目標量が設定されており, その範囲は300~1,100 gと幅が広がった. また, 日本を含めた19ヵ国のFBDGで野菜類の推奨摂取目標量の策定根拠が説明されていた. ジャガイモと豆類が野菜類に含まれるか否かについては, ほぼすべてのFBDGで明記されており, 7割以上のFBDGで野菜類に分類されていなかった. 野菜ジュースは12ヵ国で分類が不明であったが, 日本を含め16ヵ国では野菜類に含まれていた. きのこと類については, 分類が明記されていない11ヵ国を除き, 日本以外のすべての国で野菜類に含まれていた. 【結論】国や地域における食文化は異なるため, 日本の野菜類の推奨摂取目標量との相互比較は困難であった.

Keywords: Vegetables, Dietary guidelines, Healthy Japan 21 (the second term)

* 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部

藤原綾, 渡邊敬浩, 畝山智香子: アスパルテームの疫学研究について.

食品衛生研究 2024;74:33-41

2023年7月14日, アスパルテームについて, 国際がん研究機関(IARC)による発がん性の評価と, FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)による健康影響の評価の結果が同時に発表された. IARCは, アスパルテームについて「ヒトに対して発がん性がある可能性がある(グループ2B)」に分類すると結論した. 一方JECFAは, 第25回会合(1981年)の評価で設定した許容一日摂取量を変更する十分な理由はなく, 現在においてアスパルテームが摂取後にヒトに有害影響を及ぼすという説得力のある根拠はないと結論した. 両者の評価の性質を理解せずに, 一部のメディアやウェブ上で「アスパルテームに発がん性あり」との報道が相次いだことから, アスパルテームについて, IARCの評価の根拠となった疫学研究を中心に紹介した.

Keywords: aspartame, epidemiological study, health effect

登田美桜, 畠山智香子: アスパルテームの国際的な評価について.

食品衛生研究 2024;74:23-31

2023年7月14日, ノンシュガー甘味料であるアスパルテームについて, 国際がん研究機関 (IARC) とFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) による, 独立した, かつ相補的でもある評価の要約が同時に発表された. アスパルテームについてIARCは「ヒトに対して発がん性がある可能性がある (グループ2B)」に分類するという結論をだした. 一方JECFAは, 前回の評価で設定した許容一日摂取量 (ADI) を変更する十分な理由はなく, 現在においてアスパルテームが摂取後にヒトに有害影響を及ぼすという説得力のある根拠はないという結論であった. 両者の評価の性質を理解していれば, これらの結論から, 現在のアスパルテームの摂取による安全性について心配する必要はないと分かるだろう. しかしながら一部のメディアやウェブ上には, 今回の評価結果について「アスパルテームに発がん性あり」といった見出しで誤解を招くような紹介をしている記事がいくつも目にとまった. そのため本稿において, IARCとJECFAによる評価の概要を, 2023年7月14日に公式発表された要約をもとに紹介した.

Keywords: aspartame, carcinogenicity, assessment

畠山智香子: 国立医薬品食品衛生研究所～安全情報部の取り組み～.

公衆衛生情報 2023;7:10-11

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部は平成15年4月に化学物質情報部の改組により設置され, 令和5年度3月末で20年となる. 何度かの組織再編を経て, 現在の安全情報部は食品に特化した情報を扱っている. 本稿では安全情報部における食品安全への取り組みについて紹介した.

Keywords: 食品安全 安全情報部

富田耕太郎*, 渡邊敬浩, 中村公亮: 第53回コーデックス農薬残留部会 (CCPR53).

食品衛生研究 2023;73(4):29-39

2022年7月4日～8日, 及び7月13日にバーチャル会合形式にて開催されたCodex農薬残留部会第53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, 最大残留基準値, Codex文書

* 厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課

富田耕太郎*, 島田直朗*, 渡邊敬浩: 第54回コーデックス農薬残留部会 (CCPR54).

食品衛生研究 2023; 74(2):33-45

2023年6月26日～7月1日に開催されたCodex残留農薬部会第54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, 最大残留基準値, Codex文書

* 厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課

松尾真紀子^{*1}, 瀧村佳代^{*2}, 渡邊敬浩: 国際シンポジウム: コーデックス60周年記念イベント・国際食品安全の今後10年崎を見据えて.

食品衛生研究 2024;74(4):15-26

厚生労働行政推進調査事業費「食品行政における国際整合性の確保と食品分野の国際動向に関する研究」が主催し, 厚生労働省, 農林水産省, 消費者庁, 食品安全委員会, 東京大学未来ビジョン研究センターとの共催で2023年7月24日にオンライン開催された「国際シンポジウム: コーデックス60周年記念イベント・国際食品安全の今後10年崎を見据えて」について報告した.

窪田邦宏: 食中毒の実患者数推定における疫学的手法. 食品機械装置 2023;60(8):12-17

食中毒統計等のパッシブサーベイランスだけでは検出できない散発事例も含めた食中毒実患者数の推定を実施する際の疫学的手法の解説とともに, 世界保健機関 (WHO) や海外各国における実患者数の推定の試みについて紹介した.

Keywords: Burden of foodborne illness, WHO FERG, Campylobacter, Salmonella

齊藤公亮, 孫雨晨: 新規モダリティに関する生体試料中薬物濃度分析法バリデーションー核酸医薬品及び非天然型ペプチド医薬品ー.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2024;55:24-34.

近年, 従来の低分子化学合成医薬品やバイオ医薬品と異なる性質を持つ新規モダリティ医薬品の開発が活発になっている. 核酸医薬品や非天然型ペプチド医薬品はその代表例であり, リガンド結合法 (LBA法) やクロマトグラフィー法 (主に液体クロマトグラフィー/質量分析法; LC-MS法) で分析可能であるため, その生体試料中薬物濃度分析においては, 昨年 (2022年) 合意に

至ったICH M10の適用が想定される。一方で、核酸医薬品及び非天然型ペプチド医薬品の物性は、低分子化学合成医薬品や従来のバイオ医薬品と大きく異なっており、承認事例も限られていることから、分析上の特性について十分に明らかになっていない。そこで本稿では、本邦でのICH M10の施行を見据え、核酸医薬品及び非天然型ペプチド医薬品について、実際の承認事例における分析法バリデーションの現状、及び我々の多施設共同研究から得られた、これらの医薬品に対する分析上の課題について述べる。なお分析上の課題については、類縁体や代謝物を識別して分析が可能であり、機器性能の向上に伴って承認事例の主流となっているLC-MS法に焦点を絞って記載した。

Keywords: 新規モダリティ医薬品, 生体試料中薬物濃度分析法バリデーション, 核酸医薬品, 非天然型ペプチド医薬品, LC-MS

Saito K, Goda R^{*1}, Arai K^{*2}, Asahina K^{*3}, Kawabata M^{*4}, Uchiyama H^{*5}, Andou T^{*6}, Shimizu H^{*7}, Takahara K^{*8}, Kakehi M^{*7}, Yamauchi S^{*3}, Nitta SI^{*2}, Suga T^{*1}, Fujita H^{*7}, Ishikawa R, Saito Y: Interlaboratory evaluation of LC-MS-based biomarker assays.

Bioanalysis. 2024;16:389-402. doi: 10.4155/bio-2023-0173.

Validation of biomarker assays is crucial for effective drug development and clinical applications. Interlaboratory reproducibility is vital for reliable comparison and combination of data from different centers. This review summarizes interlaboratory studies of quantitative LC-MS-based biomarker assays using reference standards for calibration curves. The following points are discussed: trends in reports, reference and internal standards, evaluation of analytical validation parameters, study sample analysis and normalization of biomarker assay data. Full evaluation of these parameters in interlaboratory studies is limited, necessitating further research. Some reports suggest methods to address variations in biomarker assay data among laboratories, facilitating organized studies and data combination. Method validation across laboratories is crucial for reducing interlaboratory differences and reflecting target biomarker responses.

Keywords: LC-MS, biomarker assay, calibration curve

^{*1} Daiichi Sankyo Company, Limited

^{*2} LSI Medience Corporation

^{*3} Japan Tobacco, Inc.

^{*4} Shin Nippon Biomedical Laboratories Ltd

^{*5} Towa Pharmaceutical Co. Limited

^{*6} Axcelead Drug Discovery Partners, Inc.

^{*7} Takeda Pharmaceutical Company, Limited

^{*8} Thermo Fisher Scientific K.K.

Sun Y, Nakamura T^{*1}, Ohtsu Y^{*2}, Kakehi M^{*3}, Danno N^{*4}, Shimizu H^{*5}, Tanaka Y, Serelli-Lee V^{*6}, Tanaka S^{*7}, Okayama T^{*8}, Suda Y^{*9}, Moriya Y^{*3}, Hanada T^{*10}, Saito Y. Development and validation of qPCR methods for nucleic acid biomarkers as a drug development tool: points to consider.

Bioanalysis. 2023;15:1069-81. doi:10.4155/bio-2023-0071.

Nucleic acid (NA) biomarkers play critical roles in drug development. However, the global regulatory guidelines for assessing quantification methods specific to NA biomarkers are limited. The validation of analytical methods is crucial for the use of biomarkers in clinical and post-marketing evaluations of drug efficacy and adverse reactions. Given that quantitative polymerase chain reaction (qPCR) and reverse transcription qPCR (RT-qPCR) methods are the gold standards for the quantification of NA biomarkers, the Biomarker Analytical Method Validation Study Group in Japan has discussed considerations and made recommendations for the development and validation of qPCR- and RT-qPCR-based analytical methods for endogenous NA biomarkers as drug development tools. This white paper aims to contribute to the global harmonization of NA biomarker assay validation.

Keywords: Method validation, qPCR, Nucleic acid biomarker

^{*1} Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

^{*2} Kyowa Kirin Co., Ltd.

^{*3} Takeda Pharmaceutical Company, Limited

^{*4} CMIC Pharma Science Co., Ltd.

^{*5} Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

^{*6} Eli Lilly Japan K.K.

^{*7} ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*8} Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*9} Nippon Shinyaku Co., Ltd.

^{*10} Daiichi Sankyo Co., Ltd.

孫雨晨, 斎藤嘉朗: LC-MSを用いた核酸医薬品バイ

オアナリシス法の開発戦略と分析法検証手法.

Journal of the Mass Spectrometry Society of Japan. 2023;71:62-68.

近年、核酸医薬品のバイオアナリシスには、液体クロマトグラフィー-質量分析計 (LC-MS) 法が利用される機会が増加している。一方で、既存のバイオアナリシス法バリデーションガイドラインでは、核酸医薬品のバイオアナリシスに特化した記述はなく、既存の判定基準値を核酸医薬に適応可能か追加の議論が必要である。そこで本稿では、今後核酸医薬品のバイオアナリシス法の主流となるLC-MS法の開発戦略と検証試験の実施項目や手法について、既存文献の調査結果やわれわれの研究開発経験を踏まえて概説したい

Keywords: 核酸医薬品, バイオアナリシス, LC-MS

Takahashi K^{*1}, Hattori N^{*2}, Yokoyama H^{*3}, Jinno F^{*4}, Ohtsuka H^{*5}, Nakai K^{*1}, Takumi A^{*2}, Shibui Y^{*2}, Yamaguchi K^{*3}, Shimazaki T^{*3}, Tanaka Y, Saito K, Kobayashi A^{*6}, Saito Y. Impact of microsampling on toxicological evaluation in rodent safety studies. *J Appl Toxicol.* 2024;44(1), 118-128.

Recently, animal welfare has been attracting worldwide attention, and implementation of 3Rs (replacement, reduction, and refinement) is prioritized in every way possible in the drug development. Microsampling, in which small amounts of blood are collected, is attracting attention in this context. ICH S3A Q&A focused on microsampling was published in November 2017 to help accelerate the application of microsampling for toxicokinetic assessment. The increased sensitivity of drug measurement apparatuses such as mass spectrometers has made it possible to measure drug concentrations with small amounts of blood samples. In this review, we summarized the reports on toxicological influence of microsampling in rodents (rats and mice) with or without drug administration or recovery period after blood collection and influences that may arise from differences in the blood sampling site or blood sampling volume. We also summarized some perspectives on further implementation of microsampling in toxicology studies. The use of microsampling in regulatory toxicology studies has gradually increased, although at a lower rate than in discovery studies. Since more animals are used in GLP toxicology studies than in discovery studies, the effect of reducing the number of animals by microsampling is expected to be greater in the

toxicology studies. This report aims to promote the application of microsampling to nonclinical studies, as it is beneficial for improving animal welfare and can contribute to the 3Rs.

Keywords: microsampling, nonclinical studies, rodents

^{*1} LSIM Safety Institute Corporation

^{*2} Ajinomoto Co., Inc.

^{*3} Japan Tobacco Inc

^{*4} Axcelead Drug Discovery Partners Inc

^{*5} Seikagaku Corporation

^{*6} International University of Health and Welfare

佐井君江: ISO IDMPの実装に向けた国際的な取り組みと国内導入における課題.

医療情報学 2023;43(Suppl.):399-401.

ISO IDMP is a set of five standards that specify data items and structures for the identification of medicinal products, which are important for international exchange of regulatory and safety information of medicinal products. In recent years, the infrastructure for the implementation of ISO IDMP is being developed mainly in Europe and the United States, and a project is ongoing to establish a global pharmaceutical identifier maintenance framework necessary for international harmonization. The International Conference on Harmonization of Medicinal Products Regulations (ICH) has agreed to use ISO IDMP for drug information in individual case safety reports (ICSR) in accordance with ICH E2B (R3). This paper provides an overview of ISO IDMP and international efforts toward its implementation, and discusses the current issues and how it should be implemented in Japan.

Keywords: ISO IDMP, ICH, pharmacovigilance

宮城悦子^{*1}, 荒川憲昭, 明庭昇平^{*2}, 大竹則久^{*2}: 上皮性卵巣がんの新規血清腫瘍マーカーTFPI2開発と社会実装.

臨床化学 2023;52(4):260.

卵巣がんの診断で最も汎用されている腫瘍マーカーCA125は、子宮内膜症でしばしば陽性となり、明細胞がんでは低値に留まることが多く、術前診断を困難としている。迅速病理診断では上皮性卵巣がんの細分類までの診断は困難であり、臨床のアンメットニーズとして術前明細胞がんの診断精度を高めるツールが必要とされていた。そのような中で、著者らが開発した新たな上皮性卵

巣がんの腫瘍マーカーTFPI2 (tissue factor pathway inhibitor-2) が体外診断薬としての製造販売承認を得たのち、2021年度に保険収載された。本血清腫瘍マーカー開発経緯における基礎研究、規制当局対応、臨床性能試験概要、特許戦略について概説した。

Keywords: バイオマーカー, 卵巣癌, TFPI2

*¹ 横浜市立大学

*² 東ソー株式会社

小島肇夫, 平林容子: 創薬開発に期待されるNew Approach Methodの行政的な受け入れについて。

日薬理学雑誌(*Folia Pharmacol. Jpn.*) 2023;158(3): 269-272.

昨今、創薬開発においても作用機構をもとにした安全性評価の重要性が謳われ、国際機関からもヒト由来細胞や組織を用いた動物実験によらない代替試験法（以下、代替法と記す）を利用した安全性評価の要望が増えている。ただし、動物実験で捉えられる多様な現象を、従来開発されてきたような、ひとつの代替法で網羅できないことは明らかであり、そもそも動物実験データとの比較に留まりヒトの毒性を評価することを想定していない場合もある。そこで、創薬開発にNew Approach Method (NAM) の活用への期待が高まっている。本稿では、NAMの事例として、生殖毒性試験の代替法および人体模倣システム (Microphysiological system: MPS) による安全性評価の行政的な受け入れに関する昨今の状況をまとめた。

Keywords: 代替試験法, 人体模倣システム (MPS), 生殖毒性試験

Strickland J^{*1}, Haugabrooks E^{*2}, Allen D G^{*1}, Balottin L B^{*3}, Hirabayashi Y, Kleinstreuer N C^{*4}, Kojima H, Nishizawa C^{*5}, Prieto P^{*6}, Ratzlaff D E^{*7}, Jeong J^{*8}, Lee J^{*8}, Yang Y^{*9}, Lin P^{*10}, Sullivan K^{*2}, Casey W^{*4}: International regulatory uses of acute systemic toxicity data and integration of new approach methodologies.

Crit Rev Toxicol. 2023;53(7):385-411. doi:10.1080/10408444.2023.2240852.

Chemical regulatory authorities around the world require systemic toxicity data from acute exposures via the oral, dermal, and inhalation routes for human health risk assessment. To identify opportunities for regulatory uses of non-animal replacements for these tests, we reviewed acute systemic toxicity testing requirements for jurisdictions that participate in the

International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM): Brazil, Canada, China, the European Union, Japan, South Korea, Taiwan, and the USA. The chemical sectors included in our review of each jurisdiction were cosmetics, consumer products, industrial chemicals, pharmaceuticals, medical devices, and pesticides. We found acute systemic toxicity data were most often required for hazard assessment, classification, and labeling, and to a lesser extent quantitative risk assessment. Where animal methods were required, animal reduction methods were typically recommended. For many jurisdictions and chemical sectors, non-animal alternatives are not accepted, but several jurisdictions provide guidance to support the use of test waivers to reduce animal use for specific applications. An understanding of international regulatory requirements for acute systemic toxicity testing will inform ICATM's strategy for the development, acceptance, and implementation of non-animal alternatives to assess the health hazards and risks associated with acute toxicity.

Keywords: animal alternatives, hazard classification and risk assessment, lethality testing

*¹ Inotiv, Inc., USA

*² Physicians Committee for Responsible Medicine, USA

*³ National Institute of Metrology, Quality and Technology, Brazil

*⁴ National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)

*⁵ Brazilian Health Regulatory Agency

*⁶ European Commission, Joint Research Centre (JRC)

*⁷ Health Canada

*⁸ National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, South Korea

*⁹ Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention, China

*¹⁰ National Health Research Institutes, Taiwan

五十嵐智女, 西村拓也, 北嶋聡: 細胞培養食品に係る開発や諸外国の衛生規制に関する最近の動向。
食品衛生研究 2023;73:17-32.

これまでに食経験のない、細胞培養食品（いわゆる培養肉）の安全性確保を目的とした、国内外における開発動向・規制動向・潜在的なハザード因子に関する包括的な調査研究の成果について解説した。

Keywords：細胞培養食品，潜在的なハザード因子

大久保佑亮，福田淳二*：生細胞ルシフェラーゼアッセイを用いたFGFシグナルかく乱作用解析による発生毒性評価

生化学 2023;95(2):1-6.

発生毒性試験の動物実験代替法に関するミニレビューである。一般的な動物試験代替法に加え，我々が開発した生細胞ルシフェラーゼアッセイを用いたFGFシグナルかく乱作用解析による発生毒性評価法に関しても言及した。

Keywords：発生毒性試験法，動物試験代替法

* 横浜国立大学

西村拓也：ICH-S11ガイドラインのWoEアプローチにおける考慮事項。

Pharm Tech Japan 2024;40(3):103-105.

令和3年3月30日に通知化された「S11 Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Pediatric Medicines」(ICH S11)において小児医薬品開発を推進するための非臨床安全性評価の推奨事項が示された。本解説においては小児開発における幼若動物試験の要否決定のためのWeight of Evidenceアプローチに関する考慮事項について解説した。

Keywords：ICH-S11，Weight of evidence，幼若動物試験

西村拓也，西村次平*，伊藤かな子*，高橋祐次：医薬品開発における非臨床安全性評価の変遷。

日本獣医史学雑誌 2024;61:41-58.

医薬品開発においては，科学的に適切かつ質の高い毒性試験の実施が求められており，様々なガイドラインや基準が制定されてきた。本稿では，本邦での医薬品開発における非臨床安全性評価の変遷とその関連ガイドラインが作成された背景について概説した。

Keywords：医薬品開発，非臨床安全性評価，ガイドライン

* (独) 医薬品医療機器総合機構

横田理：小動物用コンパクトMRIを用いた非侵襲的画像解析の毒性評価への応用—動物からヒトへのトランスレーショナルリサーチを目指して—

中毒研究 2024;37(1):63-39.

医薬品開発における非臨床試験では，組織病理学的解析が精巣毒性を評価する最も強力な評価指標の一つとな

る。しかし，組織学解析は非常に侵襲性が高く，精巣の病理学的変化および解剖学的変化を経時的に評価するためには多くの実験動物が必要となる。本研究では，新規に小動物用磁気共鳴画像法(MRI)を用いた非侵襲的かつ経時的な精巣毒性評価法を開発したので報告する。ブスルファンを投与し雄性不妊モデルマウスを作製，本手法を適用したところ，精巣毒性の検出と病理所見について予見可能なことを示すことに成功した。本装置を用いたMRI撮像については精巣のみならず，他の臓器に対してもすでに確立しており，化学物質の中核・肝臓・腎臓などに対する急性・慢性中毒の検出にも有用と考える。

Keywords：小動物用MRI，中毒，非侵襲的計測

横田理：雄性生殖発生毒性評価の現状と将来

日本毒性学会(毒性学トピックス)(2023.9.13)

医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドラインICH S5 (R3)においては，受胎能及び初期胚発生(FEED)試験においてHE染色を用いた精巣の病理組織学的評価や精子の性状評価，受胎能評価により，次世代影響までを考慮した雄性生殖毒性評価を行うこととされています。一方で，動物実験で精子性状に悪影響を及ぼすため注意喚起されているFDA承認薬235剤を対象に，ヒトでの精子毒性のエビデンスとげっ歯類の精子性状評価と受胎能評価との一致率を調査した研究論文において，その一致率は30%に満たず，現状のげっ歯類の精子性状評価と受胎能評価のみでは，ヒトへの外挿性に課題が残ることも報告されています。げっ歯類の雄受胎能をベースとした雄性生殖発生毒性評価のヒトへの外挿性には少なからず課題があり，精子の供給元である精子幹細胞への感受性，精子形成サイクル，回復性等の動物種差を考慮したより詳細な評価を行う必要があるのではないかと考えられます。今後，動物を用いた非侵襲的試験や*in vitro*試験による生殖毒性評価及び回復性の評価の基盤が整備され，既存の評価にこれらを組み合わせることにより，これまで以上に迅速かつ高精度に雄性生殖発生毒性評価を行うことが期待されます。

Keywords：生殖発生毒性試験，医薬品，生殖能

齊藤洋克：農薬等の化学物質曝露によって生じる情動認知行動毒性。

Jpn J Clin Toxicol, 2024;37:70-75.

生後発達期の化学物質ばく露による成熟後の脳高次機能への影響を検出するため，実験動物としてマウスを用い，自発運動量，情動行動，学習記憶能，情報処理機能に着目したバッテリー式の行動試験評価系による解析例として，ネオニコチノイド系農薬および有機リン系農薬における神経行動毒性について解説した。

Keywords：農薬，発達神経毒性，行動試験バッテリー

齊藤洋克，北嶋聡：化学物質を発生-発達期に曝露した際の情動認知行動影響検出。

化学物質と環境：化学物質と環境との調和をめざす情報誌, 2024;184:3-6.

発生-発達期は神経シグナルの厳密な制御により神経回路網が形成される重要な時期であるとともに，環境要因の影響を受けやすい時期でもある．発生-発達期のマウスにモデル化学物質を投与し，バッテリー式の行動試験評価系を用いた解析の紹介に加え，特に行動影響検出における諸課題を解決するための実験的取り組みについて解説した．

Keywords：発達神経毒性，情動認知行動影響，行動試験バッテリー

Kawagishi H, Yanagida S, Kanda Y. Drug Development Using Human iPSC-Derived Cardiomyocytes and Future Perspectives. Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier, 2024. doi:10.1016/B978-0-323-95488-4.00078-4

The mission of regulatory science is to provide safer and more effective drugs to patients as quickly as possible and to contribute to a healthy and long-lived society. Currently, *in vitro* and *in vivo* evaluation methods for cardiovascular safety are mainly used for pharmaceutical studies. To achieve this mission, new approach and methodologies (NAMs) have been developed to predict adverse events in humans more accurately. In particular, the iPSC-derived differentiated cells are widely used in the drug discovery process from the discovery to the non-clinical settings and are considered to improve the efficacy and toxicity in drug development, ensure the predictivity of clinical outcomes, and accelerate the review process.

Here we discuss the current status of drug development using NAMs, such as human iPSC-derived cardiomyocytes and artificial intelligence (AI)/machine learning (ML). In the future, patient stratification would be expected to improve predictivity using human-relevant models and AI/ML, and to realize clinical trials in a dish.

Keywords: human iPSC-derived cardiomyocytes, regulatory science, safety pharmacology

柳田翔太，川岸裕幸，諫田泰成．抗がん薬の心毒性リ

スク評価と今後の展望．

日本薬理学雑誌. 2024, 159, 83-89. doi:10.1254/fpj.23094.

心毒性は抗がん薬の最も重篤な副作用の一つで，がんサバイバーのQOLを左右する要因となっている．抗がん薬による心毒性は，不整脈，心収縮障害，冠動脈疾患，高血圧症など多岐に渡るが，特に，心収縮障害（左心室駆出率の減少）は心不全につながる重篤な副作用である．従って，抗がん薬による心収縮障害リスクを予測することは非常に重要である．現在，ヒトiPS細胞由来心筋細胞（ヒトiPS心筋）は，ヒト心臓組織におけるイオンチャネルを発現していることから不整脈の発生リスク評価に利用されており，収縮障害や器質的毒性など他の心毒性に対しても実用化が期待される．抗がん薬による心収縮障害は慢性的な投薬によって発生すると考えられることから，我々はヒトiPS心筋の動きをイメージング解析することにより慢性曝露による収縮毒性を評価できる新たな手法を開発した．臨床試験で心不全が発生し開発が中止されたBMS-986094を陽性対照物質として用いて検討した結果，慢性曝露によりヒトiPS心筋の収縮速度や弛緩速度が濃度依存的に減少することを見出した．次に，機能的毒性や器質的毒性を示す抗がん薬であるドキソルビシンを検討したところ，収縮速度や弛緩速度が減少し，細胞障害が認められた．現在，作用点の異なる多数の抗がん薬の心毒性データを解析しており，臨床のリアルワールドデータと比較することにより本評価系の有用性や予測性を検証する予定である．本総説では，イメージングによるヒトiPS心筋の収縮評価法を概説し，抗がん薬の心毒性リスクに関する将来展望について紹介したい．

Keywords：抗がん薬，心毒性，ヒトiPS細胞由来心筋細胞

柳田翔太，諫田泰成．ヒトiPS細胞由来心筋細胞による抗がん薬心毒性リスク予測．

YAKUGAKU ZASSHI 2024, 144, 83-89. doi:10.1248/yakushi.23-00164-3.

Recent advances in cancer therapy have significantly improved the survival rate of patients with cancer. In contrast, anti-cancer drug-induced adverse effects, especially cardiotoxicity, have come to affect patients' prognosis and quality of life. Therefore, there is a growing need to understand the anti-cancer drug-induced cardiotoxicity. Human induced pluripotent stem (iPS) cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) have been used to assess drug-induced cardiotoxicity by improving the predictability of clinical

cardiotoxicity and the principles of the 3Rs (replacement, reduction and refinement). To predict the anti-cancer drug-induced cardiotoxicity, we developed a novel method to assess drug-induced proarrhythmia risk using hiPSC-CMs by participating in the international validation. In addition, we established the chronic contractility toxicity assessment by image-based motion analysis. The compound BMS-986094, which was withdrawn from clinical trials, inhibited contractility velocity and relaxation velocity in hiPSC-CMs. Currently, we are trying to investigate the predictability of the contractility assay by comparing the hiPSC-CM data with adverse events reports from real-world database. In this review, we would like to introduce the novel imaging-based contractility method using hiPSC-CMs and future perspectives in anti-cancer drug-induced cardiotoxicity.

Keywords: anti-cancer drug, cardiotoxicity, human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes

中瀬古 (泉) 寛子*, 千葉浩輝*, 佐塚文乃, 後藤愛*, 布井啓雄*, 神林隆一*, 松本明郎*, 武井義則*, 諫田泰成, 内藤篤彦*, 杉山篤*. 二次元ヒトiPS細胞由来心筋細胞シートの収縮運動における陽性階段現象の表出法の確立.

心電図 2023, 43 (1), 5 -18, doi:10.5105/jse.43.5.

ヒト人工多能性幹細胞由来心筋細胞 (ヒトiPS細胞由来心筋細胞) の単純二次元細胞シートを多電極プローブ上に作成し, 電気ペーシング下で電気生理学的指標を連続記録した状態で薬物を曝露すると, 催不整脈リスクおよび抗不整脈作用を検出できる. また同細胞シートの電気刺激位置を工夫すると, 生理的な陽性階段現象, すなわち「正の収縮速度-頻度関係」を表出でき, 薬物による収縮弛緩運動の変化の評価系としても利用可能である. 同細胞シートの収縮速度を十分に引き出すには, プローブに接着した細胞シート中央部が辺縁部へ引き寄せられるという物理的条件を考慮し, 中央付近の最大弛緩領域に電気刺激位置を設定することで, 興奮伝導, 収縮および弛緩運動の開始地点と伝播方向を一致させることが重要である. この発見は心臓再同期療法への応用も期待できる.

Keywords: ヒトiPS細胞由来心筋細胞, 二次元細胞シート, 薬物評価系

Nishikawa A, Nagano K^{*1}, Kojima H, Fukushima S^{*2,3}, Ogawa K: Pathogenesis of chemically induced nasal cavity tumors in rodents: contribution to adverse outcome pathway.

J Toxicol Pathol. 2024;37:11-27. doi: 10.1293/tox.2023-0098.

The pathogenesis of nasal cavity tumors induced in rodents has been critically reviewed. Chemical substances that induce nasal cavity tumors in rats, mice, and hamsters were searched in the National Toxicology Program (NTP), International Agency for Research on Cancer (IARC), and Japan Bioassay Research Center (JBRC) databases, in addition to PubMed. Detailed data such as animal species, administration routes, and histopathological types were extracted for induced nasal cavity tumors. Data on non-neoplastic lesions were also extracted. The relationship between the tumor type and non-neoplastic lesions at equivalent sites was analyzed to evaluate tumor pathogenesis. Genotoxicity data were also analyzed. Squamous cell carcinoma was the most frequent lesion, regardless of the dosing route, and its precursor lesions were squamous metaplasia and/or respiratory epithelial hyperplasia, similar to squamous cell papilloma. The precursor lesions of adenocarcinoma, the second most frequent tumor type, were mainly olfactory epithelial hyperplasia, whereas those of adenoma were respiratory epithelial lesions. These pathways were consistent among species. Our results suggest that the responsible lesions may be commonly linked with chemically-induced cytotoxicity in each tumor type, irrespective of genotoxicity, and that the pathways may largely overlap between genotoxic and non-genotoxic carcinogens. These findings may support the documentation of adverse outcome pathways (AOPs), such as cytotoxicity, leading to nasal cavity tumors and the integrated approaches to testing and assessment (IATA) for non-genotoxic carcinogens.

Keywords: nasal cavity, pathogenesis, tumorigenicity

^{*1} Nagano Toxicologic-Pathology Consulting

^{*2} Association for Promotion of Research on Risk Assessment

^{*3} Japan Bioassay Research Center

* 東邦大学医学部

Cattley RC*, Kromhout H*, Sun M*, Tokar EJ*,

Abdallah MA*, Bauer AK*, Broadwater KR*, Campo L*, Corsini E*, Houck KA*, Ichihara G*, Matsumoto M*, Morais S*, Mráz J*, Nomiyama T*, Ryan K*, Shen H*, Toyoda T, Vähäkangas K*, Yakubovskaya MG*, Yu IJ*, DeBono NL*, de Conti A*, Ghissassi FE*, Madia F*, Mattock H*, Pasqual E*, Suonio E*, Wedekind R*, Benbrahim-Tallaa L*, Schubauer-Berigan MK*: Carcinogenicity of anthracene, 2-bromopropane, butyl methacrylate, and dimethyl hydrogen phosphite.

Lancet Oncol. 2023;24:431-2. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00141-9.

In February–March, 2023, a Working Group of 20 scientists from 10 countries met at the invitation of the International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon, France, to finalize their evaluation of the carcinogenicity of four agents: anthracene, 2-bromopropane, butyl methacrylate (BMA), and dimethyl hydrogen phosphite (DMHP).

Keywords: anthracene, 2-bromopropane, carcinogenicity

* IARC Monographs Vol 133 Group

Riboli E*, Beland FA*, Lachenmeier DW*, Marques MM*, Phillips DH*, Schernhammer E*, Afghan A*, Assunção R*, Caderni G*, Corton JC*, Umbuzeiro GA*, de Jong D*, Deschasaux-Tanguy M*, Hodge A*, Ishihara J*, Levy DD*, Mandrioli D*, McCullough ML*, McNaughton SA*, Morita T*, Nugent AP*, Ogawa K, Pandiri AR*, Sergi CM*, Touvier M*, Zhang L*, Benbrahim-Tallaa L*, Chittiboyina S*, Cuomo D*, DeBono NL*, Debras C*, de Conti A*, Ghissassi FE*, Fontvieille E*, Harewood R*, Kaldor J*, Mattock H*, Pasqual E*, Rigutto G*, Simba H*, Suonio E*, Viegas S*, Wedekind R*, Schubauer-Berigan MK*, Madia F*: Carcinogenicity of aspartame, methyleugenol, and isoeugenol.

Lancet Oncol. 2023;24:848-50. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00341-8.

In June, 2023, a Working Group of 25 scientists from 12 countries met at the International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon, France, to finalize their evaluation of the carcinogenicity of aspartame, methyleugenol, and isoeugenol. Aspartame was classified as “possibly carcinogenic to humans”

(Group 2B) based on “limited” evidence for cancer in humans. There was also “limited” evidence for cancer in experimental animals and “limited” mechanistic evidence. Methyleugenol was classified as “probably carcinogenic to humans” (Group 2A) based on “sufficient” evidence for cancer in experimental animals and “strong” mechanistic evidence, including studies in humanized mice and supported by mechanistic studies in exposed humans. Isoeugenol was classified as “possibly carcinogenic to humans” (Group 2B) based on “sufficient” evidence for cancer in experimental animals. For both methyleugenol and isoeugenol, the evidence regarding cancer in humans was “inadequate”, as no epidemiological studies were available. These assessments will be published in Volume 134 of the IARC Monographs. Immediately following IARC’s meeting on cancer hazard identification, the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) conducted a risk assessment exercise, including a review of the acceptable daily intake of aspartame.

Keywords: aspartame, isoeugenol, methyleugenol

* IARC Monographs Vol 134 Group

杉山圭一：ゲノム不安定性から見た食品の安全性。
食品加工技術 2023;43:13-20.

生命の設計図となるゲノムへの損傷は、これまでは遺伝毒性として解析が行われてきた。遺伝毒性とは直接的もしくは間接的にDNAが作用を受け、DNAあるいは染色体の構造や量を変化させる事象を指す。遺伝毒性のなかでも特に変異原性は、塩基配列（DNA一次情報）や染色体構造に変化を生じさせ、ゲノムに不可逆な変化を惹起させる事象と定義される。したがって、遺伝毒性はこの変異原性に加えて、DNA損傷・DNA切断・DNA付加体形成など細胞分裂を介して伝達されることが確定されていない事象も含む。一方で近年、ゲノムの健全性を損なう概念として「ゲノム不安定性」が注目されている。ゲノム健全性の破綻はDNA損傷が発症の原因となるがんを誘発することは自明ではあるが、近年の研究からは老化のプロセスにも関与する可能性が指摘されている。そのメカニズムの1つとして前述の遺伝毒性に加えて、DNAの二次情報ともいえるエピゲノム状態の変化があると考えられている。本稿では、ゲノム不安定性の原因の1つとなるエピジェネティック毒性を、食品汚染成分から酵母をプラットフォームとしたFLO assayを用い検出した事例を紹介した。

Keywords: ゲノム不安定性, エピジェネティック変化, FLO assay

清水直登*, 津田雅貴: トポイソメラーゼ阻害剤が引き起こすDNA損傷の新規修復機構.

月刊細胞 2024;56:36-38.

トポイソメラーゼ1 (TOP1) は, DNAの超らせん構造を解消する酵素であり, DNA複製や転写に必須である. そのTOP1を阻害するカンプトテシン (CPT) は, 抗がん剤であり, TOP1をDNAに捕捉し, 細胞死を誘導するDNA損傷を引き起こす. この作用機序を利用した抗がん剤は, 今日のがん治療に広く用いられている. しかし, その治療効果は, がん細胞によって異なり十分ではない. 筆者らは, CPTが作るDNA損傷の修復に, チロシル-DNAホスホジエステラーゼ2 (TDP2) が大きく貢献していることを明らかにした. これは, TDP2によるDNA修復を阻害する医薬品とCPTを併用することで, 従来の治療法より高い治療効果が得られることを意味する. 本稿では, 筆者らが得た最新の知見をもとに, 新たながん治療法の可能性について説明する.

Keywords: トポイソメラーゼ, カンプトテシン, チロシル-DNAホスホジエステラーゼ

* 広島大学

Tanabe S: Role of eIF2 Signaling in Cancer and its Relationship with Coronavirus.

Adv Clin Med Res. 2024;5(1):73. doi: 10.52793/ACMR.2024.5(1)-73

Several signaling pathways are involved in corona virus infection and cancer. The translation of mRNA is initiated by eukaryotic initiation factor 2 (eIF2). Endoplasmic Reticulum (ER) stress induced by hypoxia in cancer activates signaling pathways involving eIF2. The stress responses of cells play important roles mainly in protecting cells, while the prolonged responses and involvement of microRNAs may cause cell transition. The precise mechanism of eIF2 signaling pathways and involvement of microRNAs to respond to the stresses in cancer is not fully elucidated. In this Editorial, the relationship between eIF2 signaling and corona virus and its role in cancer are focused.

Keywords: coronavirus, eIF2, mRNA

Tanabe S: A Perspective on the Role of Physiological Stresses in Cancer, Diabetes and Cognitive Disease as Environmental Diseases.

Front Mol Biosci. 2023;10:1274221. doi: 10.3389/fmolb.2023.1274221

With rapid industrialization, urbanization, and climate change, the impact of environmental factors on human health is becoming increasingly evident and understanding the complex mechanisms involved is vital from a healthcare perspective. Nevertheless, the relationship between physiological stress resulting from environmental stressors and environmental disease is complex and not well understood. Chronic exposure to environmental stressors, such as air and water contaminants, pesticides, and toxic metals, has been recognized as a potent elicitor of physiological responses ranging from systemic inflammation to immune system dysregulation causing or progressing environmental diseases. Conversely, physiological stress can exacerbate susceptibility to environmental diseases. Stress-induced alterations in immune function and hormonal balance may impair the ability to detoxify harmful substances and combat pathogens. Additionally, prolonged stress can impact lifestyle choices, leading to harmful behaviors. Understanding the link between physiological stress and environmental disease requires a systematic, multidisciplinary approach. Addressing this complex relationship necessitates the establishment of a global research network. This perspective discusses the intricate interplay between physiological stress and environmental disease, focusing on common environmental diseases, cancer, diabetes, and cognitive degeneration. Furthermore, we highlight the intricate and reciprocal nature of the connection between physiological stress and these environmental diseases giving a perspective on the current state of knowledge as well as identifying where further information is necessary. Recognizing the role of physiological stress in environmental health outcomes will aid in the development of comprehensive strategies to safeguard public health and promote ecological balance.

Keywords: environmental disease, environmental stressors, reactive oxygen species

Esterhuizen M^{*1}, Park C-B^{*2}, Kim YJ^{*3}, Kim T-Y^{*4}, Yoon H^{*2}, Andres F^{*5}, Rodriguez-Rodriguez R^{*6,7},

^{*1} University of Helsinki, Lahti, Finland

^{*2} Korea Institute Toxicology (KIT), Jinju, Republic of

Korea

*³ Korean Institute of Science and Technology Europe (KIST Europe), Saarbrücken, Germany

*⁴ Gwangju Institute of Science and Technology (GIST), Gwangju, Republic of Korea

*⁵ National Institute of Informatics

*⁶ Universitat Internacional de Catalunya (UIC Barcelona), Barcelona, Spain

*⁷ Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Beevers C^{*1}, Uno Y^{*2}, Meurer K^{*3}, Hamada S^{*4}, Hashimoto K^{*5}, Kirkland D^{*6}, LeBaron MJ^{*7}, Le Curieux F^{*8}, Le Hegarat L^{*9}, Martus HJ^{*10}, Masumura K, Ohyama W^{*11}, Roberts DJ^{*12}, Vasquez M^{*13}, Whitwell J^{*14}, Witt KL^{*15}. In Vivo Genotoxicity Testing Strategies: Report from the 8th International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT).

Environ Mol Mutagen. 2023 (early view) doi: 10.1002/em.22578.

The *in vivo* working group (WG) considered three topics: acceptable maximum doses for negative erythrocyte micronucleus (MN) tests; validation status of MN assays in non-haematopoietic tissues; nuisance factors in the comet assay. The WG reached agreement on many issues, including: Negative erythrocyte MN studies should be acceptable if dosing is conducted to OECD test guideline (TG) 474 recommendations and if sufficient bone marrow exposure is demonstrated; consensus on the evidence required to demonstrate "sufficient" exposure was not reached. The liver MN test using six-week-old rats is sufficiently validated to develop an OECD TG, but the impact of animal age warrants additional study. Ki-67 is a reliable marker for cellular proliferation in hepatocytes. The gastrointestinal tract MN test is useful for detecting poorly absorbed or rapidly degraded aneugens, and for genotoxic metabolites formed in the colon. Although current validation data are insufficient to support development of an OECD TG, the methodologies are sufficient to consider as an appendix to OECD TG474. Comparison of comet assay results to laboratory historical control data (HCD) should not be used in data evaluation, unless the HCD distribution is demonstrated to be stable and the predominant source of HCD variation is due to animal, not study, factors. No universally acceptable negative control limit for any tissue was identified.

Methodological differences in comet studies can result in variable data interpretations; more data are required before best practice recommendations can be made. Hedgehogs alone are unreliable indicators of cytotoxicity and additional investigations into cytotoxicity markers are required.

Keywords: comet assay, GI tract micronucleus, liver micronucleus

*¹ Corteva Agriscience

*² LSI Medience Co.

*³ BASF SE.

*⁴ BoZo Research Center Inc.

*⁵ Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.

*⁶ Kirkland Consulting

*⁷ The Dow Chemical Company

*⁸ European Chemicals Agency

*⁹ ANSES, French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety

*¹⁰ Novartis Institutes for BioMedical Research

*¹¹ Yakult Honsha Co., Ltd.

*¹² Charles River Labs.

*¹³ Helix3 Inc.

*¹⁴ Labcorp Drug Development

*¹⁵ National Institute of Environmental Health Sciences

Tanabe S, Beaton D^{*1}, Chauhan V^{*2}, Choi I^{*3}, Choi J^{*4}, Clerbaux L-A^{*5}, Coppola L^{*6}, Dumont A^{*7}, Esterhuizen M^{*8}, Filipovska J^{*9}, FitzGerald R^{*10}, Fritsche E^{*11, 12, 13}, Garcia-Reyero N^{*14}, Goralczyk A^{*15}, Huliganga E^{*16}, Kim Y-J^{*3}, Klose J^{*12}, La Rocca C^{*6}, Landesmann B^{*5}, Mally A^{*17}, Murugadoss S^{*18}, Omeragic E^{*19}, Ouédraogo G^{*20}, Pereira J^{*15}, Sadi B^{*2}, Schaffert A^{*21}, Song Y^{*22}, Sovadinova I^{*23}, Stöger T^{*24}, Tollefsen KE^{*22, 25, 26}, Wittwehr C^{*5}, Yauk C^{*16}. Report of the 3rd and 4th Mystery of Reactive Oxygen Species Conference.

ALTEx - Alternatives to animal experimentation. 2023;40(4):689-693. doi: 10.14573/altex.2307041

The interconnected function of reactive oxygen species (ROS) in the adverse outcome pathway (AOP) framework is being discussed in an international consortium, the Mystery of ROS (MoR). At the MoR I and II conferences in 2021, the consortium created harmonized key events (KEs) on ROS. Continuing discussions are focused on refining the description of ROS-related KEs in the AOP

framework, terminologies, the mechanistic understanding of ROS production by endogenous and exogenous stimuli, and the stress responses associated with ROS. MoR (III and IV) were held on May 10, 2022, and May 11, 2023, respectively.

Keywords: Adverse Outcome Pathway (AOP), harmonization, reactive oxygen species

-
- *¹ Canadian Nuclear Laboratories, Chalk River, Ontario, Canada
- *² Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada
- *³ Korea Institute of Science and Technology (KIST) Europe, Saarbrücken, Germany
- *⁴ German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany
- *⁵ European Commission, Joint Research Centre (JRC), Ispra, Italy
- *⁶ Center for Gender-specific Medicine, Italian National Institute of Health, Rome, Italy
- *⁷ European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy
- *⁸ University of Helsinki, Ecosystems and Environment Research Programme, Faculty of Biological and Environmental Sciences, Lahti, Finland; Helsinki Institute of Sustainability Science (HELSUS), Helsinki, Finland
- *⁹ Independent, Ohrid, North Macedonia
- *¹⁰ Universities of Basel and Geneva, Switzerland
- *¹¹ IUF - Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Duesseldorf, Germany
- *¹² DNTOX GmbH, Duesseldorf, Germany
- *¹³ Heinrich-Heine- University Duesseldorf, Medical Faculty, Duesseldorf, Germany
- *¹⁴ Office of the Secretary of Defense, Washington, DC, USA
- *¹⁵ Philip Morris International R&D, Philip Morris Products SA, Neuchatel, Switzerland
- *¹⁶ University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada
- *¹⁷ Department of Toxicology, University of Würzburg, Würzburg, Germany
- *¹⁸ Scientific Direction of Chemical and Physical Health Risks, Sciensano, Brussels, Belgium
- *¹⁹ University of Sarajevo-Faculty of Pharmacy, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
- *²⁰ L'Oréal Research & Innovation, France
- *²¹ Medical University Innsbruck, Austria
- *²² Norwegian Institute for Water Research (NIVA),

Oslo, Norway

- *²³ RECETOX, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic
- *²⁴ Institute of Lung Health and Immunity, Helmholtz Center Munich, German Research Center for Environmental Health (GmbH), Comprehensive Pneumology Center Munich, Member of the German Center of Lung Research (DZL), Munich, Germany
- *²⁵ Norwegian University of Life Sciences (NMBU), Ås, Norway
- *²⁶ Centre for Environmental Radioactivity, Norwegian University of Life Sciences (NMBU), Ås, Norway

田邊思帆里：がん細胞及びRNAウイルス感染分子ネットワーク制御機構の解明について。

細胞 2023;55(12):32-34

胃がんにはびまん型及び腸型等のサブタイプが知られている。びまん型胃がんは、抗がん剤耐性を有し転移や再発等に至るなど、腸型胃がんと比較して悪性度が高いことが知られている。びまん型胃がんの悪性化にはがん幹細胞や上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition; EMT) が関与していることが知られており、抗がん剤耐性や治療薬ターゲット、治療薬安全性に関する知見を得る上では、その分子ネットワークを解析する必要がある。びまん型胃がんと腸型胃がんのネットワークを解析したところ、RNAウイルス感染に関する制御ネットワークが得られたことから、RNAウイルス感染関連分子及びがん関連分子等について、Ingenuity Pathway Analysis等のネットワークパスイ解析ツールを用いて解析し、分子ネットワーク制御機構を解明した。RNAウイルス感染メカニズム並びにがん幹細胞及びEMT関連分子に関する分子ネットワーク図等のデータを基に、人工知能AIツール等を用いて分子ネットワーク活性化状態を予測する。

Keywords: cancer cell, epithelial-mesenchymal transition (EMT), molecular network pathway

Tanabe S: A Role of SPINK1 in Cancer.

Adv Clin Med Res. 2023;4(2):53. doi: 10.52793/ACMR.2023.4(2)-53

Serine peptidase inhibitor Kazal type (SPINK) is a family of serine protease inhibitors. SPINK1 is a trypsin inhibitor, which is secreted from pancreatic acinar cells into pancreatic juice, whereas SPINK2 acts as trypsin and acrosin inhibitor in the genital tract and is localized in the spermatozoa. SPINK1 is associated

with inflammation and pathogenesis and play an important role in SPINK1 cancer pathway. In this Editorial, the roles of SPINK1 in cancer pathway is focused.

Keywords: cancer, pathway, SPINK1

山田隆志, 丸山 (薦田) 多恵子: 化学物質のヒト健康影響評価に資するリードアクロス -行政リスク評価への適用を目指して-

CICSJ Bulletin. 2023;41(1):6-10. doi: 10.11546/cicsj.41.6

毒性データが不足する評価対象物質に対して, 類似の化学物質の既存のデータに基づいてデータギャップの補完を行う方法であるリードアクロスについて, 化学物質のヒト健康リスク評価への導入に対する期待, 化学物質管理法規制での受け入れの実際, 行政受け入れ促進へ向けた近年の研究動向と今後の課題を取りまとめた.

Keywords: リードアクロス, ヒト健康リスク評価, 行政受け入れ

山田隆志, 丸山 (薦田) 多恵子, 広瀬明彦*: 医薬品の生態毒性評価を支援するデータベースと*in silico*予測手法.

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌 2023;54(6):525-531. doi: 10.51018/pmdrs.54.6_525

欧米では2000年代に新規の医薬品の環境リスク評価に関するガイドラインやガイダンスが発出され, 新薬申請時に生態毒性評価データを提出することが義務づけられるようになった. また, 我が国では2016年に自主的ガイドラインがまとめられるなど, 医薬品の生態リスク評価の促進が求められている. 本稿では, AMED医薬品等規制調和・評価研究事業において開発した医薬品の生態毒性試験データベースを紹介するとともに, 生態毒性を予測する*in silico*手法 (QSARおよびリードアクロス) の概要と主要なツールを紹介した. さらに, 予測結果の信頼性評価法および予測手法を取り入れた医薬品の生態毒性評価のための統合的ワークフローを示した.

Keywords: 毒性データベース, QSAR, リードアクロス

* (一財) 化学物質評価研究機構

足利太可雄: 化粧品・医薬部外品の安全性評価代替法の現状と将来.

フレグランスジャーナル 2023;7:10-15.

化粧品・医薬部外品の非動物性安全性評価法の現状と今後について, 個人的な見解も含めて解説する. さらに著者が長年取り組んできた代替法による皮膚感作性リスク評価法の開発についても紹介する. また, 筆者が携わっている動物を用いない全身毒性評価手法の開発を目的とした次世代リスク評価 (NGRA) に関する研究とその他の代替手法の開発状況を紹介する. 化粧品や医薬部外品の動物実験に依存しない安全性評価手法の開発は, 化粧品開発に携わる者全員が直面する切実な課題であり, 関係者の協力が不可欠である.

Keywords: 動物実験代替法, 化粧品, 医薬部外品

相場節也*, 足利太可雄: 世界初! 日本におけるOECD免疫毒性テストガイドラインの開発について.

ImmunoTox Letter. 2023;28(2) (通巻56号):14-18.

2023年に, 相場節也東北大学名誉教授らが開発したIL-2 Luc assayがOECDテストガイドライン444Aとして承認された. これは*in vitro*試験であり, かつOECDテストガイドラインとして免疫毒性を評価する初めての試験法である. また, 日本免疫毒性学会が開発し, OECDに承認されていたAOP154が本試験法成立の理論的根拠となっており, 一連の成果は日本における免疫毒性研究のレベルの高さを裏付けていると考える.

Keywords: 免疫毒性, IL-2, OECDテストガイドライン

* 東北大学医学部

大野彰子: ナノマテリアルの概要.

ファルマシア 2023;59(7):629-633. doi: 10.14894/faruawpsj.59.7_629

ナノマテリアルの物理化学的特性を利活用した消費者に身近な食品や化粧品から, 医薬品や工業的な応用など幅広い用途への実例を挙げて紹介し, 安全性への取組み (リスク評価) について概説した.

Keywords: ナノマテリアル, バイオメディカル, リスク評価

坂本知昭：“展望とトピックス，新技術・新素材 分光センシング技術を用いた医薬品原薬フロー合成工程のリアルタイム解析手法の開発”，日本分析化学会編，東京，pp.29（2023）

原園景，柴田寛子，石井明子：“キャピラリー電気泳動法・イオンクロマトグラフィーの分析テクニク”，第4章 CEによるバイオ医薬品での分析事例，第1節 タンパク質医薬の不均一性の分析，技術情報協会，東京（2023）

石井明子，斎藤嘉朗：“バイオシミラー～臨床から導入マネジメント”，第6章バイオシミラーに関する国際的動向，薬事日報社，p.82-88（2024）

澤田留美：“遺伝子治療用製品の開発・申請戦略＜承認取得に向けた規制対応と品質及び安全性の確保＞”，第11章第1節 再生医療等製品における市販後の安全対策について，サイエンス&テクノロジー（株），東京，pp.199-208（2023）

内田恵理子：“遺伝子治療開発研究ハンドブック 第2版”，第4編 第3章 第1節 遺伝子組換え生物の取扱い，（一社）日本遺伝子細胞治療学会編集，（株）エヌ・ティー・エス，東京，pp.639-944（2023）

山下拓真，山本武範，内田恵理子，井上貴雄：“ゲノム編集の最新技術と医薬品・遺伝子治療・農業・水畜産物・有用物質生産への活用”，第3章 第1節 ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品により生じるオフターゲット変異を予測・検出する技術，（株）技術情報協会，東京，pp.125-135（2023）

内田恵理子，山下拓真，山本武範，井上貴雄：“遺伝子治療用製品の開発・申請戦略＜承認取得に向けた規制対応と品質及び安全性の確保＞”，第1章 第1節 遺伝子治療用製品に関する規制要件と開発動向，（株）サイエンス&テクノロジー，東京，pp.3-24（2023）

山本武範，山下拓真，内田恵理子，井上貴雄：“遺伝子治療用製品の開発・申請戦略＜承認取得に向けた規制対応と品質及び安全性の確保＞”，第2章 遺伝子治療用製品・遺伝子導入／改変細胞製品の品質・安全性に関する海外規制の最新動向，（株）サイエンス&テクノロジー，東京，pp.39-62（2023）

山下拓真，山本武範，内田恵理子，井上貴雄：“遺伝子治療用製品の開発・申請戦略＜承認取得に向けた規制対応と品質及び安全性の確保＞”，第13章 ゲノム編集技術の研究開発動向－医療応用に向けた動き－，（株）サイエンス&テクノロジー，東京，pp.249-268（2023）

加藤玲子：動物実験代替法とNew Approach Methodologiesの開発・利用動向，第Ⅲ編第2章 再構築ヒト表皮モデルを用いた刺激性評価，（株）シーエムシー出版，東京，pp.94-100（2023）

宮島敦子：動物実験代替法とNew Approach Methodologiesの開発・利用動向，第Ⅲ編第3章 代替法を用いた皮膚感作性評価，（株）シーエムシー出版，東京，pp.101-108（2023）

酒井信夫：“衛生試験法・注解2020 追補2024”，4.4 空気試験法 4.4.5 有機物質 13) 揮発性有機化合物（4）総揮発性有機化合物（新規），（公社）日本薬学会環境・衛生部会，東京，pp.8-12（2024）

酒井信夫：“衛生試験法・注解2020 追補2024”，4.4 空気試験法 4.4.5 有機物質 22) フタル酸ジ-n-ブチルおよびフタル酸ジ-2-エチルヘキシル（2）固相吸着－加熱脱離－ガスクロマトグラフィー／質量分析法による定量（新規），（公社）日本薬学会環境・衛生部会，東京，pp.13-17（2024）

田原麻衣子：“キャピラリー電気泳動法・イオンクロマトグラフィーの分析テクニク”，第4節 ICを用いた家庭用洗淨剤および除菌剤中の酸およびアルカリ等のイオン種の分析，技術情報協会編集，技術情報協会，東京，pp.358-365（2023）

坂井隆敏：“決定版質量分析活用スタンダード”，実践編Ⅲ 検査・材料・無機，1 食品・環境の検査 食品・環境の検査における分析，（株）羊土社，東京，pp.225-228（2023）

建部千絵，多田敦子：“不純物の分析法と化学物質の取り扱い” 第2章 食品中に含まれる不純物分析の手順・実例 第5節 NMRによる食用色素の不純物に関する研究，技術情報協会，東京，pp.173-182（2024）

増本直子，西崎雄三：“不純物の分析法と化学物質の取り扱い” 第2章 食品中に含まれる不純物分析の手順・

実例 第6節 RMS法による天然物由来製品の品質評価, 技術情報協会, 東京, pp.183-192 (2024)

六鹿元雄, 阿部裕, 尾崎麻子*: “加速試験の実施とモデルを活用した製品寿命予測” 第9章 新しい加速試験の開発, 精度向上と寿命推定法 第16節 合成樹脂製食品用器具・容器包装の溶出試験における加速試験条件の適用, 技術情報協会, 東京, pp.490-500 (2023)

* (地独) 大阪健康安全基盤研究所

渡辺麻衣子: “室内環境の事典—快適で健康な暮らしを支える科学”, 第2章 生物・微生物 2-15 マイコトキシン, (一社) 室内環境学会編集, (株) 朝倉書店, 東京, pp.68-69 (2023)

登田美桜: “食品衛生学 改訂第3版”, 2章6項 食品成分の変化により生じる有害物質, 田崎達明編, (株) 羊土社, 東京, pp.56-60 (2024)

斎藤嘉朗, 佐井君江: “バイオシミラー—臨床から導入マネジメント”, 第4部第1章, “バイオシミラー導入・処方における課題等—医師千人のアンケート調査から—”, 薬事日報社, pp.206-212 (2024)

佐井君江: “医薬品情報の表現に関する動向”, ヘルスデータサイエンス入門—医療・健康データの活用を目指して—, 手良向聡, 山本景一, 河野健一編, (株) 朝倉書店, 東京, pp.147-151 (2023)

菅野純, 相崎健一, 北嶋聡: “化学物質の複合影響と健康リスク評価”, 第2章 複合曝露による毒性の評価手法, 第1節 遺伝子発現を指標とした毒性評価・予測, 医歯薬出版 (株), 東京, pp.67-81 (2024)

Furuhama A, Kasamatsu T, Sugiyama K, Honma M: Curation of more than 10,000 Ames test data used in the Ames/QSAR International Challenge Projects. In: Hong H, editor. QSAR in Safety Evaluation and Risk Assessment: Academic Press, pp.365-372. doi: 10.1016/B978-0-443-15339-6.00022-91 (2023).

山田隆志: “動物実験代替法とNew Approach Methodologiesの開発・利用動向”, 第I編 第2章 Next Generation Risk Assessmentの現状と行政利用へ向けた課題, 監修: 小島肇夫, (株) シーエムシー出版, 東京, pp.7-13 (2023)

令和5年度医薬品等一斉監視指導収去指定品目の試験結果報告：佐藤陽治，吉田寛幸，森田時生，富田奈緒美，稲垣葵，小出達夫，宮崎玉樹，安藤大介，菅野仁美，阿部康弘，原矢佑樹

後発医薬品品質確保対策事業（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

登録試験検査機関精度管理－令和4年度試験検査機関間比較による技能試験結果－：小出達夫，菅野仁美，安藤大介，宮崎玉樹，坂本知昭，佐藤陽治

医薬品審査等業務庁費（令和4年4月～令和5年3月），令和5年11月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

地方衛生研究所における医薬品試験の精度管理－令和4年度試験検査機関間比較による技能試験結果－：小出達夫，菅野仁美，安藤大介，宮崎玉樹，坂本知昭，佐藤陽治

医薬品審査等業務庁費（令和4年4月～令和5年3月），令和5年11月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

バイオ後続品の品質検査の試験結果報告：リツキシマブBS点滴静注「ファイザー」（生物活性試験），ペバシズマブBS点滴静注「ファイザー」（純度試験（1）SEC），ペバシズマブBS点滴静注「第一三共」（純度試験（2）SEC），ペバシズマブBS点滴静注「日医工」（純度試験（2）CEX），ペバシズマブBS点滴静注「CTNK」（純度試験（1）CEX）：石井明子，橋井則貴，柴田寛子，原園 景，日向昌司，青山道彦

後発医薬品品質確保対策事業（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局監視指導・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 グラジエント溶出HPLCを用いたバイオ医薬品の試験法における

適切なシステム適合性に関する検討：原園 景，柴田寛子，石井明子

医薬品承認審査等推進費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局医薬品審査管理課に報告

生薬製剤の規格整備に係る研究：丸山卓郎，政田さやか，伊藤美千穂

医薬品審査等業務庁費（令和5年7月—令和6年3月），令和6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

五苓散及び呉茱萸湯の重金属に関する分析試験：伊藤美千穂，鎌倉浩之

後発医薬品品質確保対策事業経費（令和5年7月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買上調査における成分分析の実施について－瘦身用健康食品－：伊藤美千穂，鎌倉浩之

医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課に報告

食品中のカンナビジオールに関する試験法の検討および実態調査：田中誠司，増本直子，伊藤美千穂

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5年4月～令和6年3月），令和6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

メリロートを含むいわゆる「健康食品」における流通実態と製品中のメリロート及びクマリン含有量に関する調査：田中誠司，増本直子，伊藤美千穂

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5年9月～令和6年3月），令和6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

非医リストに追加された成分本質の安全性情報に関する調査：増本直子，伊藤美千穂

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5年4月～令和6年3月），令和6年3月に厚生労働省医薬生活衛生局・食品基準審査課に報告

あへん中のモルヒネ含量試験：伊藤美千穂，田中理恵，馬場まり子

厚生労働省庁費（令和5年4月～令和6年3月），令和5年11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－鑑識用標準品の整備について－：伊藤

美千穂, 田中理恵

厚生労働省庁費 (令和5年4月～令和6年3月), 令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

危険ドラッグの麻薬指定調査に関する研究: 伊藤美千穂, 田中理恵

厚生労働省庁費 (令和5年4月～令和6年3月), 令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

危険ドラッグの分析業務について: 伊藤美千穂, 田中理恵

医薬品審査等業務庁費厚生労働省庁費 (令和5年4月～令和6年3月), 令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

規制又は指定薬物に該当するという疑義が払拭できない物質等の分析について: 伊藤美千穂, 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6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192製品)

麻薬及び向精神薬取締法に基づく薬物鑑定法策定・標準品整備について－分析マニュアル策定について－: 伊藤美千穂, 花尻 (木倉) 瑠理, 最所和宏

厚生労働省庁費 (令和5年4月～令和6年3月), 令和6年3月厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課に報告

医薬品迅速分析法作成のための試験について－N-フェニルプロポキシフェニルカルボデナフィル, N-フェニルカルボデナフィル, ピペラゾニフィルの迅速分析法－: 伊藤美千穂, 最所和宏

医薬品審査等調査研究費 (令和5年4月～令和6年3月), 令和6年3月厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買上調査における成分分析の実施について－強壯用健康食品－: 伊藤美千穂, 最所和宏

医薬品審査等業務庁費 (令和5年4月～令和6年3月), 令和6年3月厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買上調査における成分分析の実施について－インターネット買い上げ強壯用健康食品－: 伊藤美千穂, 最所和宏

医薬品審査等業務庁費 (令和5年4月～令和6年3月), 令和6年3月厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買上調査における成分分析の実施について－インターネット買い上げ－デソゲストレル及びエチニルエストラジオール含有を標榜する製剤－: 伊藤美千穂, 最所和宏

医薬品審査等業務庁費 (令和5年4月～令和6年3月), 令和6年3月厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買上調査における成分分析の実施について－インターネット買い上げ－シアリス－: 伊藤美千穂, 最所和宏

医薬品審査等業務庁費 (令和5年4月～令和6年3月), 令和6年3月厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買上調査における成分分析の実施について－インターネット買い上げ－ノルレボ－: 伊藤美千穂, 最所和宏

医薬品審査等業務庁費 (令和5年4月～令和6年3月), 令和6年3月厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買上調査における成分分析の実施について－インターネット買い上げ－バイアグラ－: 伊藤美千穂, 最所和宏

医薬品審査等業務庁費 (令和5年4月～令和6年3月), 令和6年3月厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買上調査における成分分析の実施について－インターネット買い上げ－ミフェプリストン－: 伊藤美千穂, 最所和宏

医薬品審査等業務庁費 (令和5年4月～令和6年3月), 令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に報告

健康食品買上調査における成分分析の実施について－インターネット買い上げ－ヤーズ－: 伊藤美千穂, 最所和宏

医薬品審査等業務庁費 (令和5年4月～令和6年3月), 令和6年3月厚生労働省医薬局監視指導・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：井上幸次^{*}，安田智，澤田留美，河野健，草川森士

医薬品等審査業務庁費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬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

^{*} 日野病院

ワクチン製剤の品質評価手法に関する検討：山本武範，大岡伸通，原矢佑樹，阿部康弘，柴田寛子，木吉真人，山下拓真，吉田徳幸，内田恵理子，石井明子，佐藤陽治，井上貴雄

医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局医薬品審査管理課に報告

新興感染症発生初期に緊急開発される核酸増幅検査薬の信頼性確保に関する検討：築茂由則，山下拓真，山本武範，井上貴雄

医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局医療機器審査管理課に報告

令和5年度脱細胞化組織利用機器審査ワーキンググループ報告書：古川克子^{*}，福井千恵，加藤玲子，野村祐介，山本栄一

厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局医療機器審査管理課に報告。

^{*} 東京大学

令和5年度半月板修復再建用医療機器審査ワーキンググループ報告書：吉矢晋一^{*}，迫田秀行，岡本吉弘，山本栄一

厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局医療機器審査管理課に報告。

^{*} 東京大学

令和5年度包括的高度慢性下肢虚血用医療機器審査ワーキンググループ報告書：中村正人^{*}，植松美幸，迫田秀行，中岡竜介，山本栄一

厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局医療機器審査管理課に報告。

^{*} 東邦大学

令和5年度 再製造SUD基準策定等事業 再製造SUD推進検討委員会報告書：深柄和彦^{*}，野村祐介，宮島敦子，山本栄一

厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月）令和6年3月厚生労働省医薬局医療機器審査管理課に報告。

^{*} 東京大学

令和5年度 開発が困難な小児医療医療機器の実用化推進事業報告書：岡本吉弘，坪子佑佑，山本栄一

厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月）令和6年3月厚生労働省医薬局医療機器審査管理課に報告。

令和5年度SaMD米国調査及び国内制度整備事業報告書：中岡竜介，野村祐介，山本栄一

厚生労働省医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬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：内山奈穂子，酒井信夫，大嶋直浩

家庭用品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

国設自動車交通環境測定所における大気汚染測定調査：内山奈穂子，酒井信夫，大嶋直浩

環境保全調査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月環境省水・大気環境局環境管理課環境汚染対策室に報告

令和五年度化粧品成分の分析法に関する調査：マイクロ波分解－ICP－MSを用いた化粧品基準の配合禁止成分（カドミウム化合物，水銀及びその化合物，ストロンチウム化合物及びセレン化合物）の総量評価法：久保田領志，秋山卓美，内山奈穂子

医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局医薬品審査管理課に報告

令和五年度医薬部外品原料の規格に関する調査：秋山卓美，久保田領志，内山奈穂子

医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月），

令和6年3月厚生労働省医薬局医薬品審査管理課に報告

令和五年度医薬品等一斉監視指導収去試験：いわゆる美白化粧品（クリーム・化粧水等）における副腎皮質ステロイド15種類の配合の有無：久保田領志，秋山卓美，内山奈穂子

医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局医薬品審査管理課に報告

水道法第20条に基づく水質検査を実施する検査機関を対象とした外部精度管理調査：内野正，小林憲弘，内山奈穂子

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6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，内山奈穂子

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6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，内山奈穂子

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局水道課に報告

家庭用品に含有される発がん性，生殖発生毒性及び変異原性を有する化学物質に関する調査：河上強志，田原麻衣子，内山奈穂子

家庭用品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬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：田原麻衣子，河上強志，内山奈穂子

家庭用品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

家庭用品に含有される発がん性，生殖発生毒性及び変異原性を有する化学物質に関する調査－家庭用品規制法における検討対象物質選定スキームに関する調査－：河上強志，田原麻衣子，内山奈穂子，井上薫

家庭用品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

防水スプレー製品等による中毒事故に関するフォロー

アップ調査：河上強志，田原麻衣子，内山奈穂子
家庭用品等試験検査費（令和5年9月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 試験法の検討結果の事前確認（第1回）クロフェンテジン試験法（畜産物），スピラマイシン試験法（畜水産物），アシベンゾラルS-メチル試験法（農産物），グリホサート試験法（農作物），メトクロプラミド試験法（畜産物）：田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和5年4月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 試験法の検討結果の事前確認（第2回）アミノシクロピラクロル試験法（畜産物），シクラニリド試験法（畜産物），ピシクロピロン試験法（農産物），フェンピロキシメート試験法（畜産物），スピロジクロフェン試験法（畜産物），ジブチルサクシネート試験法（畜産物）：田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和5年9月厚生労働省健康・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）アミノナピル試験法（水産物），クロルマジノン試験法（畜水産物），ジブチルサクシネート試験法（畜産物）：田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年1月厚生労働省健康・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 はちみつ中の農薬等の一斉試験法の開発：田口貴章，縄田裕美，坂井隆敏，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省健康・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 メトラキシル及びメフェノキサム試験法（畜産物）の開発に係る追加検討：田口貴章，山下涼香，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 セトキシジム試験法（農産物）の開発：菊地博之，大倉知子，田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6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 テプラロキシジム試験法（畜産物）の開発：菊地博之，大倉知子，田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6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 サリノマイシン，ナラシン，モネンシン及びブラサロシド試験法（畜産物）の開発：坂井隆敏，菊地博之，田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 センデュラマイシン及びマデュラマイシン試験法（畜産物）の開発：坂井隆敏，菊地博之，田口貴章，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品中の放射性物質実態調査等事業：鍋師裕美，高附巧，張天齊，五十嵐敦子，足立利華，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品監視安全課に報告

食品中の放射性物質検査結果集計事業：鍋師裕美，中村公亮，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品監視安全課に報告

食品中の放射性物質の摂取量等調査：鍋師裕美，張天齊，足立利華，堤智昭，片岡洋平，蜂須賀暁子

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課に報告

国際的な放射線防護に関する調査研究事業：鍋師裕美，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課に報告

いわゆる「健康食品」の製造管理・品質管理通知の見直しについて：志田（齊藤）静夏，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 超臨界クロマトグラフィー質量分析（SFC-MS/MS）による残留農薬一斉分析の検討：志田（齊藤）静夏，齋藤真希，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証事業 機能性関与成分の分析方法に関する検証：堤智昭，志田（齊藤）静夏，伊藤美千穂，増本直子，田中誠司，杉本直樹，阿部裕，工藤由起子，大西貴弘

消費者政策調査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月消費者庁食品表示企画課に報告

自然に食品に含まれる天然型ホルモン農薬類の含有量実態調査報告書：高橋未来，鈴木美成，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6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

食品中の鉛の含有実態調査に係る試験検査報告：鈴木美成，高橋未来，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品中の農薬等の代謝物評価等に係るデータベース作成及び審査支援業務：中村公亮，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6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試験法等の英訳・和訳業務：中村公亮，山崎由貴，柏原奈央，堤智昭

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月）、令和6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：窪崎敦隆，多田敦子，久保田浩樹，建部千絵，高林三千代，長尾なぎさ，日置冬子，阿部裕，西崎雄三，増本直子，石附京子，中島馨，黒原崇，杉本直樹，工藤由起子，渡辺麻衣子，廣瀬昌平

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月）、令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課に報告

添加物等の指定又は成分規格改正に向けた研究等：多田敦子，久保田浩樹，建部（佐々木）千絵，日置冬子，窪崎敦隆，西崎雄三，黒原崇，阿部裕，杉本直樹

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月）、令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品添加物の規格基準の設定等に関する試験：建部（佐々木）千絵，久保田浩樹，黒原崇，日置冬子，多田敦子，杉本直樹

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月）、令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品中の食品添加物分析法の検討：多田敦子，建部（佐々木）千絵，久保田浩樹，日置冬子，寺見祥子，杉本直樹
食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月）、令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品添加物一日摂取量調査等：久保田浩樹，寺見祥子，建部（佐々木）千絵，日置冬子，黒原崇，長尾なぎさ，多田敦子，杉本直樹

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月）、令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課に報告

既存添加物の成分規格の設定：増本直子，西崎雄三，石附京子，中島馨，阿部裕，杉本直樹

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月）、令和6年3月厚生労働省健康・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：六鹿元雄，

藤原恒司，近藤翠，山口未来，杉本直樹

厚生労働調査研究費（令和5年4月～令和6年2月）、令和6年2月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課に報告

ポジティブリスト制度に関する検討および調査：六鹿元雄，藤原恒司，杉本直樹

厚生労働調査研究費（令和5年4月～令和6年2月）、令和6年2月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品添加物の指定等要請に係る事前相談等業務：西沢元仁，小島肇，佐藤恭子，田端節子，根本了，林新茂，丸山若重，多田敦子，阿部裕，窪崎敦隆，杉本直樹

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月）、令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課に報告

清涼飲料水の製造基準（加熱殺菌）との同等性評価に係るガイドラインの検討：上間匡，岡田由美子

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月）、令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

遺伝子組換え食品等の製造基準に係る調査研究：上間匡，岡田由美子

食品等試験検査費（令和5年7月～令和6年3月）、令和6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5年度マリントキシシン検査外部精度管理事業：大城直雅

農林水産物・食品輸出促進対策費（令和5年4月～令和6年3月）、令和6年3月農林水産省 輸出・国際局に報告

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，大屋賢司，林克彦

医薬品安全対策等推進費（令和5年3月～令和6年3月）、令和6年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

GMP 査察体制強化事業における試験検査（無菌試験実施体制の整備費用）：工藤由起子，大屋賢司，林克彦

医薬品安全対策等推進費（令和5年12月～令和6年3月）、令和6年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻

薬対策課に報告

医薬品等 GMP 対策事業（収去品の品質確認検査）：工藤由起子，大屋賢司，林克彦

医薬品安全対策等推進費（令和5年3月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課に報告

オクラトキシンAの分析法におけるマトリックスの影響の解析：工藤由起子，吉成知也

厚生労働調査研究等推進費（令和5年10月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課に報告

機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証事業：工藤由起子，大西貴弘

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月消費者庁に報告

国際調和作業に伴う日本薬局方収載添加物規格等の改訂原案策定に関する調査等（エンドトキシン試験法に関する調査）：工藤由起子，大屋賢司，林克彦

厚生労働省 医薬品承認審査等推進費（令和5年5月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬食品局医薬品審査管理課に報告

食品中のかび毒に係る汚染実態調査及びばく露評価（デオキシニバレノール）並びに総アフラトキシン分析法の妥当性確認を目的とした試験室間共同試験：工藤由起子，吉成知也，渡邊敬浩

厚生労働調査研究等推進費（令和5年5月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課に報告

対米食肉輸出認定施設における牛肉からの腸管出血性大腸菌O26，O45，O103，O111，O121，O145及びO157の検査法に関する外部精度管理試験：工藤由起子，大西貴弘，大屋賢司，廣瀬昌平

食品等安全確保対策費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品監視安全課に報告

主要な国及び地域における，遺伝子組換え食品及び添加物（GM食品等）の審査制度等調査事業：柴田識人

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課新開発食品保健対策室に報告

ゲノム編集技術応用食品及び添加物の安全性確保に関する体制整備：田口千恵，中島治，柴田識人

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課新開発食品保健対策室に報告

遺伝子組換え食品検査の外部精度管理：曾我慶介，吉場聡子，柴田識人

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課新開発食品保健対策室に報告

安全性未審査GM食品監視対策事業：田口千恵，吉場聡子，曾我慶介，柴田識人

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品監視安全課に報告

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，田口千恵，吉場聡子，柴田識人

消費者政策調査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月消費者庁食品表示企画課に報告

アレルギーを含む食品の検査法の開発及び改良等：柴田識人，爲廣紀正，安達玲子

消費者政策調査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月消費者庁食品表示企画課に報告

放射性医薬品評価推進事業：蜂須賀暁子，柴田識人，平林容子，齋藤公亮，田中庸一，花尻瑠璃，三澤隆史，出水庸介，佐藤陽治，石井明子，築茂由則，井上貴雄，齋藤嘉朗

医薬品承認審査等推進費（令和5年6月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局医薬品審査管理課に報告

放射性医薬品の国産化推進のための基盤整備事業：出水庸介，三澤隆史，柴田識人，蜂須賀暁子，齋藤嘉朗

医薬品承認審査等推進費（令和5年12月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局医薬品審査管理課に報告

公示等が予定される汚染物質分析法の妥当性確認のためのガイダンス文書の作成：渡邊敬浩，畝山智香子

食品等試験検査費（令和5年9月～令和5年11月），令和5年11月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課に報告

輸出国における農薬等の使用状況等調査：登田美桜，井上依子，畝山智香子
食品等試験検査費（令和5年7月～令和5年11月），令和5年11月厚生労働省健康・生活衛生局食品監視安全課に報告

食品に残留する農薬等の検査結果集計・解析：渡邊敬浩，松田りえ子，林恭子，坪田美奈子，畝山智香子
食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課に報告

食品中の農薬等の確率論的な摂取量推定手法検討：渡邊敬浩，松田りえ子，藤原綾，鈴木美成，堤智昭，畝山智香子
食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課に報告

食中毒関連情報調査：窪田邦宏，田村克，畝山智香子，上間匡
食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省健康・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5年11月～令和6年2月），令和6年2月厚生労働省健康・生活衛生局食品監視安全課に報告

食品中の汚染物質に関する調査：登田美桜，井上依子，畝山智香子
食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省健康・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，花尻瑠理
医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬局・医薬安全対策課に報告

遺伝子多型探索調査事業：田中庸一，中村亮介，花尻瑠理
医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月），令和5年3月厚生労働省医薬・生活衛生局・医薬安全対策課に報告

既存添加物の安全性評価に関する調査研究：平林容子，北嶋聡，杉本直樹，今井俊夫，山田雅巳，渡辺雅彦，諫田泰成，小川久美子，杉山圭一，増村健一，広瀬明彦
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

指定添加物の安全性評価に関する調査研究：平林容子，北嶋聡，杉本直樹，今井俊夫，山田雅巳，渡辺雅彦，諫田泰成，小川久美子，杉山圭一，増村健一，広瀬明彦
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省・生活衛生局生活衛生・食品安全部基準審査課に報告

指定添加物，既存添加物の安全性評価に関する調査研究18類香料の安全性評価検討方針について：平林容子
食品・添加物等規格基準に関する試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6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

物品の消毒・殺菌を目的とする消毒薬の医薬部外品化に係る安全性評価に関する調査研究：平林容子，北嶋聡，小川久美子，増村健一
家庭用品等試験検査費（令和4年12月～令和6年3月），令和6年度3月厚生労働省医薬局医薬品審査管理課に報告

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，榎形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，相田麻子，釣本真理子
家庭用品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

化学物質に係る調査等の実施；内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験（主試験），4,4'-ジアミノオクタフルオロビフェニル（経口投与子宮肥大試験）：北嶋聡，榎形麻樹子，西村拓也，高橋祐次，五十嵐智女，釣本真理子
家庭用品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

化学物質に係る調査等の実施；内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験（主試験），4,4'-ジアミノオクタフルオロビフェニル（皮下投与子宮肥大試験）：北嶋聡，榎形麻樹子，西村拓也，高橋祐次，五十嵐智女，釣本真理子

子

家庭用品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月）、令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

既存添加物の安全性に関する試験：ステビア末の90日間反復経口投与毒性試験（中間報告）：北嶋聡，西村拓也，栞形麻樹子，高橋祐次，横田理，相田麻子，釣本真理子
食品等試験検査費（令和5年6月～令和6年3月）、令和6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

魚介類由来の細胞を主対象とした，細胞培養食品の食品衛生上のハザードやリスクに係る調査研究：北嶋聡，栞形麻樹子，西村拓也，齊藤洋克，五十嵐智女
食品等試験検査費（令和5年6月～令和6年3月）、令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課新開発食品保健対策室に報告

毒物劇物指定に関する調査：毒劇法に関する実験動物による急性毒性試験に関する課題の整理等に係る情報収集：北嶋聡，栞形麻樹子，高橋祐次，五十嵐智女，釣本真理子

医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月）、令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

タール色素等毒性試験法に関する調査・研究：タール色素「赤色504号」（ボンソーSX）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，栞形麻樹子

医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月）、令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験：N,N'-エチレン-ビス（12-ヒドロキシステアリン酸アミド）のラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験：北嶋聡，西村拓也，栞形麻樹子，高橋祐次，釣本真理子

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月）、令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験：エチレングリコール・3-ヒドロキシプロピルメチルシロキサンを主な構成成分とする重合体

（CAS:117272-76-1）のラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験（中間報告）：北嶋聡，西村拓也，栞形麻樹子，高橋祐次，釣本真理子

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月）、令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験：ラウリン酸アミドのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験（中間報告）：北嶋聡，西村拓也，栞形麻樹子，高橋祐次，釣本真理子

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月）、令和6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

既存添加物の安全性に関する試験（ラットを用いたL-ラムノースの90日間亜慢性反復投与試験）令和5年度最終報告書：松下幸平，豊田武士，赤根弘敏，畝山瑞穂，森川朋美，小川久美子

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年2月）、令和6年2月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部食品基準審査課に報告

器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験（4,5-エポキシシクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸ビス（9,10-エポキシステアリル）の90日間反復経口投与毒性試験）令和5年度最終報告書：石井雄二，高須伸二，小川久美子

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年2月）、令和6年2月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部食品基準審査課に報告

器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験（ β -[(ヒドロキシエチル)アミノ]アルキルアルコール（二級，C=11～14）の90日間反復経口投与毒性試験）令和5年度最終報告書：高須伸二，石井雄二，小川久美子

食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年2月）、令和6年2月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部食品基準審査課に報告

器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験（ポリオキシエチレン多環フェニルエーテルの90日間反復経口投与毒性試験）令和5年度中間報告書：赤根弘敏，豊田武士，畝山瑞穂，森川朋美，小川久美子

食品等試験検査費（令和5年6月～令和6年2月）、令

和6年2月厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部食品基準審査課に報告

器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験（N,N'-エチレンビスラウリン酸アミドの90日間反復経口投与毒性試験）令和5年度中間報告書：水田保子，赤木純一，松下幸平，小川久美子
食品等試験検査費（令和5年6月～令和6年2月），令和6年2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

物品の消毒・殺菌を目的とする消毒薬の医薬部外品化に係る安全性評価（sodium hypochloriteおよびsodium dichloroisocyanurateに関する安全性情報）：高須伸二，石井雄二，豊田武士，小川久美子
医薬品承認審査等推進費（令和5年4月～令和6年1月），令和6年3月厚生労働省・医薬局医薬品審査管理課に報告

指定添加物・既存添加物の安全性に関する試験（*In vitro*染色体異常試験1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5年度報告書：杉山圭一，安井学，堀端克良
食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

農薬等の毒性評価のための構造活性相関解析手法の検討業務 令和5年度報告書：古濱彩子，杉山圭一，中村公亮
食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課に報告

一般化学物質に係る評価（スクリーニング評価）資料の整理，分析：増村健一，井上 薫，牛田和夫，甲斐 薫，山下ルシア幸子
家庭用品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

優先評価化学物質に係る評価資料（有害性評価書）作成のための情報整理，分析等：増村健一，井上 薫，牛田和夫，甲斐 薫，川島 明，山下ルシア幸子
家庭用品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

化審法等に係る既存化学物質のリスク評価の高度化に資する最新毒性情報収集：増村健一，北嶋 聡，五十嵐智女，栞形麻樹子，山田隆志，松本真理子，馬野高昭，磯 貴子，村田康允，広瀬 望，長谷川彩由香，川村智子，山本繁史
家庭用品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査：増村健一，松本真理子，村田康允，磯 貴子，馬野高昭，広瀬 望，杉山圭一，安井 学，堀端克良，津田雅貴，古濱彩子，出水庸介，正田卓司，北嶋 聡，栞形麻樹子，西村拓也，高橋祐次，釣本真理子，小川久美子，石井雄二，豊田武士，松下幸平，高須伸二，赤木純一，赤根弘敏，畝山瑞穂，森川朋美，水田保子，六鹿元雄，藤原恒司
食品等試験検査費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課基準審査課に報告

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価：毒劇物指定に関する化学物質の情報収集：増村健一，松本真理子，広瀬 望，馬野高昭，磯 貴子，村田康允，長谷川彩由香
医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

化学物質情報基盤システム整備：増村健一，山田隆志，井上 薫，松本真理子，川村智子，大畑秀雄，三浦 稔
医薬品審査等業務庁費（令和5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

新規試験法提案書 眼刺激性試験代替法SkinEthic™ HCE TTT法：足利太可雄
厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（令和5年4月～令和6年2月），令和6年2月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課及び医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

新規試験法提案書 皮膚感作性試験代替法ADRA：アミノ酸誘導体結合性試験：足利太可雄
厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（令和5年4月～令和6年2月），令和6年2月厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課及び医薬・生活衛生局

医薬品審査管理課化学物質安全対策室に報告

熱性物質試験代替法に関する調査：足利太可雄

厚生労働本省試験研究所試験研究費 試験研究費（令和
5年4月～令和6年3月），令和6年3月厚生労働省医
薬・生活衛生局医薬品審査管理課に報告

学会発表

Titles of Speeches at Scientific Meetings etc.

斎藤嘉朗, 出水康介: 非天然型構造を有する化学合成ペプチド医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン案について.

第6回毒性機序研究会 (2023.12.5)

斎藤嘉朗, 青木良子: アンケートによるバイオシミラーの採用・処方に関する医師の意識調査.

第17回日本ジェネリック・バイオシミラー学会学術大会 (2023.5.21)

吉田寛幸, 森田時生, 阿部康弘, 稲垣葵, 富田奈緒美, 伊豆津健一: 溶出試験におけるマウント解消に向けたピークベッセルの形状に関する検討.

日本薬剤学会第38年会 (2023.05.16)

伊豆津健一*, 安藤大介, 森田時生, 阿部康弘, 吉田寛幸: 後発医薬品の製品ライフサイクルと製造管理・不足問題.

日本薬剤学会第38年会 (2023.05.16)

* 国際医療福祉大学

伊豆津健一, 間宮弘晃, 小出達夫, 吉田寛幸, 佐藤陽治: 後発医薬品の安定性モニタリングに関連した供給障害とその抑制に向けた検討.

第13回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2023.09.09)

吉田寛幸, 森田時生, 富田奈緒美, 稲垣葵, 栗田麻里, 佐藤陽治: 後発品の品質確保を目的としたジェネリック医薬品品質情報検討会の取り組み: 2成分の後発品の溶出性評価.

第56回日本薬剤師会学術大会 (2023.09.17)

Morita T, Yoshida H, Sato Y: Membrane Permeation Variation by Pharmaceutical Excipient Using PAMPA. 日本薬物動態学会第38回年会/第23回シトクロムP450国際会議国際合同大会 (2023.09.25)

Koinuma K^{*1}, Noto K^{*2}, Morita T, Uekusa Y^{*1,2}, Guengerich FP^{*3}, Nakamura K^{*4}, Yamamoto K^{*5}, Imaoka A^{*1,2}, Akiyoshi T^{*1,2,6}, Ohtani H^{*1,2,6,7}: Inhibition kinetics of Citrus jabara juice on CYP3A4 activity and identification of its inhibitory components. 第33回日本医療薬学会年会 (2023.11.03)

^{*1} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Keio University

^{*2} Faculty of Pharmacy, Keio University

^{*3} Vanderbilt University School of Medicine

^{*4} University of the Ryukyus Hospital

^{*5} Gunma University Graduate School of Medicine

^{*6} School of Medicine, Keio University

^{*7} Keio University Hospital

森田時生, 吉田寛幸, 富田奈緒美, 稲垣葵, 伊豆津健一, 佐藤陽治: ジェネリック医薬品品質情報検討会における消化性潰瘍治療薬などの品質評価.

第33回日本医療薬学会年会 (2023.11.04)

吉田寛幸, 森田時生, 富田奈緒美, 稲垣葵, 佐藤陽治: 腸溶性製剤の溶出試験における溶出ラグ時間の変動に関する検討.

日本薬学会第144年会 (2024.03.29)

Ando D, Takeda Y^{*1}, Ozawa A^{*2}, Sakaue M^{*2}, Yamamoto E, Miyazaki T, Koide T, Izutsu K^{*3}: Characterization of dissolving microneedles insertion into the skin by 3D X-ray micro-computed tomography imaging.

The 7th International Conference on Microneedles (2023.5.15)

^{*1} Rigaku Corporation

^{*2} Azabu University

^{*3} International University of Health and Welfare

宮崎玉樹, 武田佳彦^{*1}, 安藤大介, 小出達夫, 山本栄一, 伊豆津健一^{*2}: 高分解能三次元X線顕微鏡を用いた医薬品原末の密度測定.

日本薬剤学会第38年会 (2023.5.17)

^{*1} (株) リガク

^{*2} 国際医療福祉大学

Miyazaki T: Observation of Crystallization of Amorphous Acetaminophen by Submicron X-ray Computed Tomography.

International Conference on Science and Technology of Pharmaceutical Glass (2023.8.10)

Miyazaki T: Characterization of Structural Relaxation

of Amorphous Drugs by Thermally Stimulated Current.

9th International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems (2023.8.13)

安藤大介：マイクロニードル技術を活用した新たな経皮吸収製剤の品質評価法の開発.

日本薬学会関東支部会第67年会若手シンポジウム (2023.9.16)

小出達夫, 菅野仁美, 安藤大介, 宮崎玉樹, 佐藤陽治：アスコルビン酸注射剤の定量法に関する研究.

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9)

小出達夫, 内山奈穂子, 細江潤子, 田中誠司, 増本直子, 伊藤美千穂, 杉本直樹, 石附京子, 菅野仁美, 安藤大介, 宮崎玉樹, 佐藤陽治, 村林美香^{*1}, 篠崎妙子^{*2}, 藤峰慶徳^{*3}, 大藤克也^{*4}, 清水仁^{*4}, 藤田和弘^{*4}, 長谷部隆^{*5}, 浅井由美^{*5}, 江奈英里^{*5}, 清田浩平^{*6}, 牧野吉伸^{*7}, 三浦亨^{*8}, 武藤康弘^{*8}, 高岡真也^{*8}, 中山貴寛^{*8}, 朝倉克夫^{*9}, 末松孝子^{*9}, 小松功典^{*9}, 武藤仁美^{*9}, 小浜亜以^{*10}, 五島隆志^{*11}, 安田万寿^{*11}, 植田知彦^{*12}, 合田幸広：定量NMR法を用いたアスコルビン酸注射液の定量に関する研究.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*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} 富士フイルム和光純薬 (株)

^{*9} 日本電子 (株)

^{*10} (一財) RS財団

^{*11} 日本新薬 (株)

^{*12} 住友ファーマ (株)

滝井彩乃^{*}, 佐藤匠^{*}, 小出達夫, 深水啓朗^{*}：透過型ラマン分光法を用いた硝酸イソソルビド含有テープ剤の評価

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*} 明治薬科大学

宮崎玉樹, 内田昌弘^{*1}, 佐藤陽治, 伊豆津健一^{*2}, 米持

悦生^{*1}：せん断セル法による医薬品原末の流動特性評価.
日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*1} 星薬科大学

^{*2} 国際医療福祉大学

佐藤有里^{*}, 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錠剤物性評価.

日本薬剤学会第38年会 (2023.05.17)

^{*} 東邦大学

高橋和宏^{*}, 秋山高一郎^{*}, 堀田和希^{*}, 里園浩^{*}, 坂本知昭：テラヘルツ全反射分光法を用いた懸濁液の分散安定性評価方法の開発.

日本薬剤学会第38年会 (2023.05.18)

^{*} 浜松ホトニクス株式会社

中尾隆美^{*}, 坂本知昭, 正田卓司, 寺下衛作^{*}, 鈴木桂次郎^{*}, 古川博朗^{*}：EDXRFによるLVFX錠のICH-Q3D元素不純物分析.

日本薬剤学会第38年会 (2023.05.18)

^{*} 株式会社島津製作所

坂本知昭, 青木尚代：熱帯病治療薬研究班で輸入・備蓄する国内未承認薬の品質確保について.

第34回日本臨床寄生虫学会大会シンポジウム (2023.06.17)

Joel L^{*}, Nakao T^{*}, Sakamoto T, Shoda T, Terashita E^{*}, Suzuki K^{*}: ICH-Q3D elemental impurity analysis of LVFX tablets by EDXRF.

The 2023 Denver X-ray Conference (2023.8.8)

^{*} Shimadzu Co.

Fujimaki Y^{*}, Sakamoto T: Pharmaceutical evaluation by near-infrared spectroscopy using a high-intensity light source.

International Conference on Near-Infrared Spectroscopy (2023.08.21)

^{*} Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute

坂本知昭, 青木尚代, 正田卓司, 出水庸介, 藤巻康人*, 佐藤陽治: 分光センシング技術を用いた医薬品原薬フロー合成工程のリアルタイム解析手法の開発.
日本分析化学会第72年会 (2023.09.14)

* 東京都立産業技術研究センター

中尾隆美*, 坂本知昭, 正田卓司, 寺下衛作*, 鈴木佳次郎*, 大田昌弘*: EDXRFによる経口製剤のICH-Q3D元素不純物分析 ～蛍光X線分析法を用いた微量定量分析と検出感度・特異性・精度の評価～.
日本分析化学会第72年会 (2023.09.14)

* 株式会社島津製作所

Shimura K^{*1}, Aiko K^{*1}, Mohara M^{*1}, Ono T^{*1}, Sakamoto T, Sasaki T^{*2}: Identification of levofloxacin hydrates and observation of their crystal-form transition in drug products by terahertz frequency-domain spectroscopy.
AAPS PharmSci360 (2023. 9.19)

^{*1} Hitachi High-tech Co.

^{*2} Shizuoka University

藤巻康人^{*1}, 小野里磨優^{*2}, 坂本知昭: 絶対PL量子収率測定を用いた医薬品固形製剤の状態解析.
第84回応用物理学会秋季学術講演会 (2023.9.22)

^{*1} 東京都立産業技術研究センター

^{*2} 東邦大学

Sasaki T*, Sakamoto T, Otsuka M*: Terahertz laser spectrometer and its applications.
JSPS Core-to-Core Program First Symposium of “Asian Research Network for Terahertz Molecular Science” (2024.3.14)

* Shizuoka University

中尾隆美*, 坂本知昭, 正田卓司, 寺下衛作*, 鈴木佳次郎*, 大田昌弘*: EDXRFによる経口製剤のICH-Q3D元素不純物分析.
日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

* 株式会社島津製作所

秋山高一郎*, 堀田和希*, 高橋和宏*, 里園浩*, 坂本知昭: フロースルー法を用いたテラヘルツ時間領域減衰全反射分光法による中和反応の連続モニタリング.
日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

* 浜松ホトニクス株式会社

中山幸治^{*1}, 五十嵐彩^{*2}, 横山拓馬^{*2}, 坂本知昭: 高強度タイムストレッチ近赤外分光法を用いた錠剤含量の高速測定.
日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

^{*1} 東和薬品株式会社

^{*2} ウシオ電機株式会社

坂本知昭, 知久馬敏幸, 青木尚代, 佐藤陽治: 稀少輸入熱帯病・寄生虫症に適用する国内未承認薬の品質分析ートリパノソーマ感染症治療薬の例.
日本薬学会第144年会 (2024.3.31)

阿部康弘: DDS製剤の規制動向と品質評価.
第39回日本DDS学会学術集会 (2023.7.28)

前田善柱^{*1}, 原矢佑樹, 阿部康弘, 伊豆津健一^{*2}, 加藤くみ子^{*1}. 動的透析法を用いたリポソーム製剤の薬物放出性に関する研究.
第39回日本DDS学会学術集会 (2023.7.28)

^{*1} 北里大学

^{*2} 国際医療福祉大学

原矢佑樹: 原子間力顕微鏡によるリポソームの特性解析とその応用.
日本薬学会第20回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム (2023.8.31)

阿部康弘: 局所皮膚適用製剤の生物学的同等性試験の実施に関する基本的考え方について. 第13回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2023.9.9)

阿部康弘, 臼井明子, 原矢佑樹, 吉田寛幸, 伊豆津健一*, 佐藤陽治: GC-MSを用いた医薬品保管中におけるニトロソアミン類生成リスクの評価.
日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

* 国際医療福祉大学

原矢佑樹, 扇田隆司^{*1}, 臼井明子, 西辻和親^{*2}, 内村健治^{*3}, 阿部康弘, 川野竜司^{*4}, Konaklieva Monika^{*5}, Reimund Mart^{*6}, Remaley Alan^{*6}, 佐藤陽治, 伊豆津健一^{*7}, 斎藤博幸^{*1}: アポリポタンパク質E由来両親媒性ペプチドの細胞膜通過へ及ぼすコンフォメーション制限の影響.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*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} 東京農工大学

^{*5} 米国衛生研究所

^{*6} アメリカン大学

^{*7} 国際医療福祉大学

山村真未^{*1}, 井上雅己^{*1}, 辻優太^{*1}, 阿部康弘, 伊勢知子^{*2}, 永田諭志^{*2}, 角田慎一^{*1}: 自己免疫疾患治療薬の開発に向けた抗ヒトBAFF受容体モノクローナル抗体の創製と特性解析.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*1} 神戸学院大学

^{*2} (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所

菅野綾乃^{*1}, 辻優太^{*1}, 井上雅己^{*1}, 阿部康弘, 伊勢知子^{*2}, 永田諭志^{*2}, 角田慎一^{*1}: B細胞リンパ腫治療薬の開発を目指した抗BAFF受容体モノクローナル抗体の機能評価.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*1} 神戸学院大学

^{*2} (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所

Nishimura H, Hashii N, Ishii-Watabe A: Comparison of analytical performance of NTA, DLS and SEC for evaluating particulate size of sEV preparations and application of SEC for characterizing particulate impurities.

ISEV2023 annual meeting (2023.5.18)

橋井則貴: Multi-attribute methodによる抗体医薬品の品質評価.

第74回日本電気泳動学会学術大会 (2023.5.19)

柴田寛子, 木吉真人, 原園景, 石井明子: バイオ後続品製剤の品質確保に向けた取り組みと課題.

第17回学術大会日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会 (2023.5.21)

Ishii-Watabe A, Nishimura K, Shibata H, Saito Y: Points to consider for using ADA screening assay signal-to-noise ratio (S/N) as an alternative to titer in immunogenicity assessment.

17th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (2023.6.21)

石井明子: 抗体医薬品開発の現在と今後の展望〜レギュラトリーサイエンスの観点から〜.

埼玉大学先端産業国際ラボラトリーメディカルイノベーション研究ユニット第24回ワークショップ (2023.7.20)

潘辛夷^{*1}, 豊川顕世^{*1}, 中川真代^{*1}, 黄雪丹^{*1}, 日向須美子^{*1}, 内山奈穂子, 日向昌司, 天倉吉章^{*2}, 伊藤美千穂, 合田幸広, 小林義典^{*1}: パクリタキセル誘発末梢神経障害性疼痛に対する麻黄湯及びEFE配合麻黄湯去麻黄の鎮痛効果の比較検討.

第40回和漢医薬学会学術大会 (2023.8.27)

^{*1} 北里大薬

^{*2} 松山大薬

青山道彦: 抗体薬物複合体の非標的細胞における毒性に関する研究.

第13回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2023.9.8)

中川真代^{*1}, 潘辛夷^{*1}, 豊川顕世^{*1}, 黄雪丹^{*1}, 日向須美子^{*1}, 内山奈穂子, 日向昌司, 天倉吉章^{*2}, 伊藤美千穂, 合田幸広, 小林義典^{*1}: 麻黄湯及びEFE配合麻黄湯去麻黄の Paclitaxel 誘発末梢神経障害性疼痛の発症予防効果の比較検討.

日本生薬学会第69回年会 (2023.9.9)

^{*1} 北里大薬

^{*2} 松山大薬

西村和子, 柴田寛子, 斎藤嘉朗, 石井明子: 新興感染症等の緊急時に用いられる回復者血漿由来抗体製剤等の品質安全性確保の課題.

第13回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2023.9.9)

青山道彦, 多田稔, 石井明子: バイオ医薬品の免疫原性

予測のための T cell assay の標準化に向けた基礎的検討.

第30回日本免疫毒性学会学術年会 (2023.9.11)

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と IgE 型抗薬物抗体の評価.

第30回日本免疫毒性学会学術年会 (2023.9.11)

Shibata H, Nishimura K, Tsukagoshi E, Ikarigawa E*, Suzuki Y*, Saito Y, Ishii-Watabe A: Evaluation of anti-drug antibodies in IBD patients treated with therapeutic antibodies and their clinical impact.

The 30th Annual Meeting of the Japanese Society of Immunotoxicology (2023.9.11)

* Ginza Central Clinic

西村和子, 柴田寛子, 碓川絵夢*, 鈴木琢雄, 鈴木康夫*, 齋藤嘉朗, 石井明子: バイオ医薬品の免疫原性評価における抗体価測定法に関する留意事項.

第30回日本免疫毒性学会学術年会 (2023.9.11)

* 銀座セントラルクリニック

石井明子: 新規モダリティ医薬品・ワクチンにおける免疫毒性.

第30回日本免疫毒性学会学術年会 (2023.9.11)

西村仁孝, 橋井則貴, 石井明子: サイズ排除HPLC及びイオン交換HPLCを利用したエクソソーム製剤の特性解析法.

第9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 (2023.9.16)

日向昌司, 伊藤あぐり*, 石井明子: HCP試験法の重要試薬である抗HCP抗体のLC/MSを用いた適格性評価.

第9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 (2023.9.16)

* 明治薬大

Ishii-Watabe A, Saito Y: International Harmonisation of "Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis" by establishment of ICH M10.

ICCP450/JSSX International Joint meeting (2023.9.26)

Hashii N, Obata C, Saito Y, Ishii-Watabe A: Subunit DAR distribution analysis of ADC in human plasma by affinity purification and intact mass spectrometry.

ICCP450/JSSX International Joint meeting (2023.9.28)

Kiyoshi M: Structural analysis of therapeutic antibodies using CRYO EM.

13th Global summit on regulatory science (GSRS23) in person annual conference (2023.9.28)

木吉真人, 中木戸誠^{*1}, Abdur Rafique^{*2}, 多田稔, 青山道彦, 寺尾陽介^{*3}, 長門石曉^{*4}, 柴田寛子, 井出輝彦^{*5}, 津本浩平^{*1,4}, 伊東祐二^{*2}, 石井明子: Fc特異的ペプチドによる抗体医薬品の機能, 物性向上の分子メカニズム.

日本生化学会 (2023.10.2)

^{*1} 東京大学大学院工学系研究科

^{*2} 鹿児島大学大学院理工学研究科

^{*3} 東ソー株式会社

^{*4} 東京大学医科学研究所

Aoyama M: An *in vitro* mechanism study on off-target cytotoxicity of antibody-drug conjugates.

BioSafe 2023 (2023.10.4)

石井明子: バイオ医薬品の特徴とバイオシミラーへの期待と課題.

第3回妊娠と薬情報研究会学術集会 (2023.10.8)

西村仁孝, 橋井則貴, 石井明子: サイズ排除HPLC-多角度光散乱によるEV試料中の不純物評価.

日本細胞外小胞学会 (2023.10.23)

山元智史, 中山淳^{*1}, 山本雄^{*1}, 落谷孝広^{*2}: セリン代謝異常による細胞外小胞分泌とがん転移促進機構.

日本細胞外小胞学会 (2023.10.24)

^{*1} 国立がん研究センター研究所病態情報学ユニット

^{*2} 東京医科大学医学総合研究所分子細胞治療研究部門

青山道彦, 多田稔, 石井明子: 抗体薬物複合体の凝集に伴う非標的細胞移行と毒性発現に関する研究.

第2回日本抗体学会学術年会 (2023.12.2)

橋井則貴, 小幡千紘, 石井明子: 自動前処理システムを用いたMulti-attribute methodによる抗体医薬品の品質

評価.

第2回日本抗体学会学術大会 (2023.12.2)

水野真盛*, 後藤浩太郎*, 月村亘*, 橋井則貴, 高田美生*, 石井明子, 杉智和*: One-pot糖鎖リモデリング法による部位特異的ADCの合成とその特性解析.

第2回日本抗体学会学術大会 (2023.12.2)

* 野口研究所

木吉真人, 井上成彰^{*1}, 鈴木琢雄, 寺尾陽介^{*1}, 井出輝彦^{*1}, 津本浩平^{*2}, 石井明子: FcRnカラムを用いた抗体医薬品の特性解析法の開発.

日本抗体学会 (2023.12.3)

^{*1} 東ソー株式会社

^{*2} 東京大学大学院工学系研究科

Shibata H: Current situation and issue on stability prediction of biopharmaceuticals from regulatory perspective.

CMC Strategy Forum Japan 2023 (2023.12.4)

Aoyama M: Aggregation of antibody-drug conjugate could be a hazard related to off-target toxicity.

CMC strategy forum Japan (2023.12.5)

柴田寛子, 西村和子, 塚越絵里, 石井明子, 齋藤嘉朗, 山田壯一^{*1}, 増岡正太郎^{*1}, 廣瀬恒^{*2}, 川合眞一^{*3}, 南木敏宏^{*1}: 日本人関節リウマチ患者におけるバイオ医薬品に対する抗薬物抗体の評価と臨床的影響に関する検討.

第44回日本臨床薬理学会学術総会 (2023.12.16)

^{*1} 東邦大学医学部 内科学講座膠原病学分野

^{*2} ひろセクリニック

^{*3} (公財) 日本リウマチ財団

石井明子, 齋藤嘉朗: 生体試料中薬物濃度分析法バリデーションおよび実試料分析に関するICH M10ガイドライン.

第44回日本臨床薬理学会学術総会 (2023.12.16)

青山道彦: 抗体医薬品によるFcγ受容体を介した生物活性評価法の開発.

令和5年度 第5回衛研例会 (2024.1.9)

Ishii-Watabe A, Saito Y: Toward Implementation of ICH M10 Guideline.

第15回JBFシンポジウム (2024.2.6)

西村和子, 柴田寛子, 碓川絵夢*, 鈴木琢雄, 鈴木康夫*, 斎藤嘉朗, 石井明子: 免疫原性評価においてADAスクリーニングアッセイのS/N比を抗体価の代替指標として用いる場合の留意事項 (第2報).

第15回JBFシンポジウム (2024.2.7)

* 銀座セントラルクリニック

石井明子, 青山道彦, 柴田寛子: バイオ医薬品のレギュラトリーサイエンス ~化学修飾の有用性と課題.

日本化学会第104春季年会 (2024.3.18)

山元智史, 山本雄介^{*1}, 石井明子, 落谷孝広^{*2}: microRNA制御を応用した細胞外小胞大量産生法の確立.

第23回日本再生医療学会総会 (2024.3.21)

^{*1} 国立がん研究センター研究所病態情報学ユニット

^{*2} 東京医科大学医学総合研究所分子細胞治療研究部門

石井明子, 西村仁孝, 山元智史, 橋井則貴: エクソソームを含む細胞外小胞 (EV) を利用した治療用製剤の品質・有効性・安全性確保の考え方.

第23回日本再生医療学会総会 (2024.3.23)

内田和久*, 苑宇哲*, 田中庸一, 石井明子, 遊佐敬介*: 次世代シーケンサーによる組換えウイルスベクターのウイルス安全性評価.

第23回日本再生医療学会総会 (2024.3.23)

* 神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科

鈴木琢雄, 橋井則貴, 石井明子: FcRn親和性改変抗体の生体内分布に関する研究.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

西村仁孝, 橋井則貴, 山元智史, 石井明子: HPLC-多角度光散乱検出を利用したエクソソーム製剤モデル試料の特性評価.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

柴田寛子, 西村和子, 宮間ちづる, 石井明子: インフリキシマブ血中濃度モニタリングに用いられる体外診断用

医薬品における先行品及びバイオ後続品の免疫化学的反応性の比較.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

原園景, 柴田寛子, 石井明子: 抗体医薬品のイオン交換クロマトグラフィー分析条件の最適化.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

実近翔^{*1}, 佐藤茉由^{*1}, 菅野仁美^{*1}, 日向須美子^{*2}, 小林義典^{*2}, 天倉吉章^{*3}, 日向昌司, 伊藤美千穂, 合田幸広, 西明紀^{*1}: 麻黄湯及び麻黄のヒトTRP channelに対する効果の解析.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

^{*1} ツムラ

^{*2} 北里大薬

^{*3} 松山大薬

石井明子, 伊豆津健一^{*}: 中分子ペプチド医薬品の品質確保に関する考え方.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

^{*} 国際医福大薬

石井明子, 内田和久^{*}: バイオ医薬品の品質管理とバイオ人材の育成.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*} 神戸大院イノベ研・BCRET

山元智史, 山本雄介^{*1}, 石井明子, 落谷孝広^{*2}: ハイスループットなエクソソーム検出系を用いたエクソソーム分泌制御関連マイクロRNAのスクリーニングとがん悪性化機構.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*1} 国立がん研究センター研究所病態情報学ユニット

^{*2} 東京医科大学医学総合研究所分子細胞治療研究部門

橋井則貴, 蛭田葉子, 三澤隆史, 大岡伸通, 鈴木琢雄, 出水庸介, 石井明子: 逆相クロマトグラフィーを用いた特殊環状ペプチドのペプチド関連不純物評価.

日本薬学会 第144年会 (2024.3.30)

日向昌司, 磯貝将旗^{*}, 伊藤あぐり^{*}, 石井明子: LC/MSを用いたHCP-ELISAに用いる抗HCP抗体の検出能の評価.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*} 明治薬大

田中理恵, 花尻 (木倉) 瑠理: インターネット上で流通するTHCアナログ含有を標榜する製品の分析と成分の同定.

日本法中毒学会第42年会 (2023.6.25)

河村麻衣子, 最所和宏, 伊藤美千穂, 花尻 (木倉) 瑠理: 超臨界流体クロマトグラフ-四重極飛行時間型質量分析計 (SFC-QTOF-MS) を用いたED治療薬及び類縁体の異性体分析について.

日本法中毒学会第42年会 (2022.6.25)

高松さくら^{*1}, 木口若葉^{*2}, 内倉崇^{*2}, 好村守生^{*2}, 内山奈穂子, 伊藤美千穂, 天倉吉章^{*2}: タイソウの確認試験における指標成分の探索研究 (第2報).

第40回和漢医薬学会学術大会 (2023.8.26)

^{*1} 愛媛大学大学院農学研究科

^{*2} 松山大学薬学部

政田さやか, 内山奈穂子, 伊藤美千穂: 漢方製剤の適用拡大を念頭にした基盤整備研究①～エビデンスデータパッケージの作成～.

第40回和漢医薬学会学術大会 (2023.8.26)

柘植厚志, 政田さやか, 内山奈穂子, 伊藤美千穂: 漢方製剤の適用拡大を念頭にした基盤整備研究②～抑肝散を例に～.

第40回和漢医薬学会学術大会 (2023.8.26)

Kikura-Hanajiri R, Mizutani S, Kawamura M, Tanaka R, Zhao S, Garcia J. C. P, Ito M, Ishii Y: LC-QTOF-MS analysis of 25 natural and semi-synthetic cannabinoids and metabolic properties of cannabinoid acetyl derivatives in human liver microsomes.

60th meeting of TIAFT (2023.8.28)

Tanaka R, Kikura-Hanajiri R: Identification of tetrahydrocannabinol (THC) analogs in oil products distributed on the internet in Japan.

60th meeting of TIAFT (2023.8.29)

高松さくら^{*1}, 木口若葉^{*2}, 内倉崇^{*2}, 好村守生^{*2}, 内山奈穂子, 伊藤美千穂, 天倉吉章^{*2}: タイソウの確認試験

験における指標成分の探索研究（第3報）.
日本生薬学会第69回年会（2023.9.9）

*¹ 愛媛大学大学院農学研究科

*² 松山大学薬学部

新井玲子, 鎌倉浩之, 政田さやか, 伊藤美千穂: エネルギー分散型蛍光X線分析装置 (EDX) を用いた生薬に含まれる重金属のスクリーニング分析 (3).
日本生薬学会第69回年会 (2023.9.9)

徳本廣子, 田中誠司, 新井玲子, 政田さやか, 伊藤美千穂: 自家蛍光を用いた黄連の品質評価法の検討.
日本生薬学会第69回年会 (2023.9.9)

柘植厚志, 政田さやか, 伊藤美千穂: 抑肝散エキスに含まれる geissoschizine methylether の定量法の検討.
日本生薬学会第69回年会 (2023.9.10)

後藤佑斗, 政田さやか, 伊藤美千穂: 多変量解析を用いた婦人科漢方処方と当帰川芎製剤の成分比較.
日本生薬学会第69回年会 (2023.9.10)

山本和彦*¹, 北添達樹*², 白畑辰弥*², 丸山卓郎, 北野康史*³, 金子倫久*³, 高田泰生*³, 河野徳昭*¹, 小林義典*², 吉松嘉代*¹: 人工栽培環境におけるヒロハセネガ培養苗の栽培条件の検討と品質評価.
第40回日本植物バイオテクノロジー学会 (2023.9.10)

*¹ (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

*² 北里大学薬学部

*³ 日本粉末薬品 (株)

丸山卓郎, 河野徳昭*¹, 横倉胤夫*², 山本豊*³, 吉田雅昭*⁴, 白鳥誠*⁵, 山田修嗣*⁶, 川原信夫*⁷: 小松かつ子*⁸, 伊藤美千穂, トシシ (菟絲子) の局外生規収載の検討について.
日本生薬学会第69回年会 (2023.9.10)

*¹ (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

*² 日本粉末薬品 (株)

*³ 栃本天海堂 (株)

*⁴ 小太郎漢方製薬 (株)

*⁵ ウチダ和漢薬 (株)

*⁶ アルプス薬品工業 (株)

*⁷ 高知県立牧野植物園

*⁸ 富山大学和漢医薬学総合研究所

綾部朋佳*¹, 北添達樹*¹, 白畑辰弥*¹, 古平栄一*¹, 丸山卓郎, 河野徳昭*², 測野裕之*², 山本和彦*², 田村隆幸*³, 川原信夫*⁴, 吉松嘉代*², 小林義典*¹: 非破壊分析機器を用いた薬用植物トウキの優良種子選別方法の開発.

日本生薬学会第69回年会 (2023.9.10)

*¹ 北里大学薬学部

*² (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

*³ 富山県薬事総合研究開発センター

*⁴ 高知県立牧野植物園

田中誠司, 後藤佑斗, 政田さやか, 伊藤美千穂: 生薬等の官能評価規格の可視化及び数値化に関する研究 (3): 色彩計を用いた生薬末の色の数値化及び二種のカラーチャートとの比較検討.

日本生薬学会第69回年会 (2023.9.10)

金井智久*¹, 中森俊輔*¹, 白畑辰弥*¹, 平岡恵美*¹, 谷口翔吾*¹, 河野徳昭*², 吉松嘉代*², 丸山卓郎, 香川 (田中) 聡子*³, 神野透人*⁴, 小林義典*¹: Dimeric Nuphar alkaloids の全立体異性体の効率的単離法の確立と TRPV1 構造活性相関.

第65回天然有機化合物討論会 (2023.9.14)

*¹ 北里大学薬学部

*² (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所薬用植物資源研究センター

*³ 横浜薬大

*⁴ 名城大学薬学部

丸山卓郎, 小栗一輝*¹, 清水聖子*¹, 鈴木淳子*¹, 小松かつ子*¹, 川原信夫*¹, 河野徳昭*¹, 高野昭人*¹, 酒井英二*¹, 木谷友紀*², 吉田雅昭*², 近藤誠三*², 政田さやか, 中嶋順一*¹, 山口茂治*¹, 徳本廣子, 伊藤美千穂: 日本薬局方における生薬の基原及び性状記載の改正について.

第9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 (2023.9.16)

*¹ 生薬の性状班

*² 小太郎漢方製薬

木口若菜^{*1}, 高松さくら^{*2}, 内倉崇^{*1}, 好村守生^{*1}, 内山奈穂子, 伊藤美千穂, 天倉吉章^{*1}: タイソウの確認試験における指標成分の探索研究 (第4報).

第62回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 (2023.10.28)

^{*1} 松山大学薬学部

^{*2} 愛媛大学大学院農学研究科

Kikura-Hanajiri R, Mizutani S, Kawamura M, Tanaka R, Misawa T, Tsuji G, Kurohara T, Ito M, Demizu Y: Investigation on the semi-synthetic cannabinoids distributed on the internet in Japan: Reduced forms or acetyl derivatives of tetrahydrocannabinol (THC). 10th Annual Conference on Novel Psychoactive Substances (2023.11.6)

Tanaka R, Kawamura M, Mizutani S, Kikura-Hanajiri R: Identification of nine compounds known as “smart drugs” in Japan from 2020 to 2022. 10th Annual Conference on Novel Psychoactive Substances (2023.11.6)

最所和宏, 河村麻衣子, 花尻 (木倉) 瑠理, 伊藤美千穂: 令和4年度無承認無許可医薬品の買い上げ調査についてー強壮用健康食品等ー.

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9)

田中誠司, 細江潤子, 内山奈穂子, 伊藤美千穂, 石附京子, 杉本直樹, 丸山剛史^{*1}, 鈴木梓^{*1}, 浅野龍二^{*1}, 五十嵐靖^{*1}, 三浦亨^{*2}, 岩本明^{*2}, 武藤康弘^{*2}, 末松孝子^{*3}, 小松功典^{*3}, 日向野太郎^{*4}, 古川茶勲^{*4}, 嶋田典基^{*5}, 合田幸広: 生薬等の定量に用いる日本薬局方・定量用試薬の規格化を目的とした定量NMRによる絶対純度測定.

第5回日本定量NMR研究会年会 (2023.12.1)

^{*1} (株) ツムラ

^{*2} 富士フイルム和光純薬 (株)

^{*3} 日本電子 (株)

^{*4} 大正製薬 (株)

^{*5} (株) 常磐植物化学研究所

田中理恵, 花尻 (木倉) 瑠理: 1-(1,2-dimethylcyclobutanoyl)-N, N-diethyllysergamide (1D-LSD) の含有を標榜したシート状製品から検出された新規LSDアナログ, 1-(thiophene-2-carbonyl)-N,N-

diethyllysergamide (1T-LSD) のqNMR法による定量. 第5回日本定量NMR研究会年会 (2023.12.1)

高松さくら^{*}, 伊藤美千穂: ジンチョウゲ科Aquilaria属植物への損傷により生産される2-(2-phenylethyl) chromone類.

第74回日本木材学会大会 (2024.3.13)

^{*} 愛媛大学大学院農学研究科

高松さくら^{*1,2}, 木口若菜^{*2}, 内倉崇^{*2}, 好村守生^{*2}, 内山奈穂子, 伊藤美千穂, 天倉吉章^{*2}: タイソウのTLC確認試験法の検討. 日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

^{*1} 愛媛大学大学院農学研究科

^{*2} 松山大学薬学部

柘植厚志, 政田さやか, 伊藤美千穂: 日本薬局方ゲンチアナ確認試験(1)昇華試験で得られる確認成分の同定. 日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

柘植厚志, 政田さやか, 北添達樹^{*}, 白畑辰弥^{*}, 小林義典^{*}, 伊藤美千穂: TLCを用いたセネガ確認試験の検討(2).

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

^{*} 北里大学薬学部

鎌倉浩之, 政田さやか, 伊藤美千穂: 漢方処方エキス五苓散及び呉茱萸湯のヒ素及び重金属について. 日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

新井玲子, 鎌倉浩之, 増本直子, 伊藤美千穂: エネルギー分散型蛍光X線分析装置(EDX)を用いた生薬に含まれる重金属のスクリーニング分析(4).

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

田中理恵, 河村麻衣子, 水谷佐久美, 伊藤美千穂, 花尻 (木倉) 瑠理: 令和4年から令和5年に流通した製品からの20種の新規危険ドラッグ成分の同定.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

馬場まり子, 水谷佐久美, 徳本廣子, 伊藤美千穂: 大麻由来成分の構造類似体が検出される植物系危険ドラッグ製品の基原植物について.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

河村麻衣子, 水谷佐久美, 田中理恵, 辻巖一郎, 三澤隆史, 横尾英知, 出水庸介, 伊藤美千穂, 花尻 (木倉) 瑠理: ヘキサヒドロキシカンナビノール (HHC) 及び構造類似化合物の異性体分析について.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

Miura T, Kouno T^{*1}, Takano M, Kuroda T, Yamamoto Y^{*1}, Kusakawa S, Morioka MS^{*1}, Sugawara T^{*2}, Hirai T, Yasuda S, Sawada R, Matsuyama S, Kawaji H^{*3}, Kasukawa T^{*1}, Itoh M^{*1}, Matsuyama A^{*4}, Shin JW^{*5}, Umezawa A^{*6}, Kawai J^{*7}, Sato Y: Single cell RNA sequencing as a new tool for identifying a cell subpopulation that contributes to a pharmacological effect of human mesenchymal stromal/stem cells. ISCT North America 2023 Houston Regional Meeting (2023.9.8)

^{*1} RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

^{*2} Yokohama City University

^{*3} Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

^{*4} Osaka Prefectural Hospital Organization

^{*5} Agency for Science, Technology and Research

^{*6} National Center for Child Health and Development

^{*7} Kanagawa Institute of Industrial Science and Technology

平井孝昌, 河野健, 片岡清子, 遊佐敬介*, 苑宇哲*, 安田智, 内田和久*, 佐藤陽治: 外来性ウイルス検出法における次世代シーケンサーの性能評価.

第9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 (2023.9.16)

* 神戸大学

河野健, 片岡清子, 平井孝昌, 苑宇哲*, 遊佐敬介*, 内田和久*, 佐藤陽治: 動物細胞加工製品の内在性レトロウイルスの安全性評価について.

第70回日本ウイルス学会学術集会 (2023.9.27)

* 神戸大学

Yasuda S: Safety assessment of cell-based therapeutic products derived from iPS cells.

13th Global Summit on Regulatory Science (2023.9.28)

Miura T, Kouno T^{*1}, Takano M, Kuroda T, Yamamoto Y^{*1}, Kusakawa S, Morioka MS^{*1}, Sugawara T^{*2}, Hirai

T, Yasuda S, Sawada R, Matsuyama S, Kawaji H^{*3}, Kasukawa T^{*1}, Itoh M^{*1}, Matsuyama A^{*4}, Shin JW^{*5}, Umezawa A^{*6}, Kawai J^{*7}, Sato Y: Identification of a predictive biomarker for the angiogenic potential of human mesenchymal stem cells by single cell-transcriptome analysis.

ISSCR Vienna International Symposium (2023.12.4)

^{*1} RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

^{*2} Yokohama City University

^{*3} Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

^{*4} Osaka Prefectural Hospital Organization

^{*5} Agency for Science, Technology and Research

^{*6} National Center for Child Health and Development

^{*7} Kanagawa Institute of Industrial Science and Technology

澤田留美, 田中和沙, 楠原美香, 草川森士, 三浦巧, 安田智, 佐藤陽治: 異なるドナー由来末梢血単核細胞を用いた間葉系幹細胞免疫抑制能評価法 (混合リンパ球反応試験) の性能評価.

第23回日本再生医療学会総会 (2024.3.21)

草川森士, 楊婷舒, 澤田留美, 渡辺武志*, 佐藤陽治, 安田智: 各種造腫瘍性関連試験法による形質転換細胞検出能の評価・集約.

第23回日本再生医療学会総会 (2024.3.21)

* 武田薬品工業 (株)

三浦巧, 河野掌^{*1}, 高野慈美, 黒田拓也, 山本由美子^{*1}, 草川森士, 森岡勝樹^{*1}, 菅原亨^{*2}, 澤田留美, 松山さと子, 川路英哉^{*1}, 粕川雄也^{*1}, 伊藤昌可^{*1}, 梅澤明弘^{*3}, 河合純^{*1}, 安田智, 佐藤陽治: シングルセル解析によるヒト間葉系間質/幹細胞の特性指標探索の試み.

第23回日本再生医療学会総会 (2024.3.23)

^{*1} 理化学研究所

^{*2} 横浜市立大学

^{*3} 国立成育医療研究センター研究所

Nishikaze T^{*1}, Hiramatsu T^{*1}, Kubota R^{*1}, Kawakami J^{*2}, Inoue T, Obika S^{*3}, Hayakawa Y^{*1}: In-process monitoring of oligonucleotide therapeutics purification using MALDI-MS.

TIDES USA 2023 (2023.5.7-10)

*¹ Shimadzu Corporation

*² Konan University

*³ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

井上貴雄：核酸医薬の安全性確保に向けた取り組み：毒性の予測と回避.

第70回日本実験動物学会総会 (2023.5.25)

山下拓真, 山本武範, 内田恵理子, 井上貴雄：ゲノム編集に伴うオフターゲット変異を予測・検出する手法に関する調査.

日本ゲノム編集学会第8回大会 (2023.6.7)

Fujisaki S^{*1}, Suzuki R^{*1}, Watanabe K^{*1}, Kawakami J^{*2}, Inoue T, Obika S^{*3}: Efficient Method Development of Oligonucleotides by Reversed-Phase Ion-Pair Chromatography.
HPLC2023 (2023.6.18-22)

*¹ Shimadzu Corporation

*² Konan University

*³ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

井上貴雄：核酸医薬による毒性発現の予測・評価に関する研究.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19)

井上貴雄：次世代モダリティのオフターゲット毒性の予測・評価に関する考察.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

長展生^{*1}, 大岡伸通, 内藤幹彦^{*2}: IAPリガンドとしてLCL161を有する, 腫瘍形成融合タンパク質FGFR3-TACC3標的SNIPERの創出.

第27回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2023.6.22)

*¹ 理化学研究所環境資源科学研究センター

*² 東京大学大学院薬学研究科

秋田智香^{*1,2}, 柏木歩夢^{*1}, 佐野蓮心^{*1}, 富田恵麗沙^{*2}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*3}, 川上純司^{*1,2}: DNA / RNA構造の歪みによるRNase H認識の抑制.

日本核酸医薬学会第8回年会 (2023.7.12)

*¹ 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*² 甲南大学核酸医薬研究所

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

千葉幸介^{*1,2}, Ajaya Ram Shrestha^{*1}, 藤末大貴^{*2}, 大澤昂志^{*2}, 前川毅志^{*1}, 川上純司^{*3}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*2,4}, 梅本忠士^{*1}: 糖部修飾および核酸塩基の違いによるアミダイトの溶液安定性への影響.

日本核酸医薬学会第8回年会 (2023.7.12)

*¹ ルクサナバイオテック (株) 研究開発部

*² 大阪大学大学院薬学研究科

*³ 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*⁴ 大阪大学先導的学際研究機構

韋宏^{*1}, 荻原毅^{*1}, 乙丸有香^{*1}, 赤嶺隆太^{*1}, 井上貴雄, 川上純司^{*2}, 小比賀聡^{*3}: 逆相イオン対クロマトグラフィーおよび陰イオン交換クロマトグラフィーによるアンチセンスホスホロチオエートオリゴ核酸の分析条件の研究.

日本核酸医薬学会第8回年会 (2023.7.12)

*¹ 住化分析センター (株)

*² 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

瀬崎浩史^{*1}, 林明生^{*1}, 内藤厚子^{*1}, 井上貴雄, 川上純司^{*2}, 小比賀聡^{*3}: LC-MSを使用したsiRNAのネイティブ測定の実験法開発.

日本核酸医薬学会第8回年会 (2023.7.12)

*¹ アジレント・テクノロジー (株)

*² 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

藤崎真一^{*1}, 鈴木里沙^{*1}, 松本恵子^{*1}, 渡邊京子^{*1}, 川上純司^{*2}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*3}: オリゴヌクレオチドの逆相イオンペアクロマトグラフィーによる最適分離条件探索の効率化.

日本核酸医薬学会第8回年会 (2023.7.12)

*¹ 島津製作所 (株)

*² 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

鈴木里沙^{*1}, 西風隆司^{*1}, 加藤紀子^{*1}, 内山皓介^{*1}, 川上純司^{*2}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*3}, 早川禎宏^{*1}: 四重極

飛行時間型質量分析計を用いた核酸医薬品不純物プロファイリング.

日本核酸医薬学会第8回年会 (2023.7.12)

*¹ 島津製作所 (株)

*² 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

吉田徳幸, 佐々木澄美, 田中浩揮^{*1}, 大竹誠司^{*2}, 加國雅和^{*3}, 笠原勇矢^{*4,5}, 齋藤嘉朗, 秋田英万^{*1}, 小比賀聡^{*5}, 井上貴雄: ヒト肝キメラマウスを用いたアンチセンスによる肝毒性の予測・評価法.

日本核酸医薬学会第8回年会 (2023.7.13)

*¹ 東北大学大学院薬学研究科

*² LSIM 安全科学研究所 (株)

*³ フェニックスバイオ (株)

*⁴ 医薬基盤・健康・栄養研究所

*⁵ 大阪大学大学院薬学研究科

内藤厚子^{*1}, 瀬崎浩史^{*1}, 林明生^{*1}, 澤田浩和^{*1}, 井上貴雄, 川上純司^{*2}, 小比賀聡^{*3}: 二次元LC/MSによる合成核酸不純物の分離改善および定量.

日本核酸医薬学会第8回年会 (2023.7.13)

*¹ アジレント・テクノロジー (株)

*² 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

毛利真裕子^{*1}, 瀧本清貴^{*1}, 武藤英吾^{*1}, 川上純司^{*2}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*3}: 連続クロマトグラフィー (MCSGP) を用いたオリゴ核酸の精製.

日本核酸医薬学会第8回年会 (2023.7.13)

*¹ ワイエムシイ (株)

*² 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

西風隆司^{*1}, 川上純司^{*2}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*3}, 早川禎宏^{*1}: 卓上MALDI-TOF MSを用いた核酸医薬品不純物の迅速モニタリング.

日本核酸医薬学会第8回年会 (2023.7.13)

*¹ (株) 島津製作所

*² 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

大山泰史^{*1}, 鈴木仁子^{*1}, 石垣卓^{*2}, 神前静香^{*3,4}, 秋田智香^{*3,4}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*5}, 川上純司^{*2,3,4}: ハイスループット円二色性分散計HTCD Plusおよびスペクトル同一性検定プログラムqHOSを用いた核酸医薬品の分析.

日本核酸医薬学会第8回年会 (2023.7.13)

*¹ 日本分光 (株)

*² 大阪大学大学院薬学研究科

*³ 甲南大学核酸医薬研究所

*⁴ 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*⁵ 大阪大学先導的学際研究機構

稲垣知恵^{*1}, 岩崎了教^{*1}, 川上純司^{*2}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*3}, 唐澤薫^{*1}: オリゴ核酸の欠損/PSPO変換部位の確認および定量的評価.

日本核酸医薬学会第8回年会 (2023.7.13)

*¹ (株) エービー・サイエックス

*² 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

日向大智^{*1}, 福田友佳理^{*1}, 福田亮介^{*1}, 笠原勇矢^{*2}, 小比賀聡^{*3}, 吉田徳幸, 井上貴雄, 沖米田司^{*4}: 嚢胞性線維症関連CFTR変異体の機能改善におけるアンチセンスオリゴの有効性評価.

2023年度生理研研究会「上皮膜輸送と細胞極性形成機構の統合的理解を目指して」(2023.7.13)

*¹ 関西学院大学生命環境学部生命医化学専攻

*² 医薬基盤・健康・栄養研・創薬デザイン研究センター

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

*⁴ 関西学院大学生命環境学部生命医科学科

築茂由則, 吉田徳幸, 大岡伸通, 内田恵理子, 井上貴雄: パンデミック初期に緊急開発された核酸増幅検査薬の構成と性能評価に用いられた検体に関する調査.

第30回日本遺伝子診療学会大会・第8回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム合同学術集会 (2023.7.28)

毛利真裕子^{*1}, 瀧本清貴^{*1}, 武藤英吾^{*1}, 川上純司^{*2}, 井上貴雄, 小比賀聡^{*3}: オリゴ核酸製造における連続クロマトグラフィー (MCSGP) のケーススタディ.

日本プロセス化学会2023サマーシンポジウム (2023.8.4)

*¹ (株) ワイエムシイ

*² 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

山下拓真, 山本武範, 内田恵理子, 井上貴雄: ゲノム編集技術を利用した遺伝子治療用製品のオフターゲット変異予測法に関する調査.

第29回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (2023.9.12)

山本武範, 吉田徳幸, 内田安則, 大岡伸通, 山下拓真, 内田恵理子, 井上貴雄: mRNA医薬の品質評価手法に関する研究.

第29回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (2023.9.12)

山本武範: AAVベクターを用いた遺伝子治療用製品に関する規制科学研究.

第29回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (2023.9.13)

斎藤恵美^{*1}, 櫻井葉玲^{*1}, 南海浩一^{*1}, 井上貴雄, 川上純司^{*2}, 小比賀聡^{*3}: イオンペア試薬を用いないRP-HPLCによるオリゴヌクレオチドの類縁物質の分離と2D-LC/MSによる配列確認.

日本分析化学会第72年会 (2023.9.14)

*¹ 味の素バイオフィーマサービス (株) ジーンデザイン

*² 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

山下拓真, 山本武範, 内田恵理子, 井上貴雄: *In vivo* ゲノム編集治療製品のオフターゲット変異評価スキームの確立.

第9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 (2023.9.16)

大岡伸通, 内藤幹彦*: DNAアプタマーを利用したエストロゲン受容体を分解するPROTACの開発.

第84回日本癌学会学術総会 (2023.9.21)

* 東京大学大学院薬学研究科

山本武範, 吉田徳幸, 内田安則, 大岡伸通, 山下拓真, 内田恵理子, 井上貴雄: キャピラリーゲル電気泳動によるmRNAの分離分析に影響を及ぼす分析パラメータの抽出.

第17回メタボロームシンポジウム (2023.10.20)

大岡伸通, 山本武範, 吉田徳幸, 井上貴雄: リスク分子にフォーカスしたプロテオミクス応用型オフターゲット

評価法の確立.

第17回メタボロームシンポジウム (2023.10.20)

Oyama T^{*1}, Suzuki S^{*1}, Ishigaki T^{*2}, Kōzaki S^{*3}, Akita T^{*3,4}, Inoue T, Obika S^{*5}, Kawakami J^{*2,3,4}: Assessment of Subtle HOS Changes in Oligonucleotide Therapeutics Using High-Throughput Circular Dichroism Spectrometer HTCD Plus and a program qHOS.

19th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society (2023.10.22-25)

*¹ JASCO Co.

*² Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

*³ FIRST, Konan University.

*⁴ KOLOT, Konan University

*⁵ OTRI, Osaka University

Suzuki R^{*1}, Fujisaki S^{*2}, Kawakami J^{*3}, Inoue T, Obika S^{*4}, Hayakawa Y^{*2}: Efficient Method Development and Identification of Oligonucleotides Therapeutics Impurities.

19th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society (2023.10.22-25)

*¹ Shimadzu Corporation, Kawasaki

*² Shimadzu Corporation, Kyoto

*³ Konan University

*⁴ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

井上貴雄: mRNA医薬の開発動向と品質評価の考え方.

第27回日本ワクチン学会・第64回日本臨床ウイルス学会合同学術集会 (2023.10.21)

日向大智^{*1}, 福田友佳理^{*1}, 福田亮介^{*1}, 笠原勇矢^{*2}, 小比賀聡^{*3}, 吉田徳幸, 井上貴雄, 沖米田司^{*1}: 嚢胞性線維症関連CFTR変異体の機能改善におけるRFFLアンチセンスオリゴの有効性評価.

第96回日本生化学会大会 (2023.10.31)

*¹ 関西学院大学生命環境学部

*² 医薬基盤・健康・栄養研究所

*³ 大阪大学大学院薬学研究科

山本武範, 吉田徳幸, 内田安則, 大岡伸通, 山下拓真,

内田恵理子, 井上貴雄: mRNA医薬の全長mRNA含有率評価法に関する研究.

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9)

築茂由則, 井上貴雄: COVID-19診断用核酸増幅検査薬の性能評価に用いられた検体に関する調査.

第70回日本臨床検査医学会学術集会 (2023.11.18)

井上貴雄: 核酸医薬の安全性確保に向けた取り組み.

第44回日本臨床薬理学会学術総会 (2023.12.15)

日向大智^{*1}, 福田友佳理^{*1}, 福田亮介^{*1}, 笠原勇矢^{*2}, 小比賀聡^{*3}, 吉田徳幸, 井上貴雄, 沖米田司^{*1}: 嚢胞性線維症関連CFTR変異体の機能改善におけるRFFLアンチセンスオリゴの有効性評価.

第97回日本薬理学会年会 (2023.12.15)

^{*1} 関西学院大学生命環境学部

^{*2} 医薬基盤・健康・栄養研究所

^{*3} 大阪大学大学院薬学研究科

今井峻司^{*1,2}, 深野泰史^{*1,3}, 庭山裕孝^{*1,4}, 田村直美^{*1,5}, 三好美佳^{*1,6}, 福原慶^{*1,7}, 小平浩史^{*1,8}, 岩崎紀彦^{*1,9}, 山中陽介^{*1,10}, 宮澤憲浩^{*1,11}, 高草英生^{*1,12}, 角辻賢太^{*1,13}, 後藤昭彦^{*1,14}, 島田俊介^{*1,15}, 吉田徳幸, 小比賀聡^{*16}, 西川元也^{*17}, 井上貴雄: 既承認核酸医薬品の組織分布評価における分析法.

第15回JBFシンポジウム (2024.2.7)

^{*1} 日本製薬工業協会 核酸医薬動態評価タスクフォース

^{*2} 日本新薬 (株)

^{*3} 日本ベーリンガーインゲルハイム (株)

^{*4} 杏林製薬 (株)

^{*5} 塩野義製薬 (株)

^{*6} (株) 三和化学研究所

^{*7} ファイザー R&D (同)

^{*8} 協和キリン (株)

^{*9} 田辺三菱製薬 (株) サノフィ (株)

^{*10} アステラス製薬 (株)

^{*11} 大塚製薬 (株)

^{*12} 第一三共 (株)

^{*13} 住友ファーマ (株)

^{*14} 武田薬品工業 (株)

^{*15} 持田製薬 (株)

^{*16} 大阪大学大学院薬学研究科

^{*17} 東京理科大学薬学部

Saito E^{*1}, Sakurai H^{*1}, Nankai H^{*1}, Inoue T, Kawakami J^{*2}, Obika S^{*3}: Sequence confirmation of partially deaminated oligonucleotide analogues using 2D-LC/MS.

TIDES Asia: Oligonucleotide & Peptide Therapeutics 2024 (2024.3.20-21)

^{*1} Ajinomoto Bio-Pharma Services GeneDesign, Inc.

^{*2} Konan University

^{*3} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

Sakurai H^{*1}, Saito E^{*1}, Nankai H^{*1}, Osawa T^{*2}, Inoue T, Kawakami J^{*3}, Obika S^{*2}: Study of a generating mechanism for guanine base impurities in synthetic oligonucleotides.

TIDES Asia: Oligonucleotide & Peptide Therapeutics 2024 (2024.3.20-21)

^{*1} Ajinomoto Bio-Pharma Services GeneDesign, Inc.

^{*2} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

^{*3} Konan University

吉田徳幸, 安原秀典^{*}, 佐々木澄美, 小比賀聡^{*}, 井上貴雄: アンチセンス医薬のオフターゲット効果に対する塩基長の影響.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

^{*} 大阪大学大学院薬学研究科

山下拓真, 山本武範, 内田恵理子, 井上貴雄: クランプPCRにおける増幅抑制効果に対するクランプ核酸の修飾部位の影響の検討.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

築茂由則, 井上貴雄: 緊急に使用許可された核酸増幅検査薬の性能評価試料に関する調査.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

内田安則, 吉田徳幸, 斎藤恵美^{*1}, 南海浩一^{*1}, 石田和也^{*2}, 赤堀有美^{*2}, 唐澤薫^{*3}, 稲垣知恵^{*3}, 岩崎了教^{*3}, 肥後大輔^{*4}, 高原健太郎^{*4}, 川上純司^{*5}, 小比賀聡^{*6}, 井上貴雄: 核酸医薬の不純物 (ヌクレオチド欠失体/付加体) が遺伝子発現に与える影響.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

*¹ 味の素バイオフィーマサービス (株) ジーンデザイン

*² (一財) 化学物質評価研究機構

*³ (株) エービー・サイエックス

*⁴ サーモフィッシャーサイエンティフィック (株)

*⁵ 甲南大学フロンティアサイエンス学部

*⁶ 大阪大学大学院薬学研究科

大岡伸通, 山本武範, 吉田徳幸, 井上貴雄: タンパク分解医薬の安全性確保に向けた新規オフターゲット評価法の開発.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

山本武範, 吉田徳幸, 内田安則, 大岡伸通, 山下拓真, 内田恵理子, 井上貴雄: mRNA医薬の全長mRNA含有率の評価法に関する規制科学研究.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

楠本嵩志^{*1}, 佐々木澄美, 橋本蒼汰^{*2}, 巻怜奈^{*2}, 大野寛人^{*2}, 吉田徳幸, 井上貴雄, 奥平桂一郎^{*1,2}: 線虫の核酸トランスポーターSID-1のヒト相同分子の解析.

日本薬学会第144年会 (2024.3.31)

*¹ 大阪医薬大院薬

*² 大阪医薬大薬

坪子侑佑: 医工連携の成果を出すために何が必要か? - 評価技術・試験法開発の観点から考える -.

日本医工学治療学会第39回学術大会 (2023.5.13)

Fukunaga I^{*1}, Shibukawa S^{*1}, Yatsushiro S^{*2}, Tawara K^{*2}, Nakai T^{*3}, Abe H^{*4}, Aoki S^{*1}, Miyajima A, Kuroda K^{*5}: MR-safety of mixed-brand combinations of cardiac implantable electronic devices: Comparison of RF-induced heating with approved single-brand at 1.5 T and 3.0 T.

2023 ISMRM (2023.6.4)

*¹ Juntendo University

*² BioView, Inc

*³ Nihon University

*⁴ University of Occupational and Environmental Health

*⁵ Tokai University

宮島敦子: 他社製MRI対応ペースメーカー/リードを用いた発熱試験結果の報告.

第69回日本不整脈心電学会学術大会 (2023.7.7)

山中陽大^{*1}, 東山滋明^{*2}, 河邊譲治^{*2}, 中岡竜介, 清水昭伸^{*1}: 骨シンチグラムの陽性高集積検出支援システム設計時におけるテストデータ再利用による性能のバイアスとその補正.

第42回日本医用画像工学会大会 (2023.7.28)

*¹ 東京農工大学大学院 工学研究院

*² 大阪市立大学医学部附属病院 核医学科

迫田秀行, 坪子侑佑, 岡本吉弘, 山本栄一: アプリケーターを用いたマイクロニードルパッチ打ち込み時に発生する圧縮荷重の計測法の開発.

日本機械学会2023年度年次大会 (2023.9.4)

Miyajima-Tabata A, Kato R, Nomura Y, Okamoto Y, Hasegawa C, Satomi M, Fujimaki H^{*}, Yamamoto E: Development of alternative animal testing methods for skin sensitization of medical devices.

Eurotox 2023 (2023.9.10)

* Public Welfare Institute of Scientific Research Foundation

船津大輔^{*1}, 森田智香^{*1}, 村山希^{*1}, 山本栄一, 宮崎将太^{*2}, 加藤大^{*1}: HPLCによる脂質ナノ粒子 (LNP) の簡易分析法の開発.

第67回薬学会関東支部大会 (2023.9.16)

*¹ 昭和大学

*² ジーエルサイエンス

山崎俊介^{*1}, 福永一星^{*1}, 渋谷周平^{*1}, ハツ代論^{*2}, 俵和也^{*2}, 中井俊子^{*3}, 安部治彦^{*4}, 川崎英生^{*1}, 佐藤秀二^{*1}, 木暮陽介^{*1}, 青木茂樹^{*1}, 宮島敦子, 黒田輝^{*5}: 1.5と3Tにおける他社の本体・リード組み合わせからなる植込み型心臓ペースメーカーの発熱に関するMR安全性.

第51回日本磁気共鳴医学会 (2023.9.24)

*¹ 順天堂大学

*² BioView株式会社

*³ 日本大学

*⁴ 産業医科大学

*⁵ 東海大学

今田奈津夫^{*1}, 堀江朋彦^{*1}, ハツ代論^{*2}, 俵和也^{*2}, 中井俊子^{*3}, 丹羽轡^{*1}, 安部治彦^{*4}, 宮島敦子, 黒田輝^{*1}: 遺残リードのRF誘発加熱におけるMRI安全性.

第51回日本磁気共鳴医学会 (2023.9.24)

*¹ 東海大学

*² BioView株式会社

*³ 日本大学

*⁴ 産業医科大学

Nakaoka R, Yokoyama Y, Iwashita H^{*1}, Hori Y^{*1}, Mabuchi K^{*2}, Haishima Y, Yamamoto E: Friction coefficient of decorative contact lenses measured by a novel pendulum apparatus.

Biotribology Fukuoka 2023 (2023.9.24)

*¹ Department of Ophthalmology, School of Medicine, Toho University

*² Kitasato University

Sakoda H, Tsuboko Y, Okamoto Y, Nakaoka R and Yamamoto E: Standardization of novel *in vitro* delamination test of materials for artificial joints to protect future patients.

Biotribology Fukuoka (2023.9.24)

植松美幸, 中岡竜介, 山本栄一: 医療機器の清浄性評価法開発及び標準化に向けた検討.

第45回日本バイオマテリアル学会大会 (2023.11.7)

中岡竜介, 横山結実, 迫田秀行, 植松美幸, 岩下紘子^{*1}, 堀裕一^{*1}, 馬淵清資^{*2}, 松永透^{*3}, 靱島由二, 山本栄一: コンタクトレンズの潤滑性能に及ぼす表面品位の影響.

第45回日本バイオマテリアル学会大会 (2023.11.7)

*¹ 東邦大学大学院医学系研究科 眼科学講座

*² 北里大学

*³ 株式会社シート

岡本吉弘, 森脇健司*, 坪子侑佑, 迫田秀行, 山本栄一: 狭窄部血管におけるバルーンから血管へかかる圧力に関する検討

第62回日本人工臓器学会大会 (2023.11.9)

* 弘前大学

坪子侑佑, 植松美幸, 迫田秀行, 岡本吉弘, 山本栄一: 医療用マイクロニードルアレイの穿刺性評価に関する研究.

第61回日本人工臓器学会大会 (2023.11.10)

石川翔梧*, 坪子侑佑, 岡本吉弘, 藤崎和弘*, 森脇健司*: フィルム型センサによる狭窄血管モデルとバルーンカテーテル間に作用する接触圧力の計測.

第61回日本人工臓器学会大会 (2023.11.10)

* 弘前大学

岡本吉弘, 森脇健司^{*1}, 山家弘雄^{*2}, 坪子侑佑, 迫田秀行, 山本栄一: コンプライアントバルーンから血管が受ける圧力の検討

第39回日本脳神経血管内治療学会学術総会 (2023.11.24)

*¹ 弘前大学

*² 昭和大学

石川翔梧*, 坪子侑佑, 岡本吉弘, 藤崎和弘*, 森脇健司*: バルーンカテーテル拡張時に血管モデル狭窄部へ作用する接触圧力の計測.

日本機械学会 第34回バイオフロンティア講演会 (2023.12.16)

* 弘前大学

迫田秀行, 坪子侑佑, 岡本吉弘, 山本栄一, 今釜崇^{*1}, 坂井孝司^{*1}, 濱田英敏^{*2}, 菅野伸彦^{*2}: 抜去人工関節のUHMWPEコンポーネントに収着した脂質を定量する脂質指数の開発.

第54回 日本人工関節学会 (2024.2.24)

*¹ 山口大学

*² 大阪大学

藤本啓輔^{*1}, 東山滋明^{*2}, 河邊譲治^{*2}, 中岡竜介, 清水昭伸^{*1}: 骨シンチグラムの陽性高集積検出支援システムにおけるunderspecificationの評価 - 市販前学習と市販後再学習の比較 -.

メディカルイメージング連合フォーラム医用画像研究会 (2024.3.3)

*¹ 東京農工大学大学院 工学研究院

*² 大阪市立大学医学部附属病院 核医学科

Miyajima A: Research on magnetic resonance safety of mixed-brand cardiac implantable electrical medical devices/leads.

第88回日本循環器学会学術集会 (2024.3.8)

迫田秀行, 坪子侑佑, 岡本吉弘, 山本栄一, 河上強志, 今釜崇^{*1}, 坂井孝司^{*1}, 濱田英敏^{*2}, 菅野伸彦^{*2}: 生体内でUHMWPEに浸入した脂質はUHMWPEの劣化を引き起こすのか?

第44回バイオトライボロジシンポジウム (2024.3.9)

^{*1} 山口大学

^{*2} 大阪大学

岡本悠佑, 長谷川千恵, 赤根弘敏, 豊田武士, 権英淑^{*}, 神山文男^{*}, 山下裕史^{*}, 小川久美子, 伊豆津健一, 山本栄一, 野村祐介: 医療用マイクロニードルアレイにおける皮膚透過性評価及び滅菌要否検証.

日本薬学会第144年会 (2024.3.31)

^{*} コスメディ製薬株式会社

迫田秀行, 坪子侑佑, 岡本吉弘, 野村祐介, 山本栄一: マイクロニードルアレイの力学特性評価に影響する因子.

日本薬学会第144年会 (2024.3.31)

内山奈穂子, 細江潤子, 小松功典^{*1}, 杉本直樹, 石附京子, 小出達夫, 村林美香^{*2}, 小林謙吾^{*3}, 藤峰慶徳^{*4}, 大藤克也^{*5}, 清水仁^{*5}, 長谷部隆^{*6}, 浅井由美^{*6}, 江奈英里^{*6}, 清田浩平^{*7}, 藤田和弘^{*7}, 牧野吉伸^{*8}, 三浦亨^{*9}, 武藤康弘^{*9}, 朝倉克夫^{*1}, 末松孝子^{*1}, 武藤仁美^{*1}, 小浜亜以^{*10}, 五島隆志^{*11}, 安田万寿^{*11}, 植田知彦^{*12}, 合田幸広: 31P-qNMRを利用した有機リン化合物ブリガチニブの絶対純度の検討.

日本薬剤学会第38年会 (2023.5.18)

^{*1} 日本電子 (株)

^{*2} 武田薬品工業 (株)

^{*3} 第一三共 (株)

^{*4} 大塚製薬 (株)

^{*5} 中外製薬 (株)

^{*6} エーザイ (株)

^{*7} 塩野義製薬 (株)

^{*8} 十全化学 (株)

^{*9} 富士フイルム和光純薬 (株)

^{*10} (一財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

^{*11} 日本新薬 (株)

^{*12} 住友ファーマ (株)

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: 市販化粧品中の元素不純物の起源に関する研究.

第31回環境化学討論会 (第2回環境化学物質3学会合同大会) (2023.5.30)

田原麻衣子, 河上強志, 石原三枝, 五十嵐良明: LC-MS/MSによる家庭用品中ビスフェノール類21種の一斉分析法の構築.

第31回環境化学討論会 (第2回環境化学物質3学会合同大会) (2023.5.30)

河上強志, 田原麻衣子, 五十嵐良明: 家庭用品中の感作性物質に関する調査 -イソチアゾリノン系防腐剤の事例-.

第31回環境化学討論会 (第2回環境化学物質3学会合同大会) (2023.5.30)

吉富太一^{*}, 西以和貴^{*}, 田原麻衣子, 大嶋直浩, 仲野富美^{*}, 上村仁^{*}, 酒井信夫: GC-MS/MSを利用した室内空気におけるフェノール系内分泌かく乱物質の一斉分析法について.

第31回環境化学討論会 (第2回環境化学物質3学会合同大会) (2023.5.30)

^{*} 神奈川県衛生研究所

大嶋直浩, 高木規峰野, 酒井信夫, 五十嵐良明: シリコーン含有製品から放散するシロキサン類のGC-MS/MS分析.

第31回環境化学討論会 (第2回環境化学物質3学会合同大会) (2023.5.30)

小林憲弘, 土屋裕子, 五十嵐良明: 水環境におけるヒト用医薬品111種の存在実態の調査.

第31回環境化学討論会 (第2回環境化学物質3学会合同大会) (2023.5.31)

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: まつ毛美容液におけるプロスタグランジン及びその類縁体の実態調査.

第48回日本香粧品学会 (2023.6.4)

Kobayashi N, Tsuchiya Y, Ikarashi Y: Occurrence of 111 human pharmaceuticals in Japanese water environment.

Water and Environment Technology Conference 2023 (WET2023-online) (2023.7.8)

内山奈穂子, 細江潤子, 小松功典^{*1}, 杉本直樹, 石附京子, 小出達夫, 村林美香^{*2}, 小林謙吾^{*3}, 藤峰慶徳^{*4},

大藤克也^{*5}, 清水仁^{*5}, 長谷部隆^{*6}, 浅井由美^{*6}, 江奈英里^{*6}, 清田浩平^{*7}, 藤田和弘^{*7}, 牧野吉伸^{*8}, 三浦亨^{*9}, 武藤康弘^{*9}, 朝倉克夫^{*1}, 末松孝子^{*1}, 武藤仁美^{*1}, 小浜亜以^{*10}, 五島隆志^{*11}, 安田万寿^{*11}, 植田知彦^{*12}, 合田幸広: ¹⁹F-qNMRを利用した有機フッ素化合物ポリコナゾールの絶対純度の検討.

日本プロセス化学会2023サマーシンポジウム (2023.8.4)

^{*1} 日本電子 (株)

^{*2} 武田薬品工業 (株)

^{*3} 第一三共 (株)

^{*4} 大塚製薬 (株)

^{*5} 中外製薬 (株)

^{*6} エーザイ (株)

^{*7} 塩野義製薬 (株)

^{*8} 十全化学 (株)

^{*9} 富士フイルム和光純薬 (株)

^{*10} (一財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

^{*11} 日本新薬 (株)

^{*12} 住友ファーマ (株)

小林憲弘, 土屋裕子, 五十嵐良明: 水道水中農薬のGC/MSスクリーニング分析のバリデーション試験.

環境科学会2023年会 (2023.9.7)

平澤祐介^{*}, 加瀬彩香^{*}, 岡本暁絵^{*}, 鈴木慶吾^{*}, 内山奈穂子, 森田博史: ニチニチソウより単離した新規二量体アルカロイドvincalazine Aの構造研究.

日本生薬学会第69回年会 (2023.9.10)

^{*} 星薬科大学

河上強志, 田原麻衣子, 矢上晶子^{*}, 五十嵐良明: 医薬品類の添加剤等によるアレルギー性接触皮膚炎の低減化に向けた貼付剤に含まれるロジン関連物質に関する調査.

フォーラム2023 衛生薬学・環境トキシコロジー (2023.9.12)

^{*} 藤田医科大学医学部

Azuma K^{*1}, Jinno H^{*2}, Tanaka-Kagawa T^{*3}, Sakai S: Hazard and risk assessment for indoor air pollutants: alicyclic compound, 1-butanol, long-chain aldehydes, chlorinated organic compounds, and acrolein.

35th Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (2023.9.18)

^{*1} Kansai University of Welfare Sciences

^{*2} Meijo University

^{*3} Yokohama University of Pharmacy

小林憲弘, 土屋裕子, 内山奈穂子: PFOS・PFOA分岐異性体の定量方法に関する検討.

第26回日本水環境学会シンポジウム (2023.9.21)

小林憲弘, 土屋裕子, 高木総吉^{*}, 五十嵐良明: 水道水中の有機フッ素化合物 (PFAS) 80種のLC/MS/MS-一斉分析法の検討と検出実態調査.

令和5年度日本水道協会全国会議 (水道研究発表会) (2023.10.18)

^{*} 大阪健康安全基盤研究所

飯島茂子^{*1,2}, 村山佳代^{*1}, 高山典子^{*1}, 河上強志, 杉山真理子^{*3,4}, 松永佳世子^{*3,4}: 湿布薬に含有される水添ロジン酸グリセリンエステルによるアレルギー性接触皮膚炎の3例.

第72回日本アレルギー学会学術大会 (2023.10.22)

^{*1} はなみずきクリニック

^{*2} 龍ヶ崎済生会病院

^{*3} 藤田医科大学医学部

^{*4} 一般社団法人SSCI-Net

内野正, 小林憲弘, 内山奈穂子, 五十嵐良明: 水系暴露濃度予測モデルによるヒト用医薬品の2019年の河川水中濃度の推計.

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9)

河上強志, 大嶋智子^{*1}, 大山正幸^{*1}, 菅谷なえ子^{*2}, 西以和貴^{*3}, 吉富太一^{*3}, 高居久義^{*4}, 若山貴成^{*5}, 大野浩之^{*5}, 田原麻衣子, 五十嵐良明: TDBPP及びBDBPP化合物の試験法改定に係る検討.

第60回全国衛生化学協議会年会 (2023.11.9)

^{*1} 大阪健康安全基盤研究所

^{*2} 横浜市衛生研究所

^{*3} 神奈川県衛生研究所

^{*4} 川崎市健康安全研究所

^{*5} 名古屋市衛生研究所

大嶋直浩, 高木規峰野, 酒井信夫, 五十嵐良明, 大泉詩織^{*1}, 岩館樹里^{*2}, 今野鈴子^{*3}, 大槻良子^{*4}, 草原紀子^{*5},

大竹正芳^{*6}, 角田徳子^{*7}, 上村仁^{*8}, 田中礼子^{*9}, 高居久義^{*10}, 渡邊好介^{*11}, 堀井裕子^{*12}, 望月映希^{*13}, 羽田好孝^{*14}, 山本優子^{*15}, 若山貴成^{*16}, 小寺明^{*17}, 吉田俊明^{*18}, 古市裕子^{*19}, 八木正博^{*20}, 伊達英代^{*21}, 高木春佳^{*22}, 島田友梨^{*23}, 松永尚子^{*24}, 田崎盛也^{*25}: 令和4年度 室内空気環境汚染に関する全国実態調査.

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9)

^{*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} 千葉県衛生研究所

^{*6} 千葉市環境保健研究所

^{*7} 東京都健康安全研究センター

^{*8} 神奈川県衛生研究所

^{*9} 横浜市衛生研究所

^{*10} 川崎市健康安全研究所

^{*11} 新潟県保健環境科学研究所

^{*12} 富山県衛生研究所

^{*13} 山梨県衛生環境研究所

^{*14} 静岡県環境衛生科学研究所

^{*15} 愛知県衛生研究所

^{*16} 名古屋市衛生研究所

^{*17} 京都府保健環境研究所

^{*18} 大阪健康安全基盤研究所

^{*19} 大阪市立環境科学研究センター

^{*20} 神戸市健康科学研究所

^{*21} 広島県立総合技術研究所保健環境センター

^{*22} 高知県衛生環境研究所

^{*23} 福岡市保健環境研究所

^{*24} 長崎県環境保健研究センター

^{*25} 沖縄県衛生環境研究所

吉富太一^{*}, 西以和貴^{*}, 田原麻衣子, 仲野富美^{*}, 上村仁^{*}, 酒井信夫: 室内空気におけるアルキルフェノール類, ビスフェノール類の実態調査.

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9)

^{*} 神奈川県衛生研究所

久保田領志, 河上強志, 五十嵐良明: マイクロ波分解-ICP-MSを用いた市販家庭用品中金属類の含有実態調査.

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9)

小峯宏之^{*}, 塩田寛子^{*}, 吉田正雄^{*}, 林剛^{*}, 鈴木俊也^{*},

猪又明子^{*}, 久保田領志, 河上強志, 五十嵐良明: 家庭用品における有機水銀化合物の試験方法の検討.

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9)

^{*} 東京都健康安全研究センター

大嶋智子^{*}, 河上強志: 家庭用品規制法における防炎加工剤APO試験法に関する検討.

第60回全国衛生化学協議会年会 (2023.11.9)

^{*} 大阪健康安全基盤研究所

西以和貴^{*}, 吉富太一^{*}, 河上強志: Effect-directed analysisによる繊維製品中有害物質の探索.

第60回全国衛生化学協議会年会 (2023.11.9)

^{*} 神奈川県衛生研究所

西以和貴^{*}, 吉富太一^{*}, 田原麻衣子, 河上強志: クレオソート油製品中未規制多環芳香族炭化水素類の実態調査.

第60回全国衛生化学協議会年会 (2023.11.9)

^{*} 神奈川県衛生研究所

田原麻衣子, 河上強志, 五十嵐良明: 一般用マスクに含まれる芳香族アミン類の実態調査.

第60回全国衛生化学協議会年会 (2023.11.9)

田原麻衣子, 河上強志, 五十嵐良明: 家庭用品規制法におけるヘリウム不足に対応した繊維製品中のディルドリンおよびDTTBの試験法に関する検討.

第60回全国衛生化学協議会年会 (2023.11.9)

菅谷なえ子^{*}, 田原麻衣子, 河上強志: 家庭用エアゾール製品中の未規制揮発性有機化合物の実態調査.

第60回全国衛生化学協議会年会 (2023.11.9)

^{*} 横浜市衛生研究所

吉富太一^{*}, 西以和貴^{*}, 田原麻衣子, 仲野富美^{*}, 上村仁^{*}, 酒井信夫: 室内空気におけるアルキルフェノール類, ビスフェノール類の実態調査.

第60回全国衛生化学協議会年会 (2023.11.9)

^{*} 神奈川県衛生研究所

Kobayashi N, Tsuchiya Y, Takagi S*, Ikarashi Y: Development of an analytical method for simultaneous determination of PFAS in Japanese drinking water by liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS).

SETAC North America 44th Annual Meeting (2023.11.14)

* Osaka Institute of Public Health

Takagi S*, Yoshida J*, Kobayashi N: Detection of PFAS in water repellents in the Japanese market and estimation of their environmental impact.

SETAC North America 44th Annual Meeting (2023.11.15)

* Osaka Institute of Public Health

大嶋直浩, 高木規峰野, 酒井信夫, 五十嵐良明: 一般居住住宅における室内空气中ホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドの全国実態調査.

2023年室内環境学会学術大会 (2023.11.30)

田原麻衣子, 大貫文^{*1}, 角田徳子^{*1}, 大泉詩織^{*2}, 千葉真弘^{*2}, 酒井信夫, 五十嵐良明: VOCおよびフタル酸エステル類の分析におけるカーボン系捕集管の適用の検討.

2023年室内環境学会学術大会 (2023.11.30)

^{*1} 東京都健康安全研究センター

^{*2} 北海道立衛生研究所

河上強志, 田原麻衣子, 石原三枝, 久保田領志, 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－金属の溶出性－.

第53回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 (2023.12.9)

飯島茂子^{*1,2}, 生野麻美子^{*3}, 村山佳代^{*1}, 高山典子^{*1}, 田原麻衣子, 河上強志, 杉山真理子^{*4,5}, 松永佳世子^{*4,5}: 湿布薬・絆創膏に含有されるロジン関連化合物によるアレルギー性接触皮膚炎の5例.

第53回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 (2023.12.10)

^{*1} はなみずきクリニック

^{*2} 龍ヶ崎済生会病院

^{*3} しょうの皮膚科

^{*4} 藤田医科大学医学部

^{*5} 一般社団法人SSCI-Net

吉富太一^{*}, 西以和貴^{*}, 田原麻衣子, 上村仁^{*}, 酒井信夫: 室内濃度指針値が設定された準揮発性有機化合物の一斉分析法について.

令和5年度地方衛生研究所全国協議会関東甲信静支部第36回理化学研究部会 (2024.2.9)

* 神奈川県衛生研究所

山崎貴子^{*1}, 栗田翔^{*1}, 木下輝昭^{*1}, 猪又明子^{*1}, 野原健太^{*2}, 中村李^{*2}, 小林憲弘: GC/MSスクリーニング分析による河川水中農薬類の実態調査.

第58回日本水環境学会年会 (2024.3.7)

^{*1} 東京都健康安全研究センター

^{*2} アジレントテクノロジー

小林憲弘, 土屋裕子, 高木総吉^{*}, 五十嵐良明: GC/MSスクリーニング分析法を用いた全国の河川・水道水中農薬の実態調査.

第58回日本水環境学会年会 (2024.3.8)

* 大阪健康安全基盤研究所

高木総吉^{*}, 吉田仁^{*}, 安達史恵^{*}, 小林憲弘: LC-QTOFMSスクリーニング分析法を用いた水道原水および水道水中農薬の実態調査.

第58回日本水環境学会年会 (2024.3.8)

* 大阪健康安全基盤研究所

吉田仁^{*}, 高木総吉^{*}, 安達史恵^{*}, 小林憲弘: LC-QTOFMSを用いたスクリーニング分析におけるネガティブモードデータベースの構築.

第58回日本水環境学会年会 (2024.3.8)

* 大阪健康安全基盤研究所

久保田領志, 秋山卓美, 五十嵐良明: 市販まつ毛美容液を対象としたprostaglandin F2- α 誘導体及びその類似物質の含有実態調査.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

田原麻衣子, 河上強志, 五十嵐良明: 繊維製品中のディ

ルドリオンおよびDTTBのGC-MS分析におけるヘリウム代替キャリアーガスの利用.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

高木総吉*, 吉田仁*, 安達史恵*, 小池真生子*, 赤木航*, 小林憲弘: 液体クロマトグラフ-トリプル四重極質量分析計を用いたターゲットスクリーニング分析法検討.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

* 大阪健康安全基盤研究所

河上強志, 田原麻衣子, 河野幸江, 秋山卓美, 久保田領志, 内山奈穂子, 五十嵐良明: 探針エレクトロスプレーイオン化質量分析法 (PESI-MS) による化粧品中配合禁止物質及び配合制限物質のスクリーニング法の検討.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

吉富太一*, 西以和貴*, 田原麻衣子, 仲野富美*, 上村仁*, 酒井信夫: 室内環境中のハウスダストにおけるアルキルフェノール類とビスフェノール類の抽出及び精製法の検討と住宅における実態調査

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

* 神奈川県衛生研究所

大貫文^{*1}, 田原麻衣子, 酒井信夫, 高木規峰野, 田中礼子^{*2}, 村木沙織^{*2}, 斎藤育江^{*1}, 千葉真弘^{*3}, 大泉詩織^{*3}, 大野浩之^{*4}, 若山貴成^{*4}, 鈴木浩^{*5}, 鳥羽陽^{*6}, 中島大介^{*7}, 藤森英治^{*8}, 香川 (田中) 聡子^{*9}, 神野透人^{*10}: 空気試験法: フタル酸ジ-n-ブチルおよびフタル酸ジ-2-エチルヘキシル 固相吸着-加熱脱離-ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量 (新規).

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*1} 東京都健康安全研究センター

^{*2} 横浜市衛生研究所

^{*3} 北海道立衛生研究所

^{*4} 名古屋市衛生研究所

^{*5} 柴田科学株式会社

^{*6} 長崎大学薬学部

^{*7} 国立環境研究所

^{*8} 環境調査研修所

^{*9} 横浜薬科大学

^{*10} 名城大学薬学部

香川 (田中) 聡子^{*1}, 森葉子^{*2,3}, 田原麻衣子, 大河原

晋^{*1}, 磯部隆史^{*1}, 大貫文^{*4}, 鈴木浩^{*5}, 鳥羽陽^{*6}, 中島大介^{*3}, 藤森英治^{*7}, 埴岡伸光^{*1}, 酒井信夫, 神野透人^{*2}: 空気試験法: 総揮発性有機化合物 (新規)

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*1} 横浜薬科大学

^{*2} 名城大学薬学部

^{*3} 国立環境研究所

^{*4} 東京都健康安全研究センター

^{*5} 柴田科学株式会社

^{*6} 長崎大学薬学部

^{*7} 環境調査研修所

西以和貴*, 吉富太一*, 河上強志: 繊維製品に用いられる分散染料によるAhR活性.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

* 神奈川県衛生研究所

鈴木美成, 近藤翠, 穂山浩^{*1}, 小椋康光^{*2}: 海産食品に含まれるナノサイズの水銀含有粒子の存在およびその食事性曝露量の推定.

第2回環境化学物質3学会合同大会 (2023.5.30)

^{*1} 星薬科大学

^{*2} 千葉大学薬学部

飛石和大*, 佐藤環*, 堀就英*, 堤智昭: 魚介類を主菜とする市販の調理済み食品 (弁当類) 中のポリ臭素化ジフェニルエーテル (PBDEs).

第31回環境化学討論会 (2023.5.31)

* 福岡県保健環境研究所

古澤魁世*, 菊島優奈*, 甲斐剛志*, 伊藤里恵*, 田口貴章, 堤智昭, 穂山浩*: 食品テロ対策のためのヒト血液中のシアン化物イオン及びチオシアン酸イオンの同時分析法の確立.

日本食品化学学会 第29回総会・学術大会 (2023.6.8)

* 星薬科大学

Nabeshi H, Hachisuka A, Matsuda R, Teshima R^{*1}, Akiyama H^{*2}, Tsutsumi T: Estimation of Dietary Intake of Strontium-90 in Japan after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident.

Health Physics Society 68th Annual meeting

(2023.7.24)

^{*1} Faculty of Veterinary Medicine, Okayama University of Science

^{*2} Hoshi University

Takahashi M, Suzuki Y, Kitayama I, Tsutsumi T: Development of Analytical Method for Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Bottled Water in Japan by LC-MS/MS.

43rd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (POPs) (2023.9.11)

菊地博之, 坂井隆敏, 大倉知子, 根本了, 穂山浩*, 田口貴章, 堤智昭: LC-MS/MSによる農産物中のイソキサフルトール分析法の開発.

日本分析化学会第72年会 (2023.9.14)

* 星薬科大学

下村亘^{*1}, 三木奈津子^{*1}, 伊藤里恵^{*1}, 岩崎雄介^{*1}, 鈴木美成, 広瀬明彦^{*2}, 穂山浩^{*1}: 人工消化液中の食品添加物二酸化チタンの粒度分布について.

第9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 (2023.9.16)

^{*1} 星薬科大学

^{*2} 化学物質評価機構

加藤紫花*, 真宮彩乃*, 長友涼介*, 高山卓大*, 堤智昭, 井之上浩一*: 有機フッ素化合物の摂取量推定のためのLC-MS/MS分析法の検討.

第73回日本薬学会関西支部総会・大会 (2023.10.5)

* 立命館大学

鈴木美成, 高橋未来, 張本雅恵, 穂山浩*, 堤智昭: 食品に含まれる銀ナノ粒子の実態と曝露量推定.

メタルバイオサイエンス研究会2023 (2023.10.5)

* 星薬科大学

田口貴章, 難波樹音, 穂山浩*, 堤智昭: 食品テロ対策のための血液・尿等人体試料中のヒ素等重金属の分析法検討 (第2報).

第119回日本食品衛生学会学術講演会 (2023.10.12)

* 星薬科大学

坂井隆敏, 菊地博之, 田口貴章, 堤智昭: LC-MS/MSを用いた畜産物中ジブチルサクシネートの分析法.

第119回日本食品衛生学会学術講演会 (2023.10.12)

北村真理子*, 朝倉敬行*, 村上麻里子*, 宮田昌弘*, 中里光男*, 安田和男*, 田口貴章, 根本了: 畜産物中のフェンピロキシメート分析法.

第119回日本食品衛生学会学術講演会 (2023.10.12)

* (一財) 東京顕微鏡院

高橋良平^{*1}, 坂井隆敏, 今井浩一^{*1}, 石井里枝^{*2}, 田口貴章, 堤智昭: LC-MS/MSによる畜産物中のスピロジクロフェンおよび代謝物M1分析法の検討 (第2報).

第119回日本食品衛生学会学術講演会 (2023.10.12)

^{*1} 埼玉県衛生研究所

^{*2} 明治薬科大学

堤智昭, 足立利華, 張天齐, 高附巧, 鍋師裕美: GC-MS/MSを用いた魚中のダイオキシン類分析の検討.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

鍋師裕美, 張天齐, 片岡洋平, 蜂須賀暁子, 堤智昭: マーケットバスケット方式による放射性セシウム及びストロンチウム90の預託実効線量の推定 (2021年調査).

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

張天齐, 高附巧, 武村奈穂, 鍋師裕美, 堤智昭: 魚介類を対象とした指標異性体を用いた総PCBsスクリーニング法の基礎検討.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

志田 (齊藤) 静夏, 齋藤真希, 堤智昭: クロレラ加工品中のフェオホルバイト等クロロフィル分解物試験法の改良.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

志田 (齊藤) 静夏, 齋藤真希, 古宮友恵, 田口貴章, 堤智昭: GC-MS/MSを用いた残留農薬一斉試験法の簡便化の検討～通知一斉試験法の精製方法の改良～.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

曳埜忍*, 島田京佳*, 矢島智成*, 飯島和昭*, 志田 (齊藤) 静夏: 残留農薬分析における試料均質性の指標の検

討～圃場で農薬散布して栽培したトマトを用いた調査。
日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

* (一財) 残留農薬研究所

鳥井昭良^{*1}, 関友輔^{*1}, 三浦雄也^{*1}, 有本千里^{*1}, 石田悦基^{*1}, 伊藤里恵^{*2}, 飯島賢^{*1}, 穂山浩^{*2}, 菅野洋平^{*3}, 中村公亮: LC-MS/MSを用いた特定原材料8品目および亜硫酸塩類同時分析法の開発。

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

^{*1} 青森県立保健大学

^{*2} 星薬科大学

^{*3} 北海道立衛生研究所

佐藤環*, 飛石和大*, 堀就英*, 堤智昭: 食品中のリン酸エステル系難燃剤の一斉分析法の検討。

第119回日本食品衛生学会学術講演会 (2023.10.12)

* 福岡県保健環境研究所

高橋未来, 鈴木美成, 北山育子, 堤智昭: パー及びポリフルオロアルキル化合物 (PFAS) の分析法の開発: ミネラルウォーター類への応用。

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.13)

飛石和大*, 佐藤環*, 堀就英*, 堤智昭: 魚介類を主菜とする市販の調理済み食品 (弁当類) 中のハロゲン系難燃剤。

第49回九州衛生環境技術協議会 (2023.10.13)

* 福岡県保健環境研究所

Suzuki Y, Kondo M, Akiyama H^{*1}, Ogra Y^{*2}: Presence of nano-sized mercury-containing particles in seafoods, and an estimate of dietary exposure.

5th International Caparica Conference on Pollutant Toxic Ions and Molecules 2023 (2023.11.6)

^{*1} Hoshi University

^{*2} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba university

田口貴章, 山下涼香, 坂井隆敏, 穂山浩*, 堤智昭: 農産食品中のグリホサート分析法の開発。

第60回 全国衛生化学技術協議会 (2023.11.9)

* 星薬科大学

坂井隆敏, 菊地博之, 田口貴章, 堤智昭: 畜産食品中の酢酸クロルマジノン分析法の開発。

第60回 全国衛生化学技術協議会 (2023.11.9)

鍋師裕美, 五十嵐敦子, 川又香予, 張天齊, 堤智昭: 流通食品中の放射性セシウム濃度調査 (2022年度)。

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9)

張天齊, 川又香予, 鍋師裕美, 堤智昭: 乳児用食品の放射性セシウム濃度調査 (2012年度～2023年度)。

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9)

高橋未来, 鈴木美成, 北山育子, 堤智昭: LC-MS/MSを用いた牛肉試料におけるプロゲステロンの最大残留量の推定。

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9)

田口貴章: 残留農薬等試験法の概要。

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

中村公亮, 千葉慎司, 木内隆, 吉池信男^{*1}, 小川久美子, 堤智昭, 穂山浩^{*2}: 我が国における養殖の太平洋サケを対象とした, JECFAのGEADEモデルの考え方に基づく動物用医薬品の短期暴露評価の検討。

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

^{*1} 青森県立保健大学

^{*2} 星薬科大学

葛西伶乃凜^{*1}, 古澤魁世^{*1}, 菊島優奈^{*1}, 甲斐剛志^{*1}, 伊藤理恵^{*1}, 岩崎雄介^{*1}, 田口貴章, 堤智昭, 今村知明^{*2}, 穂山浩: 蛍光検出ポストカラムHPLC法を用いたヒト血液及び尿試料におけるシアン化物イオン及びチオシアン酸イオンの分析法の確立。

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*1} 星薬科大学

^{*2} 奈良県立医科大学

小島尚^{*1}, 吉岡直樹^{*2}, 坂井隆敏, 高取聡^{*3}, 高野伊知郎^{*4}, 高橋正幸^{*5}, 平原嘉親^{*6}, 藤本啓^{*5}, 三宅司郎^{*7}, 宮下隆^{*8}, 水越一史^{*9}: ウリ科植物の毒性成分クルビタシン類の新規測定法。

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

*¹ 医療品適正使用・乱用防止推進会議

*² 兵庫県立健康科学研究所

*³ 大阪健康安全基盤研究所

*⁴ 明治薬科大学

*⁵ 北海道立衛生研究所

*⁶ 摂南大学農学部

*⁷ 麻布大学

*⁸ 食品安全コンサルタント

*⁹ (一財) 日本食品分析センター

多田敦子, 日置冬子, 太田亜紀子, 柳本登紀子, 建部千絵, 久保田浩樹, 窪崎敦隆, 杉本直樹: 食品添加物L-酒石酸カルシウムの規格試験法の検討.

日本食品化学学会第29回総会・学術大会 (2023.6.9)

多田敦子, 堀江正一^{*1}, 内山陽介^{*2}, 栗田史子^{*3}, 安井明子^{*4}, 杉浦潤^{*5}, 大槻崇^{*6}, 渡部緑^{*7}, 團野武亘^{*8}, 久保田浩樹, 建部千絵, 寺見祥子, 日置冬子, 佐藤恭子, 杉本直樹: 食品中の食品添加物分析法改正に向けた検討(令和4年度).

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9-11.10)

*¹ 大妻女子大学

*² 神奈川県衛生研究所

*³ 川崎市健康安全研究所

*⁴ 東京都健康安全研究センター

*⁵ 名古屋市衛生研究所

*⁶ 日本大学

*⁷ 広島県立総合技術研究所保健環境センター

*⁸ 横浜市衛生研究所

久保田浩樹, 寺見祥子, 建部千絵, 多田敦子, 佐藤恭子, 杉本直樹: マーケットバスケット方式による加工食品中のマルトール及びエチルマルトールの一日摂取量調査.

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9-11.10)

建部千絵, 藤原由美子, 久保田浩樹, 多田敦子, 杉本直樹: アルギン酸の硫酸塩試験法に関する検討.

日本食品化学学会第29回総会・学術大会 (2023.6.9)

建部千絵, 藤原由美子, 久保田浩樹, 多田敦子, 杉本直樹: qNMRを用いた食用タール色素成分規格で使用される不純物定量用試薬の純度測定.

第5回日本定量NMR研究会年会 (2023.12.1)

寺見祥子, 滝川香織^{*1}, 首藤広樹^{*1}, 佐藤睦実^{*2}, 関根百合子^{*2}, 草薙俊和^{*3}, 大野藍莉^{*3}, 杉本幹雄^{*4}, 鈴木

公美^{*4}, 藤田直希^{*5}, 安永恵^{*5}, 渡部緑^{*6}, 井原紗弥香^{*6}, 馬場勇志^{*7}, 小川尚孝^{*7}, 大城聡子^{*8}, 仲眞弘樹^{*8}, 古謝あゆ子^{*8}, 久保田浩樹, 建部千絵, 長尾なぎさ, 多田敦子, 杉本直樹: 令和4年度マーケットバスケット方式による食品添加物の一日摂取量調査.

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9-11.10)

*¹ 札幌市衛生研究所

*² 仙台市衛生研究所

*³ 千葉県衛生研究所

*⁴ 東京都健康安全研究センター

*⁵ 香川県環境保健研究センター

*⁶ 広島県立総合技術研究所保健環境センター

*⁷ 長崎市保健環境試験所

*⁸ 沖縄県衛生環境研究所

阿部裕, 会田祐司^{*1}, 市川千種^{*2}, 糸川尚子^{*3}, 尾崎麻子^{*4}, 片岡洋平, 近藤友明^{*2}, 佐藤貴弥^{*5}, 野上知花^{*6}, 服部直美^{*6}, 濱坂友子^{*7}, 森彬^{*8}, 山口未来, 山本五秋^{*7}, 四柳道代, 六鹿元雄, 佐藤恭子: 食品用器具・容器包装のポジティブリスト収載物質の分析情報データベースの作成に向けた検討.

日本食品化学学会第28回総会・学術大会 (2022.6.9)

*¹ 株式会社エービー・サイエックス

*² 株式会社島津製作所

*³ (一財) 日本食品分析センター

*⁴ (地独) 大阪健康安全基盤研究所

*⁵ 日本電子株式会社

*⁶ アジレント・テクノロジー株式会社

*⁷ サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

*⁸ 日本ウォーターズ株式会社

阿部裕, 増本直子, 西崎雄三, 窪崎敦隆, 杉本直樹: 既存添加物に関する国立衛研の最近の取り組み.

日本食品衛生学会第119回学術講演 (2023.10.12)

増本直子, 中島馨, 石附京子, 西崎雄三, 阿部裕, 杉本直樹: GC-FIDによる相対モル感度を用いた定量法におけるガス種の変更による定量値への影響.

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9-11.10)

石附京子, 西崎雄三, 増本直子, 嶋田典基^{*1}, 吉田久美^{*2}, 阿部裕, 杉本直樹: 定量NMRによるアントシアニンの純度測定～測定溶媒の最適化～.

日本食品化学学会第29回総会・学術大会 (2023.6.9)

*¹ 常磐植物科学研究所

*² 名古屋大学

石附京子, 西崎雄三, 杉本直樹, 山崎太一^{*1}, 三浦亨^{*2}, 武藤康弘^{*2}, 岩本芳明^{*2}, 吉田浩祐^{*3}, 澤竜一^{*4}, 久保田由美子^{*4}, 加藤毅^{*5}, 笛木周平^{*5}, 山本佳奈^{*5}, 小松功典^{*6}, 朝倉克夫^{*6}, 松熊伸也^{*6}, 吉村弘伸^{*6}, 末松孝子^{*6}: 外部標準法定量NMR (EC-qNMR) 共同試験の結果報告.

第5回日本定量NMR研究会年会 (2023.12.1)

*¹ (国研) 産業技術総合研究所

*² 富士フイルム和光純薬株式会社

*³ 杏林製薬株式会社

*⁴ (公財) 微生物化学研究所

*⁵ (一財) 日本食品分析センター

*⁶ 日本電子株式会社

中島馨, 西崎雄三, 草刈美玖^{*1}, 鈴木俊宏^{*1}, 兎川忠靖^{*1}, 谷岡隆^{*2}, 中室克彦^{*3}, 石附京子, 増本直子, 阿部裕, 杉本直樹: 吸光光度法によるオゾン水中のオゾン定量法確立に向けた検討.

日本食品化学学会第29回総会・学術大会 (2023.6.9)

*¹ 明治薬科大学

*² 水星工業 (株)

*³ 日本医療・環境オゾン学会

草刈美玖^{*1}, 西崎雄三, 鈴木俊宏^{*1}, 兎川忠靖^{*1}, 谷岡隆^{*2}, 中室克彦^{*3}, 中島馨, 石附京子, 増本直子, 阿部裕, 杉本直樹: インジゴ法によるオゾン水中のオゾン定量法確立に向けた検討.

日本食品化学学会第29回総会・学術大会 (2023.6.8)

*¹ 明治薬科大学

*² 水星工業 (株)

*³ 日本医療・環境オゾン学会

岩崎大剛*, 金澤まい*, 川本扶佐子*, 新穂大介*, 村上敏之*, 西崎雄三, 増本直子, 杉本直樹: 相対モル感度 (RMS) を用いたsingle-reference LC法による長命草根由来ケルラクトン類の定量.

AOAC INTERNATIONAL JAPAN SECTION第26回総会 (2023.7.14)

* 丸善製薬株式会社

岩崎大剛*, 金澤まい*, 川本扶佐子*, 新穂大介*, 村上敏之*, 西崎雄三, 増本直子, 阿部裕, 杉本直樹: 相対モル感度 (RMS) を用いた機能性成分の定量分析例: 長命草根由来ケルラクトン類.

第5回日本定量NMR研究会年会 (2023.12.1)

* 丸善製薬株式会社

加藤千穂*, 西崎雄三, 大槻崇*, 松藤寛*, 阿部裕, 多田敦子, 杉本直樹: NMRにおけるピーク高さ法の検討: naringinの場合.

第5回日本定量NMR研究会年会 (2023.12.1)

* 日本大学

天倉吉章*, 内倉崇*, 好村守生*, 増本直子, 西崎雄三, 杉本直樹: 既存添加物ヒマワリ種子抽出物の成分解析 (第2報).

日本食品化学学会第29回総会・学術大会 (2023.6.9)

* 松山大学

山口未来, 阿部裕, 藤原恒司, 片岡洋平, 六鹿元雄, 杉本直樹: 食品用器具・容器包装のカプロラクタム試験へのHPLCの適用.

日本食品化学学会第29回総会・学術大会 (2023.6.9)

尾崎麻子^{*1}, 水口 (深瀬) 智晴^{*1}, 岸映里^{*1}, 浅川大地^{*2}, 片岡洋平, 阿部裕, 六鹿元雄, 佐藤恭子: 合成樹脂製器具・容器包装に含まれる非意図的添加物質の同定 (1) GC-MSを用いた検討.

日本食品化学学会第29回総会・学術大会 (2023.6.9)

*¹ (地独) 大阪健康安全基盤研究所

*² 大阪市立環境科学研究センター

水口 (深瀬) 智晴^{*1}, 浅川大地^{*2}, 尾崎麻子^{*1}, 岸映里^{*1}, 片岡洋平, 阿部裕, 六鹿元雄, 佐藤恭子: 合成樹脂製器具・容器包装に含まれる非意図的添加物質の同定 (2) LC-QTOFMSを用いた検討.

日本食品化学学会第29回総会・学術大会 (2023.6.9)

*¹ (地独) 大阪健康安全基盤研究所

*² 大阪市立環境科学研究センター

藤原恒司, 近藤翠, 六鹿元雄, 杉本直樹: 紙および竹製のストローからの金属の溶出量.

第9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 (2023.9.16)

片岡洋平, 近藤翠, 阿部裕, 六鹿元雄, 杉本直樹: マイクロ波分解装置およびICP-MSを用いた洗浄剤中のヒ素試験法および重金属試験法の改良.

日本食品衛生学会第119回学術講演 (2023.10.12)

山口未来, 阿部裕, 藤原恒司, 片岡洋平, 六鹿元雄, 杉本直樹: 天然素材製器具・容器包装から溶出する全有機炭素 (TOC) 量の測定.

日本食品衛生学会第119回学術講演 (2023.10.12)

黒原崇, 多田敦子, 建部千絵, 熊坂謙一^{*1}, 櫻井光^{*2}, 下山晃^{*3}, 関戸晴子^{*1}, 寺見祥子, 山嶋裕季子^{*4}, 山本信次^{*5}, 横峯真吾^{*6}, 吉田美佳^{*7}: 食品添加物試験法: プロピオン酸の簡便抽出法を用いたGCによる定量.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*1} 神奈川県衛生研究所

^{*2} 横浜市衛生研究所

^{*3} (一財) 日本食品検査

^{*4} 東京都健康安全研究センター

^{*5} (一財) 東京顕微鏡院

^{*6} (一財) 食品環境検査協会

^{*7} (一財) 日本食品分析センター

Hayashi SM, Bach U^{*1}, Bradley A^{*2}, Cesta M^{*3}, Goodman DG^{*4}, Harada T^{*5}, Jacobsen M^{*6}, Keenan CM^{*7}, Kellner R^{*8}, Mahler B^{*3}, Nolte T^{*9}, Rittinghausen S^{*8}, Sato J^{*10}, Vahle JL^{*11}, Yoshizawa K^{*12}: What is INHAND: International harmonization of nomenclature and diagnostic criteria for lesions.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

^{*1} Bayer

^{*2} Charles River

^{*3} National Institute of Environmental Health Sciences

^{*4} Independent Consultant

^{*5} The Institute of Environmental Toxicology

^{*6} Astra Zeneca

^{*7} CM Keenan ToxPath Consulting

^{*8} Fraunhofer ITEM

^{*9} Boehringer Ingelheim

^{*10} LSI Medience

^{*11} Eli Lilly

^{*12} Mukogawa Womens's University

Keenan CM^{*1}, Vahle JL^{*2}, Goodman DG^{*3}, Meseck E^{*4}, Cesta M^{*5}, Bradley AE^{*6}, Jacobsen M^{*7}, Bach U^{*8}, Kellner R^{*9}, Nolte T^{*10}, Rittinghausen S^{*9}, Hayashi S, Harada T^{*11}, Sato J^{*12}, Yoshizawa K^{*13}: INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions - An Update - 2023. 42nd Society of Toxicologic Pathology (2023.6.25-6.28)

^{*1} CM Keenan ToxPath Consulting

^{*2} Eli Lilly

^{*3} Independent Consultant

^{*4} Novartis

^{*5} National Institute of Environmental Health Sciences

^{*6} Charles River

^{*7} Astra Zeneca

^{*8} Bayer

^{*9} Fraunhofer ITEM

^{*10} Boehringer Ingelheim

^{*11} The Institute of Environmental Toxicology

^{*12} LSI Medience

^{*13} Mukogawa Womens's University

Maronpot R^{*1}, Ramot Y^{*2}, Nyska A^{*3}, Sproul C^{*4}, Moor R^{*5}, Bolon B^{*6}, Hayashi SM: Chronic toxicity and carcinogenicity of AGIQ in Sprague Dawley rats by dietary exposure.

42nd Society of Toxicologic Pathology (2023.6.25-6.28)

^{*1} Maronpot Consulting LLC

^{*2} Hebrew University of Jerusalem

^{*3} Tel Aviv and Tel Aviv University

^{*4} Integrated Laboratory Systems, LLC

^{*5} Integrated Laboratory Systems, LLC

^{*6} GEMpath, Inc.

Liu H^{*1}, Li J^{*1}, Inoue R^{*2}, Koyanagi M^{*3}, Hayashi S, Yamamoto Y^{*1}, Nagaoka K^{*1}: Alpha-glycosyl isoquercitrin alleviates subchronic social defeat stress-induced depression symptoms by modulating the microbiota-gut-brain axis in mice.

第166回日本獣医学会 (2023.9.5)

^{*1} Tokyo University of Agriculture and Technology

^{*2} Setsunan University

^{*3} San-Ei Gen F.F.I., Inc

Maronpot R^{*1}, Ramot Y^{*2}, Nyska A^{*3}, Sproul C^{*4},

Moor R^{*5}, Bolon B^{*6}, Hayashi SM: Chronic toxicity and carcinogenicity of AGIQ in Sprague Dawley rats by dietary exposure.

20th European Congress of Toxicologic Pathology (2023. 9.26-9.29)

^{*1} Maronpot Consulting LLC

^{*2} Hebrew University of Jerusalem

^{*3} Tel Aviv and Tel Aviv University

^{*4} Integrated Laboratory Systems, LLC

^{*5} Integrated Laboratory Systems, LLC

^{*6} GEMpath, Inc.

Keenan CM^{*1}, Vahle JL^{*2}, Goodman DG^{*3}, Meseck E^{*4}, Cesta M^{*5}, Bradley AE^{*6}, Jacobsen M^{*7}, Bach U^{*8}, Kellner R^{*9}, Nolte T^{*10}, Rittinghausen S^{*9}, Hayashi S, Harada T^{*11}, Sato J^{*12}, Yoshizawa K^{*13}: INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions - An Update - 2023.

20th European Congress of Toxicologic Pathology (2023.9.26-9.29)

^{*1} CM Keenan ToxPath Consulting

^{*2} Eli Lilly

^{*3} Independent Consultant

^{*4} Novartis

^{*5} National Institute of Environmental Health Sciences

^{*6} Charles River

^{*7} Astra Zeneca

^{*8} Bayer

^{*9} Fraunhofer ITEM

^{*10} Boehringer Ingelheim

^{*11} The Institute of Environmental Toxicology

^{*12} LSI Medience

^{*13} Mukogawa Womens's University

Foster ML^{*1}, Mahapatr D^{*1}, Maronpot RR^{*2}, Nishino M^{*3}, Chiba S^{*3}, Koyanagi M^{*3}, Burleson F^{*4}, Hayashi SM: Extended one-generation reproductive toxicity study evaluating gardebna blue in Sprague Dawley rats.

51st Annual Conference of the European Teratology Society (2023. 9.17-9.20)

^{*1} Integrated Laboratory Systems LLC

^{*2} Maronpot Consulting LLC

^{*3} San-Ei Gen F.F.I., Inc

^{*4} Burleson Research Technologies, Inc.

窪崎敦隆：レギュラトリーサイエンスの試験研究拠点としての国立医薬品食品衛生研究所.

第94回日本獣医史学会研究発表会 (2023.10.21)

Hayashi SM, Bach U^{*1}, Bradley A^{*2}, Cesta M^{*3}, Fossey S^{*4}, Harada T^{*5}, Jacobsen M^{*6}, Kellner R^{*7}, Laast V^{*8}, Meseck E^{*9}, Nolte T^{*10}, Rittinghausen S^{*11}, Sato J^{*12}, Vahle J^{*13} Yoshizawa K^{*14}: Do we know INHAND? International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria.

第40回日本毒性病理学会学術集会 (2024.1.23)

^{*1} Bayer

^{*2} Charles River

^{*3} National Institute of Environmental Health Sciences

^{*4} AbbVie

^{*5} The Institute of Environmental Toxicology

^{*6} Astra Zeneca

^{*7} Fraunhofer ITEM

^{*8} Labcorp Drug Development

^{*9} Novartis

^{*10} Boehringer Ingelheim

^{*11} Fraunhofer ITEM

^{*12} LSI Medience

^{*13} Eli Lilly

^{*14} Mukogawa Womens's University

岡田由美子, 鈴木穂高*, 紀川優希*, 百瀬愛佳: 輸入食品等から分離された *Listeria monocytogenes* 菌株の分子疫学的解析.

第166回日本獣医学会学術集会 (2023.09.05)

* 茨城大学農学部

百瀬愛佳, 西田智子, 窪田邦宏, 岡田由美子: 野菜類を原因とする細菌性食中毒の国内発生状況.

第44回日本食品微生物学会学術総会 (2023.09.21)

佐々木貴正^{*1}, 米満研三^{*2}, 百瀬愛佳, 上間匡: 成鶏肉のカンピロバクターとサルモネラ汚染状況.

第88回日本細菌学会北海道支部学術総会 (2023.08.26)

^{*1} 帯広畜産大学獣医学研究部門

^{*2} 国立感染症研究所

鈴木正太郎^{*1}, 佐々木貴正^{*1}, 岡村雅史^{*1}, 百瀬愛佳, 上間匡, 浅井鉄夫^{*2}: 鶏肉及びその他畜産物から分離されたサルモネラ株の性状.

第88回日本細菌学会北海道支部学術総会 (2023.08.26)

^{*1} 帯広畜産大学獣医学研究部門

^{*2} 岐阜大学大学院連合獣医学研究科

佐々木貴正^{*1}, 小川美保^{*2}, 坂田竜二^{*2}, 百瀬愛佳, 上間匡: 胃腸炎患者から分離されたサルモネラ株の性状.

第88回日本細菌学会北海道支部学術総会 (2023.08.26)

^{*1} 帯広畜産大学獣医学研究部門

^{*2} (株) ビー・エム・エル

佐々木貴正^{*1}, 古谷陽子^{*2}, 百瀬愛佳, 上間匡: 大規模食鳥処理場における鶏肉のカンピロバクター汚染状況.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

^{*1} 帯広畜産大学獣医学研究部門

^{*2} NPO法人日本食品安全検証機構

Masashi Uema, Mari Tohya: Recent situation of Foodborne viruses in Japan.

55th Toxic Microorganisms Joint Panel Meeting (2023.08.08)

斎藤博之^{*}, 秋野和華子^{*}, 野田衛, 上間匡: パンソルビン・トラップ法により給食材料からノロウイルスが検出された食中毒の一例.

第44回日本食品微生物学会学術総会 (2023.09.21)

^{*} 秋田県健康環境センター

上間匡, 南村幸世, 斎藤博之^{*}, 秋野和華子^{*}: 冷凍ベリーからのウイルス検出法の検討.

第44回日本食品微生物学会学術総会 (2023.09.21)

^{*} 秋田県健康環境センター

遠矢真理, 上間匡: 日本国内におけるブタ由来E型肝炎ウイルスの分子疫学解析.

第44回日本食品微生物学会学術総会 (2023.09.21)

斎藤博之^{*}, 秋野和華子^{*}, 野田衛, 上間匡: 近年の試薬の供給状況を反映したパンソルビン・トラップ法プロトコルのアップデート

第70回日本ウイルス学会学術集会 (2023.09.26)

^{*} 秋田県健康環境センター

遠矢真理, 南村幸世, 國吉杏子, 斎藤博之^{*}, 秋野和華子^{*}, 上間匡: NGSを活用した下水疫学調査によるノロウイルスの流行状況の把握.

第119回日本食品衛生学会学術講演会 (2023.10.12)

^{*} 秋田県健康環境センター

金山敦宏^{*}, 加來浩器^{*}, 上間匡: 調理従事者におけるノロウイルス感染の割合とCOVID-19流行の影響.

第82回日本公衆衛生学会総会 (2023.10.31)

^{*} 防衛医科大学校

Kobayashi K^{*}, Nakagawa K^{*}, Marfil-Vega R^{*}, Masuda J^{*}, Oshiro N: Development of high sensitivity and separation detection method for ciguatoxin analogues by LC/MS/MS.

71st ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics (2023.6).

^{*} Shimadzu Corporation

Kobayashi M^{*}, Oshiro N: Innovative method of high sensitivity and separation detection for ciguatoxin analogues by LC-MS/MS

The 2nd International Electronic Conference on Toxins (2023.6).

^{*} Shimadzu Corporation

Kobayashi M^{*}, Maeshima N^{*}, Gruszecka D^{*}, Oshiro N: High sensitivity and separation detection method for ciguatoxin analogues using Li adduct ion by LC-MS/MS

137th AOAC Annual Meeting (2023.8)

^{*} Shimadzu Corporation

川末慎葉, 國吉杏子, 上間匡, 大城直雅: テトロドトキシンの新規誘導体化試薬の合成とその有用性の検証.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10)

大城直雅, 國吉杏子, 川末慎葉, 上間匡, 安元健^{*}: シ

ガトキシン類縁体の構造がおよぼす金属付加イオンの生成.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10)

* 日本食品分析センター多摩研究所

國吉杏子, 川末慎葉, 杉本直樹, 上間匡, 大城直雅: Orbitrap型 LC-HRMSによるシガトキシン類の分析.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10)

川末慎葉, 古賀鈴依子*, 大城直雅, 吉田秀幸*, 能田均*: ポリカルボン酸分析のための永久電荷を持つ誘導体化試薬の開発.

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11)

* 福岡大学薬学部

Oshiro N, Kuniyoshi K, Kawasue S, Uema M, Yasumoto T*: An adduct cation plays eminent roles including stereochemical recognition in LC-MS/MS analyses of ciguatoxins.

The International Symposium in Okinawa, 2023, on Ciguatera and Related Marine Biotoxins. (2023.11)

* Japan Food Research Laboratories

Kuniyoshi K, Oshiro N, Abe Y, Sugimoto S, Uema M, Yasumoto T*: Orbitrap (LC-MS) mass spectrometry provides a new insight into structure analysis of ciguatoxins.

The International Symposium in Okinawa, 2023, on Ciguatera and Related Marine Biotoxins. (2023.11)

* Japan Food Research Laboratories

Kawasue S, Kuniyoshi K, Uema M, Oshiro N: Derivatization of tetrodotoxin with newly synthesized boric acid reagent and analysis by reversed-phase liquid chromatography.

The International Symposium in Okinawa, 2023, on Ciguatera and Related Marine Biotoxins. (2023.11)

Campàs M^{*1}, Reverté J^{*1}, Gaiani G^{*1}, Toldrà A^{*1}, Leonardo S^{*1}, Shukla S^{*1}, Rambla M^{*1}, Andree KB^{*1}, Tsumuraya T^{*2}, Hirama M^{*1}, Oshiro M, Kuniyoshi K, Turquet J^{*1}, Diogène J^{*1}: Biosensors for the detection of *Gambierdiscus*/*Fukuyoa* and ciguatoxins.

The International Symposium in Okinawa, 2023, on Ciguatera and Related Marine Biotoxins. (2023.11)

^{*1} IRTA

^{*2} Osaka Metropolitan University

Yamamoto N^{*1}, Nakatani T^{*2}, Okubo Y^{*3}, Nakata C^{*4}, Yoshioka N^{*5}, Murano K^{*1}, Nishiyama T^{*4}, Shinto M^{*1}, Oshiro N: Ciguatoxin analysis for the outbreak investigations using SCIEX LC-MS/MS models.

The International Symposium in Okinawa, 2023, on Ciguatera and Related Marine Biotoxins. (2023.11)

^{*1} Sakai City Institute of Public Health

^{*2} Osaka Institute of Public Health

^{*3} Kobe Institute of Health

^{*4} Nara Prefectural Institute of Health

^{*5} Hyogo Prefectural Institute of Public Health Science

Yamada K*, Shitara H*, Kanda N*, Sakai T*, Kondo T*, Nishida M*, Oshiro N: Ciguatoxin analysis for the outbreak investigations using Waters LC-MS/MS model.

The International Symposium in Okinawa, 2023, on Ciguatera and Related Marine Biotoxins. (2023.11)

* Saitama City Institute of Health Science and Research

Tanyag BE*, Montojo UM*, Perelonia KBS*, Cambia FDJ*, Garcia LC*, Oshiro N: Occurrence of ciguatera in the Philippines: Challenges and Opportunities.

The International Symposium in Okinawa, 2023, on Ciguatera and Related Marine Biotoxins. (2023.11)

* National Fisheries Research and Development Institute, Department of Agriculture, the Philippines

Kobayashi M*, Oshiro N: Development of high sensitivity and separation method for ciguatoxin analogues using Li or Na adduct ion by LC-MS/MS.

The International Symposium in Okinawa, 2023, on Ciguatera and Related Marine Biotoxins. (2023.11)

* Shimadzu Corporation

鵜飼亮伍^{*1}, 内田秀明^{*2}, 菅谷紘一^{*1}, 小野瀬淳一^{*1},

大城直雅, 阿部尚樹^{*1}, 安元健^{*3}:CTX3C同族体, 5l-hydroxyCTX3Cのプロダクトイオンの帰属ならびに 5l-OH同族体のシグナル識別.

日本農芸化学会2024年度大会 (2024.03)

^{*1} 東京農業大学

^{*2} アジレント・テクノロジー

^{*3} 日本食品分析センター多摩研究所

吉成知也, 大脇進治^{*1}, 佐藤英子^{*2}, 下山晃^{*3}, 竹内浩^{*4}, 谷口賢^{*5}, 中村歩^{*6}, 福光徹^{*7}, 村山智史^{*8}, 工藤由起子: 小麦中のデオキシニバレノールとオクラトキシンAの一斉分析法の開発.

日本マイコトキシン学会第89回学術講演会 (2023.8.18)

^{*1} (一財) 食品分析開発センターSUNATEC

^{*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) 日本食品分析センター

^{*7} 神奈川県衛生研究所

^{*8} (一財) 日本穀物検定協会

林克彦, 芦田龍太^{*}, 森田雄二^{*}, 大屋賢司, 工藤由起子: 日本薬局方無菌試験法に記載された培地の微生物の検出感度の検証.

第9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 (2024.9.16)

^{*} 明治薬科大学

林克彦, 大屋賢司, 菊池裕^{*}, 工藤由起子: 単球活性化試験 (MAT) の陽性対照の発熱性物質試料の調製法の検討.

第67回日本薬学会関東支部大会 (2024.9.16)

^{*} 千葉県立保健医療大学

新井沙倉, 廣瀬昌平, 池田伸代^{*1}, 門口真由美^{*2}, 有川衣美^{*3}, 溝腰朗人^{*4}, 新免香織^{*5}, 横山孝治^{*6}, 土井りえ^{*7}, 齊木大^{*8}, 大西貴弘, 工藤由起子: 食品における *astA* 特異的コンベンショナルPCR法の検討.

第44回日本食品微生物学会学術総会 (2023.9.21)

^{*1} 広島市衛生研究所

^{*2} 熊本市環境総合センター

^{*3} 北九州市保健環境研究所

^{*4} 大分県衛生環境研究センター

^{*5} 姫路市環境衛生研究所

^{*6} 福井県衛生環境研究センター

^{*7} 埼玉県衛生研究所

^{*8} 東京都健康安全研究センター

荒木靖也^{*1}, 新井沙倉, 小西典子^{*2}, 土井りえ^{*3}, 山谷聡子^{*4}, 土屋彰彦^{*5}, 小嶋由香^{*1}, 尾畑浩魅^{*2}, 貫洞里美^{*3}, 曾根美紀^{*5}, 廣瀬昌平, 大西貴弘, 工藤由起子: *astA* 保有大腸菌接種食品での増菌および分離培養法の検討.

第44回日本食品微生物学会学術総会 (2023.9.21)

^{*1} 川崎市健康安全研究所

^{*2} 東京都健康安全研究センター

^{*3} 埼玉県衛生研究所

^{*4} 宮城県保健環境センター

^{*5} さいたま市健康科学研究センター

大西貴弘, 新井沙倉, 廣瀬昌平, 工藤由起子: 食肉における *astA* 保有大腸菌をはじめとする病原大腸菌の汚染状況.

第44回日本食品微生物学会学術総会 (2023.9.21)

曾根美紀^{*1}, 尾畑浩魅^{*2}, 山谷聡子^{*3}, 貫洞里美^{*4}, 荒木靖也^{*5}, 土屋彰彦^{*1}, 小西典子^{*2}, 土井りえ^{*4}, 小嶋由香^{*5}, 廣瀬昌平, 新井沙倉, 大西貴弘, 工藤由起子: *astA* 保有大腸菌自然汚染食品での増菌および分離培養法の検討.

第44回日本食品微生物学会学術総会 (2023.9.21)

^{*1} さいたま市健康科学研究センター

^{*2} 東京都健康安全研究センター

^{*3} 宮城県保健環境センター

^{*4} 埼玉県衛生研究所

^{*5} 川崎市健康安全研究所

廣瀬昌平, 泉谷秀昌^{*1}, 佐々木貴正^{*2}, 明田幸宏^{*1}, 工藤由起子: 同一食品検体における腸管出血性大腸菌分離株のMLVA型多様性・病原因子関連遺伝子・薬剤感受性の解析.

第44回日本食品微生物学会学術総会 (2023.9.21)

^{*1} 国立感染症研究所

^{*2} 帯広畜産大学

渡辺麻衣子, 吉成知也, 青木渉, 清水公德^{*1}, 伴さやか^{*2}, 矢口貴志^{*2}, 工藤由起子: 国内流通ハトムギにおけるカビ毒汚染実態およびカビ毒産生性*Fusarium*属菌の分布調査.

第44回日本食品微生物学会学術総会 (2023.9.21)

^{*1} 東京理科大学

^{*2} 千葉大学真菌医学研究センター

新井沙倉, 溝腰朗人^{*1}, 佐伯美由紀^{*2}, 木全恵子^{*3}, 柳本恵太^{*4}, 原田誠也^{*5}, 山谷聡子^{*6}, 土屋彰彦^{*7}, 床井由紀^{*8}, 福留智子^{*9}, 長岡宏美^{*10}, 山田香織^{*11}, 濱夏樹^{*12}, 山中拓哉^{*13}, 小西典子^{*14}, 土井りえ^{*15}, 廣瀬昌平, 工藤由起子: 食品および環境等における*Escherichia albertii*の汚染実態調査.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

^{*1} 大分県衛生環境研究センター

^{*2} 奈良県保健研究センター

^{*3} 富山県衛生研究所

^{*4} 山梨県衛生環境研究所

^{*5} 熊本県保健環境科学研究所

^{*6} 宮城県保健環境センター

^{*7} さいたま市健康科学研究センター

^{*8} 宇都宮市衛生環境試験所

^{*9} 宮崎県衛生環境研究所

^{*10} 静岡県環境衛生科学研究所

^{*11} 仙台市衛生研究所

^{*12} 神戸市環境保健研究所

^{*13} 岩手県環境保健研究センター

^{*14} 東京都健康安全研究センター

^{*15} 埼玉県衛生研究所

伊藤紫野^{*1}, 西原秀典^{*2}, 橋本一浩^{*3}, 川上裕司^{*4}, 後藤慶一^{*5}, 水谷治^{*6}, 山田修^{*7}, 清水公德^{*1}, 伴さやか^{*8}, 矢口貴志^{*8}, 工藤由起子, 渡辺麻衣子: 青ヶ島由来の黒麹菌*Aspergillus luchuensis*の遺伝子指標を用いた型別.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

^{*1} 東京理科大学

^{*2} 近畿大学

^{*3} FCG総合研究所

^{*4} 東京家政大学

^{*5} 東海大学

^{*6} 琉球大学

^{*7} (独) 酒類総合研究所

^{*8} 千葉大学

大西貴弘, 新井沙倉, 廣瀬昌平, 工藤由起子: 野菜における*astA*保有大腸菌をはじめとする病原大腸菌の汚染状況.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

貫洞里美^{*1}, 尾畑浩魅^{*2}, 荒木靖也^{*3}, 曾根美紀^{*4}, 山谷聡子^{*5}, 土井りえ^{*1}, 小西典子^{*2}, 小嶋由香^{*3}, 土屋彰彦^{*4}, 新井沙倉, 廣瀬昌平, 大西貴弘, 工藤由起子: 食品からの*astA*保有大腸菌分離のための培養法の検討.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

^{*1} 埼玉県衛生研究所

^{*2} 東京都健康安全研究センター

^{*3} 川崎市健康安全研究所

^{*4} さいたま市健康科学研究センター

^{*5} 宮城県保健環境センター

廣瀬昌平, 池内隼佑^{*1}, 島田光平^{*2}, 児山綾子^{*3}, 石田祥士^{*4}, 吉田千央^{*5}, 東海林明子^{*6}, 高橋むつみ^{*6}, 山口健一^{*7}, 大迫英夫^{*8}, 塚本真由美^{*9}, 津江友紀^{*10}, 片山直人^{*11}, 瀧下恵里子^{*12}, 樋渡佐知子^{*13}, 林谷秀樹^{*1}, 穂山浩^{*14}, 工藤由起子: 国内食肉処理施設における牛枝肉の志賀毒素産生性大腸菌保有状況調査.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

^{*1} 東京農工大学

^{*2} 北海道保健福祉部

^{*3} 北海道東藻琴食肉衛生検査所

^{*4} 北海道早来食肉衛生検査所

^{*5} 北海道帯広食肉衛生検査所

^{*6} 十和田食肉衛生検査所

^{*7} 秋田市食肉衛生検査所

^{*8} 熊本県食肉衛生検査所

^{*9} 岐阜県飛騨食肉衛生検査所

^{*10} 宮崎県食肉衛生検査所

^{*11} 徳島県食肉衛生検査所

^{*12} 佐賀県食肉衛生検査所

^{*13} 長崎県諫早食肉衛生検査所

^{*14} 星薬科大学

山谷聡子^{*1}, 廣瀬昌平, 小西典子^{*2}, 土屋彰彦^{*3}, 小嶋由香^{*4}, 土井りえ^{*5}, 尾畑浩魅^{*2}, 曾根美紀^{*3}, 荒木靖也^{*4}, 貫洞里美^{*5}, 新井沙倉, 大西貴弘, 工藤由起子: *astA*保有大腸菌の食品からの分離方法の検討および分離株の解析.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

- *¹ 宮城県保健環境センター
*² 東京都健康安全研究センター
*³ さいたま市健康科学研究センター
*⁴ 川崎市健康安全研究所
*⁵ 埼玉県衛生研究所

渡辺麻衣子, 西角光平, 岡部信彦*¹, 工藤由起子, 今村
知明*²: 食品用容器・包装及びそれらの素材における新
型コロナウイルスのモデルウイルスを用いた生残性評
価.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

- *¹ 川崎市健康安全研究所
*² 奈良県立医科大学

青木渉, 吉成知也, 工藤由起子, 渡辺麻衣子: 新興カビ
毒モニリフォルミン汚染穀物中の原因菌探索.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.13)

吉成知也, 青木渉, 上田莉瑚*, 川上浩*, 渡辺麻衣子,
工藤由起子: 食品中の新興カビ毒モニリフォルミンの分
析法の開発.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.13)

- * 共立女子大学

大屋賢司, 林克彦, 工藤由起子: 買取による製剤の無菌
試験実施並びに市販の無菌試験用培地における試験用菌
株の増殖性の確認.

第60回全国衛生科学技術協議会年会 (2023.11.9-10)

林克彦, 芦田龍太*, 森田雄二*, 大屋賢司, 工藤由起子:
日本薬局方無菌試験法に収載された培地の微生物の検出
感度の検証.

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9-10)

- * 明治薬科大学

吉成知也, 村山智史*¹, 福光徹*², 中村歩*³, 谷口賢*⁴,
竹内浩*⁵, 下山晃*⁶, 佐藤英子*⁷, 大脇進治*⁸, 工藤由
起子: アフラトキシンとステリグマトシスチンの国内流
通食品における汚染実態とリスク評価.

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9-10)

- *¹ (一財) 日本穀物検定協会
*² 神奈川県衛生研究所
*³ (一財) 日本食品分析センター

- *⁴ 名古屋市衛生研究所
*⁵ 三重県保健環境研究所
*⁶ (一財) 日本食品検査
*⁷ 川崎市健康安全研究所
*⁸ (一財) 食品分析開発センターSUNATEC

青木渉, 吉成知也, 工藤由起子, 渡辺麻衣子:
*Fusarium*属におけるカビ毒モニリフォルミン産生能評
価法の検討.

日本マイコトキシン学会第90回学術講演会 (2024.1.10)

新井大貴*, 吉成知也, 中村洋介*, 三浦大輝*,
Nguyen Phuong Thao*, 清水公德*: *Aspergillus*
*nidulans*を用いた*Cordyceps cardinalis*のオオスポレイ
ンクラスターの異種発現.

日本マイコトキシン学会第90回学術講演会 (2024.1.10)

- * 東京理科大学

多田光里*¹, 渡辺麻衣子, 西原秀典*², 橋本一浩*³, 川
上裕司*⁴, 清水公德*⁵, 水谷治*⁶, 山田修*⁷, 高橋治男*¹,
小林直樹*¹: 遺伝子指標を用いた発酵茶由来黒麹菌
*Aspergillus luchuensis*の多様性解析.

日本マイコトキシン学会第90回学術講演会 (2024.1.10)

- *¹ 麻布大学
*² 近畿大学
*³ エフシージー総合研究所
*⁴ 東京家政大学
*⁵ 東京理科大学
*⁶ 琉球大学
*⁷ 酒類総合研究所

廣田珠実*, 渡辺麻衣子, 清水公德*, 工藤由起子, 志
田(齊藤)静香: 国内流通昆虫食における微生物分布実
態調査.

日本マイコトキシン学会第90回学術講演会 (2024.1.10)

- * 東京理科大学

渡辺麻衣子, 川上裕司*¹, 橋本一浩*², 小林直樹*³, 小
沼ルミ*⁴, 長谷川兼一*⁵, 鍵直樹*⁶, 山崎朗子*⁷, 工藤
由起子, 鎌田洋一*⁸, 伊香賀俊治*⁹: 住宅室内の真菌叢
に影響を与える住宅・住まい方要因の解析.

日本マイコトキシン学会第90回学術講演会 (2024.1.10)

- *¹ 家政大学

*² エフシージー総合研究所

*³ 麻布大学

*⁴ 東京都立産業技術研究センター

*⁵ 秋田県立大学

*⁶ 東京工業大学

*⁷ 岩手大学

*⁸ 千里金蘭大学

*⁹ 慶応大学

吉成知也, 永井望美, 渡辺麻衣子, 工藤由起子:
*Fusarium*属真菌によるタイプAトリコテセン系カビ毒
の産生に対する抗真菌剤の影響.

日本農芸化学会2024年度大会 (2024.3.27)

辻巖一郎, 政田さやか, 黒原崇, 内山奈穂子, 出水庸介,
山本栄一: *In silico*を活用した医薬品からのN-ニトロソ
アミン類の生成リスク評価法の構築.

日本薬剤学会第38年会 (2023.5.18)

藤田陽, 土屋圭輔^{*1}, 黒原崇, 福原潔^{*2}, 三澤隆史, 出
水庸介: Wnt/ β -cateninシグナル経路阻害ペプチドの*in*
*silico*設計.

ケミカルバイオロジー第17回年会 (2023.5.29)

*¹ 山口東京理科大学薬学部

*² 昭和大学薬学部

大澤陽, 黒原崇, 横尾英知, 柴田識人, 有竹浩介^{*1}, 内
藤幹彦^{*2}, 出水庸介: H-PGDSを標的としたPROTACの
構造活性相関研究.

ケミカルバイオロジー第17回年会 (2023.5.29)

*¹ 第一薬科大学薬学部

*² 東京大学薬学部

三澤隆史, 加藤巧馬*, 伊藤貴仁, 大岡伸通, 井上貴雄,
土井光暢*, 出水庸介: 生理活性ペプチドの効率的導出
に向けたヘリカルテンプレートの開発.

ケミカルバイオロジー第17回年会 (2023.5.29)

* 山口東京理科大学薬学部

横尾英知, 内田智士*, 出水庸介, 大庭誠*: オリゴサ
ルコシン修飾によるキャリアペプチドのプラスミド
DNAデリバリー効率の向上.

ケミカルバイオロジー第17回年会 (2023.5.29)

* 京都府立医科大学医学研究科

小林唯*, 宮崎悠介*, 大森啓介*, 小林幸司*, 永田奈々
恵*, 藤井渉*, 出水庸介, 村田幸久*: L-PGDSが癌血
管内皮の抗がん剤感受性に果たす役割の解明.

第65回日本脂質生化学会 (2023.6.22)

* 東京大学大学院農学生命科学研究科

佐藤和佳*, 出水庸介, 内藤幹彦*: キナーゼ阻害剤耐
性を克服する新規BCR-ABL分解誘導剤の開発.

第27回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2023.6.22)

* 東京大学薬学部

永沼美弥子, 大岡伸通, 内藤幹彦*, 出水庸介: 化学的
安定性の向上を志向したデコイ核酸型PROTACの開発.

第27回日本がん分子標的治療学会学術集会 (2023.6.22)

* 東京大学薬学部

平野元春, 横尾英知, 大庭誠*, 三澤隆史, 出水庸介:
両親媒ヘリカルペプチドを利用した核酸の細胞内デリバ
リー.

日本核酸医薬学会第8回年会 (2023.7.11)

* 京都府立医科大学医学研究科

中森洋紀^{*1}, 布目真梨^{*1}, 辻巖一郎, 出水庸介, 増本直
子, 永津明人^{*2}, 杉本直樹, 井之上浩一^{*1}: デザイン
Single reference-HPLC法によるアナトー色素のビキシ
ン及びノルビキシンの分析.

2023 AOAC Japan Section Meeting (2023.7.14)

*¹ 同志社大薬学部

*² 金城大薬学部

大庭誠*, 横尾英知, 出水庸介, 内田智士*: オリゴサ
ルコシンを修飾した細胞膜透過性ペプチドを用いたプラ
スミドDNAの細胞内送達.

日本DDS学会学術集会 (2023.7.27)

* 京都府立医科大学医学研究科

横尾英知, 田中誠司, 山本栄一, 辻巖一郎, 内山奈穂子,
出水庸介: 固体NMRおよびMicroEDを用いたラニチジ
ン塩酸塩の結晶形の解析.

日本プロセス化学会2023サマーシンポジウム (2023.8.3)

横尾英知, 内田智士*, 大庭誠*, 出水庸介: 核酸デリバリー機能を有するナノ粒子型タンパク質分解誘導剤の開発研究.

遺伝子・デリバリー研究会第21回夏期セミナー, (2023.8.27)

* 京都府立医科大学医学研究科

Ito, T., Misawa, T., Demizu, Y., Development of helical peptide foldamers for tissue-selective carriers, *Munich 2023 Symposium on Foldamers*, Germany (2023.9.5).

正田卓司, 橋井則貴, 原園景, 石井明子, 出水庸介: エキシマー蛍光を利用した蛍光性糖鎖標識試薬の開発.

第42回日本糖質学会年会, 鳥取 (2023.9.8)

正田卓司, 青木尚代, 出水庸介, 坂本知昭: 連結フロー反応による医薬品原薬の連続生産に関する技術要件の抽出.

日本分析化学会第72回年会, 熊本 (2023.9.14)

藤田陽, 三澤隆史, 出水庸介: Wnt/ β -cateninシグナル経路阻害ペプチドの*in silico*設計.

第67回日本薬学会関東支部大会 (2023.9.16)

高野玲奈, 横尾英知, 大岡伸通, 大金賢司*, 井上貴雄, 出水庸介: PROTACへの応用を志向した新規E3リガンドの探索.

第67回日本薬学会関東支部大会 (2023.9.16)

* お茶の水大学基幹研究院

横尾英知, 田中誠司, 山本栄一, 辻巖一郎, 青山佳敬^{*1}, 魚返祐太郎^{*1}, 松本崇^{*2}, 内山奈穂子, 出水庸介: 粉末状ラニチジン塩酸塩の結晶形の構造解析.

第9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, (2023.9.16)

^{*1} 日本電子

^{*2} リガク

小林唯*, 宮崎悠介*, 大森啓介*, 小林幸司*, 永田奈々恵*, 藤井渉*, 出水庸介, 村田幸久*: 癌血管内皮のL-PGDS阻害は抗がん剤感受性を上昇させる.

第82回日本癌学会学術総会 (2023.9.22)

* 東京大学大学院農学生命科学研究科

辻巖一郎, 辻村はるな, 永沼美弥子, 大岡伸通, 井上貴雄, 内藤幹彦*, 出水庸介: 標的タンパク質の範囲拡大を目的とした核酸アプタマー型分解誘導剤の開発.

第21回次世代を担う有機化学シンポジウム (2023.9.26)

* 東京大学薬学部

大庭誠^{*1}, 中島駿^{*2}, 御竿紅瑠美^{*2}, 横尾英知, 田中正一^{*2}: Enhancing cell-penetrating abilities of arginine-rich peptides through helical structure and hydrophobicity.

第60回ペプチド討論会 (2023.10.10)

^{*1} 京都府立医科大学医学研究科

^{*2} 長崎大学薬学部

高野玲奈, 横尾英知, 大岡伸通, 大金賢司*, 井上貴雄, 出水庸介: PROTACに利用可能な新規E3リガンドの探索.

第96回日本生化学会大会 (2023.10.31)

* お茶の水大学基幹研究院

Moriya S^{*1}, Demizu Y, Kurihara M^{*2}, Kittaka A^{*1}, Sugiyama T^{*1}: Strand invasion by PNA containing preQ₁.

The 50th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (2023.11.1)

^{*1} Teikyo University

^{*2} Shonan University of Medical Sciences

中臺航太^{*1}, 遠藤彬則^{*2}, 富田拓哉^{*1}, 柴田識人, 有竹浩介^{*3}, 出水庸介, 佐伯泰^{*1}: PROTACが誘導するユビキチン化ゾーンと補助因子の解析.

第96回日本生化学会大会 (2023.11.1)

^{*1} 東京大学医科学研究所

^{*2} 東京都医学総合研究所

^{*3} 第一薬科大学薬学部

永沼美弥子, 大岡伸通, 辻巖一郎, 内藤幹彦*, 井上貴雄, 出水庸介: 標的タンパク質拡大を志向したオリゴ核

酸型PROTACの創製.

第96回日本生化学会大会 (2023.11.1)

* 東京大学薬学部

大澤陽, 横尾英知, 齊藤公亮, 有竹浩介^{*1}, 伊中浩治^{*2}, 齋藤嘉朗, 出水庸介: H-PGDSを標的としたタンパク質分解誘導剤の構造活性相関研究.

第49回反応と合成の進歩シンポジウム (2023.11.6)

^{*1} 第一薬科大学薬学部

^{*2} 東京工業大学資源化学研究所

渡邊大嗣, 永沼美弥子, 辻巖一郎, 大岡伸通, 井上貴雄, 内藤幹彦*, 出水庸介: エストロゲン受容体を標的とした核酸アプタマー型PROTACの創製.

第49回反応と合成の進歩シンポジウム (2023.11.7)

* 東京大学薬学部

平野元春, 横尾英知, 大庭誠*, 三澤隆史, 出水庸介: Development of stapled peptides as DDS carriers for intracellular delivery of nucleic acids.

第60回ペプチド討論会 (2023.11.8)

* 京都府立医科大学医学研究科

伊藤貴仁, 三澤隆史, 出水庸介: GalNAc-conjugated helical peptides as tissue-selective carrier.

第60回ペプチド討論会 (2023.11.8.)

横尾英知, 土屋圭輔*, 堀越奏子, 藤田陽, 平野元春, 宮本真歩, 出水庸介: Design of hydrophobic cell-penetrating stapled peptides as drug carriers.

第60回ペプチド討論会 (2023. 11.8)

* 山口東京理科大学薬学部

森谷俊介^{*1}, Mai Kiyosue^{*1}, 出水庸介, 栗原正明^{*2}, 橘高敦史^{*1}, 杉山亨^{*1}: Properties of peptide nucleic acid containing *N*⁴-bis (aminomethyl) benzoylated cytosine for enhanced DNA binding.

第60回ペプチド討論会 (2023.11.9)

^{*1} 帝京大学薬学部

^{*2} 湘南医療大学薬学部

三澤隆史, 伊藤貴仁, 加藤巧馬*, 大岡伸通, 井上貴雄, 土井光暢*, 出水庸介: Development of helical template peptides for efficient DDS carrier.

第60回ペプチド討論会 (2023.11.10.)

* 大阪医科大学薬学部

大庭誠^{*1}, 中島駿^{*2}, 御竿紅瑠美^{*2}, 横尾英知, 田中正一^{*2}: アルギニンを豊富に含むペプチドのヘリックス性・疎水性と細胞膜透過性.

第40回メディシナルケミストリーシンポジウム (2023.11.13)

^{*1} 京都府立医科大学医学研究科

^{*2} 長崎大学薬学部

藤田陽, 橋井則貴, 石井明子, 三澤隆史, 出水庸介: β -cateninを標的としたPPI阻害ペプチドの*in silico*デザイン.

第40回メディシナルケミストリーシンポジウム (2023.11.13)

三澤隆史, 伊藤貴仁, 倉島恵愛, 出水庸介: カチオン性アミノ酸に着目した抗菌ヘリカルペプチドの構造活性相関研究.

第40回メディシナルケミストリーシンポジウム (2023.11.14)

田村奈月美^{*1}, 小西純^{*1}, 藤井清永^{*1}, 濱村賢吾^{*1}, 横尾英知, 柴田識人, 内藤幹彦^{*3}, 出水庸介, 有竹浩介^{*1}: 造血器型プロスタグランジンD合成酵素分解誘導薬の創出-酵素阻害薬に対する優位性について-.

第40回日本薬学会九州山口支部大会 (2023.11.18)

^{*1} 第一薬科大学薬学部

^{*2} 九州大院薬学部

^{*3} 東京大学薬学部

戸板太陽*, 石田祥一*, 浴本亨*, 池口満徳*, 出水庸介, 辻巖一郎, 寺山慧*: Multiple ligands dockingを用いたSTINGを標的とした新規ヒット化合物の探索.

第51回構造活性相関シンポジウム (2023.11.20)

* 横市大生命医科学

斎藤嘉朗, 出水庸介: 非天然型構造を有するペプチド医薬品の安全性評価.

第6回医薬品毒性機序研究会シンポジウム「非天然型化学合成ペプチド医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン案について」(2023.12.5)

横尾英知, 伊東祐美*, 菱沼知美*, 岡本徹*, 出水庸介: SPP阻害活性及び選択性向上を目指したYO01027誘導体開発.
「集え, 多分野研究者!」感染症キャンブin宮崎 (2024.1.27)

* 順天堂大学医学研究科

出水庸介: ケミカルデグレーダーによるタンパク質寿命制御.
タンパク質寿命が制御するシン・バイオロジー第1回班会議 (2024.2.11)

森谷俊介^{*1}, 大石真菜^{*1}, 出水庸介, 栗原正明^{*2}, 橘高敦史^{*1}, 杉山亨^{*1}: DNAへの結合を強めるカチオン性シトシン誘導体のペプチド核酸.
日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

^{*1} 帝京大学薬学部

^{*2} 湘南医療大学薬学部

正田卓司, 深町教昭*, 出水庸介, 坂本知昭: フロー合成における近赤外スペクトルカメラのPATへの利用可能性.
日本薬学会第144年会, 横浜 (2024.3.29)

* ケイエルバイ株式会社

横尾英知, 土屋圭輔*, 堀越奏子, 藤田陽, 平野元春, 宮本真歩, 周東睿, 出水庸介: 疎水性ステーブルペプチドを活用したデリバリーキャリアの開発.
日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

* 山口東京理科大学薬学部

宮本真歩, 横尾英知, 出水庸介: 膜透過性ペプチドを利用したPROTACの効率的細胞内導入.
日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

武田紗和, 横尾英知, 出水庸介: ペプトイド核酸の構造特性に関する研究.
日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

許涵喬, 横尾英知, 大岡伸通, 井上貴雄, 出水庸介: 光分解リンカーを有するPROTACの開発.
日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

Hanska N. M*, Thilakarathne N*, Misawa M, Demizu Y, Ito N, Kagechika H*, Fujii S*: Structure-activity relationship (SAR) study of hydrophobic moiety of nonsecosteroidal VDR ligands using diphenylsilane scaffold.
日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

* 東京医科歯科大学

藤田陽, 菊地杏美香*, 有田恭平*, 三澤隆史, 出水庸介: *In silico*手法を利用したWnt/ β -cateninシグナル経路阻害ペプチドの開発.
日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

* 横浜市立大学生命医科学

三澤隆史, 伊藤貴仁, 倉島恵愛, 出水庸介: カチオン性ジ置換アミノ酸を導入した抗菌ペプチドフォルダマーの開発.
日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

辻徹一郎, 黒原崇, 横尾英知, 政田さやか, 内山奈穂子, 山本栄一, 出水庸介: *In silico*を活用した*N*-ニトロソアミン類の生成リスク評価.
日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

堀越奏子, 横尾英知, 土屋圭輔*, 出水庸介: 核酸医薬品の効率的細胞内輸送を目指した両親媒性ステーブルペプチドの開発.
日本薬学会第144年会 (2024.3.31)

* 山口東京理科大学薬学部

高野玲奈, 横尾英知, 大岡伸通, 大金賢司*, 井上貴雄, 出水庸介: UBRタンパク質リガンドを活用した新規PROTACの開発.
日本薬学会第144年会 (2024.3.31)

* お茶の水大学基幹研究院

古内志拓, 横尾英知, 内藤幹彦*, 井上貴雄, 大岡伸通, 出水庸介: PROTACの開発に利用する新規E3リガーゼリガンドの構造活性相関研究.

日本薬学会第144年会 (2024.3.31)

* 東京大学薬学部

三澤隆史, 伊藤貴仁, 加藤巧馬*, 大岡伸通, 井上貴雄, 土井光暢*, 出水庸介: ヘリカルテンプレートペプチドの開発とDDSキャリアへの応用.

日本薬学会第144年会 (2024.3.31)

* 大阪医科薬科大学薬学部

成島純平, 杉野御祐, 曾我慶介, 吉場聡子, 近藤一成*, 柴田識人: ゲノム編集イネにおける*in vitro*オフターゲット予測法SITE-Seqを用いたオフターゲット予測性能の評価.

日本ゲノム編集学会第7回大会 (2023.6.7)

* 昭和女子大学

高島令王奈^{*1}, 江木智宏^{*2}, 曾我慶介, 峯岸恭孝^{*3}, 大西真理^{*4}, 成島純平, 吉場聡子, 柴田識人, 中村公亮, 近藤一成, 岸根雅宏^{*1}, 真野潤一^{*1}, 橘田和美^{*1}: ダイズ穀粒における遺伝子組換え農産物混入の判定に係る検査法(ΔΔCq法)の開発と妥当性確認.

日本食品化学会第29回総会・学術大会 (2023.6.9)

^{*1} 農研機構

^{*2} FAMIC

^{*3} 株式会社ニッポンジーン

^{*4} 株式会社ファスマック

最上(西巻)知子, 伊藤祥輔^{*1}, 崔紅艶, 秋山卓美, 為廣紀正, 安達玲子, 若松一雅^{*1}, 五十嵐良明, 近藤一成^{*2}: 「白斑誘発性フェノール類のヒトチロシナーゼによる代謝活性化の評価」.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19-21)

^{*1} 藤田医科大学

^{*2} 昭和女子大学

Soga K, Egi T^{*1}, Narushima J, Yoshida S, Kishine M^{*2}, Mano J^{*2}, Kitta K^{*2}, Takabatake R^{*2}, Adachi R, Nakamura K, Kondo K^{*3}, Shibata N: Development and validation of a new robust qualitative method for GM maize using comparative Cq-based real-time PCR for the revised non-GM labeling system in Japan.

AOAC 137th Annual Meeting and Exposition,

(2023.8.30).

^{*1} Food and Agricultural Materials Inspection Center

^{*2} National Agriculture and Food Research Organization

^{*3} Showa Women's University

杉野御祐, 成島純平, 曾我慶介, 吉場聡子, 田口千恵, 安達玲子, 柴田識人: 遺伝子検査法における種特異的遺伝子探索のためのバイオインフォマティクスの活用. 第9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 (2023.9.16)

田口千恵, 柴田識人, 近藤一成*: ゲノム編集食品の受容向上と安全性確保に向けた情報提供に関する調査研究.

第9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 (2023.9.16)

* 昭和女子大学

Yamada T^{*1}, Hachinohe M^{*2}, Hachisuka A, Furutaka K^{*1}, Asakura Y^{*3}, Kanno T^{*3}, and Kikuchi M^{*3}: Unexpected uncertainty in the use of simple sample machining technique for gamma-spectrometry. International Symposium on Natural and Artificial Radiation Exposures and Radiological Protection Studies (NARE2023) (2023.9.22)

^{*1} Kindai University

^{*2} National Agriculture and Food Research Organization

^{*3} Fukushima environmental measurements and radioactivity monitoring association

安達玲子, 為廣紀正, 甲斐明美^{*1}, 吉田建介^{*1}, 穂山浩^{*2}, 柴田識人, 近藤一成^{*3}: 特定原材料くるみに対する特異的定量及び定性検査法の妥当性評価.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

^{*1} 日本食品衛生協会

^{*2} 星薬科大学

^{*3} 昭和女子大学

曾我慶介, 田口千恵, 杉野御祐, 江木智宏^{*1}, 成島純平, 吉場聡子, 高島令王奈^{*2}, 安達玲子, 近藤一成^{*3}, 柴田識人: 遺伝子組換えとうもろこし系統の国内流通実態調

査 (2021年度産)。

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.13)

*¹ FAMIC

*² 農研機構

*³ 昭和女子大学

矢上晶子^{*1}, 鈴木加余子^{*1}, 二村恭子^{*1}, 松倉節子^{*2},
橋爪秀夫^{*3}, 浅田秀夫^{*4}, 田中宏幸^{*5}, 藤井まきこ^{*6},
五十嵐良明, 安達玲子: 本邦における薬剤アレルギーお
よび診療に関する実態調査.

第72回日本アレルギー学会学術大会 (2023.10.20-22)

*¹ 藤田医科大学

*² 横浜市立大学

*³ 静岡社会健康医学大学院大学

*⁴ 奈良県立医科大学

*⁵ 岐阜薬科大学

*⁶ 日本大学

杉野御祐, 成島純平, 曾我慶介, 吉場聡子, 田口千恵,
安達玲子, 柴田識人: バイオインフォマティクスツール
を活用した種特異的遺伝子配列探索法の開発.

第46回日本分子生物学会 (2023.12.6)

成島純平, 吉場聡子, 細川葵^{*1}, 曾我慶介, 杉野御祐,
田口千恵, 安達玲子, 近藤一成^{*2}, 柴田識人: Cas9
targeted long-read sequencingによる食品中の外来性遺
伝子配列の同定.

第46回日本分子生物学会 (2023.12.6)

*¹ 北海道立衛生研究所

*² 昭和女子大学

Harazono Y*, Soga K, Kasahara M*: For the
development of a PCR primer design pipeline for
detection of contamination in foods.

CSHL Genome Informatics Meetings (2023.12.7)

* The University of Tokyo

田口千恵, 柴田識人, 近藤一成*: ゲノム編集食品の安
全性確保に関する国民の認識と安全性確認手法に関する
調査研究.

日本薬学会第144年会 (2024.3.31)

* 昭和女子大学

Tamura M, Amanuma H, Kumagai Y^{*1}, Kasuga F^{*2},
Kubota K: Estimating the burden of foodborne illness
for *Campylobacter*, *Salmonella* and *Vibrio*
parahaemolyticus in Japan, 2006-2020.

12th International Conference on Predictive Modelling
in Food (ICPMF12) (2023.6.14)

*¹ Wayo Women's University

*² Nagasaki University

Kubota K, Tamura M, Mizoguchi Y^{*1}, Kumagai Y^{*2},
Imagawa M^{*3}, Nakaji S^{*3}, Amanuma H: Food
Contamination Incidences by Foreign Materials (FMs)
Reported in Japan, 2016-2019.

International Association for Food Protection Annual
meeting 2023 (IAFP203) (2023.7.19)

*¹ Wayo Women's University

*² Hiroshima Jogakuin University

*³ Saitama City Health and Welfare Bureau

Iijima k*, Hikino S*, Kondo K*, Yajima T*, Wakasone
Y*, Watanabe T: Relationship between surface
properties of fruits and residues levels of pesticides by
foliage pesticide application.

59th North American Chemical Residue Workshop
(2023.7.23)

* The institute of Environmental Toxicology

畝山智香子: 新規食品の安全性確保.

日本食品科学工学会70周年記念シンポジウム
(2023.8.24)

藤原綾, 朝倉敬子^{*1}, 佐々木敏^{*2}: 日本人の食事摂取基
準における糖類基準値の策定上・活用上の課題 - 諸外国
の摂取基準と日本の現状をふまえて.

第70回日本栄養改善学会学術総会 (2023.9.02)

*¹ 東邦大学医学部

*² 東京大学大学院医学系研究科

窪田邦宏, 田村克, 熊谷優子*, 天沼宏: カンピロバク
ター, サルモネラ, 腸炎ビブリオの食中毒被害実態の推
定 (2006~2020年).

第44回日本食品微生物学会学術総会 (2023.9.21-22)

* 和洋女子大学

渡邊敬浩, 岩崎司*, 松田りえ子, 畝山智香子: 国際整合を踏まえた乳等省令分析法の見直しに向けた粉乳製品における水分分析法の構築並びに試験室間共同実験による妥当性確認.

日本食品衛生学会第119回学術講演会 (2023.10.12)

* (公財) 日本乳業技術協会

田村克, 佐藤邦裕^{*1}, 黒神英司^{*2}, 足立真由^{*2}, 寺嶋昭^{*2}, 田近五郎^{*3}, 村杉潤^{*3}, 藤村晶^{*3}, 熊谷優子^{*4}, 溝口嘉範^{*5}, 天沼宏, 五十君静信^{*6}, 窪田邦宏: 食品への異物混入被害状況の把握 (民間データ: 2015年1月~2019年3月).

第119回日本食品衛生学会学術講演会 (2023.10.12)

^{*1} 日本食品衛生協会

^{*2} 日本生活協同組合連合会

^{*3} イカリ消毒株式会社

^{*4} 和洋女子大学

^{*5} 広島女学院大学

^{*6} 東京農業大学

南谷臣昭^{*1}, 谷口賢^{*2}, 友澤潤子^{*3}, 太田康介^{*4}, 高橋正幸^{*5}, 登田美桜: LC-MS/MSによる有毒植物の毒成分一斉分析法.

第119回日本食品衛生学会学術講演会 (2023.10.13)

^{*1} 岐阜県保健環境研究所

^{*2} 名古屋市衛生研究所

^{*3} 滋賀県衛生科学センター

^{*4} 山形県衛生研究所

^{*5} 北海道立衛生研究所

渡邊敬浩, 林恭子, 松田りえ子, 藤原綾, 畝山智香子: 国内実施された農薬等残留物検査結果の収集と解析 (令和3年度).

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9)

竹内浩^{*1}, 友澤潤子^{*2}, 野村千枝^{*3}, 山口瑞香^{*3}, 南谷臣昭^{*4}, 岩附綾子^{*4}, 谷口賢^{*5}, 吉岡直樹^{*6}, 吉村英基^{*7}, 阿部尚仁^{*8}, 鈴木敏之^{*9}, 登田美桜: わが国の主な有毒きのこの多成分分析法 (第2報).

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.11.9)

^{*1} (元) 三重県保健環境研究所

^{*2} 滋賀県衛生科学センター

^{*3} 大阪健康安全基盤研究所

^{*4} 岐阜県保健環境研究所

^{*5} 名古屋市衛生研究所

^{*6} 兵庫県立健康科学研究所

^{*7} 三重県保健環境研究所

^{*8} 岐阜薬科大学

^{*9} 国立研究開発法人 水産研究・教育機構 水産技術研究所

畝山智香子: レギュラトリーサイエンスの現場からみた食品安全の理想と現実

第36回日本リスク学会年次大会企画セッション (2023.11.12)

登田美桜: 自然毒による食中毒の発生動向について.

第41回 日本獣医師会獣医学術学会年次大会シンポジウム (2023.12.2)

土橋ひかり*, 近藤圭*, 飯島和昭*, 渡邊敬浩: 農薬の付着特性を考慮した残留濃度予測モデル構築に関する研究第1報: 形態調査と噴霧実験によるキウイの農薬付着特性の解析.

日本農薬学会第49回大会 (2024.3.16)

* (公財) 日本乳業技術協会

近藤圭*, 土橋ひかり*, 飯島和昭*, 渡邊敬浩: 農薬の付着特性を考慮した残留濃度予測モデル構築に関する研究第2報: キウイにおける予測モデルの検証と応用.

日本農薬学会第49回大会 (2024.3.16)

* (一財) 残留農薬研究所

畝山智香子, 小川久美子, 松田りえ子, 豊福肇^{*1}, 齋藤京子^{*2}, 三木朗^{*3}, 福島和子^{*4}: 厚生労働科学研究「食品の安全確保推進研究」応募のススメ.

日本薬学会第144回年会 (2024.3.29)

^{*1} 山口大学共同獣医学部

^{*2} 淑徳大学

^{*3} 厚生労働省

Arakawa N, Gemma A^{*1}, Tatsumi K^{*2}, Hattori N^{*3}, Ohno Y^{*4}, Saito Y, Hanaoka M^{*5}: Novel biomarker discovery for diffused alveolar damage using SOMAscan.

AOHUPO2023 (2023.5.8)

*¹ 日本医科大学
*² 千葉大学
*³ 広島大学
*⁴ 木原財団
*⁵ 信州大学

荒川憲昭：SomaScanを用いた新規タンパク質バイオマーカー探索と臨床応用.

第30回日本免疫毒性学会学術年会 (2023.9.12)

Arakawa N, Gemma A^{*1}, Tatsumi K^{*2}, Hattori N^{*3}, Ohno Y^{*4}, Saito Y, Hanaoka M^{*5}: Identification of stratifin as a novel biomarker for interstitial lung disease by an affinity proteomics.

HUPO2023 (2023.9.19)

*¹ 日本医科大学
*² 千葉大学
*³ 広島大学
*⁴ 木原財団
*⁵ 信州大学

斎藤嘉朗, 齊藤公亮, 荒川憲昭：薬剤性間質性肺炎の新規バイオマーカーの探索と検証, 及びその評価.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19)

斎藤嘉朗, 塚越絵里, 田中庸一, 中村亮介：機序から考える重篤副作用発症における薬物血中濃度測定的重要性.

第39回日本TDM学会学術大会 (2023.6.25)

Nakamura R, Arakawa N, Tanaka Y, Uchiyama N, Sekine A^{*1}, Mashimo Y^{*1}, Tsuji K^{*2}, Kagawa T^{*3}, Sato K^{*4}, Watanabe M^{*5}, Aiso M^{*6}, Hiasa Y^{*7}, Takei Y^{*8}, Ohira H^{*9}, Ayada M^{*10}, Tsukagoshi E, Maekawa K^{*11}, Tohkin M^{*12}, Saito Y, Takikawa H^{*13}: Association between HLA-B*35:01 and onset of drug-induced liver injury caused by Kampo medicines in Japanese.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

*¹ 千葉大学
*² 広島赤十字・原爆病院
*³ 東海大学
*⁴ 群馬大学
*⁵ 北里大学

*⁶ 東埼玉病院
*⁷ 愛媛大学
*⁸ 三重大学
*⁹ 福島医科大学
*¹⁰ 掛川東病院
*¹¹ 同志社女子大学
*¹² 名古屋市立大学
*¹³ 帝京大学

秋山晴代*, 栗坂知里*, 渡部明日香*, 大橋知子*, 原田佳英*, 中村亮介：ヒトIgE架橋活性で評価する環境中アレルギー増悪物質のハイスループットスクリーニング法の開発.

第30回日本免疫毒性学会学術年会 (2024.9.11)

* 帝京平成大学

栗坂知里^{*1}, 菅原健^{*2}, 中村亮介, 土井雅津代^{*2}, 秋山晴代^{*1}：EXiLE法を用いたスギ花粉舌下免疫療法における抗IgE因子の評価.

第72回日本アレルギー学会学術大会 (2023.10.20)

*¹ 帝京平成大学
*² 鳥居薬品株式会社

中村亮介, 荒川憲昭, 田中庸一, 内山奈穂子, 関根章博^{*1}, 真下陽一^{*1}, 辻恵二^{*2}, 加川建弘^{*3}, 佐藤賢^{*4}, 渡邊真彰^{*5}, 相磯光彦^{*6}, 日浅陽一^{*7}, 竹井謙之^{*8}, 大平弘正^{*9}, 綾田穰^{*10}, 塚越絵里, 前川京子^{*11}, 頭金正博^{*12}, 斎藤嘉朗, 滝川一^{*13}：日本人の漢方薬による薬物性肝障害発症と関連するHLA-B*35:01.

第72回日本アレルギー学会学術大会 (2023.10.22)

*¹ 千葉大学
*² 広島赤十字・原爆病院
*³ 東海大学
*⁴ 群馬大学
*⁵ 北里大学
*⁶ 東埼玉病院
*⁷ 愛媛大学
*⁸ 三重大学
*⁹ 福島医科大学
*¹⁰ 掛川東病院
*¹¹ 同志社女子大学
*¹² 名古屋市立大学
*¹³ 帝京大学

伊藤蒼*, 中村亮介, 荒川憲昭, 橋本由弥, 福井優也, 花尻瑠理, 斎藤嘉朗: サルファ剤による重症薬疹と関連するHLA-A*11:01の提示ペプチド解析系の構築に関する研究.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

* 岡山大学

栗坂知里^{*1}, 菅原健^{*2}, 蛭名梨音^{*1}, 齊藤美優^{*1}, 中村亮介, 土井雅津代^{*2}, 秋山晴代^{*1}: スギ花粉SLITの治療奏効性とEXiLE応答のEC50との相関性について.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

^{*1} 帝京平成大学

^{*2} 鳥居薬品株式会社

秋山晴代*, 栗坂知里*, 小川裕子*, 大橋知子*, 皆川範亨*, 原田佳英*, 渡部明日香*, 池本守*, 中村亮介, 矢ノ下良平*: 唾液を用いた*in vitro*アレルギー検査法の開発.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

* 帝京平成大学

中村亮介, 佐井君江, 福永航也^{*1}, 関根章弘^{*2}, 塚越絵里, 花尻 (木倉) 瑠理, 斎藤嘉朗, 梶波康二^{*3}: 日本人における薬剤性横紋筋融解症の発症関連因子の探索.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*1} 理化学研究所

^{*2} 千葉大学

^{*3} 金沢医科大学

Tanaka Y: Bioanalysis of AAV vector by qPCR and digital PCR.

17th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis. (2023.6.21)

田中庸一, 福永航也^{*1}, 牛木淳人^{*2}, 花岡正幸^{*2}, 斎藤嘉朗: 薬剤性間質性肺疾患の発症に関連する遺伝子多型の探索.

第33回日本医療薬学会年会 (2023.11.4)

^{*1} 理化学研究所

^{*2} 信州大学

田中庸一, 濱野彩香, 福永航也^{*1}, 平塚真弘^{*2}, 山崎浩

史^{*3}, 斎藤嘉朗, 花尻 (木倉) 瑠理: CYP2C9基質薬物の代謝におけるCYP2C9*3の影響の比較.

第44回日本臨床薬理学会学術総会 (2023.12.14)

^{*1} 理化学研究所

^{*2} 東北大学

^{*3} 昭和薬科大学

清水万紀子^{*1}, 上原正太郎^{*2}, 大山勝宏^{*3}, 田中庸一, 斎藤嘉朗, 末水洋志^{*2}, 吉田さやか^{*4}, 山崎浩史^{*1}: シトクロムP450 2D6遺伝子多型を考慮したアトモキセチンおよびその4-水酸化体と脱メチル体代謝物のヒト体内動態予測.

第44回日本臨床薬理学会学術総会 (2023.12.16)

^{*1} 昭和薬科大学

^{*2} 実験動物中央研究所

^{*3} 東京薬科大学

^{*4} 奈良県総合医療センター

山崎浩史^{*1}, 大山勝宏^{*2}, 上原正太郎^{*3}, 田中庸一, 斎藤嘉朗, 末水洋志^{*3}, 清水万紀子^{*1}: 自発有害事象報告事例に散見される単独処方患者での責任酵素遺伝子多型に伴う仮想薬物血中および肝中濃度上昇.

第44回日本臨床薬理学会学術総会 (2023.12.16)

^{*1} 昭和薬科大学

^{*2} 東京薬科大学

^{*3} 実験動物中央研究所

田中庸一, 濱野彩香, 井手亮佑^{*1}, 渡辺恭子^{*2}, 嶋田耕育^{*3}, 元井摩希子^{*4}, 森貴則^{*5}, 塚本和浩^{*6}, 上田俊彦^{*7}, 花尻瑠理, 斎藤嘉朗: デジタルPCR及び定量PCRによる生体試料中のアデノ随伴ウイルスベクター定量法の構築.

第15回JBFシンポジウム (2024.2.6)

^{*1} 田辺三菱製薬株式会社

^{*2} 第一三共株式会社薬物動態研究所

^{*3} サーモフィッシュャーサイエンティフィック ライフ テクノロジーズジャパン株式会社

^{*4} エーザイ株式会社

^{*5} 小野薬品工業株式会社

^{*6} シミックファーマサイエンス株式会社

^{*7} メディフォード株式会社

田中庸一, 濱野彩香, 石井明子, 斎藤嘉朗, 花尻瑠理:

遺伝子組換えアデノウイルスベクターワクチンの非臨床
生体内分布・排出の評価に関する検討.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

安達昂一郎^{*1}, 大山勝宏^{*2}, 田中庸一, 村山典恵^{*1}, 清
水万紀子^{*1}, 斎藤嘉朗, 山崎浩史^{*1}: フルバスタチン単
独処方患者での有害事象自発報告事例と責任酵素チトク
ロムP450 2C9遺伝子多型に伴う仮想血中および肝中濃
度上昇.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

^{*1} 昭和薬科大学

^{*2} 東京薬科大学

村山典恵^{*1}, 上原正太郎^{*1,2}, 大山勝宏^{*3}, 安達昂一郎^{*1},
田中庸一, 清水万紀子^{*1}, 斎藤嘉朗, 山崎浩史^{*1}: オメ
プラゾール単独処方患者での有害事象自発報告事例と責
任酵素チトクロム4502C19自己誘導を含む効果修飾によ
る仮想肝中濃度上昇.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

^{*1} 昭和薬科大学

^{*2} 実験動物中央研究所

^{*3} 東京薬科大学

岡本ひとみ^{*1}, 田中庸一, 新岡和樹^{*1}, 柴垣芳夫^{*1}, 黒
沼智^{*2}, 梅田智子^{*2}, 竹内修^{*2}, 小林拓^{*2}, 奥脇暢^{*1}:
チオプリン製剤の投与量設計に向けたヒト血液試料にお
けるNUDT15酵素活性の評価.

日本薬学会第144年会 (2024.3.31)

^{*1} 北里大学

^{*2} 北里研究所病院

Jorge Carlos Pineda Garcia^{*}, 李任時^{*}, 花尻瑠理, 田
中嘉孝^{*}, 石井祐次^{*}: β -カルボリンコア系新規合成カン
ナビノイドCumyl-PEGACLONE および5F-Cumyl-
PEGACLONEが行動に及ぼす影響の時間軸解析.

日本法中毒学会第42年会 (2023.6.29)

^{*} 九州大学大学院薬学研究院

Kikura-Hanajiri R, Mizutani S, Kawamura M, Tanaka R,
Zhao S^{*}, Pineda Garcia JC^{*}, Ito M, Ishii Y^{*}: LC-QTOF-
MS analysis of 23 natural and semi-synthetic
cannabinoids and metabolic properties of cannabinoid
acetyl derivatives in human liver microsomes.

TIAFT2023 (2023. 8.28)

^{*} 九州大学大学院薬学研究院

Kikura-Hanajiri R, Mizutani S, Kawamura M, Tanaka R,
Misawa M, Tujii G, Kurohara T, Ito M, Demizu Y:
Investigation on the semi-synthetic cannabinoids
distributed on the internet in Japan: Reduced forms or
acetyl derivatives of tetrahydrocannabinol (THC).
10th International Conference on NPS (2023.11.6)

辻川健治^{*1}, 花尻 (木倉) 瑠理, 渡邊和人^{*2}: 薬毒物試
験法と注解 改訂に向けた検討 - II-5 大麻試験法の改
定 -.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*1} 科学警察研究所

^{*2} 北陸大薬

齊藤公亮: 単純だけど難しいバイオマーカー探索と分析.
第35回バイオメディカル分析科学シンポジウム
(2023.7.29)

Saito K, Saito Y: Overview of biomarkers as drug
development tools.

2023 International Joint Meeting of 23rd ICCP450/38th
JSSX (2023.9.26)

Ishikawa R, Saito K, Misawa T, Demizu Y, Saito Y:
Comprehensive evaluation of cyclic cell-penetrating
peptides on inhibition potency of P-gp, BCRP,
OATP1B1, and OATP1B3 *in vitro* and its relation to
physicochemical properties.

2023 International Joint Meeting of 23rd ICCP450/38th
JSSX (2023.9.26)

Saito K: Application of metabolomics on biomarker
discovery in adverse drug reactions and psychiatric
disorders.

2023 International Joint Meeting of 23rd ICCP450/38th
JSSX (2023.9.29)

齊藤公亮: 生体試料中ペプチドLC-MS/MS分析法の開
発と標準化研究.

第15回日本バイオアナリスフォーラム (2024.2.7)

孫雨晨: LC-MSを用いた核酸医薬品及びその代謝物・

類縁物質の同定と定量のための分析法の開発と検証.

第13回 レギュラトリーサイエンス学会学術大会
(2023.9.5)

薄田健史^{*1}, 青木重樹^{*2}, 孫雨晨, 早川芳弘^{*1}: HLA
多型の関与する薬物過敏症の発症における解糖系代謝の
重要性.

第30回日本免疫毒性学会学術年会 (2023.9.12)

^{*1} 富山大学

^{*2} 千葉大学

Sun Y, Nakamura T^{*1}, Ohtsu Y^{*2}, Kakehi M^{*3}, Danno
N^{*4}, Shimizu H^{*5}, Tanaka Y, Serelli-Lee V^{*6}, Tanaka
S^{*7}, Okayama T^{*8}, Suda Y^{*9}, Moriya Y^{*3}, Hanada T^{*10},
Saito Y: Analytical method development and validation
for nucleic acid biomarkers as a drug development
tool: points to consider.

ICCP450/JSSX国際合同大会 (2023.9.26)

^{*1} Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

^{*2} Kyowa Kirin Co., Ltd.

^{*3} Takeda Pharmaceutical Company, Limited

^{*4} CMIC Pharma Science Co., Ltd.

^{*5} Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

^{*6} Eli Lilly Japan K.K.

^{*7} ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*8} Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

^{*9} Nippon Shinyaku Co., Ltd.

^{*10} Daiichi Sankyo Co., Ltd.

Sun Y, Saito K, Saito Y: L Development of LC/MS-
based analytical methods for comprehensive
identification and quantification of impurities and
metabolites of GalNAc-conjugated siRNA.

2023 Oligonucleotide Therapeutics Society Annual
Meeting (2023.10.23)

斎藤嘉朗, 孫雨晨, 荒川憲昭: 医薬品開発ツールとして
のバイオマーカーの分析法バリデーションと実試料分析
に関する留意点文書と適用例.

臨床薬理学会第44回学術総会 (2023.12.16)

薄田健史^{*1}, 青木重樹^{*2}, 孫雨晨, 早川芳弘^{*1}: HLA多
型の関与する薬物過敏症の発症における解糖系代謝の重
要性.

第52回日本免疫学会学術集会 (2024.1.18)

^{*1} 富山大学

^{*2} 千葉大学

斎藤嘉朗, 孫雨晨: 核酸バイオマーカーのqPCR法によ
る分析法開発とバリデーションに関する留意点文書.

15th JBFシンポジウム (2024.2.5)

薄田健史^{*1}, 孫雨晨, 青木重樹^{*2}, 伊藤晃成^{*2}, 早川芳
弘^{*1}: 薬物過敏症におけるCD8+ T細胞の解糖系代謝の
重要性.

日本薬学会第144年会 (2024.3.31)

^{*1} 富山大学

^{*2} 千葉大学

Tsukagoshi E, Nakamura R, Asada H^{*}, Saito Y:
Validation of a novel genotyping technique for a
surrogate marker of HLA-B*58:01 to predict
allopurinol-induced SJS/TEN in Japanese.

第30回日本免疫毒性学会学術年会 (2023.9.12)

^{*} 奈良県立医科大学

塚越絵里, 中村亮介, 鹿庭なほ子, 佐井君江, 松永佳世
子^{*1}, 阿部理一郎^{*2}, 浅田秀夫^{*3}, 斎藤嘉朗, 花尻 (木倉)
瑠理: Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死融
解症 (SJS/TEN) の全国症例集積ネットワークを用い
た患者の臨床的特徴の解析.

第44回日本臨床薬理学会学術総会 (2023.12.15)

^{*1} 藤田医科大学

^{*2} 新潟大学

^{*3} 奈良県立医科大学

Sai K: International efforts of implementation of ISO
IDMP -Importance of establishing global
pharmaceutical product identifier.

WHO Drug User Group Meeting Japan 2023
(2023.11.20)

佐井君江: ISO IDMPの実装に向けた国際的な取り組み
と国内導入における課題.

第43回医療情報学連合大会/第24回日本医療情報学会学
術大会 (2023.11.24)

佐井君江, 荒川憲昭, 斎藤嘉朗, 花尻瑠理: インフリキ

シマブバイオ後続品のリアルワールドにおける適応症別の使用実態.

第44回日本臨床薬理学会学術総会 (2023.12.16)

佐井君江, 佐藤嗣道*, 荒川憲昭, 斎藤嘉朗, 花尻瑠理: インフリキシマブバイオ後続品と先行品の適応症別の使用実態の比較.

日本薬学会第144年会 (2024.3.31)

* 東京理科大学

平林容子: 核酸医薬品の非臨床安全性評価について.

第30回HAB研究機構学術年会 (2023.5.26)

平林容子: 希少疾患に対する核酸医薬品適用のための非臨床安全性評価における課題と展望.

第64回日本神経学会学術大会 (2023.6.2)

Hirabayashi Y: Initiatives for New Approach Methods at Japanese Center for the Validation Methods (JaCVAM).

MPS World summit 2023 (2023.7.27)

Hirabayashi Y, Kojima H, Ashikaga T: Update on recent activities at JaCVAM.

12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC12) (2023.8.31)

Hirabayashi Y: Activities of the Japanese Centre for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM), NIHS: Development of new toxicity tests using NAM and their use in regulations.

13th Global Summit on Regulatory Science (GSRS23) (2023.9.27)

Hirabayashi Y: Japan's view on MPS.

The 63rd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2024.3.11)

Hirabayashi Y: New Approach Methods (NAMs) in Japan.

Satellite Meeting for the 63rd Annual Meeting of the Society of Toxicology organized by the Center for Alternative to Animal Testing and the Huma Society International/Animal-free Safety Assessment Collaboration (2024.3.15)

原田智紀*, 小池隆*, 三浦勝浩*, 湯田幸*, 日野浩嗣*, 八田善弘*, 中村英樹*, 平林容子, 壺井功*, 相澤信*, 平林宗一*: 骨老化促進モデルマウスSAMP1/TA-1の潜在的造血機能障害は一時的なマクロファージの枯渇により顕在化する.

第129回日本解剖学会総会・全国学術集会 (2024.3.22)

* 日本大学医学部

Miyaso H^{*1}, Li Z^{*2}, Takano K^{*2}, Nagahori K^{*2}, Kawata S^{*2}, Kuramasu M^{*2}, Ogawa Y^{*2}, Yoshioka H^{*1}, Matsuno Y^{*1}, Yokota S, Itoh M^{*2}: The effects of neonatal corticosterone administration on Sertoli cell number in the testes of mice in prepubertal and postpubertal stages.

Asian Congress for Reproductive Immunology (ACRI 2023), Hyogo, Japan (2023.4.8)

^{*1} Department of Anatomy, Faculty of Medicine, School of Medicine, International University of Health and Welfare

^{*2} Department of Anatomy, Tokyo Medical University

Yokota S, Suga K, Taquahashi Y, Kitajima S: Development of a non-invasive method for testicular toxicity evaluation using a novel compact magnetic resonance imaging system.

The 48th Annual Conference of the American Society of Andrology, Boston, USA (2023.4.21)

Yokota S, Wakayama T*, Saito H, Kitajima S: Development of a novel histological evaluation to predict the early signs of sperm toxicity using vitamin A excess mouse model.

The 48th Annual Conference of the American Society of Andrology, Boston, USA (2023.4.22)

* Department of Histology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

高橋祐次, 森田紘一, 辻昌貴, 菅康佑, 相崎健一, 北嶋聡, 平林容子: 先端素材カーボンナノチューブヤーンを使用した実験用小動物における低侵襲な生体電位測定法の開発.

第70回日本実験動物学会総会 (2023.5.24)

大久保佑亮: ヒトiPS細胞を用いたシグナルかく乱作用

のダイナミクスに基づく発生毒性試験法の開発.

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2023年度年会「多能性幹細胞を用いた薬剤安全性評価への挑戦と課題」(2023.6.2)

大久保佑亮: シグナル伝達のかく乱計測による発生毒性予測法の開発.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19)

菅野純, 相崎健一, 小野竜一, 北嶋聡: 新型反復曝露実験によるPFOAの毒性発現分析 - Clofibrate の網羅的エピジェネティック情報を参照して -.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19)

北嶋聡: 生命科学のパラダイムシフトと毒性学の進展.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19)

栗形麻樹子: 精漿を介した催奇形性発現の可能性.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19)

夏目やよい*, 相崎健一, 北嶋聡, 菅野純: PPAR alpha リガンドが惹起する遺伝子発現プロファイルの比較解析.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19)

* (国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所

齊藤洋克: 発生-発達期の化学物質ばく露による情動認知行動毒性の検出と課題.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19)

高島宏昌^{*1}, 田中加奈子^{*1}, 長谷川拓郎^{*2}, 羽田亮^{*1}, 山崎浩史^{*3}, 北嶋聡, 栗形麻樹子: ウサギを用いたサリドマイド腔内投与による催奇形作用評価.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

^{*1} (株) ボゾリサーチセンター御殿場研究所

^{*2} (株) ボゾリサーチセンターつくば研究所

^{*3} 昭和薬科大学

五十嵐智女, 松村万里*, 小川いづみ*, 矢川千織*, 早川孝彦*, 越智美代子*, 齊藤洋克, 西村拓也, 栗形麻樹子, 北嶋聡: フードテックを応用した細胞培養食品を含む「新規の食品」の安全性確保に関する諸外国の制度比較と最近の動向.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

* (株) 三菱ケミカルリサーチ

小野竜一: cfDNAメチル化とエクソソームRNAを毒性指標としたリキッドバイオプシー.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

吉岡弘毅^{*1}, 富永サラ^{*2}, 鳥本晋太郎^{*1}, 横田理, 原宏和^{*3}, 長谷川達也^{*4}, 酒々井真澄^{*5}, 前田徹^{*2}, 三浦伸彦^{*6}: 銅毒性の感受性時刻差に対して時計遺伝子は関与するのか.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

^{*1} 岐阜医療科学大学薬学部

^{*2} 金城学院大学薬学部

^{*3} 岐阜薬科大学

^{*4} 山梨県富士山科学研究所

^{*5} 名古屋市立大学医学部

^{*6} 横浜薬科大学薬学部

吉岡弘毅^{*1}, 月星陽介^{*1}, 堀田英音^{*1}, 横田理, 三上友理恵^{*2}, 緒方謙一^{*2}: *Sasa veitchii* extracts protect *all-trans* retinoic acid-induced cell proliferation inhibition in cultured human palate cells through suppression of *miR-4680-3p*.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

^{*1} 岐阜医療科学大学薬学部

^{*2} 九州大学歯学部

長谷川拓郎^{*1}, 白方渉太^{*1}, 高島宏昌^{*2}, 山崎浩史^{*3}, 北嶋聡, 栗形麻樹子: LC-MS/MSを用いたウサギ血漿, 精液および子宮内容物中のサリドマイドとその代謝物の同時測定法のバリデーション.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

^{*1} (株) ボゾリサーチセンターつくば研究所

^{*2} (株) ボゾリサーチセンター御殿場研究所

^{*3} 昭和薬科大学

横田理: 小動物用磁気共鳴画像法 (MRI) を用いた *in vivo* 非侵襲的毒性評価への応用.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

三浦伸彦^{*1}, 吉岡弘毅^{*2}, 横田理: 酸化チタンナノ粒子と精巣機能障害.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

*¹ 横浜薬科大学薬学部

*² 岐阜医療科学大学薬学部

宮宗秀伸^{*1}, 高野海哉^{*2}, 吉岡広陽^{*1}, 松野義晴^{*1}, 李忠連^{*3}, 倉升三幸^{*3}, 小川夕輝^{*3}, 横田理, 伊藤正裕^{*3}: Neonatal corticosterone administration increases p27-positive Sertoli cell number and decreases Ki67-positive Sertoli cell number and Sertoli cell number in the testes of mice at prepuberty.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

*¹ 国際医療福祉大学医学部

*² 東京医療保健大学医療保健学部

*³ 東京医科大学医学部

齊藤洋克: ネオニコチノイド系農薬ばく露による雄マウスの情動認知行動解析.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

小野竜一: エクソソームを介した遺伝子水平伝播.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.22)

横田理, 菅康佑, 高橋祐次, 若山友彦*, 北嶋聡: 小動物用磁気共鳴画像法 (MRI) を用いた *in vivo* 非侵襲的イメージング法の開発と精巣毒性評価への応用.

第42回アンドロロジー学会 (2023.6.23)

* 熊本大学大学院生命科学研究部

横田理: 小動物用MRIを用いた非侵襲的画像解析の毒性評価への応用に関する現状と課題.

第45回日本中毒学会総会・学術集会 (2023.7.15)

齊藤洋克: 農薬等の化学物質ばく露によって生じる情動認知行動毒性.

第45回日本中毒学会総会・学術集会 (2023.7.15)

Igarashi T, Matsumura M*, Ogawa I*, Yakawa C*, Hayakawa T*, Ochi M*, Saito H, Nishimura T, Kuwagata M, Kitajima S: Recent trends in regulatory systems in other countries regarding the safety assurance of new food products including so-called cultured meat.

The 10th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX) (2023.7.18)

* Mitsubishi Chemical Research Corporation

Taquahashi Y, Morita K, Suga K, Tsuji M, Okubo Y, Aisaki K, Kitajima S: Improved acute toxicity study incorporating vital signs; a less invasive method for measuring biopotential in laboratory animal using CNT yarn.

The 10th International Congress of Asian Society of Toxicology (2023.7.18)

Ono R: Liquid biopsy using cfDNA methylation and EV-associated miRNA as a toxicity biomarker.

The 10th International Congress of Asian Society of Toxicology (2023.7.19)

Okubo Y, Mizota K*, Shibata M, Hirabayashi Y, Nakajima Y*, Fukuda J*: Developmental toxicity test using human iPS cells based on chemical induced signal disruption dynamics.

The 56th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists (2023.7.23)

*¹ Yokohama National University

*² National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

Natsume-Kitatani Y*, Aisaki KI, Kitajima S, Kanno J: Comparative analysis of gene expression profiles induced by chemicals with the same target molecule. ISMB/ECCB 2023 (2023.7.26)

* National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

栗形麻樹子, 高島宏昌^{*1}, 長谷川拓郎^{*2}, 田中加奈子^{*1}, 羽田亮^{*1}, 山崎浩史^{*3}, 北嶋聡: ウサギへのサリドマイド経口投与による精漿を介する発生毒性発現リスクの解明.

第63回日本先天異常学会学術集会 (2023.7.28)

*¹ (株) ボゾリサーチセンター御殿場研究所

*² (株) ボゾリサーチセンターつくば研究所

*³ 昭和薬科大学

栗形麻樹子: 新生DNT委員会のこれから.

第63回日本先天異常学会学術集会 (2023.7.28)

大久保佑亮: シグナルかく乱作用のダイナミクスに基づくヒト発生毒性の評価法とその発達神経毒性への応用.

第63回日本先天異常学会学術集会「若手ピックアップシンポジウム」(2023.7.29)

横田理, 平井俊範^{*1}, 菅康佑, 若山友彦^{*1}, 宮宗秀伸^{*2}, 高橋祐次, 北嶋聡: 小動物用MRIを用いた精巣機能障害の高感度検出に資する非侵襲的画像診断法の開発.

第63回日本先天異常学会学術集会 優秀演題講演 (2023.7.29)

^{*1} 熊本大学大学院生命科学研究部

^{*2} 国際医療福祉大学医学部

宮宗秀伸^{*1}, 高野海哉^{*2}, 吉岡広陽^{*1}, 松野義晴^{*1}, 李忠連^{*3}, 倉升三幸^{*3}, 小川夕輝^{*3}, 横田理, 伊藤正裕^{*3}: 発達早期のコルチコステロン投与が思春期前後の雄性生殖系系におよぼす影響.

第11回日本DOHaD学会学術集会 (2023.8.5)

^{*1} 国際医療福祉大学医学部

^{*2} 東京医療保健大学医療保健学部

^{*3} 東京医科大学医学部

大久保佑亮: 生細胞リアルタイム発光システムを用いた高精度・ハイスループットな新規発生毒性試験法. AMEDキャタリストユニット第11回Top Runners in TRS (2023.8.22)

吉岡弘毅^{*1}, 松下祐樹^{*2}, 横田理, 三浦伸彦^{*3}, 松井敦聡^{*1}, 稲垣直樹^{*1}, 中尾誠^{*4}: 非アルコール肝炎モデルに対するクマザサ抽出液の効果.

第40回和漢医薬学会学術大会 (2023.8.26)

^{*1} 岐阜医療科学大学薬学部

^{*2} 長崎大学歯学部

^{*3} 横浜薬科大学薬学部

^{*4} 金城学院大学薬学部

堀田英音^{*1}, 月星陽介^{*1}, 横田理, 三上友理恵^{*2}, 緒方謙一^{*2}, 松井敦聡^{*1}, 稲垣直樹^{*1}: ヒト口蓋細胞における医薬品曝露に対するクマザサ抽出液の防御作用.

第40回和漢医薬学会学術大会 (2023.8.26)

^{*1} 岐阜医療科学大学薬学部

^{*2} 九州大学歯学部

Okubo Y, Mizota K^{*1}, Shibata M, Ohara R^{*1}, Kitajima S, Hirabayashi Y, Nakajima Y^{*2}, Fukuda J^{*1}:

Developmental toxicity test using human iPS cells based on signal disruptions induced by chemical substances.

The 12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC12) (2023.8.30)

^{*1} Yokohama National University

^{*2} National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

Kuwagata M, Takashima H^{*1}, Haneda R^{*1}, Tanaka K^{*1}, Hasegawa T^{*2}, Yamazaki H^{*3}, Kitajima S: Possible teratogenic effects mediated by seminal plasma exposed to thalidomide in rabbits.

EUROTOX2023 (2023.9.10)

^{*1} Gotenba Laboratory, Bozo Research Center

^{*2} Tsukuba Laboratory, Bozo Research Center

^{*3} Showa Pharmaceutical University

横田理: 雄性生殖を介した継世代影響を予測する新規毒性評価法の開発.

第67回日本薬学会関東支部大会 奨励賞受賞講演 (2023.9.16)

横田理, 菅康佑, 北嶋聡: マウス精巣毒性の非侵襲的評価法の開発.

第67回日本薬学会関東支部大会 (2023.9.16)

横田理, 橋本雪司^{*1,2}, 西村拓也, 佐藤卓也^{*2}, 小川毅彦^{*2}, 北嶋聡: 体外培養系を用いたシスプラチンの精巣毒性と回復性評価の基礎的検討.

第9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 (2023.9.16)

^{*1} 横浜市立大学大学院泌尿器科

^{*2} 横浜市立大学臓器再生医学

北嶋聡: トキシコゲノミクスからみた付加体科学.

第1回付加体科学部会研究会2023 (2023.9.26)

三浦伸彦^{*1}, 横田理, 吉岡弘毅^{*2}: 二酸化チタンナノ粒子が示す二相性の精巣機能障害.

メタルバイオサイエンス研究会2023 (2023.10.5)

^{*1} 横浜薬科大学薬学部

^{*2} 岐阜医療科学大学薬学部

橋本雪司^{*1,2}, 横田理, 小高久和^{*1,2}, 石川裕^{*2}, 佐藤卓也^{*2}, 槇山和秀^{*1}, 小川毅彦^{*2}: マウス体外精子形成系を用いたシスプラチンの生殖毒性.
第88回泌尿器科東部総会 (2023.10.6)

^{*1} 横浜市立大学大学院泌尿器科

^{*2} 横浜市立大学臓器再生医学

北嶋聡: 分子メカニズムに依拠した, 迅速, 高精度, 省動物に適った毒性予測法の開発～食品トキシコゲノミクスを例に～.

第9回浜松毒性試験フォーラム (2023.10.27)

北嶋聡: 職域における環境因子による健康影響～化学物質によるヒト健康への影響評価に関する試験・研究～.
第38回日本健康科学学会学術大会 (2023.12.2)

吉岡弘毅^{*1}, 富永サラ^{*2}, 横田理, 前田徹^{*2}, 三浦伸彦^{*3}: シスプラチンによる腎障害に対する時計遺伝子発現変化の影響.

第6回医薬品毒性機序研究会 (2023.12.5)

^{*1} 岐阜医療科学大学薬学部

^{*2} 金城学院大学薬学部

^{*3} 横浜薬科大学薬学部

吉岡弘毅^{*1}, 月星陽介^{*1}, 堀田英音^{*1}, 横田理, 三上友理恵^{*2}, 緒方謙一^{*2}: 医薬品曝露による口唇口蓋裂発症に対するマイクロRNAの関与.

第6回医薬品毒性機序研究会 (2023.12.5)

^{*1} 岐阜医療科学大学薬学部

^{*2} 九州大学歯学部

大久保佑亮: シグナルかく乱のリアルタイム計測を基にした*in vitro*発生毒性試験.

第9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レギュラトリーサイエンスにおける動物試験代替法の発展～細胞培養技術の進化と展望～ (2023.12.6)

高橋雄, 内山英穂^{*1}, 井川武^{*2}, 難波ちよ^{*2}, 荻野肇^{*2}, 北嶋聡: アカガエルとアフリカツメガエルは変態期において顕著に異なる脊椎骨形成の様式を示す.

第46回日本分子生物学会年会 (2023.12.8)

^{*1} 横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科

^{*2} 広島大学両生類研究センター

横田理: 雄性生殖を介した継世代影響を予測する新規毒性評価法の開発.

2023年度日本薬学会関東支部オンライン受賞記念講演会 奨励賞受賞講演 (2023.12.13)

大久保佑亮: シグナルかく乱作用のダイナミクスを基にした*in vitro*発生毒性試験法.

生殖発生毒性試験代替法の現状シンポジウム (2024.2.8)

Okubo Y, Kojima S^{*1}, Ohara I^{*1}, Min M^{*2}, Taquahashi Y, Tochinal R^{*2}, Ota H^{*1}: Development of a wearable device used to monitor multimodal vital signs in conscious, unrestrained rats.

The 63rd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2024.3.11)

^{*1} Yokohama National University

^{*2} The University of Tokyo

Nishimura T, Maki K^{*1}, Kinoshita K^{*2}, Suzuki M^{*3}, Nakazawa T^{*4}, Naota M^{*1}, Mikashima F^{*1}, Hirabayashi Y: The Current Situation and Challenges in Non-Clinical Safety Evaluation of Biopharmaceuticals in Japan.

The 63rd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2024.3.11)

^{*1} Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

^{*2} MSD K.K.

^{*3} Kyowa Kirin Co., Ltd.

^{*4} Open Circle Partners, LLC

Taquahashi Y, Morita K, Suga K, Tsuji M, Okubo Y, Aisaki K, Kitajima S: New approach for assessment of acute oral toxicity by multiple parameters of vital signs: development of a less invasive method for measuring biopotential in small laboratory animal using carbon-nanotube yarn as surface electrodes.

The 63rd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2024.3.11)

Ono R: Extracellular Vesicles (EVs) as Novel Toxicity Biomarkers.

The 63rd Annual Meeting of the Society of Toxicology (2024.3.14)

宮宗秀伸^{*1}, 高野海哉^{*2}, 松野義晴^{*1}, 河田晋一^{*3}, 李忠連^{*3}, 倉升三幸^{*3}, 小川夕輝^{*3}, 横田理, 伊藤正裕^{*3}: 新生児期におけるコルチコステロンとRU486の投与がマウス精巣セルトリ細胞数におよぼす影響の解析.
第129回日本解剖学会総会・全国学術集会 (2024.3.22)

^{*1} 国際医療福祉大学医学部

^{*2} 東京医療保健大学医療保健学部

^{*3} 東京医科大学医学部

高橋祐次: 微粒子毒性の*in vivo*吸入毒性試験法と課題－吸入毒性試験ガイドラインの変遷と吸入ばく露実験装置の開発について－

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

横田理, 若山友彦^{*1}, 宮宗秀伸^{*2}, 北嶋聡: リアクティブブルー 2 を用いた哺乳類精子に対する特異的染色法の開発.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*1} 熊本大学大学院生命科学研究部

^{*2} 国際医療福祉大学医学部

吉岡弘毅^{*1}, 三上友理恵^{*2}, 松下幸平, 横田理, 富永サラ^{*3}, 前田徹^{*3}, 三浦伸彦^{*4}: シスプラチンの感受性時刻差における抗腫瘍作用と腎障害の統合評価.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*1} 岐阜医療科学大学薬学部

^{*2} 九州大学歯学部

^{*3} 金城学院大学薬学部

^{*4} 横浜薬科大学薬学部

山崎大樹, 堀内新一郎, 田中裕斗*, 幸田奈々重, 増尾友佑*, 加藤将夫*. MPSを用いた肝薬物代謝を介した心毒性評価系の構築に向けた培地検討.

第30回 HAB研究機構学術年会 (2023.5.26)

* 金沢大学

石田誠一*, 久保拓海*, 鈴木健生*, 永吉彩花*, 竹林星香*, 古水雄志*, 堀内新一郎, 黒田幸恵, 山崎大樹, 松下琢*. Microphysiological Systems (MPS) 開発における考慮すべき点－灌流培養の視点から－.

第30回 HAB研究機構学術年会 (2023.5.26)

* 崇城大学

高橋華奈子, Luying Chen^{*1}, 佐山美紗^{*1}, Mian Wu^{*1}, 林真理子^{*2}, 入江智彦, 大和田智彦^{*1}, 佐藤薫. ドコサヘキサエン酸によるグルタミン酸トランスポーターEAAT2機能調節部位はロイシン434である.

第17回 トランスポーター研究会年会 (2023.5.27)

^{*1} 東京大学

^{*2} 昭和女子大学

Yasunari Kanda. Whose NAM is it anyway?

HESI-NC3Rs Meeting: NAMs for Safety Assessment: From Aspiration to Implementation (2023.6.8)

川岸裕幸. 液性因子による新生児期特有の生理作用とその制御機構の探索.

第46回日本基礎老化学会大会 (2023.6.17)

佐藤隆至^{*1}, 加地憲武^{*1}, 坂本多穂^{*1}, 行方衣由紀^{*2}, 田中光^{*2}, 諫田泰成, 渡邊泰秀^{*1}, 黒川洵子^{*1}. ヒトiPS細胞由来分化心筋細胞の電気生理学的特性に対するペーシング刺激の影響.

第148回日本薬理学会関東部会 (春季) (2023.6.17)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 東邦大学

山田茂, 坂下真大^{*1}, 柳田翔太, 佐藤寛之^{*1}, 安彦行人, 岡部馨^{*2}, 野田隆正^{*2}, 松永民秀^{*1}, 西田基宏^{*3,4}, 諫田泰成. SARS-CoV-2感染によるヒト血液脳関門のバリア機能低下.

第148回日本薬理学会関東部会 (春季) (2023.6.17)

^{*1} 名古屋市立大学

^{*2} 国立精神・神経医療研究センター

^{*3} 九州大学

^{*4} 生理学研究所

諫田泰成, 川岸裕幸. ヒトiPS 細胞技術を活用した抗がん剤心毒性の現状と今後の展望.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19)

安彦行人, 吉成浩一*, 諫田泰成. 化学構造に基づくクラスタリングとMEA実験の統合的手法による化学物質発達神経毒性の評価.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19)

* 静岡県立大学

柳田翔太, 川岸裕幸, 諫田泰成. ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いたEGFRチロシンキナーゼ阻害薬の心収縮障害評価.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

中瀬古 (泉) 寛子^{*1}, 関野祐子^{*2,3}, 神林隆一^{*1}, 諫田泰成, 杉山篤^{*1}. Development of indices for anticancer drug-induced myocardial dysfunction using human iPS-derived cardiomyocytes sheet.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

^{*1} 東邦大学

^{*2} 東京大学大学院

^{*3} イノベーション創薬研

山田茂, 安彦行人, 花尻瑠理, 諫田泰成. ヒトiPS細胞由来神経細胞における解離性麻酔剤の神経毒性評価.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

Daiju Yamazaki, Shinichiro Horiuchi, Yuto Tanaka*, Nanae Koda, Yusuke Masuo*, Yukio Kato*. Effect of dexamethasone in medium and effect of oxygenation, on drug metabolism of human cryopreserved hepatocytes.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19-21)

* Kanazawa University

糟谷佐保里*, 目加田京子*, 小泉茉奈海*, 石田慶士*, 松丸大輔*, 村嶋亜紀*, 諫田泰成, 中西剛*. 妊娠期甲状腺機能低下による甲状腺関連パラメータの変動と胎仔発生への影響評価.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19-21)

* 岐阜薬科大学

小泉茉奈海^{*1}, 石田慶士^{*1}, 森一馬^{*1}, 糟谷佐保里^{*1}, 辰巳佳乃子^{*1}, 目加田京子^{*1}, 松丸大輔^{*1}, 村嶋亜紀^{*1}, 永瀬久光^{*2}, 諫田泰成, 田熊一敏^{*3}, 中西剛^{*1}. 周産期甲状腺機能低下モデルを用いた甲状腺ホルモンの産仔脳発達への影響評価.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19-21)

^{*1} 岐阜薬科大学

^{*2} 岐阜医療科学大学

^{*3} 大阪大学大学院

Daiju Yamazaki, Shinichiro Horiuchi, Yuto Tanaka*, Nanae Koda, Yusuke Masuo*, Yukio Kato*. Culture medium study for construction of the cardiotoxicity evaluation system via hepatic metabolism using this MPS.

MPS WS2023 (2023.6.27)

* Kanazawa University

Piantino M^{*1}, Kitamura K, Shigemoto-Mogami Y, Sato K, Furihata T^{*2}, Matsusaki M^{*1}. Development of a three-dimensional blood-brain barrier microphysiological system with perfusable capillary opening structures for drug transport assays.

MPS WS2023 (2023.6.28)

^{*1} 大阪大学

^{*2} 東京薬科大学

Sato K, Nakayama-Kitamura K, Shigemoto-Mogami Y, Toyoda H^{*1}, Mihara I^{*1}, Moriguchi H^{*1}, Naraoka H^{*1}, Furihata T^{*2}, Ishida S^{*3}, Dong-Hee Kang^{*4}, Figarol A^{*4}, Naka Y^{*4}, Piantino M^{*4}, Matsusaki M^{*4}. The integrated development of blood brain barrier microphysiological system-from novel BBB MPS development to regulatory acceptance.

MPS WS2023 (2023.6.28)

^{*1} つくば集中研

^{*2} 東京薬科大学

^{*3} 崇城大学

^{*4} 大阪大学

Ishida S*, Kubo T*, Suzuki K*, Nagayoshi A*, Horiuchi S, Kuroda Y, Komizu Y*, Matsushita T*, Sato K, Hirabayashi Y, Yamazaki D. Development of evaluation methods of "points to consider" for industrial implementation of MPS.

MPS WS2023 (2023.6.30)

* Sojo University

Izumi-Nakaseko H*, Kambayashi R*, Goto A*, Takei Y*, Kanda Y, Sugiyama A*. Recent progress on the understandings of electrophysiological effects of antiarrhythmic and anti-cancer drugs.

第69回日本不整脈心電学会学術大会 (2023.7.6)

* Toho University

Takahashi K, Chen L^{*1}, Sayama M^{*1}, Mian Wu^{*1}, Kato-Hayashi M^{*2}, Irie T, Ohwada T^{*1}, Sato K. Leucine 434 is essential for docosahexaenoic acid-induced augmentation of L-glutamate transporter function. 第66回日本神経化学会大会 (2023.7.7)

^{*1} 東京大学

^{*2} 昭和女子大学

糟谷佐保里*, 目加田京子*, 小泉茉奈海*, 石田慶士*, 松丸大輔*, 村嶋亜紀*, 諫田泰成, 中西剛*. 化学物質誘導性の母体甲状腺機能低下による甲状腺関連指標の変動と胎仔発生への影響評価.

第63回日本先天異常学会学術集会 (2023.7.28-30)

* 岐阜薬科大学

山崎大樹. MPS実用化推進協議会の活動内容紹介. MPS実用化推進協議会キックオフシンポジウム (2023.8.21)

Ishida S*, Kubo T*, Suzuki K*, Nagayoshi A*, Horiuchi S, Kuroda Y, Komizu Y*, Matsushita T*, Sato K, Hirabayashi Y, Yamazaki D. Japan's approach for applying MPS as a wet-simulator in chemical risk assessment.

12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2023.8.28)

* Sojo University

Yasunari Kanda. Recent progress of animal alternatives to animal testing from regulatory perspectives in Japan.

12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2023.8.29)

Yasunari Kanda. Predictive toxicology using human iPS cells.

12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2023.8.29)

Yukuto Yasuhiko, Koichi Yoshinari*, Yasunari Kanda. Prediction of developmental neurotoxicity using a read

across approach.

12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2023.8.29)

* 静岡県立大学

諫田泰成. 医薬品開発におけるNAMsの活用.

iPS細胞: 技術と治療の最前線 (2023.9.6)

柳田翔太, 山田茂, 坂下真大^{*1}, 佐藤寛之^{*1}, 安彦行人, 岡部馨^{*2}, 野田隆正^{*2}, 西田基宏^{*3,4}, 松永民秀^{*1}, 諫田泰成. ヒトiPS細胞由来脳微小血管内皮様細胞のバリア機能に対するSARS-CoV-2感染の影響.

フォーラム2023: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2023.9.13)

^{*1} 名古屋市立大学

^{*2} 国立精神・神経医療研究センター

^{*3} 九州大学

^{*4} 生理学研究所

小泉茉奈海^{*1}, 石田慶士^{*1}, 糟谷佐保里^{*1}, 辰巳佳乃子^{*1}, 目加田京子^{*1}, 松丸大輔^{*1}, 村嶋亜紀^{*1}, 永瀬久光^{*2}, 諫田泰成, 田熊一敏^{*3}, 中西剛^{*1}. 周産期甲状腺機能低下モデルにおける甲状腺関連パラメータの変動と児動物脳発達との関連評価.

フォーラム2023: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2023.9.12-13)

^{*1} 岐阜薬科大学

^{*2} 岐阜医療科学大学

^{*3} 大阪大学大学院

Hiroyuki Kawagishi, Ayano Satsuka, Shota Yanagida, Naoya Hirata, Yasunari Kanda. Assessment of Cardiac Contractility Using Aligned Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes.

2023 Safety Pharmacology Society ANNUAL MEETING (2023.9.19)

Shota Yanagida, Hiroyuki Kawagishi, Yasunari Kanda. Assessment of Cardiotoxicity Induced by EGFR-Tyrosine kinase Inhibitors using Human iPSC-derived Cardiomyocytes.

2023 Safety Pharmacology Society ANNUAL MEETING (2023.9.19)

加地憲武^{*1}, 佐藤隆至^{*1}, 坂本多穂^{*1}, 行方衣由紀^{*2}, 田中光^{*2}, 芦原貴司^{*2}, 諫田泰成, 西田基宏^{*3,4}, 渡邊泰秀^{*1}, 黒川洵子^{*1}. ヒトiPS細胞由来分化心筋細胞の細胞特性に対する定電圧刺激の影響.

東海地区薬学系電気生理学研究会 (2023.9.19)

^{*1} 静岡県立大学

^{*2} 滋賀医科大学

^{*3} 九州大学

^{*4} 生理学研究所

諫田泰成. ヒトiPS細胞を利用した腫瘍循環器学の現状と今後の展望.

日本癌学会日本腫瘍循環器学会合同シンポジウム (2023.9.23)

諫田泰成. 付加体研究におけるNew Approach Methodologiesのアプローチ.

日本毒性学会付加体科学部会第1回キックオフシンポジウム (2023.9.27)

柳田翔太, 川岸裕幸, 諫田泰成. ヒトiPS細胞由来心筋細胞とリアルワールドデータ解析を用いたEGFR阻害剤の心収縮障害評価.

日本毒性学会付加体科学部会第1回キックオフシンポジウム (2023.9.27)

Yamazaki D. Utilization of Cardiac MPS and Activities for Industrial Implementation and Regulatory Acceptance in Japan.

GSRS23 (2023.9.28)

安彦行人, 諫田泰成. ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いたマンガン化合物の神経毒性評価.

メタルバイオサイエンス研究会2023 (2023.10.5)

辰巳佳乃子^{*1}, 石田慶士^{*1}, 松丸大輔^{*1}, 永瀬久光^{*2}, 諫田泰成, 田熊一敏^{*3}, 中西剛^{*1}. 神経分化トレーサーマウスを用いた鉛による発達神経毒性の有害性発現経路に関する検討.

メタルバイオサイエンス研究会2023 (2023.10.5-6)

^{*1} 岐阜薬科大学

^{*2} 岐阜医療科学大学

^{*3} 大阪大学大学院

諫田泰成. 医薬品開発における動物実験代替法の考え方

とFDA近代化法2.0.

第57回日本動物実験技術者協会総会 (2023.10.20)

諫田泰成. ヒト細胞を用いた新たな薬理試験評価法の開発と標準化.

キングスカイフロンティアサイエンスフォーラム2023 (2023.11.2)

田中健二郎^{*1}, 出水達志^{*1}, 坂将成^{*1}, 山口賢彦^{*2}, 岩下賢士郎^{*2}, 佐塚文乃, 今井祐太^{*1}, 蟹江慧^{*3}, 諫田泰成, 黒川洵子^{*2}, 加藤竜司^{*1}. iPS細胞由来心筋細胞拍動データを用いた安定なAI心毒性予測解析.

第33回日本医療薬学シンポジウム (2023.11.3)

^{*1} 名古屋大学

^{*2} 静岡県立大学

^{*3} 近畿大学

糟谷佐保里^{*}, 目加田京子^{*}, 小泉茉奈海^{*}, 石田慶士^{*}, 松丸大輔^{*}, 村嶋亜紀^{*}, 諫田泰成, 中西剛^{*}. 化学物質誘導性の妊娠期甲状腺機能低下による甲状腺関連指標の変動と胎仔発生毒性の評価.

日本薬学会東海支部合同学術大会2023 (2023.11.12)

^{*} 岐阜薬科大学

辰巳佳乃子^{*1}, 石田慶士^{*1}, 松丸大輔^{*1}, 永瀬久光^{*2}, 諫田泰成, 田熊一敏^{*3}, 中西剛^{*1}. 神経分化トレーサーマウスを用いた低用量域鉛曝露における発達神経毒性の有害性発現経路に関する検討.

日本薬学会東海支部合同学術大会2023 (2023.11.12)

^{*1} 岐阜薬科大学

^{*2} 岐阜医療科学大学

^{*3} 大阪大学大学院

小泉茉奈海^{*1}, 石田慶士^{*1}, 糟谷佐保里^{*1}, 辰巳佳乃子^{*1}, 目加田京子^{*1}, 松丸大輔^{*1}, 永瀬久光^{*2}, 諫田泰成, 田熊一敏^{*3}, 中西剛^{*1}. 化学物質誘導性の周産期甲状腺機能低下による児の脳発達への影響評価.

日本薬学会東海支部合同学術大会2023 (2023.11.12)

^{*1} 岐阜薬科大学

^{*2} 岐阜医療科学大学

^{*3} 大阪大学大学院

Sato K, Chen L^{*1}, Sayama M^{*1}, Mian Wu^{*1}, Kato-

Hayashi M^{*2}, Irie T, Ohwada T^{*1}, Takahashi K. The new mechanisms to regulate L-glutamate transporters - the interaction of polyunsaturated fatty acids and Leucine 434. SfN2023 (2023.11.13)

^{*1} 東京大学

^{*2} 昭和女子大学

柳田翔太, 川岸裕幸, 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収縮障害評価. NIHS・島津製作所第3回技術交流会 (2023.12.4)

堀内新一郎, 黒田幸恵, 山崎大樹, 石田誠一^{*}. LC-MS/MSを使用した胆汁排泄評価に向けた毛細胆管形成培養法の検討.

NIHS・島津製作所 第3回技術交流会 (2023.12.4)

^{*} 崇城大学

加藤百合^{*1}, 近藤萌^{*1}, 諫田泰成, 西田基宏^{*1,2}. ヒトiPS細胞由来心筋細胞のミトコンドリア品質に着目した抗がん剤による心毒性リスク評価. 第97回日本薬理学会年会 (2023.12.5)

^{*1} 九州大学

^{*2} 生理学研究所

柳田翔太, 川岸裕幸, 諫田泰成. ヒトiPS細胞由来心筋細胞と有害事象データベース解析によるEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の心収縮障害評価. 筋生理の集い (2023.12.9)

柳田翔太, 川岸裕幸, 安慶名結衣, 諫田泰成. ヒトiPS細胞由来心筋細胞とリアルワールドデータを用いたBCR-ABLチロシンキナーゼ阻害薬の心収縮障害評価. 第97回日本薬理学会年会 (2023.12.14)

Shigemoto-Mogami Y, Kitamura-Nakayama K, Sato K. Spatiotemporal analysis of astrocytes and microglia surrounding microvasculature along with the maturation of blood brain barrier in *in vivo* brain. 第97回日本薬理学会年会 (2023.12.14)

安彦行人, 村上真菜, 諫田泰成. ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた多点電極アレイシステムによるフルオキセチンの神経毒性評価.

第97回日本薬理学会年会 (2023.12.14)

諫田泰成. 新たなアプローチによる抗がん剤心毒性の取り組みと今後の展望.

第97回日本薬理学会年会 (2023.12.15)

山崎大樹. 心臓MPSの利活用と日本におけるMPSの社会実装に向けたアクティビティ.

第97回日本薬理学会年会 (2023.12.15)

平田尚也, 堀之内孝広^{*}, 諫田泰成. ヒトiPS細胞の内胚葉分化に対する加熱式タバコ由来抽出液の影響.

第97回日本薬理学会年会 (2023.12.15)

^{*} 北海道大学

山田茂, 安彦行人, 花尻瑠理, 諫田泰成. ヒトiPS細胞由来神経細胞による解離性麻酔剤の神経毒性評価. 第97回日本薬理学会年会 (2023.12.16)

川岸裕幸, 柳田翔太, 安慶名結衣, 諫田泰成. ヒトiPS心筋細胞と有害事象報告データベース解析によるVEGFRチロシンキナーゼ阻害薬の心毒性評価. 第97回日本薬理学会年会 (2023.12.16)

川岸裕幸, 中島岳郎^{*}, 松岡大輔^{*}, 中田勉^{*}, 富田拓郎^{*}, 諫田泰成, 山田充彦^{*}. 新生児・乳児期心不全治療薬としての β アレスチンバイアスAT1受容体アゴニストの有効性と安全性のメカニズム.

第97回日本薬理学会年会 (2023.12.16)

^{*} 信州大学

川岸裕幸, 中島岳郎^{*1}, Risa Ramadhiani^{*2}, 中田勉^{*1}, 富田拓郎^{*1}, 諫田泰成, 江本憲昭^{*2}, 山田充彦^{*1}. アンジオテンシンIIの新生児・乳児期特異的心臓作用の発見から小児心不全治療薬へ. 第33回日本循環薬理学会 (2024.1.27)

^{*1} 信州大学

^{*2} 神戸薬科大学

北村(中山) 貴美子, 最上(重本) 由香里, Marie Piantino^{*1}, 降幡知巳^{*2}, 松崎典弥^{*1}, 山崎大樹, 石田誠一^{*3}, 佐藤薫. 3次元血液脳関門ネットワーク生体模倣システム(BBB-NET)の足場基材品質管理の重要性. 第一回MPS協議会学術シンポジウム (2024.1.31)

*¹ 大阪大学

*² 東京薬科大学

*³ 崇城大学

最上（重本）由香里，北村（中山）貴美子，松崎典弥*¹，山崎大樹，石田誠一*²，佐藤薫。BBBの段階的形成過程に対応した3次元血液脳関門ネットワーク生体模倣システム（BBB-NET）の品質評価指標探索。

第一回MPS協議会学術シンポジウム（2024.1.31）

*¹ 大阪大学

*² 崇城大学

堀内新一郎，池田祐衣*，幸田奈々重，増尾友佑*，加藤将夫*，山崎大樹。Microphysiological systemsによる3D心筋組織と肝細胞の共培養に向けた培地検討。

MPS実用化推進協議会 第1回学術シンポジウム（2024.1.31）

* 金沢大学

大戸陽平*，水野忠快*，吉開泰裕*，藤本裕美*，佐藤薫，楠原洋之*。安全性評価に向けた機械学習による対照化合物選定の検討。

第15回日本安全性薬理研究会学術年会（2024.2.22）

* 東京大学

川岸裕幸，中嶋岳郎*，諫田泰成，山田充彦*。アンジオテンシン受容体バイアスアゴニストの小児心不全治療薬としての有効性および安全性の非臨床評価。

第15回日本安全性薬理研究会学術年会（2024.2.23）

* 信州大学

田中健二郎*¹，出水遂志*¹，坂将成*¹，岩下賢士郎*²，今井祐太*¹，蟹江慧*³，清水聡史*²，佐藤里菜*²，柳田翔太，川岸裕幸，諫田泰成，黒川洵子*²，加藤竜司*¹。In vitro 心筋細胞拍動データを用いたAI心毒性予測モデル構築に向けた指標安定性の理解。

化学工学会第89年会/IChES2024（2024.3.19）

*¹ 名古屋大学

*² 静岡県立大学

*³ 近畿大学

最上（重本）由香里，北村（中山）貴美子，佐藤薫。生後発達期ラットの大脳皮質領域における血液脳関門（BBB）形成段階の分類。

第144回日本薬理学会近畿部会（2024.3.20）

Daiju Yamazaki. Cardiotoxicity and interactions with other organs using micro-stirrer-based on-chip perfusion MPS.

第23回日本再生医療学会総会（2024.3.21）

田中健二郎*¹，出水遂志*¹，坂将成*¹，岩下賢士郎*²，今井祐太*¹，蟹江慧*³，清水聡史*²，佐藤里菜*²，柳田翔太，川岸裕幸，諫田泰成，黒川洵子*²，加藤竜司*¹。iPS細胞由来心筋細胞拍動解析における心毒性評価法の安定化。

第23回日本再生医療学会総会（2024.3.22）

*¹ 名古屋大学

*² 静岡県立大学

*³ 近畿大学

川岸裕幸，中嶋岳郎*¹，Risa Ramadhiani*²，中田勉*¹，富田拓郎*¹，諫田泰成，江本憲昭*²，山田充彦*¹。アンジオテンシン受容体を標的とした新生児・乳児心不全治療薬の開発。

日本薬学会第144年会（2024.3.29）

*¹ 信州大学

*² 神戸薬科大学

Sato K, Taquahashi Y, Suzuki I*. Possible improvement of the increase in non-clinical evaluation predictability by *in vivo* imaging and MPS-The cases of the CNS seizure risk assessment 1.

日本薬学会第144年会シンポジウム（2024.3.30）

* 東北工業大学

山崎大樹。in vitro評価法を用いた心毒性予測への挑戦。日本薬学会第144年会（2024.3.30）

岡村佳奈*¹，南真梨香*¹，平田尚也，諫田泰成，槇島誠*²，石澤通康*²，増野弘幸*³，影近弘之*³，棚谷綾*¹。側鎖にカルバメート構造を有する新規リトコール酸誘導体のビタミンD活性。

日本薬学会第144年会（2024.3.30）

*¹ お茶の水女子大学

*² 日本大学

*³ 東京医科歯科大

出水遂志^{*1}, 田中健二郎^{*1}, 坂将成^{*1}, 岩下賢士郎^{*2}, 今井祐太^{*1}, 清水聡史^{*2}, 柳田翔太, 川岸裕幸, 諫田泰成, 黒川洵子^{*2}, 加藤竜司^{*1}. iPS細胞由来心筋細胞拍動データを用いた安定なAI心毒性予測法の開発. 日本薬学会第144年会 (2024.3.31)

*¹ 名古屋大学

*² 静岡県立大学

最上(重本)由香里, 北村(中山)貴美子, 降幡知巳^{*1}, 松崎典弥^{*2}, 山崎大樹, 石田誠一^{*3}, 佐藤薫. 血液脳関門生体模倣システム(BBB-MPS)品質管理への応用を目指したBBB成熟段階評価指標の検討. 日本薬学会第144年会 (2024.3.28-31)

*¹ 東京薬科大学

*² 大阪大学

*³ 崇城大学

北村(中山)貴美子, 最上(重本)由香里, Marie Piantino^{*1}, 降幡知巳^{*2}, 松崎典弥^{*1}, 山崎大樹, 石田誠一^{*3}, 佐藤薫. ヒト3次元血液脳関門ネットワーク生体模倣システムの足場器材に関する研究—Collagen microfiberの役割と品質要件についての検討—. 日本薬学会第144年会 (2024.3.28-31)

*¹ 大阪大学

*² 東京薬科大学

*³ 崇城大学

Masuda H*, Toyoda T, Nomura S*: Examination of the therapeutic effect of MEK inhibitor on columnar metaplasia in a rat surgical reflux model. Digestive Disease Week 2023 (2023.5.6)

* The University of Tokyo

石井雄二: 食品香料の安全性に関する研究. 日本食品化学学会第29回総会・学術大会 (2023.6.8)

石井雄二, 瀧本憲史, 満元達也, 高須伸二, 並木萌香, 能美健彦, 小川久美子: 2-Isopropyl-N-2,3-trimethyl butylamideの包括的毒性評価.

日本食品化学学会第29回総会・学術大会 (2023.6.9)

松下幸平, 豊田武士, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子: シクロスポリン誘発慢性腎障害モデルラットにおけるCD44の役割.

第66回日本腎臓学会学術総会 (2023.6.11)

石井雄二: 化学発がんにおけるchromothripsisの関与. 第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19)

赤根弘敏, 豊田武士, 松下幸平, 森川朋美, 小坂忠司*, 田島均*, 青山博昭*, 小川久美子: 脱ヨウ素酵素阻害剤によるラット抗甲状腺作用の検出に対する病理組織学的及び免疫組織化学的解析と血中ホルモン値との比較. 第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

* (財) 残留農薬研究所

赤木純一, 水田保子, 赤根弘敏, 畝山瑞穂, 豊田武士, 小川久美子: 結晶子径6 nmの酸化チタンナノ粒子のラットにおける90日間反復経口投与毒性試験. 第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

瀧本憲史, 石井雄二, 満元達也, 相馬明玲, 高須伸二, 渋谷淳*, 小川久美子: 齧歯類に見られるacetamideの肝発がん性の種差に関する研究. 第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

* 東京農工大学

松下幸平, 豊田武士, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子: シクロスポリン誘発慢性腎障害におけるCD44の役割及びバイオマーカーとしての可能性. 第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

角口萌乃^{*1}, 荒川大^{*1}, 江刺家勝弘^{*2}, 松下幸平, 楊晶晶^{*2}, 高橋淳^{*2}, 玉井郁巳^{*1}: 高酸素透過性・低吸着性プレートを用いた腎スライス培養系の構築と薬物腎毒性評価への応用. 第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

*¹ 金沢大学

*² (株) 三井化学

小川久美子, 西村次平*, 西川秋佳: ICH S1B (R1) のアウトライン. 第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

* (独) 医薬品医療機器総合機構

西村次平*, 笛木修*, 小川久美子, 西川秋佳: 本邦でのICH S1B (R1) ガイドラインの実装について.
第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

* (独) 医薬品医療機器総合機構

豊田武士, 松下幸平, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子:
 γ -H2AXを指標とした化学物質の腎発がん性早期検出系の開発.
第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

飯島護丈*, 小野寺博志: 新医薬品審査報告書並びに医薬品添付文書からみた小児適用添加剤の使用前例.
第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

* 名古屋市立大学

松下幸平, 豊田武士, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子:
急性腎障害から慢性腎臓病への移行におけるCD44の発現およびその役割.
第36回発癌病理研究会 (2023.8.25)

増田寛喜^{*1}, 豊田武士, 宮下知治^{*2}, 吉田寛^{*1}, 瀬戸泰之^{*3}, 野村幸世^{*3}: ラット外科的逆流モデルにおけるバレット食道に対するMEKインヒビターの治療効果の検討.
第82回日本癌学会学術総会 (2023.9.21)

^{*1} 日本医科大学

^{*2} 金沢医科大学

^{*3} 東京大学

赤根弘敏, 豊田武士, 石井雄二, 高須伸二, 小川久美子:
ラットを用いた病理組織学的及び免疫組織化学的解析による抗甲状腺物質の効率的な検出.
第82回日本癌学会学術総会 (2023.9.22)

石井雄二, 高須伸二, 小川久美子: アセトアミド誘発ラット肝腫瘍におけるクロモスリプシス様染色体再構成の関与.
第82回日本癌学会学術総会 (2023.9.22)

豊田武士, 赤根弘敏, 小川久美子: 腎発がん物質の28日間反復経口投与はラット腎臓に γ -H2AX形成を誘導す

る.

第82回日本癌学会学術総会 (2023.9.22)

石井雄二, 瀧本憲史, 田原麻衣子, 河上強志, 相馬明玲, 高須伸二, 小川久美子: アセトアミドの大型小核誘発機序に関わる代謝物の検索.
日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.12)

増田寛喜^{*1}, 豊田武士, 宮下知治^{*2}, 吉田寛^{*1}, 瀬戸泰之^{*3}, 野村幸世^{*3}: ラット外科的逆流モデルにおけるバレット食道に対するMEKインヒビターの治療効果の検討.
第34回日本消化器癌発生学会総会 (2023.11.24)

^{*1} 日本医科大学

^{*2} 金沢医科大学

^{*3} 東京大学

赤木純一, 横井雅幸^{*1}, 三宅ゆみ^{*2}, 白井剛^{*3}, 馬場智弘^{*2}, 曹永晩, 花岡文雄^{*1,4}, 菅澤薫^{*1}, 岩井成憲^{*2}, 小川久美子: 食品汚染物質アクリルアミドの活性代謝物により生じるホルムアミドピリミジン誘導体の突然変異誘発機構.
第46回日本分子生物学会年会 (2023.12.6)

^{*1} 神戸大学

^{*2} 大阪大学

^{*3} 長浜バイオ大学

^{*4} 国立遺伝学研究所

赤木純一, 水田保子, 畝山瑞穂, 小川久美子: 結晶子径が異なる二酸化チタン粒子のラットを用いた90日間反復経口投与による毒性影響とチタン蓄積の検討.
第40回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2024.1.23)

笠松建吾, 石井雄二, 山上洋平, 高須伸二, 相馬明玲, 小澤俊介*, 渋谷淳*, 小川久美子: 免疫組織化学染色による小核化肝細胞の検出.
第40回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2024.1.23)

* 東京農工大学

畝山瑞穂, 豊田武士, 赤木純一, 赤根弘敏, 水田保子, 森川朋美, 小川久美子: ラット肝発がん物質の早期検出におけるALDH3A1と γ -H2AX免疫染色の有用性評価.

第40回日本毒性病理学会総会および学術集会
(2024.1.23)

高須伸二, 石井雄二, 相馬明玲, 松本真理子, 小川久美子: SDラットを用いたdecyltrimethoxysilaneの13週間反復投与試験.

第40回日本毒性病理学会総会および学術集会
(2024.1.23)

石井雄二, 山上洋平, 田原麻衣子, 河上強志, 瀧本憲史, 笠松建吾, 高須伸二, 相馬明玲, 小川久美子: Acetamideのラット肝臓における代謝物と核の形態異常への関与.

第40回日本毒性病理学会総会および学術集会
(2024.1.24)

松下幸平, 豊田武士, 赤根弘敏, 森川朋美, 小川久美子: シクロスポリン誘発ラット腎線維化モデルにおける尿細管の形態とCD44発現.

第40回日本毒性病理学会総会および学術集会
(2024.1.24)

豊田武士, 松下幸平, 赤根弘敏, 畝山瑞穂, 森川朋美, 小川久美子: γ -H2AX免疫染色によるラット腎発がん物質の早期検出.

第40回日本毒性病理学会総会および学術集会
(2024.1.24)

赤根弘敏, 豊田武士, 松下幸平, 畝山瑞穂, 森川朋美, 小坂忠司*, 田島均*, 青山博昭*, 小川久美子: TSH産生阻害剤によるラット抗甲状腺作用の検出における病理学的解析と血中ホルモン値の比較.

第40回日本毒性病理学会総会および学術集会
(2024.1.24)

* (財) 残留農薬研究所

水田保子, 赤木純一, 豊田武士, 小川久美子: 経皮経口曝露アレルギーマウスモデルにおけるナノ銀のアジュバント作用.

第40回日本毒性病理学会総会および学術集会
(2024.1.24)

佐藤順子^{*1}, 藤原利久^{*2}, 飯田麻里^{*3}, 小川久美子, 高橋祐次, 平林容子, 甲斐清徳^{*4}, 柿本恒知^{*5}, 神鳥仁志^{*6}, 中辻俊二^{*7}, 畠山洋文^{*8}, 岩田聖^{*9}: 一般毒性試験及び発がん性試験の肉眼所見用語集 - JSTP国際用語

委員会より -.

第40回日本毒性病理学会総会および学術集会
(2024.1.24)

^{*1} (株) メディフォード

^{*2} (株) 新日本科学

^{*3} University of Wisconsin-Madison

^{*4} (株) 第一三共

^{*5} (株) ボゾリサーチセンター

^{*6} (株) Axcelead Drug Discovery Partners

^{*7} (株) Altasciences Preclinical Seattle

^{*8} (株) イナリサーチ

^{*9} (株) ルナパス毒性病理研究所

Toyoda T, Matsushita K, Akane H, Uneyama M, Morikawa T, Ogawa K: Early detection of renal carcinogens in rats by immunohistochemistry for γ -H2AX.

63rd Annual Meeting of the Society of Toxicology
(2024.3.11)

Akane H, Toyoda T, Matsushita K, Uneyama M, Morikawa T, Kosaka T*, Tajima H*, Aoyama H*, Ogawa K: Effective method for early detection of antithyroid chemicals by histopathological and immunohistochemical analyses in rats.

63rd Annual Meeting of the Society of Toxicology
(2024.3.12)

* Institute of Environmental Toxicology

Ogawa K, Akagi J, Mizuta Y, Uneyama M, Akane H, Toyoda T: Titanium dioxide with crystallite diameters of 6, 30, and 180 nm induced no toxicological effects after oral administration to rats for 90 days.

63rd Annual Meeting of the Society of Toxicology
(2024.3.14)

畝山瑞穂, チェンバーズ ジェームズ^{*1}, 柴藤徳洋^{*2}, 内田和幸^{*1}: 小膠細胞腫症Microgliomatosisを認めた猫の1剖検例.

第11回日本獣医病理学専門家協会学術集会 (2024.3.29)

^{*1} 東京大学

^{*2} みのり動物クリニック

宇野里咲^{*1}, 荒川大^{*1}, 角口萌乃^{*1}, 江刺家勝弘^{*2}, 松

下幸平, 楊晶晶^{*2}, 高橋淳^{*2}, 玉井郁巳^{*1}: 高酸素透過性InnoCell Tプレートを用いた腎スライス培養系の構築と薬物腎毒性評価への応用.

日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

^{*1} 金沢大学

^{*2} (株) 三井化学

吉岡弘毅^{*1}, 三上友理恵^{*2}, 松下幸平, 横田理, 富永サラ^{*3}, 前田徹^{*3}, 三浦伸彦^{*4}: シスプラチンの感受性時刻差における抗腫瘍作用と腎障害の統合評価.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

^{*1} 岐阜医療大学

^{*2} 九州大学

^{*3} 金城学院大学

^{*4} 横浜薬大学

赤木純一, 横井雅幸^{*1}, 三宅ゆみ^{*2}, 白井剛^{*3}, 馬場智弘^{*2}, 曹永晩, 花岡文雄^{*1,4}, 菅澤薫^{*1}, 岩井成憲^{*2}, 小川久美子: グリシドアミド付加体のホルムアミドピリミジン誘導体はDNA複製阻害と突然変異を誘発する.

日本薬学会第144年会 (2024.3.31)

^{*1} 神戸大学

^{*2} 大阪大学

^{*3} 長浜バイオ大学

^{*4} 国立遺伝学研究所

石井雄二, 瀧本憲史, 満元達也, 高須伸二, 相馬明玲, 小川久美子: アセトアミドのラット肝発がん性に寄与する肝細胞質内封入体の形成機序.

日本薬学会第144年会 (2024.3.31)

Beal BA^{*1}, Chen G^{*2}, Dearfield KL^{*3}, Gi M^{*4}, Gollapudi B^{*5}, Heflich RH^{*6}, Horibata K, Long AS^{*1}, Lovell D^{*7}, Parsons BL^{*6}, Pfuhler S^{*8}, Wills J^{*9}, Zeller A^{*10}, Johnson G^{*11}, White PA^{*1}: The interpretation of *in vitro* dose-response data for risk assessment and regulatory decision-making.

51st European Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EEMGS) & 27th Spanish Environmental Mutagenesis and Genomics Society (SEMA) meeting (2023.5.15)

^{*1} Health Canada

^{*2} National Institute for Public Health and the

Environment (RIVM)

^{*3} Burke

^{*4} Osaka Metropolitan University

^{*5} Toxicology Consultant

^{*6} US Food and Drug Administration

^{*7} University of London

^{*8} Procter & Gamble

^{*9} GlaxoSmithKline

^{*10} Hoffmann-La Roche Ltd

^{*11} Swansea University

Sugiyama K, Kinoshita M, Grúz P, Kasamatsu T, Honma M: Epigenotoxic effects of Bisphenol-A mediated by its metabolite reducing DNA methylation. 51st European Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EEMGS) & 27th Spanish Environmental Mutagenesis and Genomics Society (SEMA) meeting (2023.5.16)

Furuhama A, Maruyama-Komoda T, Yamada T, Sugiyama K, Honma M: Evaluating Ames mutagenicity predictions for 1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)-1,3,5-triazinane-2,4,6-trione under the OECD QSAR Assessment Framework.

20th International Workshop on (Q) SAR in Environmental and Health Sciences (QSAR2023) (2023.6.7)

堀端克良: Quantitative analysis of genotoxicity data. 哺乳動物試験研究会 第82回定例会 (2023.6.9)

山田治人^{*}, 小田切瑞基^{*}, 安井学, 本間正充, 杉山圭一, 浦聖恵^{*}, 佐々彰^{*}: 化学物質が引き起こすエピジェネティックな修飾変化を定量評価可能な“epi-TK試験”の確立.

第50回日本毒性学会学術年会, 横浜市 (2023.6.19)

^{*} 千葉大学

杉山圭一: 中分子ペプチドの遺伝毒性評価における課題. 第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

古濱彩子, 本間正充, 杉山圭一: 香料類似フラン物質の Ames/QSAR評価.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

津田雅貴, 清水直登^{*1}, 笹沼博之^{*2}, 武田俊一^{*2}, 井出

博^{*1}：DNAにトラップされたタンパク質が引き起こすゲノム毒性とその関連疾患.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

^{*1} 広島大学

^{*2} 京都大学

杉山圭一：OECDで議論された小型化Ames試験について.

日本環境変異原学会 微生物変異原性試験研究会 第68回定例会 (2023.7.13)

台蔵彩子^{*1}, 河野愛^{*1}, グルーズピーター, 川田憲一^{*2}, 清水雅富^{*2}：脂肪酸組成の異なる給餌が若年マウスの脂質代謝に与える影響.

第70回日本栄養改善学会学術総会 (2023.9.1)

^{*1} 聖徳大学

^{*2} 東京医療保健大学

杉山圭一：エピジェネティック修飾剤の検出とゲノム不安定性におけるその意義.

がん予防学術大会2023 (2023.9.9)

Suzuki T, You X^{*}, Izawa K, Tsuda M, Honma M, Luan Y^{*}, Sugiyama K: Remaining errors in error-corrected NGS (ecNGS) methods learned from the development of the Paired-End and Complementary Consensus Sequencing (PECC-Seq).

54th Annual Meeting of the Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EMGS) (2023.9.11)

^{*} Shanghai Jiao Tong University, China

伊澤和輝, 津田雅貴, 鈴木孝昌, 本間正充, 杉山圭一：ラット肝臓試料を用いた*in vivo*変異原性評価におけるECS手法の応用可能性.

第9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 (2023.9.16)

Horibata K, Sugiyama K: Detection of genotoxic reactions through direct analysis of DNA damage responses on chromatin fraction.

第82回日本癌学会学術総会 (2023.9.21)

津田雅貴, 井出博^{*}：DNAにトラップされたトポイソメラーゼ1の除去機構.

第82回日本癌学会学術集会 (2023.9.21)

^{*} 広島大学

古濱彩子, 杉山圭一, 本間正充：ニトロソアミンに関する情報提供 -NDMAとNDEAのAmes試験概要-.

日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 ICH M7/QSAR ワークショップ (2023.10.27)

清水雅富^{*1}, 台蔵彩子^{*2}, 川田憲一^{*1}, グルーズピーター：Effect of dietary fatty acid composition on oxidative stress in aged mice.

第96回日本生化学会大会 (2023.10.31)

^{*1} 東京医療保健大学

^{*2} 聖徳大学

津田雅貴, 濱田優作^{*}, 清水直登^{*}：相同組換え中間体解消における動的変化を可視化する技術の開発.

日本放射線影響学会第66回大会 (2023.11.6)

^{*} 広島大学

堀端克良, 佐々木沙耶, 杉山圭一：クロマチン分画でのDNA損傷応答解析による遺伝毒性反応の検出.

日本放射線影響学会第66回大会 (2023.11.7)

堀端克良：遺伝毒性のプラクティカルな評価方法と適用性.

日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.11)

安井学, 鶴飼明子, 澁谷真也^{*}, 本間正充, 杉山圭一：第Ⅱ相薬物代謝酵素を機能させた補因子補充型*in vitro*小核試験系の構築.

日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.11)

^{*} ニューヨーク州立大学

赤川真崇^{*1}, グルーズピーター, 菅澤薫^{*2}, 浦聖恵^{*1}, 佐々彰^{*1}：SARS-CoV-2のRNA 依存性RNAポリメラーゼにおける損傷乗り越えRNA合成機構の解析.

日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.11)

^{*1} 千葉大学

^{*2} 神戸大学バイオシグナル総合研究センター

伊澤和輝, 津田雅貴, 鈴木孝昌, 本間正充, 杉山圭一：

ecNGS手法を利用したラット肝臓試料における*in vivo*変異原性解析.

日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.11)

武藤重治^{*1}, 古濱彩子, 山本美佳^{*2}, 小田切泰輝^{*3}, 小山直己^{*4}, 比多岡清司^{*4}, 長遠裕介^{*5}, 大内啓史^{*6}, 小川真弘^{*7}, 鹿野貴紗子^{*7}, 山田勉也^{*8}, 小野聡^{*8}, 保喜みなみ^{*9}, 石塚文也^{*10}, 萩尾宗一郎^{*11}, 竹下千明^{*12}, 大森久嘉^{*13}, 橋本清弘^{*14}, 千蔵さつき^{*15}, 本間正充, 杉山圭一, 三島雅之^{*1}: 量子化学計算を応用した芳香族アミンQSAR専門家判断 (2).

日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.11)

^{*1} 中外製薬 (株)

^{*2} アステラス製薬株式会社

^{*3} EAファーマ株式会社

^{*4} エーザイ株式会社

^{*5} 富士フイルム富山化学株式会社

^{*6} 日本たばこ産業株式会社

^{*7} クミアイ化学工業株式会社

^{*8} 田辺三菱製薬株式会社

^{*9} 日本農薬株式会社

^{*10} 日本新薬株式会社

^{*11} 日産化学株式会社

^{*12} 小野薬品工業株式会社

^{*13} 大鵬薬品工業株式会社

^{*14} 武田薬品工業株式会社

^{*15} 帝人ファーマ株式会社

杉山圭一: 食品添加物としての二酸化チタンの遺伝毒性.

日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.12)

古濱彩子, 丸山 (薦田) 多恵子, 山田隆志, 杉山圭一, 本間正充: OECD QSAR評価フレームワーク (QAF) の概要とケーススタディ.

日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.12)

寺越菜央^{*1}, 高藤賢^{*1}, 中谷一真^{*1}, 安井学, 本間正充, 杉山圭一, 藤木亮次^{*1}, 金田篤志^{*1}, 菅澤薫^{*2}, 浦聖恵^{*1}, 佐々彰^{*1}: DNA損傷を起因とした過剰なインターフェロン応答の分子経路の同定.

日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.12)

^{*1} 千葉大学

^{*2} 神戸大学バイオシグナル総合研究センター

清水直登*, 井出博*, 津田雅貴: チロシル-DNAホスホ

ジエステラーゼ2 (TDP2) による新たなDNA修復機構の解明.

日本環境変異原ゲノム学会 第52回大会 (2023.11.12)

* 広島大学

山田治人*, 小田切瑞基*, 安井学, 本間正充, 杉山圭一, 浦聖恵*, 佐々彰*: epi-TK試験を利用した発がんプロモーターTPAの新規エピジェネティック作用の同定.

日本環境変異原ゲノム学会第52回大会, 福岡市 (2023.11.12)

* 千葉大学

佐々木沙耶, 杉山圭一, 堀端克良: クロマチン分画上のDNA損傷応答解析によるアルキル化剤誘発遺伝毒性反応の検出.

日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.12)

三浦康義^{*1}, 松村一史^{*1}, 福島俊朗^{*1}, 杉山圭一, 堀端克良, 加藤雅之^{*2}, 菅野拓也^{*2}, 羽倉昌志^{*3}: BMS共同研究, 弱変異原性物質に対する感受性の比較: TA97, TA97a vs TA1537及びWP2uvrA/pKM101 vs WP2uvrA.

日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.12)

^{*1} 日本たばこ産業株式会社

^{*2} シミックファーマサイエンス株式会社

^{*3} エーザイ株式会社

グルーズピーター, 山田雅巳*, 本間正充, 堀端克良, 杉山圭一: Construction of new Ames tester strain deficient in the AlkB demethylase.

日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.12)

* 防衛大学校

東航平*, 鈴木孝昌, 山田雅巳*: ナノポアシーケンサーMinIONによる菌の同定と変異検出のワークフロー.

日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.12)

* 防衛大学校

鈴木孝昌, 降旗千恵: トキシコゲノミクスバイオマーカーの現状と将来展望.

環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.12)

津田雅貴, 清水直登*: 相同組換え中間体解消における動的変化を可視化する技術の開発.

日本環境変異原ゲノム学会 第52回大会 (2023.11.12)

* 広島大学

古濱彩子, 亀山暁子, 中村公亮, 堤智昭, 杉山圭一: 互変異性体を考慮にいた農薬等に対するインシリコによる変異原性評価.

第51回構造活性相関シンポジウム (2023.11.20)

杉山圭一: 非天然型化学合成ペプチド医薬品の遺伝毒性評価について.

第6回医薬品機序研究会 (2023.12.5)

岩崎滉^{*1}, 清水開^{*1}, 上村慶高^{*2}, 堀越保則^{*2}, 孫継英^{*2}, 安井学, 本間正充, 岡部篤史^{*1}, 藤木亮次^{*1}, 金田篤志^{*1}, 田代聡^{*2}, 佐々彰^{*1}, 浦聖恵^{*1}: ヒストンメチル化酵素NSD2は部位特異的DNA二本鎖切断の修復経路選択を制御する.

第46回日本分子生物学会年会 (2023.12.6)

^{*1} 千葉大学

^{*2} 広島大学

清水雅富^{*1}, 台蔵彩子^{*2}, 川田憲一^{*1}, グルーズピーター: マウスのライフステージにおける脂肪酸摂取率の違いが脂質酸化ストレスに及ぼす影響.

第46回日本分子生物学会年会 (2023.12.6)

^{*1} 東京医療保健大学

^{*2} 聖徳大学

津田雅貴, 濱田優作*, 清水直登*: 相同組換え中間体解消における動的変化の可視化.

第46回日本分子生物学会年会 (2023.12.7)

* 広島大学

濱田優作*, 清水直登*, 津田雅貴: 相同組換え中間体解消における動的変化を可視化する技術の開発.

第46回日本分子生物学会年会 (2023.12.8)

* 広島大学

堀端克良, 佐々木沙耶, 杉山圭一: Detection of genotoxic reactions by directly analyzing DNA

damage responses on chromatin fraction.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

田邊思帆里, 足利太可雄, 植沢芳広*, 山田隆志: 疾患における分子ネットワーク及びNew Approach Methodologies (NAMs) 等の安全性評価新手法に関するOECD等の国際的動向について.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

* 明活薬科大学

山田隆志: 化学物質の規制安全性評価の国際動向: OECD (Q) SAR評価フレームワーク (QAF) の概要.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

足利太可雄: 免疫毒性に関するAOPおよびOECDテストガイドラインの開発状況.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

田邊思帆里: 遺伝子発現変化による上皮間葉転換 (Epithelial-mesenchymal transition; EMT) ネットワーク変化及びコロナウィルス関連AOP開発.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

大野彰子: 動物実験代替法としての生体模倣システム (MPS) と国際動向.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

足利太可雄, 奥輝明*: 発熱性物質試験法に代わる迅速で簡便なMonocyte Activation Test (MAT) -ウサギから組換え細胞へ.

日本薬学会第144年会 (2024.3.30)

* 星薬科大学

Tanabe S: Updates on Guide for Coaches. SKIG meeting (2024.3.27)

田邊思帆里, カデール サビーナ^{*1}, 小野竜一, カブラル オラシオ^{*2}, 青柳一彦^{*3}, パーキンス エド^{*4}, 横崎宏^{*5}, 佐々木博己^{*3}: がん幹細胞関連分子ネットワーク制御機構について.

第23回日本再生医療学会総会 (2024.3.21)

^{*1} ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

^{*2} 東京大学大学院工学系研究科

^{*3} 国立がん研究センター研究所

*⁴ U.S. Army Engineer Research and Development Center (ERDC), USA

*⁵ 神戸大学大学院医学研究科

Tanabe S, Quader S^{*1}, Ono R, Cabral H^{*2}, Aoyagi K^{*3}, Perkins E^{*4}, Yokozaki H^{*5}, Sasaki H^{*3}: Causal networks in intestinal- and diffuse-type stomach adenocarcinoma and the relation to RNA virus infection.

The 63rd Annual Meeting of the Society of Toxicology (SOT2024) (2024.3.13)

*¹ Innovation Centre of NanoMedicine (iCONM)

*² University of Tokyo

*³ National Cancer Center Research Institute

*⁴ U.S. Army Engineer Research and Development Center (ERDC), USA

*⁵ Kobe University of Graduate School of Medicine

Ashikaga T, Ohno A, Arai R^{*}, Iijima K^{*}: Activation of THP-1 cells by mixed exposure to silicon dioxide nanomaterial and skin sensitizer or febrile substance.

The 63rd Annual Meeting of the Society of Toxicology (SOT2024) (2024.3.12)

* Yokohama National University

Rathman J^{*1,2}, Yamada T, Yang C^{*1,2}, Mostrag A^{*1}, Hobocienski B^{*1}, Ribeiro V^{*1}, Barber C^{*3}: Computational decision workflows evaluation following the new OECD QSAR Assessment Framework.

The 63rd Annual Meeting of the Society of Toxicology (SOT2024) (2024.3.11)

*¹ MN-AM

*² Ohio State University

*³ Lhasa Limited

安部賀央里^{*}, 木下啓^{*}, 山田隆志, 足利太可雄, 頭金正博^{*}: 皮膚感作性評価における*in silico*予測モデルの開発.

第10回CBI学会 個別化医療研究会 (2024.2.27)

* 名古屋市立大学大学院薬学研究科

井上薫, 川島明: 化審法のための人健康に関する有害性評価: 有害性情報が乏しい優先評価化学物質の詳細評価

の課題について.

第40回日本毒性病理学会総会および学術集会 (2024.1.23)

Tanabe S: An approach for applying ChatGPT in AOP development, and umbrella KEs related to the Mystery of ROS.

SKIG meeting (2024.1.12)

関野祐子^{*1,2}, 筒井泉雄^{*1}, 白尾智明^{*3}, 田邊思帆里: 樹状スパインからのドレブリン喪失による学習記憶障害の発現.

第97回日本薬理学会年会 (2023.12.16)

*¹ 東京大学大学院農学系研究科

*² (NPO) イノベーション創薬研究所

*³ アルメッド

田邊思帆里, Kim T-Y^{*1}, Rodríguez-Rodríguez R^{*2}, Park C-B^{*3}: 疾患のメカニズムとグローバルなアプローチ.

第97回日本薬理学会年会 (2023.12.16)

*¹ Gwangju Institute of Science and Technology (GIST), Republic of Korea

*² Universitat Internacional de Catalunya (UIC Barcelona), Spain

*³ Korea Institute Toxicology (KIT), Republic of Korea

田邊思帆里: がん及び感染症における分子ネットワークパスウェイ解析.

第97回日本薬理学会年会 (2023.12.16)

足利太可雄: 毒性機序研究とNAMs開発の接点—免疫毒性を中心に—.

第6回医薬品毒性機序研究会 (2023.12.6)

田邊思帆里: International Consortium on the Mystery of Reactive Oxygen Species (ROS) to Harmonize the Key Events on ROS in Adverse Outcome Pathway Framework.

第6回医薬品毒性機序研究会 (2022.12.5)

足利太可雄: 動物実験代替法の開発と酸化ストレス. 第36回日本酸化ストレス学会関東支部会 (2023.12.3)

大野彰子：ナノマテリアルの安全性評価における国際動向. 日本酸化ストレス学会関東支部会 (2023.12.3)

Greneche N^{*1}, Andres F^{*1}, Tanabe S, Pester A^{*3}, Ali HH^{*4}, Abdallah A^{*3}, Bascle D^{*1}: Leverage data security policies complexity for users: an end-to-end storage service management in the Cloud based on ABAC attributes.

6th International Conference on Machine Learning for Networking (MLN'2023) (2023.11.29)

^{*1} University of Sorbonne Paris North, France

^{*2} National Institute of Informatics, Japan

^{*3} The British University in Egypt, Egypt

^{*4} University of Nebraska at Omaha, Omaha, NE, USA

足利太可雄：In vivo発熱性物質試験代替法としてのMAT法を取り巻く国際動向と日本の取り組み.

日本動物実験代替法学会 第36回大会 (2023.11.28)

徳永朱莉*, 安部賀央里*, 山田隆志, 足利太可雄, 頭金正博*: 過小評価の回避を指向した皮膚感作性強度を予測する機械学習モデルの開発.

日本動物実験代替法学会 第36回大会 (2023.11.28)

* 名古屋市立大学薬学部

田邊思帆里：AOP (Adverse Outcome Pathway; 有害性発現経路) ネットワークに関する経済協力開発機構 (OECD) 等の国際的な取り組みについて.

日本動物実験代替法学会第36回大会 (2023.11.28)

Ashikaga T: International standardization policy for MPS in Japan and development of *in vitro* respiratory toxicity test as an example of applied research.

The 6th Symposium on Organoids and Organs-on-Chips (2023.11.24)

Mahmoud AA^{*1}, Alyan NA^{*2}, El Kerdawy AM^{*3}, Tanabe S, Andr  s F^{*4}, Pester A^{*1}, Ali HH^{*5}: A New Graph-Based Reinforcement Learning Environment for Targeted Molecular Generation and Optimization. 2023 12th International Conference on Software and Information Engineering (2023.11.22)

^{*1} The British University in Egypt, Egypt

^{*2} New Giza University, Egypt

^{*3} Cairo University, Egypt

^{*4} National Institute of Informatics, Japan

^{*5} University of Nebraska at Omaha, USA

石ヶ守里加子*, 澤田琉那*, 前嶋愛美*, 小宮雅美*, 大野彰子, 戸塚ゆ加里*: アドバンストナノマテリアルの*in vitro*遺伝毒性評価.

日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.12)

* 日本大学薬学部

増村健一, 安東朋子, 石井雄二, 杉山圭一: *gpt* deltaマウスにアクリルアミドが誘発する生殖系列突然変異と曝露時の精子形成ステージの影響.

日本環境変異原ゲノム学会第52回大会 (2023.11.11)

Aoki Y^{*1}, Masumura K, Ohno M^{*2}, Nohmi T, Yamamoto M^{*3}: Accelerated mutagenesis of 5'-GAA-3' sequence in lung of Nrf2-KO *gpt* delta mice. The Environmental Response VI (2023.11.3)

^{*1} Natl Inst Environ Studies

^{*2} Kyushu Univ.

^{*3} Tohoku Univ.

井上薫, 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新たな基準値設定に向けた有害性評価値導出の試み: APO.

第60回全国衛生化学技術協議会年会 (2023.10.31)

増村健一: ニトロソアミン変異原性評価の国際動向 - CPCAとEAT -.

QSARワークショップ2023 (日本環境変異原ゲノム学会第52回大会サテライトミーティング) (2023.10.27)

Kinoshita K*, Ambe K*, Yamada T, Ashikaga T, Tohkin M*: Establishment of *in silico* prediction model for skin sensitization aiming for practical application. CBI学会2023年大会 (2023.10.24)

* Department of Regulatory Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

Yamada T, Tamehiro N*, Teratani N*: Case studies on refining risk assessment of food-related substances with New Approach Methods.

13th Global Summit on Regulatory Science (2023.9.27)

* The Food Safety Commission of Japan

田邊思帆里, カデール サビーナ^{*1}, 小野竜一, カブラ
ル オラシオ^{*2}, 青柳一彦^{*3}, 広瀬明彦^{*4}, 横崎 宏^{*5},
佐々木博己^{*3}: 腸型及びびまん型胃がんにおけるcausal
ネットワークのマスターレギュレーター.
第82回日本癌学会学術総会 (2023.9.23)

^{*1} ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

^{*2} 東京大学大学院工学系研究科

^{*3} 国立がん研究センター研究所

^{*4} (一財) 化学物質評価研究機構

^{*5} 神戸大学大学院医学研究科

Murata Y, Matsumoto M, Hirose N, Iso T, Shigeta Y^{*1},
Hasegawa S, Umamo T, Horibata K, Sugiyama K, Inoue
K, Hirose A^{*2}, Masumura K: *In vivo* mutagenicity
assessment and derivation of reference dose of styrene.
57th Congress of the European Societies of Toxicology
(EUTOX2023) (2023.9.11)

^{*1} National Institute of Occupational Safety and Health

^{*2} Chemicals Evaluation and Research Institute

Matsumoto M, Murata Y, Hirose N, Iso T, Shigeta Y^{*1},
Hasegawa S, Umamo T, Hirose A^{*2}: Derivation of a
target value of acrylic acid in drinking water.
57th Congress of the European Societies of Toxicology
(EUTOX2023) (2023.9.11)

^{*1} National Institute of Occupational Safety and Health

^{*2} Chemicals Evaluation and Research Institute

Hirose A^{*1}, Shigeta Y^{*2}, Kawamura T, Inoue K,
Matsumoto M: Comparison of BMDL calculation
performance by the recently developed Bayesian BMD
calculation tools using quantal datasets of animal
toxicity studies.

57th Congress of the European Societies of Toxicology
(EUTOX2023) (2023.9.11)

^{*1} Chemicals Evaluation and Research Institute

^{*2} National Institute of Occupational Safety and Health

山城真輝^{*1}, 大野彰子, 足利太可雄, 飯島一智^{*2}:
THP-1細胞を用いたナノマテリアルの抗原提示細胞活

性化能の評価法の開発とその活性化メカニズムの解析.
第30回日本免疫毒性学会学術年会 (2023.9.11)

^{*1} 横浜国立大学大学院理工学府

^{*2} 横浜国立大学大学院工学研究院

荒井りおん^{*1}, 西田明日香^{*1}, 高橋遥^{*1}, 中浜美月^{*1},
大野彰子, 足利太可雄, 飯島一智^{*2}: 気管支上皮モデル
とTHP-1細胞を組み合わせたナノマテリアルの吸入毒
性評価法の開発に向けた気管支上皮分泌サイトカインの
解析.

第30回日本免疫毒性学会学術年会 (2023.9.11)

^{*1} 横浜国立大学大学院理工学府

^{*2} 横浜国立大学大学院工学研究院

田邊思帆里, Villeneuve D^{*1}, Perkins E^{*2}, Filipovska
J^{*3}, FitzGerald R^{*4}, Halappanavar S^{*5}, O'Brien J^{*6},
Landesmann B^{*7}, Terron A^{*8}, La Rocca C^{*9}, LaLone
C^{*1}, Tcheremenskaia O^{*9}, Burgdorf T^{*10}, Choi J^{*10},
Viviani B^{*11}, Tollefsen KE^{*12, 13, 14}, Sachana M^{*15}, Delrue
N^{*15}, Song Y^{*12}, Scholz S^{*10}, Yauk C^{*16}, Luijten M^{*17},
Meek B^{*16}, Karschnik T^{*1}, Edwards S^{*18}, Wittwehr
C^{*7}: AOP (Adverse Outcome Pathway: 有害性発現
経路) の調和的開発およびコーチング並びにレビューに
関する国際的取り組みについて.

第13回レギュラトリーサイエンス学会学術大会
(2023.9.8)

^{*1} Great Lakes Toxicology and Ecology Division, US
EPA, USA

^{*2} U.S. Army Engineer Research and Development
Center (ERDC), USA

^{*3} Independent, North Macedonia

^{*4} Universities of Basel and Geneva, Switzerland

^{*5} Environmental Health Science and Research Bureau,
Health Canada, Canada

^{*6} Wildlife Toxicology Research Section, Environment
and Climate Change Canada, Canada

^{*7} European Commission Joint Research Centre (JRC),
Italy

^{*8} EFSA Europe, Italy

^{*9} Istituto Superiore Di Sanità (ISS), Italy

^{*10} German Federal Institute for Risk Assessment
(BfR), Germany

^{*11} DiSFeB, University of Milan, Italy

^{*12} Norwegian Institute for Water Research (NIVA),

Norway

^{*13} Norwegian University of Life Sciences (NMBU), Norway

^{*14} Centre for Environmental Radioactivity (CERAD) Norway

^{*15} Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), France

^{*16} University of Ottawa, Canada

^{*17} National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Netherland

^{*18} RTI International, USA

Hirabayashi Y, Kojima H, Ashikaga T: Update on recent activities at JaCVAM.

12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC12) (2023.8.31)

Yamada T, Katsutani N, Hirose A^{*1}, Hill E, Fowkes A^{*2}, Stalford SA^{*2}, Myden A^{*2}: An Adverse Outcome Pathway for histone deacetylase inhibition leading to axial skeletal defects: Development and potential to improve decision support in chemical safety assessment.

12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (2023.8.30)

^{*1} Chemicals Evaluation and Research Institute

^{*2} Lhasa Limited

Kojima H, Nakada T^{*1}, Yagami A^{*2}, Todo H^{*3}, Nishimura J^{*4}, Yagi M^{*4}, Sugiyama M^{*5}, Yamamoto K^{*4}, Ikarashi Y, Sakaguchi H^{*6}, Yamaguchi M^{*6}, Hirota M^{*6}, Aizawa S^{*6}, Nakagawa S^{*6}, Hagino S^{*6}, Hatao M^{*6}: A step-by-step approach for assessing acute oral toxicity without animal testing for cosmetic ingredients.

12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC12) (2023.8.28)

^{*1} Department of Dermatology, Showa University School of Medicine

^{*2} Department of Allergology, Fujita Health University School of Medicine

^{*3} Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University

^{*4} Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

^{*5} Skin Safety Case Information Network

^{*6} Japan Cosmetic Industry Association

Ohno A, Nishida A^{*1}, Okiyama Y^{*2}, Iijima K^{*1}, Ashikaga T: Verification of the effectiveness of EC 200 and EC 150 indicators of THP-1 cell activation on various nanomaterials.

266th ACS National Meeting & Exposition (2023.8.13)

^{*1} Yokohama National University

^{*2} Graduate School of System Informatics, Kobe University

Tanabe S, Quader S^{*1}, Ono R, Aoyagi K^{*2}, Yokozaki H^{*3}, Perkins EJ^{*4}, Sasaki H^{*2}: Regulation of Cancer Network Pathways and Prediction of the Pathway Activity.

2nd JCA-AACR Precision Cancer Medicine International Conference (2023.6.29)

^{*1} Innovation Centre of NanoMedicine (iCONM)

^{*2} National Cancer Center Research Institute

^{*3} U.S. Army Engineer Research and Development Center (ERDC), USA

^{*4} Kobe University of Graduate School of Medicine

Ashikaga T: Current status in Japan.

2nd Microphysiological systems (MPS) World Summit (2023.6.28)

足利太可雄, 波多野浩太^{*1}, 岩佐帆乃夏^{*1}, 木下啓^{*2}, 中村伸昭^{*1}, 安部賀央里^{*2}, 頭金正博^{*2}: Next Generation Risk Assessment事例研究: ヘアカラー製剤に存在するバンドロフスキーベースの定量的皮膚感作性リスク評価.

第48回日本香粧品学会 (2023.6.24)

^{*1} ホーユー (株)

^{*2} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

井上薫, 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新たな基準値設定に向けた有害性評価値導出の試み: TDBPP.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

甲斐薫, 牛田和夫, 山下ルシア幸子, 川島明, 鈴木洋, 井上薫, 増村健一: α - (ノニルフェニル) - ω - ヒドロキシポリ (オキシエチレン) の人健康影響に係るスク

リーニング評価.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

山下ルシア幸子, 牛田和夫, 甲斐薫, 川島明, 広瀬明彦*, 増村健一, 井上薫: 化審法のリスク評価 (一次) 評価 I における発がん性定量的評価: 代表TD₅₀適用に代わる評価値導出方法の検討.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

* (一財) 化学物質評価研究機構

Iso T, Murata Y, Hirose N, Umamo T, Shigeta Y^{*1}, Hasegawa S, Horibata K, Mutsuga M, Sugiyama K, Hirose A^{*2}, Masumura K, Matsumoto M: Evaluation of the *in vivo* mutagenicity of azodicarbonamide.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

^{*1} 労働安全衛生総合研究所

^{*2} (一財) 化学物質評価研究機構

Matsumoto M, Hirose N, Iso T, Murata Y, Shigeta Y^{*1}, Hasegawa S, Umamo T, Hirose A^{*2}: Derivation of a target value of perfluorooctanesulfonic acid in drinking water.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

^{*1} 労働安全衛生総合研究所

^{*2} (一財) 化学物質評価研究機構

山本繁史, 明関由里子, 吉田喜久雄, 山田隆志: 生理学的薬物動力学 (PBK) モデリングを用いた環境化学物質のトキシコキネティクス予測のためのデータベースの構築.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

勝谷成男, 山田隆志, 広瀬明彦^{*1}, Emma Hill^{*2}, Adrian Fowkes^{*2}, Susanne A. Stalford^{*2}, Alun Myden^{*2}: ヒストン脱アセチル化酵素阻害から発生毒性につながるAOPの開発.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

^{*1} (一財) 化学物質評価研究機構

^{*2} Lhasa Limited

丸山 (薦田) 多恵子, 山添康, 齊藤亮子, 山田隆志: 試験データベース解析に基づく肝毒性関連情報の抽出—予測精度向上を目指して.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

山田隆志, 大畑秀雄, 古濱彩子, 杉山圭一, 本間正充, 瀬川勝智, 相崎健一, 広瀬明彦*, 増村健一: 行政における化学物質リスク評価を支援するAIを用いた安全性予測プラットフォームの開発.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

* (一財) 化学物質評価研究機構

荒井りおん^{*1}, 足利太可雄, 大野彰子, 飯島一智^{*2}: THP-1細胞を用いたシリカナノ粒子とりボ多糖共暴露による抗原提示細胞活性化能の評価.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

^{*1} 横浜国立大学大学院理工学府

^{*2} 横浜国立大学大学院工学研究院

飯島一智^{*1}, 西田明日香^{*2}, 高橋遥^{*2}, 中浜美月^{*2}, 荒井りおん^{*2}, 山城真輝^{*2}, 大野彰子, 足利太可雄: 気管支モデル/単球系細胞株共培養系を用いたナノマテリアル吸入毒性評価と細胞間相互作用の解析.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

^{*1} 横浜国立大学大学院工学研究院

^{*2} 横浜国立大学大学院理工学府

大野彰子, 西田明日香^{*1}, 沖山佳生^{*2}, 飯島一智^{*3}, 足利太可雄: Verification of usefulness as evaluation index for nanomaterials using the h-CLAT test method.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21)

^{*1} 横浜国立大学大学院理工学府

^{*2} 神戸大学大学院システム情報学研究科

^{*3} 横浜国立大学大学院工学研究院

Murata Y, Shigeta Y^{*1}, Iso T, Umamo T, Hirose N, Hasegawa S, Horibata K, Sugiyama K, Hirose A^{*2}, Masumura K, Matsumoto M: *In vivo* mutagenicity assessment of orally treated *tert*-butyl hydroperoxide in liver and glandular stomach of Muta Mouse.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

^{*1} 労働安全衛生総合研究所

^{*2} (一財) 化学物質評価研究機構

田邊思帆里, Quader S^{*1}, 小野竜一, Cabral H^{*2}, 青柳一彦^{*3}, 広瀬明彦^{*4}, Perkins E^{*5}, 横崎宏^{*6}, 佐々木博己^{*3}: 活性酸素種からヒト治療抵抗性胃がんに至る有害性発現経路 (AOP298) の開発.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

^{*1} ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

^{*2} 東京大学大学院工学系研究科

^{*3} 国立がん研究センター研究所

^{*4} (一財) 化学物質評価研究機構

^{*5} U.S. Army Engineer Research and Development Center (ERDC), USA

^{*6} 神戸大学大学院医学研究科

増村健一, 本間正充: 肝発がん物質を用いた*in vivo*変異原性と発がん性の定量的解析.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

足利太可雄: 皮膚感作性に関する研究の現状と展望.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.20)

山田隆志: 次世代リスク評価の信頼性構築へ向けたNew Approach Methodologyの活用の課題.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19)

木下啓^{*}, 安部賀央里^{*}, 山田隆志, 足利太可雄, 頭金正博^{*}: 機械学習を用いた皮膚感作性強度予測モデルの

開発と実用化に向けた検討.

第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19)

^{*} 名古屋市立大学大学院薬学研究科

Tanabe S: Ontology-based Harmonisation of ROS-related KEs.

SKIG meeting (2023.6.16)

田邊思帆里, カデル サビーナ^{*1}, 小野竜一, カブラル オラシオ^{*2}, 青柳一彦^{*3}, 広瀬明彦^{*4}, Edward Perkins^{*5}, 横崎宏^{*6}, 佐々木博己^{*3}: 疾患における分子パスウェイ活性化状態予測のためのAIモデリング. 2023年度 人工知能学会全国大会 (第37回) (2023.6.7)

^{*1} ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)

^{*2} 東京大学大学院工学系研究科

^{*3} 国立がん研究センター研究所

^{*4} (一財) 化学物質評価研究機構

^{*5} U.S. Army Engineer Research and Development Center (ERDC), USA

^{*6} 神戸大学大学院医学研究科

Tanabe S: Current status of increased ROS and diminished protective oxidative stress response.

The Mystery of ROS (IV) (2023.5.11)

会議名：WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS2023)

出席者：生物薬品部 石井明子

開催場所，時期：Web会議，2023年10月16日～18日，2024年4月11日～14日

参加者内訳，人数：各国専門家及びWHO事務局

会議内容：生物学的製剤等に関連するガイドライン及び国際標準品の策定に関して，実施された国際共同検定結果の報告と承認等が行われた。

会議名：医薬品規制調和国際会議 (ICH) Q2 (R2)/Q14専門家作業部会

出席者：生物薬品部 柴田寛子

開催場所，時期：2023年6月10日～13日

参加者内訳，人数：ANVISA, APIC, BIO, EC, EDQM, EFPIA, FDA, HAS, IFPMA, IGBA, JPMA, MHLW/PMDA, PhRMA, Swissmedic, TFDA, NMPA, USPより25名

会議内容：東京中間会合後の各editing teamによる文案更新版を確認，東京中間会合で結論が持越しとなっていた論点及び更新過程で新たに発生した論点について，対応を議論した。

会議名：医薬品規制調和国際会議 (ICH) Q2 (R2)/Q14専門家作業部会

出席者：生物薬品部 柴田寛子

開催場所，時期：2023年10月28日～11月1日

参加者内訳，人数：ANVISA, APIC, BIO, EC, EDQM, EFPIA, FDA, HAS, IFPMA, IGBA, JPMA, MHLW/PMDA, PhRMA, Swissmedic, TFDA, NMPAより24名

会議内容：両ガイドラインについてline by lineのレビューを実施し，Step 3サインオフに到達した。

会議名：2023年度生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会 (FHH) 第2分科会

出席者：生薬部 伊藤美千穂，政田さやか

開催場所，時期：済州島（韓国），2023年9月19～20日

参加者内訳，人数：日本，韓国，ベトナムなどの天然物医薬品規制当局関係者とアカデミアの専門家30名程度。

会議内容：生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議の第2分科会に参加した。FHHのメンバー国・地域のうち5国の代表とWHO/WPRO，米国，タイ，スイスからオブザーバーが参加し，生薬の品質評価法に係る国際共同研究など2023年度のトピックスについて議論された。

会議名：国際標準化機構TC249 WG1 & 2 国際会議

出席者：生薬部 伊藤美千穂

開催場所，時期：紹興市（中国），2023年11月1～4日

参加者内訳，人数：日本，韓国，中国，ドイツなどの中国伝統医学関係者とアカデミアの専門家約100名

会議内容：国際標準化機構 (ISO) TC249（中国伝統医学（仮題）専門委員会）に参加し，東アジア伝統医薬の原料生薬，製品，医療機器の品質と安全性を確保するための国際規格について審議した。

会議名：第21回生薬に関する国際調和のための西太平洋地区会議 (FHH) 常任委員会

出席者：生薬部 伊藤美千穂，政田さやか，増本直子

開催場所，時期：オンライン，2024年3月6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40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21回常任委員会に参加した。FHHの7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，2023年のトピックスについて議論された。

会議名：ISO/TC 194（医療機器の生物学的・臨床評価）WG6（変異原性，発がん性，生殖毒性）会議

出席者：宮島敦子

開催場所，時期：web方式2023年4月24日，5月4日，12月6日，2024年2月13日，対面 10月25日

参加者内訳，人数：ドイツ，米国，フランス，日本，中国，英国，スウェーデン，ノルウェー，オーストラリア等9ヶ国以上，約15名

会議内容：ISO/CD 10993-3の改訂文書作成に向けた討議がなされた。遺伝毒性の陽性対照物質であるZDECについての議論がなされ，3施設が，標準物質及びラテックスについてAMES試験を実施し，2024年初めに進捗を報告することになった。また，Annex A Test sample preparation procedure for genotoxicity testingにおける，有機溶媒を実施するMethod Bの記載について討議が行われ，有機溶媒による抽出法を使用している試験施設もあるため，注釈を付し，当該試験方法を存続することとした。討議の結果を踏まえたISO/WD 10993-3について，投票とコメント回収がなされ，最終化に向けた準備を進めている。

会議名：ISO/TC 194（医療機器の生物学的・臨床評価）/CAG（議長諮問グループ）会議

出席者：山本栄一，中岡竜介

開催場所，時期：Web形式，2023年5月1日，10月10日

参加者内訳, 人数: 日本, 英国, 米国, ドイツ, オーストラリア, フランス, オランダ他13ヶ国, 21名 (5月1日), 13ヶ国, 28名 (10月10日)

会議内容: 医療機器の生物学的・臨床評価に関する国際標準を作成するTC 194の議長, WG convenor, 各国代表者が一堂に会し, 各WGにおける作業進捗状況を共有するとともに, 今後の作業及び10月23日より開催する対面式での各種会議に関する意見交換と調整を実施した。

会議名: ISO/TC 194 (医療機器の生物学的・臨床評価)/WG 8 (感作性, 刺激性) 会議

出席者: 山本栄一, 宮島敦子, 中岡竜介, 加藤玲子, 野村祐介

開催場所, 時期: Web形式, 2023年5月10日, 米国アーリントン (ハイブリッド形式), 2023年10月24日~26日

参加者内訳, 人数: 日本, 米国, フランス, ドイツ, 英国等14ヶ国, 39名 (5月10日), 15ヶ国, 41名 (10月24日~26日)

会議内容: 刺激性試験における新たな2つのReconstructed Human Epidermis (RhE) モデルの適格性試験結果報告が日本と韓国よりなされた。これを受けて, これら2つのRhEモデルは10993-23 (刺激性試験) のAmendmentに記載されることになった (加藤がCo-project leaderとなった)。一方, 感作性試験に関しては, 最近の*in vitro*試験の動向について報告がなされた。化学物質に対する*in vitro*皮膚感作性試験は, 感作性の各主要イベントに対応する試験法がいくつか開発されているが, 医療機器の感作性評価に適応させるためにクリアすべき課題 (試験試料の設定や施設間研究等) に対する討議を引き続き行うこととなった。

会議名: ISO/TC 194 (医療機器の生物学的・臨床評価) WG 5 (細胞毒性) 会議

出席者: 宮島敦子

開催場所, 時期: 対面 2023年10月23日, web方式 12月4日

参加者内訳, 人数: オーストラリア, 米国, ドイツ, フランス, 日本, 韓国, 中国, スウェーデン, ノルウェー, ベルギー, ブラジル等11ヶ国以上, 約20名

会議内容: Comparative Studyに向けて実施されたPilot Studyの結果について紹介があった。Pilot Studyのプロトコルの説明の後, MTT, NRU, Colony Assay, MEM Elutionの4試験の実施結果が示され, Comparative Studyのstudy designが示された。コロニー試験の実施, 統計評価に必要なラボ数, 使用する細胞株, プロトコルの柔軟性等についての討議を行い, 討議の結果も踏まえてプロトコルを作成することとした。

作成したプロトコルを回覧, 投票を行った後, Comparative Studyを開始する。

会議名: ISO/TC 194 (医療機器の生物学的・臨床評価)/WG 15 (生物学的アセスメントにおける戦略的アプローチ) 会議

出席者: 山本栄一, 中岡竜介

開催場所, 時期: 米国アーリントン, 2023年10月23日

参加者内訳, 人数: 日本, 米国, フランス, ドイツ, 英国等17ヶ国, 45名

会議内容: TC 194における今後の戦略立案機能のうち, 個別の討議案件提案については引き続きWG 15が担当することとなり, いくつか提案の可能性がある案件が紹介された。紹介された案件のうち, いくつかに対しては数ヶ月以内にタスクフォースを立ち上げてTC 194にとって適切な提案となるかを次回までに討議することになった。また, 生物学的安全性評価に資する化学分析の質に関する文書の作成進捗状況が紹介された。

会議名: ISO/TC 194 (医療機器の生物学的・臨床評価)/WG 1 (生物学的評価と用語への体系的なアプローチ) 会議

出席者: 山本栄一, 宮島敦子, 中岡竜介, 加藤玲子

開催場所, 時期: 米国アーリントン (ハイブリッド形式), 2023年10月23日~27日, 東京 (ハイブリッド形式), 3月19日~21日,

参加者内訳, 人数: 日本, 米国, フランス, ドイツ, 英国等約16ヶ国, 60名 (米国), 19ヶ国, 63名 (日本)

会議内容: TC 194の中心的文書であるPart 1「リスク管理プロセスにおける評価と試験」の編集会議による作業が完了したため, 回覧された改訂案に対して寄せられたコメントを討議しその内容をブラッシュアップするための作業が行われた。米国会議での討議終了時には, 一旦作業をキャンセルして作業をやり直すことが決議されたものの, ISO中央事務局からの指摘もあり, 東京会議でさらなる討議を実施することとなった。討議の結果完成した改訂案については, 参加者全員の合意により次の段階に進めることになった。

会議名: ISO/TC 194 (医療機器の生物学的・臨床評価)/WG 12 (試料調製及び対照材料) 会議

出席者: 中岡竜介

開催場所, 時期: 米国アーリントン, 2023年10月26日

参加者内訳, 人数: 日本, 米国, フランス, ドイツ, 英国等8ヶ国, 22名

会議内容: 各種生物学的安全性試験に用いる試料調製方法を規定したPart 12については, その条件等を規定し

た表を医療機器に使用する材料の特性を踏まえて修正する必要等があるため追補を作成すること、並びに追補に入れ込む修正点が確認された。また、追補作成に伴い、内容を修正・整理するためのタスクフォースを立ち上げた。

会議名：ISO/TC 194（医療機器の生物学的・臨床評価）会議

出席者：山本栄一，中岡竜介，宮島敦子

開催場所，時期：米国アーリントン，2023年10月27日

参加者内訳，人数：日本，英国，米国，ドイツ，オーストラリア，フランス，オランダ等19ヶ国，65名

会議内容：医療機器の生物学的・臨床評価に関する国際標準を作成するTC 194及びISO本体の現状やルールの最新情報を参加国に周知するための会議が開催された。会議では，米国で会議を開催しなかったWGを含め，全てのWGにおける討議内容と現状が報告された。また，今後の予定に関する討議が行われ，2024年はフランス，パリで対面式のWG会議及び総会を実施することが確認された。

会議名：ISO/TC 150（外科用インプラント）/SC 1（材料）会議

出席者：迫田秀行

開催場所，時期：Web方式，2023年11月13日～17日，28日，29日，12月5日

参加者内訳，人数：ブラジル，中国，フランス，ドイツ，インド，日本，サウジアラビア，米国，英国など，約40名

会議内容：SC 1会議とWG 3（セラミクス），WG 4（金属），WG 5（プラスチック）会議が開催され，インプラントに使用される各種材料に関する規格について討議を行った。迫田は，WG 5会議において，整形外科インプラントで使用される超高分子量ポリエチレン材料を対象とした，新規デラミネーション試験法に関する新規規格策定の提案説明を行った。その結果，本提案は英文校正を行った上で新規提案の投票手続きに進むことになった。

会議名：第96回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）

出席者：食品添加物部 多田敦子

開催場所，時期：ジュネーブ，2023年6月27日～7月6日

参加者内訳，人数：毒性等15名，規格等12名，事務局等9名の合計36名

会議内容：アスパルテーム及び香料の安全性評価及び規

格作成の検討が行われた。また，香料，リコピン及びス三リン酸五ナトリウムの規格の更新の検討が行われた。

会議名：第97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，2023年10月31日～11月9日

参加者内訳，人数：毒性等21名，規格等9名，事務局等5名の合計35名

会議内容：二酸化チタン及び香料の安全性評価及び規格作成の検討が行われた。

会議名：欧州標準化委員会技術委員会463（CEN/TC463）

出席者：食品衛生管理部 岡田由美子

開催場所，時期：スウェーデン・ストックホルム（ハイブリッド開催），2023年6月26日

参加者内訳，人数：CEN/TC463事務局，欧州各国委員，米国側委員および日本側委員等，約50人

会議内容：欧州圏を中心とした，Campylobacter等食品中の微生物検出のための国際標準法の改正，バリデーション及び新規試験法に関して討議を行った。

会議名：第42回国際標準化機構技術委員会34分科会9（42nd ISO/TC34/SC 9）

出席者：食品衛生管理部 岡田由美子

開催場所，時期：スウェーデン・ストックホルム（ハイブリッド開催），2023年6月27日～30日

参加者内訳，人数：ISO/TC34/SC 9事務局，欧州，米国，オセアニア，アジア等の委員および日本側委員等，約120人

会議内容：食品中の微生物検出のための国際標準法であるISO法の改正，バリデーション及び新規試験法に関して討議を行った。

会議名：令和5年度衛生微生物技術協議会 百日咳・ボツリヌスレファレンスセンター会議

出席者：食品衛生管理部 岡田由美子，百瀬愛佳

開催場所，時期：オンライン開催，2023年7月27日

参加者内訳，人数：国立感染症研究所及び地方衛生研究所検査担当者，約25人

会議内容：昨年度のレファレンスセンター活動報告，並びに，今年度の活動内容に関して討議を行った。

会議名：令和5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 岡田由美子

開催場所，時期：オンライン開催，2023年5月29日

参加者内訳，人数：地方衛生研究所検査担当者及びカンピロバクター・リファレンスセンター委員，8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：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55th Toxic Microorganisms Joint Panel Meeting

出席者：食品衛生管理部 上間匡

開催場所，時期：米国アルバニー市，2023年8月6－11日

参加者内訳，人数：UJNR国内部会委員8名（国立医薬品食品衛生研究所，農研機構，水産技術研究所，厚労省より参加）及び米国国会委員8名（FDA，USDA，CDCなどより参加）

会議内容：日米の食品関連微生物の専門家および行政担当者等が行政および科学的な情報交換，食品衛生における食品微生物に関する現在の課題などについて討議を行った。

会議名：54th Meeting of Codex Committee on Food Hygiene (CCFH54)

出席者：食品衛生管理部 上間匡，遠矢真理，衛生微生物部 大屋賢司

開催場所，時期：ケニア，ナイロビ市，2024年3月11－15日

参加者内訳，人数：56加盟国，1加盟機関（EU），11国際機関

会議内容：食品中のシガ毒素産生大腸菌，ビブリオ属菌に関する衛生ガイドライン，伝統的な食品市場に関する一般衛生管理原則などのガイドライン案作成など，計14議題について討議を行った。

会議名：第42回Codex分析・サンプリング法部会

出席者：安全情報部 渡邊敬浩

開催場所，時期：2023年6月13日～6月16日，及び6月20日

参加者内訳，人数：49加盟国，EU及び13国際組織

会議内容：穀類及び幼児並びに小児用食品を含む穀類製品を対象としたアフラトキシン検査に必要なサンプリングプラン並びに分析法の性能規準の他，多くの分析法が承認された。また，スパイス・料理用ハーブ部会から付託された分析法に関しては，情報の不足等を理由として承認には至らなかった。その他，サンプリングの一般ガイドライン（CXG 50）の改訂が完了した。また

CXG 50の活用における利用を意図した情報提供文書の開発を継続することで合意した。測定値の不確かさの一般ガイドライン（CXG 54）を理解するための情報提供文書の開発が完了し，Codex委員会のウェブページに掲載された。

会議名：Codex残留農薬部会第54回会合

出席者：安全情報部 渡邊敬浩

開催場所，時期：北京（中華人民共和国），2023年6月26日～7月1日

参加者内訳，人数：45加盟国，EU，17国際組織，及びパレスチナ

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，定期的再評価時に健康への懸念が示されていないがデータ提出等のサポートがされない化合物の管理，及び保証期間を超えて保存する場合の複数農薬を含む標準物質の純度と安定性等に関して議論された。今次会合では39農薬に係るMRL案またはMRL原案，また17農薬に係るCodex MRLの廃止について，Codex総会における最終採択に諮られることとなった。

会議名：第35回OECDテストガイドライン各国調整官会議（WNT-35）

出席者：安全性生物試験研究センター 平林容子（現地参加），安全性予測評価部 増村健一，足利太可雄，（web参加）

開催場所，時期：フランス・パリ/オンラインハイブリッド，2023年4月25日～28日

参加者内訳，人数：OECD加盟国の各国調整官，OECD職員及び関連機関所属の専門家 約100名

会議内容：日本主導で作成されたTG442E（皮膚感作試験：IL-8 Luc assay）の付属文書3及びEpiSensA（皮膚感作試験法）のバリデーションおよび査読レポートが承認された。さらに日本から提案されたTG 442D（皮膚感作試験：α Sens）の改定案と，英国と共同提出したTG493（ヒトエストロゲン受容体結合試験）の改訂案が採択された。

会議名：第1回OECDの化学物質評価における新興科学技術に関する諮問会議（Advisory Group on Emerging Science in Chemicals Assessment（ESCA））

出席者：安全性生物試験研究センター 平林容子（現地参加），毒性部 西村拓也（web参加）

開催場所，時期：フランス・パリ/オンラインハイブリッド，2023年6月29日～30日

参加者内訳，人数：OECD加盟国の各国調整官からの推

薦を受けた専門家 約90名

会議内容：OECDテストガイドライン各国調整官会議（WNT）及びOECDのハザードアセスメント作業部会（WPHA）からの諮問に答える公式な組織として新設された。本第1回会合では、位置づけ等に関する説明、ESCAの関与が期待される各WPのプロジェクトの紹介、前身としてのExtended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics（EAGMST）の活動の主体であったAOP事業のこれまでの経緯と今後の方針が紹介された。さらに、いくつかのプロジェクト提案に対して、ESCAとしてどんな活動が可能かなど意見交換を行った。

会議名：第2回OECDの化学物質評価における新興科学技術に関する諮問会議（Advisory Group on Emerging Science in Chemicals Assessment（ESCA））

出席者：安全性生物試験研究センター 平林容子、毒性部 西村拓也

開催場所、時期：オンライン、2024年1月11日

参加者内訳、人数：OECD加盟国の各国調整官からの推薦を受けた専門家 約60名

会議内容：第1回の会合で討議したプロジェクト提案の現状や、意見交換や議論を活性化させるためにESCAコミュニティサイトのサブサイトとして専用フォーラムが作成された事などが報告された。フォーラムでは、まずは、化学物質安全性評価における人工知能（AI）の活用法について取り上げることにし、ESCAメンバーの投稿を募ることになった。

会議名：先端材料に関するステアリンググループ会議（WPMN Steering Group on Advanced Materials, AdMa）

出席者：安全性予測評価部 大野彰子、毒性部 高橋祐次

開催場所、時期：Virtual、2023年4月12日、5月16日、9月8日、11月7日、12月12日、2024年1月23日、2月20日、3月19日

参加者内訳、人数：OECD加盟国の各国調整官からの推薦を受けた専門家67名

会議内容：工業的ナノマテリアルにおける機能性新素材の概念が拡張されAdvanced Materials（先進的材料）と呼ばれている。この会議では、ナノマテリアルで培ってきた安全性評価手法を基にAdMa固有の問題について、ケーススタディを含めて安全性評価手法の開発について議論した。

会議名：ナノマテリアルのトキシコキネティクスに関する

会議（Joint WNT/NH EG Virtual Meeting for Toxicokinetic NM）

出席者：安全性予測評価部 大野彰子、田邊思帆里、毒性部 高橋祐次

開催場所、時期：Virtual、2023年5月23日

参加者内訳、人数：OECD加盟国の各国調整官からの推薦を受けた専門家54名

会議内容：工業的ナノマテリアルに関するトキシコキネティクスに関して二酸化チタン、二酸化セリウム、シリカに関する文献レビュー並びにTKモデリングについて議論した。

会議名：ナノマテリアルの曝露測定と曝露低減に関するステアリンググループ会議（WPMN Steering Group on Exposure, SG8）

出席者：安全性予測評価部 大野彰子、毒性部 高橋祐次

開催場所、時期：Virtual、2023年12月14日

参加者内訳、人数：OECD加盟国の各国調整官からの推薦を受けた専門家124名

会議内容：SG8ではナノ粒子及びその凝集体の吸入ばく露における評価基準について議論を行っている。この会議では、当該文書の改定案とそれに対するコメントについて確認し、次の段階に進むための議論を行った。

会議名：経済協力開発機構（OECD）甲状腺機能障害評価法専門家会合

出席者：病理部 豊田武士、小川久美子

開催場所、時期：パリ（フランス）、2023年5月15日～5月16日

参加者内訳、人数：12カ国および4団体より52名の専門家。

会議内容：EU-NETVALの提案する甲状腺機能障害の8種のメカニズムに対する14の解析方法のうち5つの評価法、バイエル社によるヒト肝および甲状腺細胞の3次元培養を用いた評価法および、オランダ・ドイツ・デンマークのグループによるゼブラフィッシュを用いた評価法などについて議論がなされた。日本からも28日間反復投与毒性試験サンプルを用いた、免疫染色を含む様々なパラメータを網羅的に解析する評価法について紹介した。

会議名：国際がん研究機関（IARC）モノグラフ134巻ワーキンググループ

出席者：病理部 小川久美子

開催場所、時期：リヨン（フランス）、2023年6月6日～6月13日

参加者内訳, 人数: 11カ国より25名の専門家, 団体代表5名, オブザーバー7名およびIARC事務局22名 (内3名はWHO-JECFA)。

会議内容: ハザード同定を目的とし, アスパルテーム, メチルオイゲノール, イソイオゲノールの3物質について, ヒト曝露状況, ヒト発がん状況, 実験動物における発がん性ならびにメカニズム解析の4つのサブグループに分かれ, モノグラフおよびサマリーを作成し全体会議で評価を行った。

会議名: 第8回AOPコーチ会議

出席者: 安全性予測評価部 田邊思帆里

開催場所, 時期: オンライン, 2023年4月6日

参加者内訳, 人数: 米国, イタリア, スイス, ドイツ, カナダ, オーストリア, ノルウェー 11名

会議内容: AOP第一〜第八ラウンド及び特別ラウンドのコーチング状況について報告があり, 今後の進め方に関して議論がなされた。新規に特別ラウンドにコーチングが追加された。AOP-Wikiの新バージョンにおいてコーチングフィールドが追加されることになり, 担当コーチとAOPについて確認した。バイオロジカルコンテキストの追加に関しては, AOP-Wikiが改訂されるまでは, フリーテキストに追加することとなった。パートナージャーナル及び電子ハンドブックの記載が改訂されることとなった。AOPのジャーナル出版に関しては, レビュー及びコーチング文書をエディターに送付する方向性となった。第四回Mystery of ROS国際会議の開催を案内した。

会議名: 第35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-35)

出席者: 安全性予測評価部 足利太可雄

開催場所, 時期: パリ (フランス) & Web, 2023年4月25〜28日

参加者内訳, 人数: OECD加盟国の代表, OECD職員等約50名

会議内容: 日本から提案した試験法の中で, 皮膚感作性試験代替法改定DPRAのTG442C及び改定IL-8 Luc assayのTG442Eが採択された。また, 日本主導で作成された*in vitro*免疫毒性試験IL-2 Luc assayのTG444Aも採択された。

会議名: JaCVAMステークホルダー会議

出席者: 安全性予測評価部 足利太可雄

開催場所, 時期: 東京 (日本), 2023年5月29日

参加者内訳, 人数: JaCVAMステークホルダー, 運営委員 約20名

会議内容: 令和4年度のJaCVAMの活動を報告し, ステークホルダーである各学会, 業界等の代表者から意見及び助言を頂いた。

会議名: 23th Meeting of OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN)

出席者: 毒性部 高橋祐次, 安全性予測評価部 大野彰子, 生活衛生化学部 小林憲弘

開催場所, 時期: パリ (フランス) & Web meeting, 2023年6月26〜28日

参加者内訳, 人数: OECD加盟国の代表, OECD職員等約90名

会議内容: OECDの工業ナノ作業部会 (WPMN) の会議では, ナノ材料についてWNTに挙げるためのTGやGDについて, ナノ材料を扱うための改訂作業を提案し試験・評価に関する討論を行っている。イタリアはSGTAの進捗及び今後についての概説で, ナノマテリアル (NM) 及び先端材料 (AdMa) の規制基準を特定し, 開発するための体系的なアプローチについて紹介した。更に, 次のステップに関する戦略と勧告を策定するようにSGTAに命じた。カナダは, 当初のプロジェクトとしては消費者的要素・職業的要素・環境的要素で構成されていたが, 職業曝露モデルと環境曝露モデルについては, ガイダンス文書の作成に際し, 優先度は高いと発表した。WPMNはそれらの文書の開発を主導/支援できるかどうかを内部で協議するよう求めた。

会議名: OECD第7回ハザードアセスメント作業委員会 (WPHA) 会議

出席者: 安全性予測評価部 増村健一

開催場所, 時期: パリ (フランス) & オンライン, 2023年6月27〜28日

参加者内訳, 人数: ドイツ, オーストラリア, オーストリア, カナダ, 韓国, デンマーク, 米国, フランス, イタリア, オランダ, イギリス, スウェーデン, スイス, ノルウェー, EU, NGO等の各種団体, OECD加盟国の代表, OECD職員 約70名 (対面参加は約20名)

会議内容: QSARアセスメントフレームワークの開発, リスク評価における学術文献利用, グループ評価に関するガイダンス文書の更新, オミクスデータの利用, AOPにおけるバイオマーカー利用, IATAケーススタディプロジェクトの進捗, 内分泌かく乱に関するGHS分類, 各国及び各種団体のハザードアセスメントに関する報告と議論が行われた。IUCLID, QSAR Toolbox, eChemPortal等のOECD関連ITツールに関する報告と議論が行われた。

会議名：医薬品規制調和国際会議（ICH）Q3E 定期会合

出席者：安全性予測評価部 増村健一

開催場所，時期：バンクーバー（カナダ），2023年6月10～13日

参加者内訳，人数：EU，EFPIA，FDA，PhRMA，MHLW（NIHS）/PMDA，JPMAを中心としたICHメンバーの品質及び毒性評価の専門家 約40名

会議内容：医薬品及び生物製剤の抽出物及び溶出物の評価と管理に関するガイドライン案作成のため，前回会議以降の課題に関して，安全性と品質の各サブグループの議論が行われた．抽出物及び溶出物の許容摂取量（PDE）に基づいて管理閾値を設定するプロジェクトが運営委員会に提案され，予算承認された．ステップ1及びステップ2 a/bまでの作業計画を12ヶ月延長（2024年10月まで）することが合意された．

会議名：医薬品規制調和国際会議（ICH）Q3E 定期会合

出席者：安全性予測評価部 増村健一

開催場所，時期：プラハ（チェコ）＆オンライン，2023年10月29～11月1日

参加者内訳，人数：EU，EFPIA，FDA，PhRMA，MHLW（NIHS）/PMDA，JPMAを中心としたICHメンバーの品質及び毒性評価の専門家 約20名

会議内容：安全性サブグループのメンバーを中心にEWG全体の半分規模で開催された．対象化学物質の許容摂取量（PDE）に基づいた管理閾値を設定するプロジェクトについて，PDEレポートのレビューが行われ，検討課題とチェック項目について議論された．ステップ1及びステップ2 a/bまでの作業計画を6ヶ月延長（2025年6月まで）すること，次回は品質及び安全性グループを含めた対面会合（2024年6月，福岡）を実施することが合意された．

会議名：IPCS国際化学物質安全性カード（ICSC）原案検討会議

出席者：安全性予測評価部 松本真理子，村田康允

開催場所，時期：ベオグラード（セルビア），2023年10月28日～11月5日

参加者内訳，人数：ICSC作成担当機関，WHO，ILO等25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（17か国）と共に合計32物質のカードについて審議した．審議したカードのおおよそ全てにおいて，そ

の内容に合意が得られたが一部のカードはさらに検討が必要と判断され，その内容決定については次期へ持ち越しとなった．

会議名：第9回AOPコーチ会議

出席者：安全性予測評価部 田邊思帆里

開催場所，時期：オンライン，2023年10月31日

参加者内訳，人数：米国，イタリア，スイス，ドイツ，カナダ，オーストリア，ノルウェー，オランダ，北マケドニア 18名

会議内容：AOP C7-#3（AOP460，491，502）のダイアグラムについて発表があり，細胞種特異的なアポトーシス主要イベントKEの取り扱いに関して議論がなされた．AOP第一～第八ラウンド及び特別ラウンドのコーチング状況について報告があり，今後の進め方に関して議論がなされた．新規に特別ラウンドにコーチングが追加された．AOPコーチングフォローアップ調査結果が発表された．コーチガイドの改訂が説明され，分子レベルと細胞レベルの相違に関する記載及びESCAが追加されることとなった．AOPのジャーナル出版に関しては，co-エディターの導入に関して議論がなされた．

会議名：OECD IATA Case Studies Project会議

出席者：安全性予測評価部 山田隆志

開催場所，時期：パリ（フランス），2023年11月15日

参加者内訳，人数：ドイツ，オーストラリア，カナダ，デンマーク，米国，フランス，イタリア，オランダ，スウェーデン，EU，OECD加盟国の専門家，OECD職員 約30名

会議内容：International Council on Animal Protection in OECD Programs（ICAPO）から提出された農薬（Saflufenacil及びSpiropidion）の発がん性IATA（試験と評価のための統合的アプローチ）の評価事例及びOECDのビジネス及び産業諮問委員会（BIAC）から提出されたEye hazard identificationのIATAの評価事例について，メンバー国専門家によるレビューに基づく修正原稿の確認が行われた．また，IATAのガイダンスの作成を見据えた本レビューサイクルから得られた考慮事項のまとめ方について議論が行われた．

会議名：OECD QSAR Toolbox Management Group会議

出席者：安全性予測評価部 山田隆志，変異遺伝部 古濱彩子

開催場所，時期：パリ（フランス）オンラインハイブリッド，2023年11月16～17日

参加者内訳，人数：ドイツ，オーストラリア，カナダ，

デンマーク，米国，フランス，イタリア，オランダ，スウェーデン，ブルガリア，EU，OECD加盟国の専門家，OECD職員 約50名

会議内容：QSAR Toolboxの開発について，開発者から機能改良及び更なる追加機能の開発結果の報告が行われ，同会議グループによるレビューが行われた．QSARの規制利用活動に関連した議論において，日本からは，NIHSより化学物質のヒト健康に関連する毒性データベース開発とその活用について，NIESより生態毒性QSARモデルKATEのアップデートについて発表が行われた．またNIHSとNIES共同により，開発した医薬品の生態毒性データベースをQSAR Toolboxに提供する提案が行われ，同会議の承認を得た．また，NIHSから2つの異なるQSARモデルから得られた結果を統合したエー

ムス変異原性についてのQSAR評価フレームワーク(QAF)チェックリストの適用例を示した．同会議グループは，日本のQAFの作業と評価事例について感謝の意を表明した．

会議名：JaCVAM顧問会議

出席者：安全性予測評価部 足利太可雄，大野彰子

開催場所，時期：東京（日本），2024年3月6日

参加者内訳，人数：JaCVAM顧問委員，運営委員 約20名

会議内容：令和5年度のJaCVAMの活動を顧問会議で報告し，関係行政機関，各学会，業界等の代表者から意見及び助言を頂いた．

○厚生労働省

薬事・食品衛生審議会

薬事分科会：佐藤陽治

日本薬局方部会：出水庸介，宮崎玉樹，坂本知昭，
内山奈穂子

医薬品第二部会：石井明子

血液事業部会安全技術調査会：石井明子

医療機器・体外診断薬部会：齋藤嘉朗，岡本吉弘

プログラム医療機器調査会：山本栄一

再生医療等製品・生物由来技術部会：佐藤陽治，中
岡竜介，井上貴雄

要指導・一般用医薬品部会：齋藤嘉朗

化粧品・医薬部外品部会：佐藤薫，井上薫，出水庸
介，伊藤美千穂

医薬品等安全対策部会：佐藤薫，澤田留美

安全性対策調査会員：佐藤薫

新型コロナワクチン副反応検討部会：佐藤薫

医療機器・再生医療等製品安全対策部会：佐藤陽治，
澤田留美，山本栄一

指定薬物部会：出水庸介，田中理恵

毒物劇物部会：平林容子，出水庸介

取扱技術基準等調査会：井上薫

毒物劇物調査会：佐藤薫，井上薫，栗形麻樹子，
出水庸介

化学物質安全対策部会：平林容子，栗形麻樹子

化学物質調査会：平林容子，北嶋聡，豊田武士，
杉山圭一，増村健一，三澤隆史

PRTR対象物質調査会：杉山圭一，井上薫

家庭用品安全対策調査会：北嶋聡，栗形麻樹子，
河上強志，井上薫

動物用医薬品等部会：平林容子，佐藤陽治

動物用一般用医薬品調査会：栗形麻樹子

動物用医薬品残留問題調査会：安達玲子，田口貴
章

動物用再生医療等製品・バイオテクノロジー応用
医薬品調査会：佐藤陽治，柴田寛子

食品衛生分科会：杉本直樹

食品規格部会：工藤由起子，吉成知也，栗形麻樹子，
登田美桜

食中毒部会：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，登田美桜

添加物部会：杉本直樹，多田敦子，渡辺麻衣子，栗
形麻樹子

農薬・動物用医薬品部会：根本了，田口貴章

器具・容器包装部会：宮島敦子，阿部裕，河上強志

新開発食品調査部会：北嶋聡，柴田識人，岡田由美
子

遺伝子組換え食品等調査会：岡田由美子，柴田識人
放射性物質対策部会：

食肉等の生食に関する調査会：工藤由起子，上間匡
食品衛生管理に関する技術検討会：畝山智香子，上
間匡

食品の営業規制の平準化に関する検討会：上間匡
清涼飲料水に係るHACCP等に基づく衛生管理に関
する評価検討会：工藤由起子，渡辺麻衣子

厚生科学審議会：合田幸広

予防接種・ワクチン分科会：合田幸広

研究開発及び生産・流通部会：合田幸広

季節性インフルエンザワクチンの製造株について
検討する小委員会：石井明子

科学技術部会：合田幸広

健康危機管理部会：合田幸広

医薬品医療機器制度部会：合田幸広

大麻規制検討小委員会：合田幸広，花尻瑠理

再生医療等評価部会：内田恵理子

遺伝子治療等臨床研究に関する審査委員会：内田
恵理子

厚生労働省獣医系技術職員採用試験問題（専門）作
成委員：大西貴弘，工藤由起子

厚生労働省獣医系技術職員採用試験問題（専門）検
討委員：北嶋聡，工藤由紀子，上間匡

大屋賢司，北嶋聡，高橋祐次，高須伸二，西村拓也
食品安全制度懇談会：合田幸広，上間匡

革新的医療機器・再生医療等製品国際標準獲得推進
検討会：合田幸広

水道水質検査精度管理検討会：小林憲弘，内野正

水質基準逐次改正検討会：小林憲弘

水道水質検査法検討会：小林憲弘

水道における微生物問題検討会：

化学物質安全性評価委員会構成員：安井学，杉山圭
一，増村健一，山田隆志，山本雅也，堀端克良，古
濱彩子

既存化学物質安全性点検事業におけるピアレビュー
委員会委員：山本雅也，杉山圭一，増村健一，堀端
克良，山田隆志，豊田武士，栗形麻樹子，古濱彩子，
安井学

化学物質GLP評価会議：平林容子，小川久美子，杉
山圭一，北嶋聡，高橋祐次，堀端克良，西村拓也

化審法GLP査察官：松下幸平，山本雅也，堀端克良
「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会
議」構成員：平林容子，伊藤美千穂

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：山本栄一，安田智

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：安田智，澤田留美，
河野健，草川森士，山本栄一，植松美幸，中岡竜介，
迫田秀行，加藤玲子，野村祐介，岡本吉弘
再製造SUD基準策定等事業事務局：山本栄一，野
村祐介，宮島敦子

医薬部外品原料規格検討連絡会議委員：坂本知昭，
内山奈穂子

依存性薬物検討会：田中理恵，出水庸介

医薬品の成分本質に関するワーキンググループ：伊
藤美千穂，小川久美子，内山奈穂子

医薬品添加物規格検討委員会委員：宮崎玉樹，坂本
知昭，阿部康弘，内山奈穂子

残留農薬等試験法開発事業評価会議：堤智昭，根本
了，田口貴章，坂井隆敏，菊地博之

残留農薬等試験法開発連絡会議：堤智昭，根本了，
坂井隆敏，志田（齊藤）静夏，菊地博之，田口貴章
安衛法GLP査察専門家：山本雅也，小川久美子，松
下幸平，堀端克良，古濱彩子

化学物質管理に係る専門家検討会：平林容子
殺虫剤指針等検討連絡会議：坂本知昭，秋山卓美
シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会
委員：平林容子，酒井信夫，井上薫

健康危機管理調整会議：畝山智香子

厚生労働省G7 広島サミット健康危機管理連絡会
議：畝山智香子

遺伝毒性評価ワーキンググループ：杉山圭一

国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研
究開発及び普及の促進に関する協議のためのワーキ
ンググループ：山本栄一

国立保健医療科学院薬事衛生管理研修運営委員会委
員：坂本知昭，中岡竜介，柴田寛子，宮島敦子

国立保健医療科学院食肉衛生検査研修運営委員会委
員：岡田由美子，上間匡

国立保健医療科学院食品衛生監視指導研修・食品衛
生危機管理研修合同運営委員会委員：大城直雅，上
間匡，工藤由起子，百瀬愛佳，大西貴弘

変異原性試験等結果検討委員：杉山圭一，堀端克良
後発医薬品等の同等性試験ガイドライン検討連絡会
議委員：吉田寛幸

重篤副作用総合対策検討会：齋藤嘉朗

高齢者医薬品適正使用検討会：齋藤嘉朗

厚生労働省化学的健康被害症例対応システム相談
員：河上強志，畝山智香子

2022年度家庭用品健康被害事例検討委員会委員：畝
山智香子，河上強志，内山奈穂子

妊婦と薬情報センター情報提供ワーキンググループ
委員会：栗形麻樹子

ワクチン生産体制等緊急整備事業評価委員会：野村
祐介

ワクチン生産体制等緊急整備事業評価委員会部素材
品質等評価部会：野村祐介

創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制
のあり方に関する検討会構成員：佐藤陽治，石井明
子

先進医療会議技術専門委員：内田恵理子

中央社会保険医療協議会

薬価算定組織保健医療専門委員：佐藤陽治

医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議：本
間正充

○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：柴田識人

国家公務員採用総合職試験（薬学）試験専門委員：諫
田泰成

国家公務員採用総合職試験（食品衛生監視員）試験專
門委員：上間匡

○内閣府

食品安全委員会

研究・調査企画会議プログラム評価部会：合田幸広
企画等専門調査会：畝山智香子，本間正充

添加物専門調査会：多田敦子，高須伸二，本間正充，
増村健一

栄養成分関連添加物ワーキンググループ：高須伸二，
内山奈穂子

香料ワーキンググループ：高須伸二，杉山圭一，多
田敦子

ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキング
グループ：多田敦子，高須伸二，杉山圭一

農薬専門調査会：平林容子，高橋祐次，豊田武士，
石井雄二，本間正充，杉山圭一，安井学，栗形麻樹
子，安彦行人，古濱彩子

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：堤智昭

微生物・ウイルス専門調査会：大西貴弘，上間匡

かび毒・自然毒等専門調査会：渡辺麻衣子，吉成知
也，大城直雅，内山奈穂子，増村健一

遺伝子組換え食品等専門調査会：岡田由美子，安達

玲子，小野竜一，柴田識人

新開発食品専門調査会：杉本直樹，高橋祐次，豊田
武士，伊藤美千穂，津田雅貴

肥料・飼料等専門調査会：井上薫

評価技術企画ワーキンググループ：山田隆志，松本
真理子

食品健康影響評価書（毒性試験データ）のデータ
ベース化に関する検討会：山田隆志

消費者委員会

新開発食品調査部会：北嶋聡

新開発食品評価第一調査会：佐藤恭子

内閣官房健康・医療戦略室

次世代医療機器開発推進協議会：合田幸広

日本学術会議

連携会員：合田幸広，伊藤美千穂，石井明子

○消費者庁

消費者安全調査委員会：志田（齊藤）静夏

食物アレルギー表示に関するアドバイザー会議：安達
玲子

特定保健用食品の表示許可等に関する部会：阿部裕

○環境省

中央環境審議会

大気・騒音振動部会 有害大気汚染物質排出抑制対
策等専門委員会：井上薫

有害大気汚染物質健康リスク
評価等専門委員会：井上薫

水環境・土壌農薬部会：小川久美子

環境保健部会 化学物質評価専門委員会：小川久美
子

令和5年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会：
平林容子

環境測定分析検討会統一精度管理検討会：内山奈穂子

環境測定分析検討会統一精度管理調査部会：小林憲弘
PPCPsによる生態系への影響把握研究班会議：山田隆
志

令和5年度環境リスク評価委員会免疫毒性評価ワーキ
ンググループ：中村亮介

ヘリウムガス供給不足を踏まえた大気・排出ガス分析
法検討会：酒井信夫

令和5年度健康リスク評価分科会：津田雅貴

令和5年度発がんリスク評価ワーキンググループ：津
田雅貴

有害大気汚染物質の常時監視に関する検討会：井上薫
PFASに関する研究運営会議：本間正充

○農林水産省

農業資材審議会

飼料分科会：小川久美子

飼料添加物効果安全性小委員会：高橋祐次，安井
学，小川久美子，多田敦子

飼料添加物規格小委員会：多田敦子

農薬分科会農薬原体部会：増村健一，栗形麻樹子

農薬分科会農薬使用者安全評価部会：相崎健一，石
井雄二

カキのノロウイルスに係る平常時の水準調査委員会：
上間匡

英国，欧州連合，スイス及びノルウェー向け輸出水産
食品の施設認定に関する認定審査委員会：岡田由美子
委託事業・愛玩動物用飼料の分析法検討等検討委員会
委員：吉成知也

委託事業・脂溶性貝毒アザスピロ酸のモニタリング技
術の高度化の研究運営委員会：大城直雅

○経済産業省

日本産業標準調査会標準第一部会医療機器技術専門委
員会臨時委員：植松美幸

試業JIS改正原案作成委員会：坂本知昭，多田敦子，
阿部裕

地球温暖化問題等対策調査（国際資源循環及びプラス
チック汚染関連動向調査）に係る国内対応委員会委
員：山本栄一

○総務省

令和5年度電磁環境の安全性評価に関わる研究手法国
際標準化検討会委員長：平林容子，委員：高橋祐次

○文部科学省

科学技術・学術審議会生命倫理・安全部会ヒト受精卵
等を用いる研究に関する専門委員会：内田恵理子

○独立行政法人医薬品医療機器総合機構

運営評議会：本間正充

審査・安全業務委員会：本間正充

日本薬局方原案検討委員会総合委員会：阿部康弘，石
井明子，伊藤美千穂，花尻（木倉）瑠理，齋藤嘉朗，
出水庸介

総合小委員会：阿部康弘，伊藤美千穂，花尻（木倉）
瑠理，石井明子，丸山卓郎，齋藤嘉朗，出水庸介

総合委員会クロマトグラフィーWG：伊藤美千穂，原
園景

総合委員会天秤WG：小出達夫，宮崎玉樹，内山奈穂
子，伊藤美千穂，杉本直樹，花尻（木倉）瑠理

総合委員会ICH M7 日局取込み検討WG：吉田寛幸，小出達夫，林克彦，齋藤嘉朗，出水庸介
日本薬局方原案審議委員会標準品委員会：坂本知昭，阿部康弘，石井明子，内山奈穂子，花尻（木倉）瑠理，出水庸介，伊藤美千穂
化学薬品委員会Ⅰ：小出達夫，原矢佑樹，出水庸介，齋藤嘉朗，辻徹一郎，齋藤公亮
化学薬品委員会Ⅱ：坂本知昭，花尻（木倉）瑠理，三澤隆史，齋藤嘉朗，出水庸介
抗生物質委員会：花尻（木倉）瑠理，田中理恵
生薬等A委員会：伊藤美千穂，丸山卓郎，内山奈穂子，政田さやか，増本直子
生薬等B委員会：伊藤美千穂，丸山卓郎，内山奈穂子，政田さやか，増本直子
製剤委員会：柴田寛子，吉田寛幸
製剤WG：吉田寛幸
Inhalation WG：吉田寛幸
点鼻剤WG：吉田寛幸
無菌医薬品包装の完全性評価WG：柴田寛子
化学薬品委員会各条国際調和パイロットWG：出水庸介，三澤隆史，齋藤嘉朗，小出達夫
国際調和検討委員会：阿部康弘，石井明子，伊藤美千穂，齋藤嘉朗
理化学試験法委員会：花尻（木倉）瑠理，杉本直樹，原園景，小出達夫
生物薬品委員会：石井明子，日向昌司，原園景，橋井則貴，柴田寛子
マイコプラズマ否定試験検討WG：石井明子，内田恵理子，橋井則貴，工藤由起子，林克彦
医薬品添加物委員会：宮崎玉樹，阿部康弘，杉本直樹，内山奈穂子
医薬品添加物委員会注射用水WG：山本栄一，柴田寛子，大屋賢司，小林憲弘
医薬品名称委員会：出水庸介，正田卓司，中野達也，橋井則貴，志田（齊藤）静夏，佐藤薫，石井明子，増本直子，伊藤美千穂
生物試験法委員会：工藤由起子，林克彦，足利太可雄
無菌医薬品包装の完全性評価WG：柴田寛子
物性試験法委員会：宮崎玉樹，山本栄一，小出達夫
医薬品一般名称に係る専門協議：橋井則貴，正田卓司，中野達也，石井明子，出水庸介，吉田徳幸，三澤隆史
GLP専門協議委員：小川久美子，平林容子，山本栄一
医療機器承認基準等原案作成委員会：鈴木孝昌，野村祐介
専門委員：宮崎玉樹，柴田寛子，坂本知昭，小出達夫，吉田寛幸，阿部康弘，原矢佑樹，石井明子，橋井則貴，鈴木琢雄，原園景，木吉真人，日向昌司，青山道彦，

伊藤美千穂，丸山卓郎，内山奈穂子，政田さやか，花尻（木倉）瑠理，佐藤陽治，三浦巧，澤田留美，安田智，内田恵理子，鈴木孝昌，中岡竜介，野村祐介，志田（齊藤）静夏，杉本直樹，出水庸介，正田卓司，三澤隆史，蜂須賀暁子，齋藤嘉朗，中野達也，今任拓也，平林容子，高橋祐次，北嶋聡，横田理，大久保佑亮，西村拓也，小川久美子，豊田武士，松下幸平，高須伸二，赤根弘敏，本間正充，増村健一，足利太可雄，杉山圭一，栗形麻樹子，井上貴雄，山本武範，宮島敦子，加藤玲子，工藤由起子，大屋賢司，林克彦，吉田徳幸，築茂由則
科学委員会（第7期）委員：平林容子，中岡竜介
科学委員会AIを活用したプログラム医療機器専門部会：中岡竜介
新薬三部専門委員：佐藤薫

○国立研究開発法人・独立行政法人

国民生活センター商品テスト分析・評価委員会：合田幸広，河上強志
日本学術振興会科学研究費委員会専門委員：
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：本間正充
医薬基盤・健康・栄養研究所基盤の研究等外部評価委員：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：高橋祐次
日本医療研究開発機構・創薬基盤推進研究事業課題評価委員：内山奈穂子
日本医療研究開発機構再生医療実現拠点ネットワーク事業「再生医療の実現化ハイウェイ」プロジェクトマネージャー会議におけるオブザーバー：佐藤陽治
日本医療研究開発機構移植医療技術開発研究事業課題評価委員：安田智
日本医療研究開発機構橋渡し研究戦略的推進プログラム研究開発課題評価委員：佐藤陽治
日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業課題評価委員：内田恵理子，草川森士
日本医療研究開発機構再生医療実現拠点ネットワークプログラム（技術開発個別課題），（再生・細胞・遺伝子治療研究開発課題（非臨床PoC取得研究課題））課題評価委員：内田恵理子
日本医療研究開発機構再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム（疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明・創薬研究課題）評価委員：佐藤薫

日本医療研究開発機構創薬ベンチャーエコシステム強化事業課題評価委員：内田恵理子

日本医療研究開発機構再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム課題評価委員：内田恵理子

日本医療研究開発機構再生医療実現拠点ネットワークプログラム（疾患IPS）評価委員：佐藤薫

日本医療研究開発機構医療研究開発革新基盤創成事業プログラムオフィサー：井上貴雄

日本医療研究開発機構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再生医療等製品用ヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給促進事業プログラムオフィサー：佐藤陽治

日本医療研究開発機構再生・細胞医療・遺伝子治療産業化促進事業プログラムオフィサー：佐藤陽治

国立環境研究所令和5年度環境リスク評価委員会曝露評価分科会委員：鈴木美成

日本医療研究開発機構再生医療実用化研究事業評価委員：佐藤薫，内田恵理子

農林水産消費安全技術センター肥料等技術検討委員：渡邊敬浩

国立成育医療研究センター研究部門評価委員会委員：澤田留美

労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所「職場における化学物質管理における濃度基準値の検討に係る専門家会議」：小川久美子

労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所「職場の化学物質管理における濃度基準値専門家会議 文献調査WG」：小川久美子，堀端克良

○国際機関

FAO／WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）食品添加物部会（CCFA）：窪崎敦隆

FAO／WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）分析・サンプリング法部会（CCMAS）：渡邊敬浩

FAO／WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）残留農薬部会（CCPR）：渡邊敬浩

FAO／WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）食品汚染物質部会（CCCF）：渡邊敬浩

FAO／WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）食品残留動物用医薬品部会（CCRVDF）：坂井隆敏

FAO／WHO合同食品規格計画（コーデックス委員会）食品衛生部会（CCFH）：上間匡，大屋賢司

FAO／WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）：杉本直樹，多田敦子

FAO／WHO合同微生物学的リスク評価専門家委員会（JEMRA）：工藤由起子，大西貴弘

OECD WNT（Working Group of National Coordinators of the Test Guidelines Programme）：平林容子

OECD WPHA（Working Party on Hazard Assessment）：増村健一，山田隆志，平林容子

OECD WPMN（Working Party on Manufactured Nanomaterials）：高橋祐次，大野彰子，小林憲弘

OECD WPMN Steering Group on Advanced Materials（AdMa）：高橋祐次，大野彰子

OECD WPMN Steering Group on the Exposure measurement and exposure mitigation（SG 8）：高橋祐次，大野彰子

OECD Advisory Group on Emerging Science in Chemicals Assessment（ESCA）：平林容子，西村拓也

OECD EAGMST（Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics）：相崎健一，山田隆志，田邊思帆里，足利太可雄，平林容子

OECD EAGMST External Review Group co-lead：田邊思帆里

OECD IATA Case Studies Project：山田隆志

OECD eChemPortal Steering Group：山田隆志

OECD Omics Expert Group：相崎健一

OECD QSAR Toolbox Management Group：山田隆志，古濱彩子

OECD QSAR Result Reporting Format（QRRF）：古濱彩子

OECD Grouping Guidance Update：山田隆志

OECD Expert group on genotoxicity：杉山圭一，安井学，堀端克良，津田雅貴

OECD Expert group on transgenic rodent in vivo gene mutation assays：石井雄二

OECD Expert group on development of a new Test Guideline for the in vivo Pig-a gene mutation assay：堀端克良，杉山圭一

OECD Expert group on skin irritation testing：平林容子

OECD Expert group on eye irritation testing：平林容子

OECD Expert group on skin sensitization assay／DASS：足利太可雄

OECD Expert group on DNT（Developmental Neurotoxicity）：栴形麻樹子，佐藤薫，諫田泰成

OECD Expert group on immunotoxicity：齋藤嘉朗

OECD Expert group on IATA（Integrated

Approaches to Testing and Assessment) of non-genotoxic carcinogens : 小川久美子
OECD Expert group on metal release : 小川久美子
OECD Expert group on GCMP (Good Computational Method Practice) : 山田隆志
OECD Expert group on thyroid disruption methods : 小川久美子, 豊田武士
OECD Joint WNT-WPMN Expert Group for GD on Toxicokinetics of Nanoparticles : 田邊思帆里, 大野彰子, 高橋祐次
OECD AOP Coach Team lead : 田邊思帆里
OECD/NEA Expert Group on a Post-Accident Food Safety Framework (EGFSF) : 鍋師裕美
WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, State Actor : 齋藤嘉朗
WHO 植物薬に関する国際規制調和会議委員 : 伊藤美千穂, 政田さやか
WHO 植物薬に関する国際規制調和会議運営委員会委員 : 伊藤美千穂
WHO 食品由来疾患疫学リファレンスグループ (WHO FERG) : 窪田邦宏
WHO 薬物統計法に関する国際作業部会委員 : 中村亮介
IARC/WHO Working Group of the IARC Monographs on the Carcinogenicity of Aspartame, Methyleugenol, and Isoeugenol : 小川久美子
ICH Q1/5C「安定性試験ガイドライン」専門作業部会 : 小出達夫
ICH Q2 (R2)/Q14「分析法開発/分析法バリデーション改定」専門作業部会 : 柴田寛子
ICH Q3E「抽出物・溶出物ガイドライン」専門作業部会 : 増村健一
ICH Q5A (R2)「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」専門作業部会 : 佐藤陽治
ICH Q9 (R1)「品質リスクマネジメント」専門作業部会 : 坂本知昭
ICH S1「がん原性試験に関する研究」専門作業部会 : 小川久美子
ICH M7「医薬品中DNA反応性不純物に関するガイドライン」専門作業部会 : 本間正充, 出水庸介
ICH M10「生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関するガイドライン」専門作業部会 : 石井明子, 齋藤嘉朗
ICH M13「即放性経口固形製剤の生物学的同等性試験」専門作業部会 : 吉田寛幸
ICH Cell and Gene Therapy Discussion Group : 安田

智

IPCS/WHO Peer review board of International Chemical Safety Cards (ICSCs) : 松本真理子
ICCR Microbiome Joint Working Group : 大屋賢司
FHH Standing Committee : 伊藤美千穂
FHH Sub-committee II : 伊藤美千穂

○都道府県

東京都食品安全審議会 : 渡邊敬浩
東京都食品安全情報評価委員会 : 北嶋聡, 渡辺麻衣子
東京都薬物情報評価委員会委員 : 堤智昭
東京都化学物質保健対策分科会 : 平林容子
東京都食品安全情報評価委員会情報選定専門委員会委員 : 堤智昭
東京都健康安全研究センター研究評価会議委員 : 堤智昭
富山県薬事総合研究開発センター外部評価委員会 : 石井明子
東京都危険ドラッグ専門調査委員会 : 花尻 (木倉) 瑠理
大阪府薬物指定審査会委員 : 合田幸広
兵庫県排出基準未設定化学物質評価検討委員会 : 小林憲弘
神奈川県再生・細胞医療産業化連携プロジェクト評価委員会委員 : 佐藤陽治

○その他

ISO/TC34/SC5 国内審議委員 : 岡田由美子
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/TC48国内専門委員 : 山崎大樹
ISO/TC106国際規格作成委員 : 山本栄一
ISO/TC106日本委員会・分科会委員 : 山本栄一
ISO/TC146/SC6 国内対策委員 : 酒井信夫
ISO/TC150/SC7 委員会マネージャ : 中岡竜介
ISO/TC150国内委員 : 中岡竜介, 迫田秀行, 岡本吉弘, 坪子侑佑
ISO/TC194国内委員 : 山本栄一, 中岡竜介, 加藤玲子, 宮島敦子, 野村祐介, 岡本悠佑
ISO/TC249中国伝統医学専門委員会 : 伊藤美千穂
ISO/TC249生薬分科会/伝統薬製剤分科会 : 伊藤美千穂
ISO/TC276国内委員 : 澤田留美, 中岡竜介
ISO/TC229/WG3メンバー : 宮島敦子
ISO/TC334国内委員 : 坂本知昭

香港生薬標準国際諮問委員会：合田幸広
危険物等海上運送国際基準検討委員会危険物UN対応部会：井上薫
危険物等海上運送国際基準検討委員会危険性評価試験部会：井上薫
ESAC (ECVAM: European Center for the Validation of Alternative Methods Scientific Advisory Committee) オブザーバー：足利太可雄
SACATM (Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods, USA) オブザーバー：足利太可雄
ICCVAM (The Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) Read-across Working Group：山田隆志
EFSA (European Food Safety Authority) Read-across Working Group専門委員：山田隆志
SAAOP (The Society for the Advancement of Adverse Outcome Pathways)：田邊思帆里
天然資源の開発利用に関する日米会議 (UJNR) 有毒微生物専門部会：工藤由起子，渡辺麻衣子，岡田由美子，上間匡，大西貴弘
IEC TC62/SC 62D/JWG 38：植松美幸
USP Botanical East Asia Expert Panel：伊藤美千穂
EuroCigua II (An integrated approach to characterise the human health risks of ciguatoxins in fish in Europe) Advisory Board：大城直雅
一般社団法人くすりの適正使用協議会バイオ医薬品適正使用推進委員会アドバイザー：石井明子
一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 生物薬品標準品評価委員会：石井明子，橋井則貴，柴田寛子，原園景，大屋賢司
一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 一般試験用標準品評価委員会：坂本知昭，宮崎玉樹，出水庸介
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，出水庸介
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 抗生物質標準品評価委員会：花尻（木倉）瑠理
一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 食品添加物公定書標準品評価委員会：佐藤恭子，多田敦子

特定非営利活動法人国際生命科学研究機構 ILSI Japan食品安全領域の動物実験代替法の推進プロジェクトアカデミア委員：平林容子
一般社団法人日本化学工業協会 化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する研究を長期的に支援する取り組み (LRI) 学術諮問会議委員：山田隆志，杉山圭一
一般社団法人日本医学会連合ゲノム編集技術の医学応用に関する検討作業部会委員：三浦巧
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：小林憲弘，内野正
公益社団法人日本水道協会 水道GLP運営委員会：内山奈穂子
公益社団法人日本水道協会 衛生常設調査委員会：内山奈穂子
公益社団法人日本水道協会 水道用薬品及び資機材の衛生性専門委員会：六鹿元雄
公益社団法人日本食品衛生協会 くるみの義務化に向けた検証及び検査法の開発等業務検討会：安達玲子
公益社団法人日本アイソトープ協会 食品照射専門委員会：堤智昭
一般財団法人食品薬品安全センター 食品表示に係る検査の外部精度管理調査成績評価委員会：安達玲子
日本歯科医師会歯科医療機器試験ガイドライン検討委員会委員：山本栄一
一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム 細胞評価及び製造基盤標準化委員会：澤田留美
一般社団法人産業環境管理協会 JIS K 0102工業用水・工場排水試験方法 第4部 (有機物) 原案作成分科会：小林憲弘
一般財団法人 日本規格協会 JIS S3200-7水道用器具－浸出性能試験方法 改正原案作成委員会：小林憲弘
一般財団法人 日本規格協会 JIS L 1920 繊維製品の防ダニ性能試験方法 改正原案作成委員会：河上強志
特定非営利活動法人 バイオ計測技術コンソーシアム 日本農林規格 (JAS) 標準開発委員会：杉本直樹，増本直子
令和5年度 国際ルール形成・市場創造型標準化推進事業費 (戦略的国際標準化加速事業：産業基盤分野に係る国際標準開発活動) テーマ名：MPSデバイスを含むバイオメディカル技術に関する国際標準化 評価委員会委員：山崎大樹

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

齋藤嘉朗, 「国立研究機関におけるレギュラトリーサイエンス」, 慶應義塾大学薬学部 (2023.7.11)

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 (2023.10.17)

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 (2023.12.25)

吉田寛幸, 「生物学的同等性とBCSに基づくバイオウエーバー」, 慶應義塾大学 (2023.6.28)

吉田寛幸, 「Evaluation method for Inhalations」, 星薬科大学 (2023.7.10)

吉田寛幸, 「Generic drug products and Bioequivalence」, 星薬科大学 (2023.7.10)

吉田寛幸, 「医薬品の品質保証とジェネリック医薬品」, 令和5年度国立保健医療科学院 院外研修プログラム (2023.10.24)

小出達夫, 「医薬品の安定性」, 医薬品医療機器の品質確保に関する研修 (2023.5.23)

坂本知昭, 「品質管理概論」, 医薬品医療機器の品質確保に関する研修コース講義 (2023.5.26)

坂本知昭, 「品質リスクマネジメントとバリデーション品質リスクマネジメント (改訂版) について」, 東京理科大学薬学部医療薬学教育研究支援センター GMP教育訓練コース 2023年度GMP対応マネジメント講座 (2023.8.4)

阿部康弘, 「医薬品の品質確保に向けた取り組みと高機能性製剤の品質評価」, 大阪大学大学院薬学研究科レギュラトリーサイエンス特別講義 (2023.7.7)

柴田寛子, 「抗体医薬品の品質・安全性」, 立命館大学薬学部創薬科学科 (2023.5.19)

石井明子, 「バイオ医薬品の研究開発とレギュラトリーサイエンス」, 高崎健康福祉大学薬学部 (2023.6.7)

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 (2023.7.28)

木吉真人, 「抗体医薬品の魅力と品質評価」, 鹿児島大学大学院理学部 (2023.9.14, 15)

丸山卓郎, 「生薬の品質の規格化と公定書」, 富山大学大学院特論講義on-demand (2024.4.11-6.3)

伊藤美千穂, 「生薬・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5年度医薬品医療機器の品質確保に関する研修 (2023.5.26)

伊藤美千穂, 「漢方製剤等のレギュレーション (一般用と医療用)」, 富山大学大学院講義 (2023.7.2)

伊藤美千穂, 「天然物医薬品のレギュラトリーサイエンスー化学薬品との異同を中心にー」, 令和5年度大阪大学国際共創大学院学位プログラム推進機構卓越大学院生命医科学の社会実装教育プログラム (2023.7.7)

伊藤美千穂, 「天然物医薬品の特性と品質保証」, 令和5年度大阪大学連携大学院講義 (2023.7.21)

Ito M, 「Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics」, JICA課題別研修講義 (2023.7.31)

丸山卓郎, 「生薬の修治」, 漢方薬・生薬認定薬剤師研修講義 (2023.10.15)

安田智, 「Quality and safety assessment of cell therapy products for regenerative medicine」, 名古屋市立大学大学院薬学研究科創薬生命科学特別講義 (2023.4.12)

安田智, 「再生医療・細胞治療に用いられる細胞加工製品の品質の確保」, 2023年度バイオ医薬品等に関する品質関連研究講座 (2024.2.1)

安田智, 「細胞加工製品の品質・安全性の考え方」, 国立感染症研究所検定・検査教育講習会 (2024.2.15)

井上貴雄, 「核酸医薬ーRNAを標的とする新しいくすりー」, 東北大学薬学部薬学研究科 臨床薬剤学講義 (2023.5.10)

吉田徳幸, 「核酸医薬品の開発動向と安全性確保に向け

た取り組み」, 東京大学大学院薬学系研究科 大学院講義
基礎薬科学特論Ⅱ (2023.6.6)

井上貴雄, 「核酸医薬 - RNAを標的とする新しいくすり-」, 大阪大学大学院薬学研究科 レギュラトリーサイ
エンス特別講義 (2023.6.30)

井上貴雄, 「新型コロナウイルス感染症パンデミック時の
緊急対応: mRNAワクチンと核酸増幅検査薬に関する
取り組み」, 令和5年度 大阪大学国際共創大学院学位
プログラム推進機構卓越大学院「生命医科学の社会実装
教育プログラム」見学会 (2023.7.7)

井上貴雄, 「核酸医薬の現状と展望」, 東京理科大学大学
院薬学研究科薬科学専攻 基礎天然物薬品学特論M講義
(2023.9.29)

内田恵理子, 「遺伝子治療概論」, 横浜市立大学大学院生
命医科学特別講義 (2023.12.1)

山本栄一, 「医療機器安全学」, 大阪大学薬学部
(2023.6.23)

山本栄一, 「個別化製剤概論: 医薬品分析技術と物性解
析」, 昭和大学薬学部 (2024.1.25)

野村祐介, 「医療機器・材料の安全性の研究における物
理化学」, 千葉工業大学 生物物理学2 (2023.11.22)

宮島敦子, 「医療機器の生物学的安全性の評価方法につ
いて」 東京医科歯科大学 医歯薬産業技術特論
(2023.10.31)

植松美幸, 「臓器工学特論」, 早稲田大学理工学術院創造
理工学研究科 (2023.12.4, 2024.1.15, 2024.1.22)

迫田秀行, 「医療機器の評価」, 国立大学法人長岡技術
科学大学 機械工学特論 (2023.6.16)

坪子侑佑, 「Bioengineering」, 早稲田大学理工学術院創
造理工学部英語学位プログラム (2024.1.12, 2024.1.19,
2024.1.26)

内山奈穂子, 「単味生薬エキス製剤の開発に資する承認
基準及び公定規格について」, 富山大学大学院・医薬理
工学環オンデマンド講義 (2023.4.13 - 6.13)

秋山卓美, 「化粧品の規制と品質保証」, 富山大学大学
院・医薬理工学環オンデマンド講義 (2023.4.13 - 6.13)

河上強志, 「衛生化学Ⅰ 家庭用品の安全性に関する法
規制等と実際の健康被害事例について」, 名城大学薬学
部 (2023.6.30)

酒井信夫, 「厚生労働省の研究者の仕事 中学生のため
のレギュラトリーサイエンス講座」, 世田谷区立用賀中学
校キャリア教育講演 (2023.12.9)

内山奈穂子, 「【食薬区分, 指定成分, (機能性表示食品)】
食品等に関わる規制について」, 東京農工大学工学部生
命工学科 (2024.1.10)

田口貴章, 「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5年度短期研修 食
肉衛生検査研修 (2023.6.23)

山崎由貴, 「オランダへの研究留学」, 立命館大学
(2023.7.4)

堤智昭, 「レギュラトリーサイエンスと食品中の有害物
質のリスク管理」, 立命館大学薬学部 レギュラトリー
サイエンス概論 (2023.7.5)

根本了, 「GC/MSの原理と食品の分析」, 千葉県立保健
医療大学 (2023.7.26)

堤智昭, 「食品に含まれる有害物質に対する安全確保の
取り組み」, 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 (2023.8.4)

鈴木美成, 「レギュラトリーサイエンス概論」, 星薬科大
学薬学部 (2023.10.25)

中村公亮, 「微生物のバイオテクノロジー」, 千葉県立保
健医療大学 (2023.12.18)

鈴木美成, 「衛生薬学ⅡB」, 千葉大学薬学部 (2023.12.25)

堤智昭, 「レギュラトリーサイエンスと食品中の有害物
質のリスク管理」, 千葉大学薬学部 (2023.1.15)

中村公亮, 「食品・医薬品開発工学」, 東京農工大学
(2024.1.17)

多田敦子,「添加物の規格Ⅱ」,一般財団法人日本食品添加物協会 令和5年度食品衛生管理者登録講習会 (2023.2.15~7.14, eラーニング)

多田敦子,「食品加工学実習:食品添加物,実習 食品添加物(増粘安定剤)を応用した食品加工(観賞用)」,千葉県立保健医療大学 (2023.12.7)

多田敦子,「衛生薬学Ⅰ:食品添加物」,千葉大学 (2024.1.16)

久保田浩樹,「分析法概論Ⅰ」,一般財団法人日本食品添加物協会 令和5年度食品衛生管理者登録講習会 (2023.2.15~7.14, eラーニング)

久保田浩樹,「食品加工学実習:食品添加物,実習 食品添加物(増粘安定剤)を応用した食品加工(観賞用)」,千葉県立保健医療大学 (2023.12.7)

建部千絵,「分析法概論Ⅱ」,一般財団法人日本食品添加物協会 令和5年度食品衛生管理者登録講習会 (2023.2.15~7.14, eラーニング)

阿部裕,「レギュラトリーサイエンス 食品用器具・容器包装,洗浄剤,乳幼児用玩具の安全性・規格基準に関して」,東京農工大学 (2023.10.19)

阿部裕,「食品添加物論 食品用器具・容器包装,乳幼児用玩具,洗浄剤」,日本大学 (2023.10.20)

西崎雄三,「食品添加物概論」,東洋大学 (2023.9.30~2024.1.20)

西崎雄三,「レギュラトリーサイエンス 食品添加物の規制と実態」,東京農工大学 (2023.12.21)

杉本直樹,「添加物の規格Ⅲ」,一般財団法人日本食品添加物協会 令和5年度食品衛生管理者登録講習会 (2023.2.15~7.14, eラーニング)

六鹿元雄,「添加物の規格Ⅳ」,一般財団法人日本食品添加物協会 令和5年度食品衛生管理者登録講習会 (2023.2.15~7.14, eラーニング)

六鹿元雄,「食品用器具・容器包装の規格の作成および試験,検査ならびに分析法等の研究」,岩手大学 (2023.9.26)

上間匡,「E型肝炎」,国立保健医療科学院令和5年度食肉衛生検査研修 (2023.6.29)

上間匡,「ウイルス性食中毒」,国立保健医療科学院令和5年度食品衛生危機管理研修 (2023.9.29)

岡田由美子,「リステリアによる食品汚染と食中毒」,国立保健医療科学院令和5年度食肉衛生検査研修 (2023.6.16)

百瀬愛佳,「ボツリヌス症について」,国立保健医療科学院令和5年度食品衛生危機管理研修 (2023.9.28)

遠矢真理,「獣医細菌学ビブリオ目など」,東京大学農学生命科学研究科獣医学専攻 (2023.12.8)

遠矢真理,「獣医細菌学Mycoplasma, Chlamydia」,東京大学農学生命科学研究科獣医学専攻 (2024.1.19)

大城直雅,「マリントキシンによる食中毒」,国立保健医療科学院令和5年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2023.10.4)

大屋賢司,「微生物管理と試験法」,国立保健医療科学院令和5年度短期研修医薬品医療機器の品質確保に関する研修 (2023.5.30)

吉成知也,「食品中に混入するカビ毒の健康への影響と検査法について」,麻布大学食品生命科学研究科講義食品安全学Ⅱ (2023.6.26)

渡辺麻衣子,「食品・環境に分布する真菌とその検査」,令和5年度岩手大学農学部食品衛生学実習 (2023.7.11)

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5年度短期研修食品衛生危機管理研修 (2023.9.27)

渡辺麻衣子,「動物衛生学実習」,東京農工大学農学部・共同獣医学科動物衛生学実習 (2023.11.15, 11.29, 12.6, 12.13, 12.20)

出水庸介,「次世代型中分子ペプチド医薬品の開発と規制の動向」,長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 (2023.12.25)

出水庸介,「多様なモデルティを活用した創薬研究」東

邦大学大学院薬学研究科 (2023.10.5)

出水庸介, 「多様なモダリティを活用した創薬研究」 広島大学大学院医系科学研究科 (2023.5.26)

出水庸介, 「有機化学を基盤とした創薬へのアプローチ」 横浜市立大学理学部 (2023.4.17)

正田卓司, 「研究留学について」, 慶應義塾大学薬学部講義 (2023.4.11)

正田卓司, 「レギュラトリーサイエンスの活性化と進歩に貢献できる有機化学研究」, 神戸薬科大学薬学部講義 (2023.5.24)

正田卓司, 「レギュラトリーサイエンスの活性化と進歩に貢献できる有機化学研究」, 日本大学生物資源学部講義 (2023.7.31)

曾我慶介, 「バイオテクノロジー応用食品の安全性」, 麻布大学生命・環境科学部食品生命科学科 食品安全学Ⅱ (2023.6.12)

爲廣紀正, 「食品安全のリスク評価について」, 麻布大学生命・環境科学部食品生命科学科 食品安全学Ⅱ (2023.6.19)

曾我慶介, 「バイオテクノロジー応用食品の安全性」, 岩手大学農学部 食品安全管理学 (2023.9.25)

Shibata N. "Risk assessment and management of genetically modified (GM) foods in Japan" JICA研修「食品安全行政」コース (2023.9.28)

柴田識人, 「遺伝子組換え食品の安全性」国立保健医療科学院食品衛生危機管理コース (2023.10.6)

畝山智香子, 「食の安全と薬学」, 東北大学薬学部 (2023.6.9)

畝山智香子, 「リスクアナリシスによる食品の安全性確保」, 日本健康・栄養食品協会2023年度 食品保健指導士養成講習会 (2023.5.30)

畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価」, 東京農業大学 (2023.10.5, 2023.10.12)

畝山智香子, 「食品中化学物質のリスク評価について」, 国立保健医療科学院食品衛生危機管理研修 (2023.10.10)

畝山智香子, 「ほんとうの『食の安全』を考える」, 宮城大学食産業学部 (2023.12.11)

畝山智香子, 食品中化学物質のリスクの考え方, 消費者庁主催地方公共団体等食品安全担当職員研修会 (2024.3.13)

渡邊敬浩, 「国際対応に必要な分析の基礎知識」, 厚生労働省2023年度食品安全行政の国際化研修 (2023.9.21)

渡邊敬浩, 「分析の目的と実行－サンプリング－」, 厚生労働省2023年度食品安全行政の国際化研修 (2023.9.22)

渡邊敬浩, 「分析の目的と実行－分析法への要求と分析結果の品質保証－(業務管理要領の改訂・測定の不確かさ)」, 厚生労働省2023年度食品安全行政の国際化研修 (2023.9.26)

窪田邦宏, 「安全情報部」, 令和5年度厚生労働省新人獣医研修 (2023.4.19)

窪田邦宏, 「安全情報部」, 令和5年度厚生労働省インターンシップ1回目 (2023.9.4)

窪田邦宏, 「安全情報部」, 令和5年度厚生労働省インターンシップ2回目 (2023.9.11)

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5年度食品衛生危機管理研修 (2023.10.11), 国立保健医療科学院

登田美桜, 「Food safety risk analysis」, 北海道大学大学院農学研究院 (2023.7.7)

登田美桜, 「食品衛生学：自然毒による食中毒」, 千葉県立保健医療大学 (2023.11.28)

花尻(木倉)瑠理, 「医薬品と乱用薬物, 1.乱用薬物について」, 千葉大学衛生薬学ⅡA講義 (2023.5.22)

花尻(木倉)瑠理, 「医薬品と乱用薬物, 2.危険ドラッグはなぜ危険なのか」, 千葉大学衛生薬学ⅡA講義 (2023.5 On-demand)

花尻 (木倉) 瑠理, 「違法薬物による健康被害を防ぐための薬学」星薬科大学司法と薬学講義 (2023.6 On-demand)

花尻 (木倉) 瑠理, 「医薬品と乱用薬物」東京大学大学院基礎薬科学特論講義 (2023.6.13)

花尻 (木倉) 瑠理, 「法規制薬物と植物」, 日本薬剤師研修センター・漢方薬・生薬研修会講義 (2023.12.10)

荒川憲昭, 「医薬品開発とバイオマーカー」, 東北大学薬学部新薬開発論講義 (2023.11.13)

青木良子, 「新興感染症 (COVID-19) 治療薬・ワクチン開発の現状と課題」, 東京大学薬学部衛生化学講義 (2023.5.23)

青木良子, 「感染症薬の安全性情報」, 東北大学薬学部感染症学講義 (2023.11.30)

田中庸一, 佐井君江, 花尻瑠理, 「Scientific insights about ethnic factors」, PMDA-Asia Training Center Multi-Regional Clinical Trial Seminar 2024 (2024.1.23)

平林容子, 「化学物質など外来異物に対する生体応答学 (毒性学)」, 横浜市立大学医学部 特別講義 (2023.6.6)

五十嵐智女, 「生物学特殊講義 4 (安全性関係)」, 中央大学理工学部生命科学科 (2023.4.15)

大久保佑亮, 「リアルタイム発光法を用いた胚発生を制御するシグナル伝達のかく乱検出による催奇形性評価法の開発」, 愛媛大学大学院特別講義 (2023.4.26)

栗形麻樹子, 「ヒトの時間生物学; 心血管系」, 昭和大学医学部 2 学年講義 (2023.7.10)

栗形麻樹子, 「ヒトの時間生物学; 頭・頸部の発生と先天異常」, 昭和大学医学部 2 学年講義 (2023.7.12)

大久保佑亮, 「発生生物学」, 横浜国立大学 (2023.7.19)

Ono R, 「Cell-free DNA Methylation and Extracellular Vesicle associated microRNAs from Liquid Biopsy as Biomarkers corresponding to Prior Toxin Exposure」, 国立台湾大学 特別講義 (2023.7.21)

北嶋聡, 「毒性学分野における獣医師の重要性と最先端毒性研究の紹介」, 東京大学農学部獣医学専修 毒性学実習 特別講義 (2023.12.18)

横田理, 「生殖細胞の発生・分化と化学物質毒性」, 熊本大学大学院生命科学研究部大学院講義 熊本 (web) (2024.2.5)

山崎大樹, 「ヒトiPS心筋細胞の創薬応用と新規*in vitro*試験法におけるヒト外挿性」, 名古屋市立大学医学部薬理学講義 (2023.4.21)

山崎大樹, 「小胞体カチオンチャネルの心臓における機能的役割の解明を目指して」, 名古屋市立大学医学部薬理学セミナー (2023.4.21)

山崎大樹, 「ヒト三次元心筋組織を用いた収縮評価法と*in vivo*データとの橋渡し」, 名古屋市立大学医学部 薬理学セミナー (2023.4.21)

山崎大樹, 「医薬品の心臓安全性評価法とヒトiPS心筋細胞の創薬応用」, 北里大学薬学部 薬理・薬物学特論 (2023.5.24)

川岸裕幸, 「心筋の機能解析」, 信州大学大学院総合医理工学研究科 器官・組織・細胞機能研究方法特論 (2023.6.14)

山崎大樹, 「MPSを含む新規培養器・培養基材の開発加速に必要な性能評価研究」, 第53回Tonomachi café (2024.3.27)

小川久美子, 「環境中化学物質の安全性評価」, 名古屋市立大学大学院医学研究科 毒性病理学特論 (2023.7.20)

小川久美子, 石井雄二, 豊田武士, 高須伸二, 松下幸平, 赤根弘敏, 赤木純一, 畝山瑞穂「食の安全性確保における病理学の役割」, 武庫川女子大学インターンシップ (2023.10.2~6)

小川久美子, 「レギュラトリーサイエンスにおける病理学の役割」, 名古屋市立大学大学院インターンシップ (2023.11.10)

津田雅貴, 「生命理学概論」, 広島大学大学院統合生命科学研究科 (2023.5.29)

杉山圭一,「ゲノム安全学」,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 (2023.6.16)

津田雅貴,「放射線と自然科学」,広島大学教養教育
(2023.6.19)

井上薫,「リスクアセスメント・リスクマネジメント」
(オンデマンド動画配信),第26回日本毒性学会基礎教育
講習会 (2023.4.24~2023.11.2)

井上薫,「化学物質等安全性評価学<レギュラトリーサイ
エンス講座>」(録画ビデオ配信),大阪大学大学院薬
学研究科 (2023.7.14)

山田隆志,「ヒト健康影響に関連したQSARとリードア
クロス・最新動向」,令和5年度QSAR/リードアクロ
ス講習会 (2023.10.11)

2. 講演

吉田寛幸,「吸入剤の適正評価に向けた国内外の行政的
アプローチ」,日本薬剤学会第38年会 (2023.5.16)

吉田寛幸,「複雑な後発医薬品の評価に向けた国内外の
行政対応」,第13回レギュラトリーサイエンス学会学術
大会 (2023.9.9)

吉田寛幸,「医薬品の品質確保に向けた国立医薬品食品
衛生研究所の取り組み」,長崎県令和5年度ジェネリッ
ク医薬品の使用促進に係る研修会 (2024.3.13)

小出達夫,「医薬品の品質評価におけるデータサイエン
スの活用」,第24回製剤機械技術シンポジウム
(2023.12.1)

小出達夫,「Q1/Q5C EWG: 医薬品の安定性試験ガイ
ドラインの改訂」,第48回ICH即時報告会 (2023.12.20)

坂本知昭,「ICH Q9/Q9(R1) ガイドライン 品質リ
スクマネジメント解説」,2023年度 製造・品質管理/品
質保証・薬事(品質)エキスパート研修講座 ④ 治験
薬, 医薬品の品質保証に関わる規制 (ICH, GXP)
(2023.10.24)

坂本知昭,「ICH Q9(R1) IWG: 品質リスクマネジメ
ントに関するガイドラインの改訂」,ICH即時報告会
(2023.12.20)

坂本知昭,「原薬連続生産への導入を指向した評価系開
発研究と今後の展開について」,レギュラトリーサイエ
ンス エキスパート研修会 専門コース(第290回)原薬
連続生産の現状,課題及び将来の展望 -次世代の高効
率原薬製造方法の更なる推進に向けて- (2024.2.20)

坂本知昭,「ICH Q9(R1) 品質リスクマネジメント」,
日本防菌防黴学会 第39回GMPとバリデーションをめぐ
る諸問題に関するシンポジウム (2024.3.5)

坂本知昭,佐々木哲朗,「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評価手法の開
発」,令和5年度生体医歯工学共同研究拠点成果報告会
(2024.3.8)

佐々木哲朗,坂本知昭,大塚誠,「テラヘルツレーザ
ー分光測定による医薬品分析」,令和5年度生体医歯工学
共同研究拠点成果報告会 (2024.3.8)

阿部康弘,「DDS製剤の規制動向と品質評価技術」,創
剤・製剤技術研究コンソーシアム2023年度第4回研究会
(2023.12.15)

柴田寛子: AQB DについてのAMED研究班からの成果
解説.

レギュラトリーサイエンス・エキスパート研修会 ICH
Q2(R2)「分析法バリデーション(改)」,及びQ14「分
析法の開発」ガイドラインのStep2案の解説 -効率的
な活用に向けて- (2023.4.18)

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,第48回ICH即時報告会 (2023.12.20)

石井明子: 医薬品の品質をめぐる最近の話題 ~承認事
項の在り方について~.

日本製薬工業協会 薬事委員会 第36回薬事制度部会総会
(2024.1.15)

石井明子: エクソソーム製剤の有効性・安全性確保のた
めの品質管理における課題.

第8回 再生医療産学連携シンポジウム (2024.1.25)

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 2023年
度 バイオ医薬品等に関する品質関連研修講座
(2024.1.30)

石井明子, 西村仁孝, 山元智史, 橋井則貴: EV製剤の品質安全性確保の課題: レギュラトリーサイエンスの観点から.

一般社団法人動物再生医療推進協議会勉強会 (2024.2.16)

石井明子: バイオ医薬品・バイオシミラーの品質安全性確保と最近の話題.

令和5年度 富山県薬事総合研究開発センター研究成果発表会・講演会 (2024.2.27)

石井明子: バイオ医薬品の免疫原性予測・評価法に関するレギュラトリーサイエンス研究.

第124回鳥取大学染色体工学研究センターセミナー (2024.2.29)

石井明子: Overview of recent JP activities for biological products.

USP-PMDA バイオ医薬品の品質管理に関するワークショップ (2024.3.1)

橋井則貴: Multi-Attribute Method (MAM) に関する研究.

USP-PMDA バイオ医薬品の品質管理に関するワークショップ (2024.3.1)

柴田寛子: ICH Q2 (R2)/Q14ガイドラインについてレギュラトリーサイエンスWEB学会シンポジウム~ICH Q2 (R2)/Q14ガイドラインと分析法のライフサイクルマネジメント~ (2024.3.5)

柴田寛子: バイオ医薬品製剤中の不溶性微粒子評価法. 創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2023.3.13)

原園景: インタクト分析を利用したバイオ医薬品の品質評価法.

創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2023.3.13)

日向昌司: LC/MSを用いた宿主細胞由来タンパク質の評価法.

創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2023.3.13)

橋井則貴: 抗体薬物複合体の新規薬物分析法の開発と標準化.

創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2023.3.13)

石井明子: 先端的バイオ医薬品の最適な実用化促進のた

めのCMC分野における創薬基盤技術の高度化に関する研究.

創薬基盤推進研究事業 研究成果発表会 (2023.3.13)

Ito M, 「Quality assurance for pharmaceuticals derived from natural products and their regulatory scientific studies in Japan」, IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 (2023.6.13)

伊藤美千穂, 「桂皮をめぐるエトセトラー薬理の話・産地の話」, 蘭越町町民セミナー (2023.7.24)

Ito M, 「Japanese Pharmacopoeia (JP), and Japanese standards for Non-Pharmacopoeial Crude Drugs (Non-JP Crude Drug Standards)」, PMDA-ATC Kampo seminar (2023.8.22)

Ito M, 「Approval standards for OTC Kampo and crude drug products」, PMDA-ATC Kampo seminar, (2023.8.22)

Ito M, 「Quality assurance for pharmaceuticals derived from natural products and their regulatory scientific studies」, 中国NIFDC-NIHS Meeting (2023.10.19)

伊藤美千穂, 「日局とその周りの生薬に関する最近の話題」, 令和5年度日本生薬学会関西支部秋期講演会 (2023.10.20)

伊藤美千穂, 「においては薬になりますか」, 京都大学エグゼクティブリーダーシッププログラム (2023.10.28)

伊藤美千穂, 「生薬行政の最近のトピックス」, 第38回生薬に関する懇談会 (2023.11.12)

伊藤美千穂, 「日本薬局方第18改正第2追補の改正予定内容についてー生薬等に関わりそうなところを中心に」, 第51回生薬分析シンポジウム (2023.12.8)

丸山卓郎, 河野徳昭^{*1}, 横倉胤夫^{*2}, 山本豊^{*3}, 吉田雅昭^{*4}, 白鳥誠^{*5}, 山田修嗣^{*6}, 川原信夫^{*7}, 小松かつ子^{*8}, 伊藤美千穂, 「トシシ (菟絲子) の局外生規収載の検討について (2)」, 第51回生薬分析シンポジウム (2023.12.8)

^{*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 日本粉末薬品（株）
- *³ 栃本天海堂（株）
- *⁴ 小太郎漢方製薬（株）
- *⁵ ウチダ和漢薬（株）
- *⁶ アルプス薬品工業（株）
- *⁷ 高知県立牧野植物園
- *⁸ 富山大学和漢医薬学総合研究所
- 丸山卓郎, 「生薬の基原と品質標準化」, 第48回白金シンポジウム特別講演 (2023.12.12)
- 伊藤美千穂, 「にのいの規格をつくるーにのいは薬になりますかー」, 第50回Tonomachi Café (2024.2.15)
- Ito M, 「Country report of Japan」, Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) Annual meeting (2024.3.6)
- 伊藤美千穂, 「天然物医薬品とそのまわりの規制科学」, 日本薬学会第144年会シンポジウムS22 (2024.3.29)
- Yasuda S, 「ddPCR assay to detect residual iPSCs-Step 1 & Step 2 Arm-1 study」, HESICT-TRACS Committee Annual Meeting 2023 (2023.10.5)
- Yasuda S, 「IL-2 independent cell growth assay to detect transformed cells in T cell products」, HESICT-TRACS Committee Annual Meeting 2023 (2023.10.5)
- 三浦巧, 「細胞製品製造における品質の同等性・重要品質特性」, 第20回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム (2023.11.27)
- 河野健, 「ウイルス安全性評価における次世代シーケンサーの性能評価について」, 第24回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム (2024.2.3)
- 河野健, 「ブタ内在性レトロウイルスのヒト細胞感染性評価法の開発」, 第26回日本異種移植研究会 (2024.2.17)
- 井上貴雄, 「乱立するモダリティの中で核酸医薬はどうあるべきか」, バイオインベストメントギルドセミナー「核酸医薬開発の停滞を破る鍵ーアンチセンスDNAを中心ー」 (2023.5.12)
- 井上貴雄, 「核酸医薬およびmRNA医薬の品質・安全性確保に向けた取り組み」, 第3回令和の薬剤学を考える懇談会 (第58回薬剤学懇談会研究討論会) (2023.6.23)
- 井上貴雄, 「核酸医薬開発の現状と今後の展望」, 第5回ファーマラボEXPO (2023.7.5)
- 山本武範, 「アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた遺伝子治療用製品に関する規制動向と国立衛研における取り組み」, 第47回動物細胞工学シンポジウム (2023.7.21)
- 井上貴雄, 「核酸医薬の開発動向と規制整備に向けた取り組み」, PHARM TECH JAPAN ONLINE WEBセミナー「核酸医薬の現状と今後の展望」 (2023.8.1-8.8)
- 井上貴雄, 「動物試験で検出困難な毒性を予測するオフターゲット評価法に関する研究」, 質量分析フォーラム2023第1回 (2023.8.2)
- 井上貴雄, 「動物試験で検出困難な毒性を予測するオフターゲット評価法に関する研究」, 質量分析フォーラム2023第2回 (2023.8.9)
- 山本武範, 「mRNA医薬の品質評価手法に関する研究」, 日本薬学会関東支部 第48回学術講演会 (2023.10.14)
- 井上貴雄, 「次世代モダリティの安全性評価」, 日本安全性試験受託研究機関協議会 定期講演会 (2023.11.10)
- 井上貴雄, 「核酸医薬の現状と展望」, 東京医科歯科大学医歯薬産業技術セミナー (2023.11.14)
- 井上貴雄, 「核酸医薬への期待と課題ー安全性評価と薬物動態評価ー」, 薬物動態談話会第46年会 (2023.11.16)
- 山本武範, 「mRNA医薬の品質評価法に関する規制科学研究」, 理研セミナー (2023.11.17)
- 井上貴雄, 「mRNA医薬の現状と今後の展望」, LINK-J セミナーー日本発のmRNA医薬・ワクチンの実現へー (2023.11.21)
- 山本武範, 「遺伝子治療用製品等の概要と規制動向」, レギュラトリーサイエンス エキスパート研修会 (2023.12.7)
- 井上貴雄, 「核酸医薬／mRNA医薬の品質・安全性・薬

物動態評価」, JBA創薬モダリティ基盤研究会講演会 (2023.12.11)

吉田徳幸, 「核酸医薬品の安全性確保に向けた取り組み」, 東京大学大学院工学系研究科 化学生命工学専攻 Monthly Guest Talk (2023.12.13)

内田恵理子, 「遺伝子治療用製品等の品質管理」, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 2023年度バイオ医薬品等に関する品質関連研修講座 (2024.2.1)

井上貴雄, 「タンパク質分解医薬の開発動向と安全性評価に関する考察」, 安全性評価研究会 2024年第29回冬セミナー ～次世代モダリティー標的タンパク質分解誘導剤開発への挑戦～ (2024.2.3)

井上貴雄, 「動物試験で検出困難な毒性を予測するオフターゲット評価法の確立」, 創薬基盤推進研究事業研究成果発表会 (2024.3.13)

井上貴雄, 「核酸医薬開発の現状と安全性確保に向けた取り組み」, 第4回ファーマラボEXPO (2024.3.14)

山本栄一, 「AI等利用プログラム医療機器における薬事上の課題について」, レギュラトリーサイエンス学会WEBシンポジウム (2023.5.16)

山本栄一, 「再製造単回使用医療機器の推進と今後の展望-R-SUDを知ってもらいたい」, 第98回日本医療機器学会大会 (2023.6.30)

山本栄一, 「ニトロソアミン高感度分析法」, 日本環境変異原ゲノム学会ICH M7/QSARワークショップ2023 (2023.10.23)

山本栄一, 「医療機器分野における動物実験代替法の開発状況と今後の展望」, 日本動物実験代替法学会第36回大会 (2023.11.27)

山本栄一, 「多様な創薬モダリティに対応する人工知能等の情報処理技術を駆使した品質評価法の開発に関する研究」, 日本粉体工業技術協会粒子加工分科会 (2024.2.20)

山本栄一, 「ナノ粒子の物理的・化学的特性評価法の高度化検討」, 日本薬学会第144年会 (2024.3.29)

野村祐介, 「医療機器分野におけるExtractablesとLeachablesの安全性評価」, 第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19)

野村祐介, 「脱細胞化組織を利用した医療機器の評価指標作成事業」, 第61回日本人工臓器学会大会 (2023.11.11)

野村祐介, 「動物実験代替法にも利用可能な感作性試験用陽性対照材料の開発」, 日本動物実験代替法学会第36回大会 (2023.11.28)

岡本悠佑, 「化学分析を利用した動物実験代替法」, 日本動物実験代替法学会第36回大会 (2023.11.28)

宮島敦子, 「皮膚感作性試験動物実験代替法の開発」, 日本動物実験代替法学会第36回大会 (2023.11.28)

加藤玲子, 「医療機器の再構築ヒト表皮モデルを利用した刺激性試験動物実験代替法の国内外の現状」, 日本動物実験代替法学会第36回大会 (2023.11.28)

中岡竜介, 「人工知能技術を利用した医療機器の社会実装に向けて」, 第3回 Tonomachi Outreach Communication (2023.11.17)

中岡竜介, 「生物学的安全性評価における動物実験代替法の国際標準化動向」, 日本動物実験代替法学会第36回大会 (2023.11.28)

中岡竜介, PMDA主催ISOエキスパート意見交換会 (2024.1.22)

植松美幸, 「再使用可能および再製造医療機器の清浄性評価における新規残留タンパク質回収・定量法」, 第98回日本医療機器学会大会 (2023.6.30)

小林憲弘, 「水道水質検査の最新情報: 告示法・通知法の改正と今後の展望」, 水道水質分析ウェビナー2023 (2023.4.25)

小林憲弘, 「水道水質検査の最前線」, 水道水質分析セミナー2023 (2023.5.17)

小林憲弘, 「水道水質検査におけるスクリーニング分析法の実運用化に向けた取り組み」, 環境科学会2023年会シンポジウム「水道水質検査におけるスクリーニング分析法の実運用化の現状と課題」 (2023.9.8)

酒井信夫,「室内空气中化学物質の規制に関する最新情報」,第60回全国衛生化学技術協議会年会(2023.11.10)

小林憲弘,「水道水質基準と検査方法に関する最新情報」,第60回全国衛生化学技術協議会年会(2023.11.10)

河上強志,「家庭用品規制法の試験法改正状況と今後の動向について」,第60回全国衛生化学技術協議会年会(2023.11.10)

河上強志,「家庭用品の安全性確保の取り組みと実際の健康被害症例の紹介」,令和5年度神奈川県衛生研究所公開セミナー学術講演(2023.11.30)

河上強志,「家庭用品規制法の現状や健康被害事例について」,令和5年度衛生理化学分野研修会(2024.1.23)

小林憲弘,「水道水質検査方法の開発と実態調査に関する最近の動向」,令和5年度化学物質環境実態調査環境科学セミナー(2024.1.30)

小林憲弘,「令和6年度の厚生労働省精度管理調査について(実施細則)」,令和5年度水道水質検査精度管理に関する研修会(2024.2.7)

小林憲弘,「水道水質検査方法と精度管理に関する最近の話題」,令和5年度飲料水検査精度管理調査に関する研修会(2024.3.4)

小林憲弘,「水道水質基準と検査方法の改正に関する最新情報」,令和5年度神奈川県水道水質検査機関技術研修会(2024.3.14)

鈴木美成,「有害化学物質の食事性曝露量推定における確率論的アプローチ」,令和5年度国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム(2023.8.23)

志田(齊藤)静夏,「残留農薬検査における課題と展望ー検査部位の国際整合化,試料調製法及び抽出法についてー」,第21回食品安全フォーラム(2023.12.8)

高橋未来,「PFASに関する背景と現状について」,第4回日本食品衛生学会北海道・東北ブロックセミナー(2024.2.22)

Sugimoto N,「A new approach to obtain accurate quantitative values by qNMR and chromatography.」,

International Symposium in Okinawa, 2023, on Ciguatera and Related Marine Biotoxins(2023.11).

多田敦子,「食品中の食品添加物の分析法の通知と今後について」,第60回全国衛生化学技術協議会年会 部門別研究会食品部門(2023.11.10)

多田敦子,「食品添加物としての二酸化チタンの役割等について」,日本環境変異原ゲノム学会 第52回大会,シンポジウム4:二酸化チタンの健康影響と海外規制の動向(2023.11.12)

多田敦子,「食品中の食品添加物の分析法について」,令和5年度一般社団法人食品衛生登録検査機関協会食品添加物研修会(2024.2.29)

多田敦子,「食品中の食品添加物の分析法について」,西日本地区食品衛生検査機関研究協議会,2023年度技術研修会(2024.3.15)

建部千絵,「食品中の食品添加物の分析法の妥当性確認ガイドライン案及びQ&A案について」,第60回全国衛生化学技術協議会年会 部門別研究会食品部門(2023.11.10)

建部千絵,「食品中の食品添加物の分析法の妥当性確認ガイドライン案及びQ&A案について」,令和5年度一般社団法人食品衛生登録検査機関協会食品添加物研修会(2024.2.29)

建部千絵,「食品中の食品添加物分析法の妥当性確認ガイドラインおよびQ&Aについて」,令和5年度群馬県食品精度管理研究会(2024.3.15)

阿部裕,「国衛研で実施している既存添加物(天然添加物)の規格基準設定のための研究ークエルセチンやコチニール色素を例にー」,植物色素研究会 第33回大会 東京・2023(2023.11.18)

阿部裕,「天然添加物の品質を正しく評価するための分析技術の応用」,日本分析化学学会 中国四国支部・鳥取地区講演会(2023.12.1)

西崎雄三,「¹Hスピン情報による化学物質のデジタルリファレンススタンダード(dRS)化:dRSを基準にしたqNMR.」,第5回日本定量NMR研究会年会(2023.12.1)

Masumoto N,「A new quantitative method of lutein in

foods without its analytical standard], International Workshop for "Functional Substances in Agricultural Products"(2023.11.30)

増本直子, 山崎太一, 「相対モル感度 (RMS) を用いた定量法, 室間共同試験をしてみた。」, 第5回日本定量NMR研究会年会 (2023.12.1)

Mutsuga M, 「Update on Japan's Revisions to its Food-Contact Positive Lists.」, 15th Biennial International Symposium on Worldwide Regulation of Food Packaging(2023.6.14)

六鹿元雄, 「器具・容器包装の規格基準について」, 令和5年度 一般社団法人 食品衛生登録検査機関協会 器具・容器包装研修会 (2023.11.17)

六鹿元雄, 「リサイクルPETの安全性について」(録画配信), 一般財団法人 全国清涼飲料連合会 ペットボトルリサイクルの基礎講習会 (2024.2.13~2.16)

岡田由美子, 「細菌性食中毒発生をリスクミで減らすには」, 食のリスクコミュニケーション・フォーラム2023 (2023.4.23)

岡田由美子, 「日本国内における食品からの微生物検出のための標準試験法」, NPO食の安全と微生物検査2023年度講演会 (2023.6.1)

岡田由美子, 「食中毒微生物のリスクミについて」, 令和5年度徳島県消費者大学校大学院 食品安全リスクコミュニケーション養成講座 (2023.9.12)

岡田由美子, 「食品中の微生物を検出するための国内標準試験法の策定について」, 日本食品衛生協会食品衛生研究所カンピロバクター及びサルモネラ属菌の試験法実習 (2023.12.1)

岡田由美子, 「食品中の微生物を検出するための国内標準試験法の策定について」, 令和5年度稀少感染症講習会 (2024.2.14)

大城直雅, 「シガトキシン類微量分析法の確立とシガテラ魚類中毒のリスク管理に関する研究」, 日本食品衛生学会第119回学術講演会学術貢献賞受賞者講演 (2023.10.12)

大城直雅, 「シガテラ中毒発生時の分析」, 令和5年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部自然毒部会研究発表会 (2023.11.24)

大城直雅, 「シガテラ中毒とシガトキシン分析」, 第41回日本獣医師会獣医学術学会年次大会 (日本獣医公衆衛生学会) シンポジウム「知っておきたい海産魚介類の自然毒による食中毒」 (2023.12.2)

大城直雅, 「シガテラ中毒発生時の分析」, 地方衛生研究所全国協議会理化学部会令和5年度衛生化学分野研修会 (2024.1.23)

大西貴弘, 「水産食品におけるアニサキスの汚染状況」, ifia JAPAN 2023食の安全・科学フォーラム第22回セミナー & 国際シンポジウム「水産食品の安全性」 (2023.5.17)

工藤由起子, 「*Escherichia albertii*の汚染状況及び検査法について」, 衛生微生物技術協議会第43回研究会 (2023.7.6)

Ohnishi T, Hara-Kudo Y, 「Contamination of *Arcobacter* and *Campylobacter* species in retail foods available in Japan」, United States and Japan Conference on the Development and Utilization of Natural Resources-Joint Panel on Toxic Microorganisms(2023.8.9)

Hara-Kudo Y, Arai S, Ohnishi T, 「Emerging foodborne diseases with *Escherichia albertii* and the detection methods」, United States and Japan Conference on the Development and Utilization of Natural Resources-Joint Panel on Toxic Microorganisms(2023.8.9)

Watanabe M, Ban S, Yaguchi T, Shimizu K, Hara-Kudo Y, Yoshinari T, 「Occurrence of mycotoxins and distribution of trichothecene-producing *Fusarium* spp. on Job's tears products in Japanese retail foods」

大西貴弘, 「アニサキス食中毒と水産食品におけるアニサキス汚染状況」, 令和5年度国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム (2023.8.23)

渡辺麻衣子, 「住宅の真菌叢の変遷～近年の住宅事情との関係」, 2023年室内環境学会学術大会 (2023.11.30)

吉成知也, 「食品中のカビ毒の国際基準に適応する分析

法の開発」第21回食品安全フォーラム（2023.12.8）

大西貴弘，「水産食品におけるアニサキス汚染状況」，日本食品衛生学会第26回シンポジウム（2024.2.16）

大西貴弘，「寄生虫による食中毒の予防対策と検査の考え方」迅速検査研究会第49回講演会（2024.3.5）

吉成知也，「日本におけるマイコトキシンの規制と試験法について」日本薬学会第144年会（2024.3.29）

出水庸介，「創薬モダリティの進化と展望」，日本薬学会第144回年会シンポジウム：がんと闘うアカデミア創薬の新挑戦（2024.3.29）

出水庸介，「中分子ペプチド医薬品のレギュレーション」，日本薬学会第144回年会シンポジウム：中分子医薬および超分子DDSの開発・評価とレギュレーションについて考える（2024.3.29）

出水庸介，「中分子ペプチド医薬品の開発の現状と将来展望」，日本薬学会第144回年会シンポジウム：中分子ペプチド医薬品の未来を拓くイノベーションとレギュレーション（2024.3.29）

出水庸介，「タンパク質分解医薬PROTACの開発の現状と将来展望」R022量子構造生物学委員会第13回研究会（2024.3.12）

出水庸介，「PROTACによるタンパク質寿命制御」，「集え，多分野研究者！」感染症キャンプin宮崎（2024.1.27）

出水庸介，「PROTACによるタンパク質寿命の制御」，第96回日本生化学会大会シンポジウム「タンパク質寿命学の創出」（2023.11.2）

辻巖一郎，「*In silico*を活用した医薬品からのN-ニトロソアミン類の生成リスク評価法」，技術情報協会セミナーNo.310106「ニトロソアミン原薬関連不純物（NDSRI）の規制動向，許容値設定と生成リスクの予測」（2023.10.30）

出水庸介，「中分子ペプチド医薬品の開発と規制の動向」山陽小野田市立山口東京理科大学創薬・育薬特別講演会（2023.9.5）

出水庸介，「ケミカルデグレーダーによるタンパク質寿

命制御」タンパク質寿命が制御するシン・バイオロジー「キックオフシンポジウム」（2023.8.7）

出水庸介，「PROTAC開発の現状と将来展望」次世代モダリティ研究会（2023.6.15）

出水庸介，「分子の匠：分子設計の美学」長崎大学薬学部薬化学講演会2023（2023.6.10）

横尾英知，「タンパク質分解誘導剤の開発研究」2023年度 東日本スクリプス会（2023.12.2）

正田卓司，「原薬連続生産の進捗と現状の概要」，レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会（2023.2.20）

柴田識人，「ゲノム編集食品の安全性確保に向けた取り組みと課題」，令和5年度国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム（2023.8.23）

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（2023.9.26）

柴田識人，「遺伝子関連食品の最近の流れと問題点」，2023年度健康食品管理士会 東北支部研修会（2023.10.22）

爲廣紀正，「新開発食品の安全性評価－アレルギー誘発性－」，食の安全と安心部会第6回シンポジウム（2023.12.1）

畝山智香子，「ほんとうの『食の安全』を考える」，第19回農薬工業会作物保護に関する勉強会（2023.5.26）

畝山智香子，「PFAS：海外と日本における法規制とリスク評価の経緯」，2023年第1回SFSS食の安全・安心懇話会（2023.5.30）

畝山智香子，「健康食品の安全性と最近の問題～「健康食品のことがよくわかる本」から，第172回SRMクロスオピニオンセミナー（2023.6.29）

畝山智香子，「ほんとうの「食の安全」を考える～食品中に含まれる様々な発がん物質のリスクについて～」，令和5年度（2023年度）食と放射能に関する説明会（2023.7.24）

畝山智香子,「食品中化学物質のリスク評価について」, 消費者庁・コープ北陸事業連合食品安全コミュニケーション育成講座 (2023.7.28)

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 (2023.7.29)

畝山智香子,「食品添加物はなぜ嫌われるのかー添加物を巡る過去・現在のリスク情報とその根拠」, 食のリスクコミュニケーション・フォーラム2023 (2023.8.27)

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ション養成事業 (2023.9.6)

畝山智香子,「科学的に考える!機能性表示食品」, 全国消費者団体連絡会学習会 (2023.9.13)

畝山智香子,「アスパルテームは発がん性物質か?」, 食の信頼向上をめざす会 第16回ZOOM情報交換会 (2023.9.26)

畝山智香子,「食品添加物は何故嫌われるのかー加工食品の安全性～」, 緑窓栄養士会シンポジウム (2023.10.21)

畝山智香子,「アスパルテームと砂糖・どちらが体にいいの?」, 食の信頼向上をめざす会 第17回ZOOM情報交換会 (2023.10.24)

畝山智香子,「食の安全」について考える」, 横浜市・川崎市 化学物質市民セミナー (2023.11.8)

畝山智香子,「食品添加物はなぜ嫌われるのか」, 熊本県食の安全セミナー (2023.12.5)

畝山智香子,「食の安全性とは何か」, 全日本スパイス協会技術委員会学習会 (2023.12.6)

畝山智香子,「ほんとうの食の安全を考えるー最適な品質管理のための基礎ー」, 食品品質保持研究会 (2023.12.19)

畝山智香子,「新規食品の安全性確保」, 日本分析化学会表示・起源分析技術研究懇談会 (2023.12.22)

畝山智香子,「ほんとうの「食の安全」を考える」, 山梨県・甲府市主催 消費者庁共催令和5年度「食の安全・

安心を語る会」(2024.2.9)

畝山智香子,「そもそも食品とは?」, コープゼミナール南加賀 (2024.2.14)

畝山智香子,「ほんとうの「食の安全」を考える」, 大阪いずみ市民生協府民・県民向け食の安全学習会 (2024.2.15)

畝山智香子,「本当に安全な食品とは?ー食品のリスクについて考えるー」, 仙台市健康福祉局生活衛生課 市民向け講演会 (2024.2.21)

渡邊敬浩,「食品検査に必要なサンプリング, 分析, そして品質保証ーISO/IEC 17025に基づく業務管理要領の改訂とその実行ー」, 令和5年度食品衛生検査施設信頼性確保部門責任者等研修会 (2023.6.30)

渡邊敬浩,「食品衛生検査施設における検査の実施に必要な取組についてー業務管理要領の改正を機に考えるー」, 特別区職員研修所令和5年度専門研修「検査技術」 (2023.9.29)

渡邊敬浩,「食品分析における国際標準の品質保証ー業務管理要領の改訂についてー」, 第21回食品安全フォーラム (2023.12.8)

登田美桜,「動物性自然毒による食中毒の発生動向について」, 令和5年度地方衛生研究所全国協議会近畿支部自然毒部会 (2023.11.24)

登田美桜,「自然毒による食中毒の発生動向について」, 令和5年度地方衛生研究所東海・北陸ブロック会議 (2023.12.12)

花尻(木倉)瑠理,「危険ドラッグの流通実態と規制の現状」, 第53回日本神経精神薬理学会年会シンポジウム (2023.9.7)

Ruri Kikura-Hanajiri, Investigation on reduced forms or acetyl derivatives of tetrahydrocannabinol(THC) analogues distributed on the internet in Japan. UNODC/ENFSI/AFSN/US-DEA Forensic Science Symposium 2023(2023.10.12, Online)

花尻(木倉)瑠理,「法規制薬物と植物」, 薬用植物フォーラム2023 (2023.10.17)

Arakawa N, 「SomaScan-based discovery and clinical application of new biomarkers for interstitial lung disease」, SomaLogic User Group Meeting Tokyo (2023.10.19)

西村拓也, 「医薬品承認審査における非臨床安全性評価の変遷」, 第93回日本獣医史学会研究発表会 (2023.4.22)

高橋祐次, 「動物実験代替法の進展から見た動物実験の今後の在り方 - *in vivo* 毒性試験の経験からの考察 - 」, 実験動物管理者等研修会 (厚労省主催) (2024.2.8)

佐藤薫, 「脳血管を知ろう～ウィズコロナ時代を健やかに～」, 第13回 CSJ Chemistry Festa (2023.10.10)

諫田泰成, 「ワクチン・アジュバントの安全性評価」, 第2回近未来ワクチンフォーラム (2024.1.23)

諫田泰成, 「医療を加速するレギュラトリーサイエンス」, 徳島文理大学薬学部学術講演会 (2024.2.26)

山崎大樹, 「IVIVEとヒト細胞資源の活用による安全性評価技術のヒト予測性向上」, 令和5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 (2024.3.13)

小川久美子, 「食薬区分の毒性学的検討課題等について」, 日本食品化学学会第39回食品化学シンポジウム (2023.11.17)

小川久美子, 「化学物質の安全性評価における被験物質分析の意義と課題」, 日本分析化学会中部支部講演会 (2024.1.31)

Shihori Tanabe, 「Concept of Umbrella Key Events (KEs) for Creating Harmonized Representative ROS-related KEs」, AOP-Wiki 3.0 Idea Generation and Discussion Workshop: Europe and Asia (2023.8.16)

山田隆志, 「*In silico*予測手法の高度化とNew Approach Methodologyの活用に基づくヒト健康リスク評価の効率化・迅速化を目指して」, シンポジウム [リスク評価手法の現状と今後], 2023年日化協LRI研究報告会 (2023.8.25)

大野彰子, 「ナノマテリアルの生体影響：国際的な安全性評価への取り組み」, 日本薬剤学会 ビジネスエコ創剤FG 日本薬剤学会ビジネスエコ創剤FGセミナー2023年度「未来医療と医薬エコシステム」 (2024.2.16)

令和5年度特別講演会開催状況

講 師 名	所 属	講 演 名	講 演 日
Lili Duan	US Food and Drug Administration (FDA)	Introduction of US Food and Drug Administration (FDA)	2023年6月5日
一木 隆範	東京大学大学院工学系研究科 教授	細胞外小胞の1粒子精密計測と層別化技術	2023年8月8日
Samuel M Cohen	University of Nebraska Medical Center	NAM Era (New Approach Methodologies (NAM) の時代)	2024年1月26日

令和5年度退職者講演会開催状況

演 者 名	所 属	講 演 名	講 演 日
工藤 由起子	衛生微生物部長	社会の問題に向き合う厚生労働省研究職を振り返って	2024年3月25日
畝山 智香子	安全情報部長	衛研での36年：ここだけの話	
小川 久美子	病理部長	運と縁に導かれて…	

国立衛研例会開催状況

演 者 名	所 属	講 演 名	講 演 日
本間 正充	所長	私がレギュラトリーサイエンスから得た教訓	2023年6月6日
遠矢 真理	食品衛生管理部 主任研究官	次世代シーケンサーを活用した細菌学研究	2023年7月12日
安藤 大介	薬品部 研究員	マイクロニードル技術を活用した新たな経皮吸収製剤のレギュラトリーサイエンス	
津田 雅貴	ゲノム安全科学部 第三室長	これまで行ってきた遺伝毒性研究とレギュラトリーサイエンスの応用に向けて	
阿部 裕	食品添加物部 第二室長	DART-MSを用いた迅速分析法の検討	2023年8月7日
坪子 侑佑	医療機器部 主任研究官	医療機器の安全性・有効性評価のための非臨床研究	
荒川 憲昭	医薬安全科学部 第一室長	重篤副作用を検出する血液中バイオマーカーの開発	
内田 安則	遺伝子医薬部 主任研究官	脂質分子の細胞内局在・機能を解明するための研究	2023年11月6日
日向 昌司	生物薬品部 第三室長	宿主細胞由来タンパク質試験法に関する研究	
松本 真理子	安全性予測評価部 第三室長	有機シアン化合物の劇物包括指定の見直しに資する研究	
新井 沙倉	衛生微生物部 主任研究官	集団食中毒事例を引き起こす微生物に関する調査・研究	2024年1月9日
築茂 由則	遺伝子医薬部 第四室長	新興感染症診断用核酸増幅検査薬の信頼性確保に向けた取り組み	
青山 道彦	生物薬品部 主任研究官	抗体医薬品によるFcγ受容体を介した生物活性評価法の開発	
川岸 裕幸	薬理部 第三室長	幼若期特異的な生理・薬理学研究から小児用医薬品の拡充に向けて	

医薬品審査等業務庁費（厚生労働省）

1. 後発医薬品品質情報提供等推進事業（薬品）
Quality evaluation studies for generic drugs
2. 日本薬局方新規収載品目及び改正既収載品目原案作成事業（薬品）
Studies on infrared and ultraviolet-visible reference spectra for the Japanese Pharmacopoeia
3. 後発医薬品品質確保対策事業（薬品，生物）
Quality sampling and testing programs for generic drugs
4. 日局各条生物薬品に含まれる不純物等の規格及び試験法原案の作成及びその検証に関する研究（生物）
Studies on quality test of biological products in JP monographs
5. 生薬製剤の規格整備に係る研究（生薬）
Studies on improvement in standard for crude drug products
6. 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
7. 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
8. 再製造SUD基準策定等事業（医療）
Development of guidances for reprocessing single-use medical devices
9. SaMD米国調査及び国内制度整備事業（医療）
Survey of the present regulatory situation of software as a medical device (SaMD) in USA for improvement of its domestic regulatory system
10. 化粧品成分の分析法に関する調査（生活）
Studies on the analytical methods for ingredients of cosmetics
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. 化粧品及び医薬部外品の品質確保のための収去試験（生活）
Survey for quality ascertainment of quasi drugs and cosmetics
13. エンドトキシン試験法に関する研究（衛微）
Studies on the evaluation of standards and methods for bacterial endotoxins test
14. 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）（衛微）
Study and survey for the program to strengthen Good Manufacturing Practice (GMP) inspection system
15. GMP査察体制強化事業における試験検査（無菌試験実施体制の整備）（衛微）
Study and survey for the program to strengthen Good Manufacturing Practice (GMP) inspection system (Enhancement of an operation procedure for the Sterility Test)
16. 医薬品等GMP対策事業（収去品の品質確認検査）（衛微）
Studies on Good Manufacturing Practice (GMP) measures for pharmaceuticals (Quality verification inspection of pharmaceuticals)
17. 医薬品使用実態調査（医安）
Drug utilization study
18. 遺伝子多型探索調査事業（医安）
Examination of international study organizations of pharmacogenetics related to severe adverse drug reactions
19. 欧米の薬事制度等にかかる調査（医安）
Investigation on pharmaceutical regulatory systems and others in Europe and U.S.A.
20. タール色素等毒性試験法に関する調査研究（毒性）
Studies on safety evaluation for artificial colours by using toxicogenomics technology and related basic research
21. 新興感染症等の緊急時における治療薬等の有効性・安全性確保に関する研究（医安，生物，再細，病理）
Research to ensure the efficacy and safety of drugs and vaccines in emergency situations for emerging infectious diseases.
22. 毒物劇物の指定に係る毒性情報等の調査および評価研究（評価）
Studies on the toxicological information and evaluation of chemicals for designation of poisonous and deleterious substances
23. 構造活性相関手法による有害性評価手法開発（評価）
Development of quantitative structure activity relationship (QSAR)-based hazard assessment methodologies
24. 発熱性試験の代替に関する調査（評価）
Study on alternative to Pyrogen Screening Test
25. 国産新型コロナウイルスワクチン等品質確保事業

(遺医, 薬品, 生物)

Studies on ensuring quality of COVID-19 vaccines and others made in Japan

26. 体外診断用医薬品性能評価促進等事業 (遺医)

Studies on promoting the performance evaluation of *in vitro* diagnostics

27. 開発が困難な小児用医療機器の実用化推進事業 (医療)

Study on promote the practical application of pediatric medical devices that are difficult to develop

28. 物品の消毒・殺菌を目的とする消毒薬の医薬部外品化に係る安全性評価に関する調査研究 (センター長, 毒性, 病理, 評価)

Studies on safety evaluation to reclassify a disinfectant used in an object from a pharmaceutical product to a quasi-drug.

食品等試験検査費 (厚生労働省)

1. メリロートを含むいわゆる「健康食品」における流通実態と製品中のメリロート及びクマリン含有量に関する調査 (生薬)

Survey of distribution of "health food products" containing melilot and the content of melilot and coumarin in those products.

2. 食品中のカンナビジオールに関する試験法の検討および実態調査 (生薬)

Development of analytical methods for cannabidiol in foods.

3. 非医リストに追加された成分本質の安全性情報に関する調査 (生薬)

Survey of safety information on the natural raw materials listed in "Ingredients that are not deemed to be pharmaceuticals unless they are labelled as having pharmaceutical efficacies"

4. 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

5. 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

6. 水道水質管理向上に関する検討調査 (生活)

Study on improvement of water quality management

7. 食品中の放射性物質の摂取量等調査 (食品)

Estimation of dietary intake of radionuclides

8. 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

9. 食品中の放射性物質実態調査等事業 (食品)

Survey of radioactive materials in foods

10. 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

11. 食品中の放射性物質検査結果集計事業 (食品)

Analysis of results of testing for radioactive materials in foods

12. 自然に食品に含まれる天然型ホルモン農薬類の含有量実態調査 (食品)

Survey of pesticides naturally contained in food

13. 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

14. 食品添加物一日摂取量調査 (食添)

Estimation of daily intake of food additives

15. 既存添加物の成分規格の設定 (食添)

Research on specifications of natural food additives

16. 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

17. 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

18. 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

19. 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

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

Evaluation study of bactericidal effects of heat sanitation during manufacturing of soft drink

21. 遺伝子組換え食品等の製造基準に係る調査研究 (食管)

Regulatory system survey on processing criteria for genetically modified foods

22. 対米食肉輸出認定施設における牛肉からの腸管出血

- 性大腸菌O26, O45, O103, O111, O121, O145及びO157の検査法に関する外部精度管理試験 (衛微)
The external quality control of STEC testing for meat inspection facilities that oversee the certified establishments to export meat to the United States
23. 食品中のかび毒に係る汚染実態調査及びばく露評価 (デオキシニバレノール) 並びに総アフラトキシン分析法の妥当性確認を目的とした試験室間共同試験 (衛微)
Surveillance and exposure assessment for mycotoxins in foods (deoxynivalenol, nivalenol, ochratoxin A and aflatoxins)
24. オクラトキシンAの分析法におけるマトリックスの影響の解析 (衛微)
Studies on the matrix effect on analytical methods for ochratoxin A determination
25. 安全性未承認GM食品監視対策 (生化)
Study of unauthorized genetically modified foods for monitoring
26. 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
27. 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.
28. 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
29. 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
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. 指定添加物 (香料), 既存添加物の安全性評価に関する調査研究 (センター長, 食添, 毒性, 薬理, 病理, 変異, 評価)
Survey and research on safety evaluation of designated food additives (flavors) and existing food additives
35. 指定添加物の安全性に関する試験・二酸化チタンの粒子径等の測定調査 (センター長, 毒性, 評価)
Safety testing of designated additives and particle size measurement research of titanium dioxide
36. 指定添加物の安全性に関する調査検討 (p-サイメン) (毒性)
Studies on safety evaluation of designated food additives (p-Cymene)
37. 既存添加物の安全性に関する試験 (反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験) (キナ抽出物) (毒性)
Combined repeated dose toxicity with the reproductive/developmental toxicity screening test (Cinchona Bark extract)
38. 細胞培養食品－いわゆる培養肉－の食品衛生上のハザードやリスクに係る調査検討 (毒性)
Survey research on the hazards and risks of the so-called cultured meat regarding the food safety
39. 器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験 (毒性)
Repeated dose toxicity study for the positive list system of apparatus and containers and packaging
40. 既存添加物の安全性に関する試験 (反復投与毒性試験1品目:L-ラムノース) (病理)
Safety evaluation of food additives (90-day repeated-dose toxicity study of L-rhamnose)
41. 器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験 (4,5-エポキシシクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸ビス (9,10-エポキシステアeryl) の90日間反復経口投与毒性試験) (病理)
Safety study on the positive list system for apparatus and containers and packaging (90-day repeated oral toxicity study of di (9,10-epoxystearyl) 4,5-epoxycyclohexane-1,2-dicarboxylate in rats)
42. 器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験 (β -[(ヒドロキシエチル)アミノ]アルキルアルコール (二級, C=11~14) の90日間反復経口投与毒性試験) (病理)
Safety study on the positive list system for apparatus and containers and packaging (90-day repeated oral toxicity study of alcohols, C11-14-secondary, β -[(hydroxyethyl)amino] in rats)

43. 器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験 (*N,N'*-エチレンビスラウリン酸アミドの90日間反復経口投与毒性試験) (病理)
Safety study on the positive list system for apparatus and containers and packaging (90-day repeated oral toxicity study of *N,N'*-ethylenebis (lauric amide) in rats)
44. 器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る安全性に関する試験 (ポリオキシエチレン多環フェニルエーテルの90日間反復経口投与毒性試験) (病理)
Safety study on the positive list system for apparatus and containers and packaging (90-day repeated oral toxicity study of polyoxyethylene polycyclic phenyl ether in rats)
45. 食品添加物安全性再評価費・変異原性試験 (変異)
Mutagenicity tests of food additives
46. 合成樹脂製器具・容器包装のポジティブリスト制度化に係る溶出化学物質の毒性情報調査 (評価)
Studies on toxicity information of the leachable chemicals in the positive list operation for the food plastic, utensils and packages
47. ヘリウムガス供給不足に伴う水質検査法検討調査 (生活)
Survey of water quality analytical methods due to shortage of helium gas supply
48. 国際的な放射線防護に関する調査 (食品)
Studies of international radiological protection
49. 農薬残留物に対する食事性暴露量の確率論的推定方法に関する研究 (情報)
Studies on probabilistic approach for the estimation of dietary exposure to pesticide residues
50. 農薬等の毒性評価のための構造活性相関解析手法の検討業務 (変異, 食品)
Studies of the structure-activity relationship analytical methods for the toxicity assessments on agricultural chemicals
51. 健康食品の製造管理・品質管理に関する研究 (食品)
Studies on process control and quality control for food supplements
52. 国際的な放射線防護に関する調査研究事業 (食品)
Research on international radiological protection
53. 食品中の残留農薬等試験法等の英訳・和訳業務 (食品)
Translation of the official analytical methods for agricultural chemical residues in foods in English
54. 食品中の農薬等の代謝物評価等に係るデータベース作成及び審査支援業務 (食品)
Development of a database and review support for evaluation on the pesticide metabolites in foods
55. 食品に含まれる鉛の含有量実態調査 (食品)
Survey of lead concentration in foods
56. 公示が予定される汚染物質分析法の妥当性確認のためのガイダンス文書の作成に関する研究 (情報)
Research on the development of a guidance document for the validation of methods to analyze contaminants before the official announcement.
- 厚生労働調査研究費 (厚生労働省)**
1. 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
2. ポジティブリスト制度に関する検討および調査 (食添)
Studies and survey for the positive list system
- 家庭用品等試験検査費 (厚生労働省)**
1. 皮膚障害防止に向けた家庭用品中の化学物質の実態に関する調査 (生活)
Studies on prevention of contact dermatitis caused by chemicals in household products
2. 家庭用品に含有される発がん性, 生殖発生毒性及び変異原性を有する化学物質に関する調査 (生活)
Studies on carcinogenic, reproductive and developmental toxic, and mutagenic chemicals in household products
3. 室内空気環境汚染化学物質調査 (生活, 評価)
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 (リスク評価の有害性評価書) の整理, 分析 (評価)
Arrangement and analysis of toxicity information

on priority assessment chemical substances for the risk assessment in the Chemical Substances Control Law

7. 防水スプレー製品等による中毒事故に関するフォローアップ調査（生活）

Investigation of poisoning accidents due to waterproof spray products

化学物質安全対策費（厚生労働省）

1. 毒劇法に関する実験動物による急性毒性試験等（毒性）

Acute toxicity studies in laboratory animals for the Poisonous and Deleterious Substances Control Law

2. 内分泌かく乱化学物質スクリーニング試験（毒性）

Endocrine toxicological studies by using endocrine disruptor screening tests

3. 内分泌かく乱化学物質に係る情報収集（毒性）

Survey of toxicological information on endocrine-disrupting chemicals

食品健康影響評価技術研究委託（内閣府食品安全委員会）

1. アニサキス食中毒リスク低減法の科学的検証およびリスク評価手法の開発（衛微）

Studies on methods for Anisakis risk reduction and risk evaluation

2. 食品分野におけるナノ粒子のリスク評価手法検討に関する研究（食品）

Research on risk assessment methods for nanoparticles in the food sector

3. 食品に含まれるトランス脂肪酸の摂取量推計に係る研究（食品）

Research on the estimation of dietary intake of trans-fatty acids

4. 国際動向に立脚した食品中の残留農薬に係る発達神経毒性学分野のリスク評価手法に関する研究（毒性）

Research on risk assessment methods in the field of developmental neurotoxicology for pesticide residues in food based on international trends

5. 食品関連化学物質のリスク評価におけるリードアクロス手法の適用と信頼性評価に関する研究（評価）

Studies on application and reliability assessment of read-across approach for risk assessment of food-related substances

6. 最新のベンチマーク手法をリスク評価に実装するた

めの課題に関する研究（評価）

Studies on application of the latest benchmark dose methods into risk assessment

消費者政策調査費（内閣府消費者庁）

1. 機能性表示食品に係る機能性関与成分に関する検証（食品、所長、生薬、食添、衛微）

Inspection and validation for functional substances in foods with function claims

2. 各種食物アレルギーの解析並びにアレルギーを含む食品の検査法の応用及び改良等（生化）

Studies on food allergens and detection methods of food allergens in processed foods

3. 安全性審査済の遺伝子組換え食品の検査法の確立と標準化（生化）

Development and standardization of detection method for authorized genetically modified foods

農林水産物・食品輸出促進対策費

1. 令和5年度マリントキシン検査外部精度管理（食管）

External investigation of accuracy control on marine toxin analysis

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働省）

1. GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究（薬品）

Studies on international harmonization of GMP, QMS, GCTP guidelines

2. 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び食薬区分リストの整備に関する研究（生薬、情報）

Studies on monitoring and analysis of unapproved/unlicensed drugs and on the regulations of the raw materials exclusively used as pharmaceuticals with the quantitative viewpoints

3. 危険ドラッグ等の乱用薬物の迅速識別に関する分析情報の収集及び危害影響予測のための研究（生薬、有機、薬理）

Studies on analytical methods of new psychoactive substances/plants and estimation of their harmful effects on the central nervous system

4. 法規制薬物の分析と鑑別等の手法開発に向けた研究（生薬、有機）

Studies on the method for distinguishing of narcotics, psychotropics and regulated plants

5. 若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究 (生薬)
Study on effective enlightenment methods for prevention of drug abuse
6. 再生医療等製品 (安全性等の評価方法) に関する国際標準化 (再細)
International standardization of regenerative medical products (evaluation methods for safety, etc.)
7. 医療機器に関する国際標準化 (医療)
International standardization of innovative medical devices
8. 室内空気汚染化学物質の標準試験法の開発・規格化および国際規制状況に関する研究 (生活)
Studies on the development and standardization of official test methods for indoor air pollutant and status of international regulations
9. 医薬部外品成分の白斑誘導能の評価体系に関する研究 (生活, 生化)
Studies on methods to evaluate ingredients of quasi drugs for inducibility of vitiligo
10. 家庭用品中有害物質の試験法及び規制基準設定に関する研究 (生活, 評価)
Studies on regulation of harmful substances in household products
11. 動物性食品輸出の規制対策のための研究 (食品, 衛微)
Studies on measures for export regulation on foods of animal origin
12. 新型コロナウイルス感染症対策に取り組む食品事業者における食品防御の推進のための研究 (食品, 衛微)
Studies on promotion of food defense for food business operators struggling with anti-COVID-19 measures
13. 食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理手法の導入のための研究 (食品, 病理)
Studies on novel evaluation management methods for veterinary drugs in foods
14. 既存添加物の品質確保に資する分析法開発のための研究 (食添, 衛微, 有機)
Research to develop analytical methods ensuring the quality of existing natural additives
15. 食品用器具・容器包装等の衛生的な製造管理等の推進に資する研究 (食添, 評価)
Studies to promotion of hygienic manufacturing management for food contact utensils and packages
16. 食品添加物の試験法の検討及び摂取量に基づく安全性確保に向けた研究 (食添)
Studies of test methods for food additives and research to ensure safety based on intake of food additives
17. NMRに基づく化学物質のデジタル化とその利活用に関する研究 (食添)
Research on the digitalization of chemical substances based on NMR and their utilization
18. 食品中の放射性物質の基準値施行後の検証とその影響評価に関する研究 (食品)
Study on verification of standard value of radioactive material in food and its effect
19. 動物性食品輸出の規制対策の強化に資する研究 (食品, 衛微)
Study that contributes to strengthening regulatory measures for livestock food exports
20. 「昆虫食」における大規模生産等産業化に伴う安全性確保のための研究 (食品, 衛微, 生化, 情報)
Research on ensuring food safety in the industrialization of large-scale production of edible insects
21. 食品中残留農薬等の試験法開発における課題の解決に向けた研究 (食品)
Studies aimed at solving problems in developing analytical methods for pesticide residues in foods
22. 加工食品中の残留農薬等による暴露量を評価するための研究 (食品, 情報)
Research to evaluate the dietary exposure to pesticide residues in processed foods
23. 食品添加物の指定等手続きの国際整合に資する研究 (食添)
Studies on international harmonization of procedures for the designation of food additives
24. 食品微生物試験法の国際標準化実装のための研究 (食管)
Studies on the international harmonization and implementation of microbiological testing methods for food hygiene
25. と畜・食鳥処理場におけるHACCPの検証及び食肉・食鳥肉の衛生管理の向上に資するための研究 (食管)
Studies on risk management and verification of HACCP for food animals and poultries at slaughter house
26. 野生鳥獣由来食肉の食中毒発生防止と衛生管理ガイドラインの改良に資する研究 (衛微)

- Studies on the prevention of foodborne illness and improvement of hygienic management guideline associated with wild game meats
27. ワンヘルスに基づく食品由来薬剤耐性菌のサーベイランス体制の強化のための研究 (衛微)
Studies for development of the surveillance system of foodborne antimicrobial resistance (AMR) bacteria by one health approach
28. 自然毒等のリスク管理のための研究 (食管, 情報)
Studies on the risk management of natural toxins
29. 小規模事業者等におけるHACCPの検証に資する研究 (情報)
Studies on the evaluation of HACCP-based risk management in small-scale food business operator
30. 食中毒原因ウイルス等の汎用性を備えた検査法と制御を目的とした失活法の開発のための研究 (食管)
Studies on detection and inactivation of foodborne viruses
31. 我が国における生物学的ハザードとそのリスク要因に応じた規格基準策定のための研究 (情報, 食管)
Study on microbiological hazards and risk factors for setting standards
32. 食中毒調査の迅速化・高度化及び広域食中毒発生時の早期探知等に資する研究 (衛微)
Research on rapid advancement of foodborne outbreak investigation and early detection of multi-prefectural outbreak
33. 国内流通食品に検出されるカビ毒に対する安全性確保の方策の確立に資する研究 (衛微)
Studies on safety assurance for mycotoxins detected in foods retailed in Japan
34. 食中毒原因細菌の検査法の整備のための研究 (衛微)
Studies on establishing detection methods for food borne bacterial pathogens
35. ウエルシュ菌食中毒の制御のための検査法の開発及び汚染実態把握のための研究 (衛微)
Studies on the development of detection method and the contamination of *Clostridium perfringens*
36. 食品中のブドウ球菌エンテロトキシンの検出および嘔吐活性の解明に関する研究 (衛微)
Studies on detection of staphylococcal enterotoxins in foods and mechanisms of emetic activity
37. 食品中の放射性物質等検査システムの評価手法の開発に関する研究 (生化, 食品, 情報)
Studies on evaluation method of inspection system of radioactive and harmful materials in food
38. 新たなバイオテクノロジーを用いて得られた食品の安全性確保とリスクコミュニケーションのための研究 (生化)
Safety evaluation of biotechnology products and public acceptance of genetically modified foods
39. ゲノム編集食品の安全性確保に関する取り組みの周知とさらなる安全性確保に寄与する手法の探求 (生化)
Studies on how to confirm the safety of genome-edited foods
40. 核酸等増幅反応を用いた食品遺伝子検査の新規プラットフォーム開発に係る研究 (生化)
Studies on development of a new platform for food analysis using nucleic acid isothermal amplification reactions
41. 食品の安全確保推進研究事業の総合的推進のための研究 (情報, 病理)
Studies on comprehensive promotion of food safety research projects
42. 食品行政における国際整合性の確保と食品分野の国際動向に関する研究 (情報, 食品, 食添)
Studies on internationalization of the food safety regulations based on the food standard development process in Codex and international trend in food sector.
43. アジア地域における国際共同治験の推進に向けた環境整備に関する研究 (医安)
Studies on environmental preparedness for promoting multi-regional clinical trials in Asia
44. AIを用いた医療情報の医薬品安全への活用に向けた諸要件の調査研究 (医安)
Research on requirements of AI application in pharmacovigilance
45. OECDプロジェクトでの成果物を厚生労働行政に反映させるための研究 (センター長, 毒性, 病理, 変異, 評価, 食添)
Research on reflecting outcome of OECD projects in Health and Labour administration
46. エクソソームRNAを毒性指標とした次世代型催奇形性評価法の開発に資する研究 (毒性, センター長)
Highly sensitive hazard assessment of chemicals using nucleic acids in blood as biomarkers
47. 食品の安全性評価の迅速化・高度化に資する造精機能障害の新規ハザード評価体系の基盤構築 (毒性)
Studies on development of the efficient evaluation of male reproductive toxicity by food exposure
48. バイタルサインの統合的評価による急性毒性試験の

判定基準策定と代替法に資する研究－診断学とAIによる致死性予測と人道的エンドポイントの設定－(毒性)

Development of a novel acute oral toxicity test based on integrated evaluation of vital signs aiming for alternative methods – predicting lethality, establishment of humane endpoint by diagnostics and AI

49. 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.

50. 化学物質誘導性の甲状腺機能低下症における次世代影響評価に関する総合研究 (薬理)

Effects of environmental chemical exposure on infants' development via thyroid hormone levels

51. AI支援型MPSを用いたヒトiPS由来神経細胞による神経毒性試験法の開発 (薬理, 食添, 評価)

Development of neurotoxicity test method with human iPS-derived neurons using AI-assisted MPS

52. 食品及び食品用容器包装に使用されるナノマテリアル等の新規素材の安全性評価に関する研究 (病理, 生化, 評価)

Safety evaluation of the materials with new properties such as nanomaterials used for food and food containers and packaging

53. 甲状腺に対する化学物質の影響を評価する手法の研究 (病理)

Development of methods to evaluate the effects of chemicals on the thyroid gland

54. 毒物又は劇物の指定等に係る急性吸入毒性試験の代替法の開発及びその精緻化に関する研究 (病理)

Development and refinement of alternative methods for acute inhalation toxicity tests related to the designation of poisonous or deleterious substances

55. 香料を含む食品添加物の遺伝毒性から発がんに至る毒性評価スキーム確立に向けた基盤的研究 (変異, 病理)

Research for establishing a toxicity evaluation scheme from genotoxicity to carcinogenesis of food additives

56. 化審法における発がん性定量評価を見据えた新たな遺伝毒性評価技術構築のための基盤研究 (変異, 評価, 病理)

Research for the development of new genotoxicity assessment technology for quantitative evaluation of carcinogenicity under the Chemical Substances

Control Law

57. 非ヒト霊長類の動物実験代替法等の薬事上の取り扱いに関する研究 (病理, センター長)

Acquisition of basic information for domestic and international trend surveys and development of alternatives to animal testing for non-human primates (NHP)

58. *in silico*予測手法の高度化とNew Approach Methodologyの活用に基づく化学物質の統合的ヒト健康リスク評価系の基盤構築に関する研究 (評価, 変異)

Development of an integrated human health risk assessment system for chemical substances based on the advancement of *in silico* prediction methods and the application of the New Approach Methodology

59. ナノマテリアル曝露による慢性影響の効率的評価手法開発に関する研究 (評価, 生活, 生化, 毒性)

Studies on development of the efficient evaluation methodology for chronic health effects by exposure of nanomaterials

60. 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

61. ナノマテリアルの短期吸入曝露等による免疫毒性評価手法開発のための研究 (評価, 毒性)

Study on test development for evaluating immunotoxicity through short-term inhalation exposure to chemicals including nanomaterials

62. 水道水及び原水における化学物質等の実態を踏まえた水質管理の向上に資する研究 (生活, 評価)

Research on the improvement of water quality management based on the actual conditions of chemicals in drinking and raw water

63. フードテックを応用した細胞培養食品の先駆的な研究検討による食品衛生上のハザードやリスクに係る研究 (毒性)

Research on food safety hazards and risk of so-called cultured meat utilizing the cutting-edge technologies related to food

64. 資機材等における新規・未規制材料に対応した安全性評価スキーム構築に係る研究 (生活, 評価)

Research on the construction of a safety evaluation scheme for new and unregulated materials in

materials and equipment

65. 食事摂取状況等を考慮したいいわゆる「健康食品」の安全性確保に資する研究（情報）

Research to ensure the safety of so-called health food in considering dietary intake

66. 食品媒介感染症被害実態の推計に基づく施策評価のための研究（情報、食害）

Research on evaluating measures from estimating the burden of infectious foodborne diseases.

67. 残留農薬規制における国際整合を推進するための研究（情報）

Research to promote international harmonization of the regulatory measures for pesticide residues.

68. 発達神経毒性の迅速化・高精度・省動物に資する新規評価手法開発のための研究（毒性）

Research to develop new evaluation methods for developmental neurotoxicity that contribute to rapid, high accuracy, and minimizing the number of experimental animals

69. 非ヒト霊長類の動物実験代替法に関する国内外の動向調査および開発に向けた基礎情報の取得（評価、病理、食害）

Acquisition of basic information for domestic and international trends on development of alternatives to animal testing for non-human primates (NHP)

医薬品等審査迅速化事業費補助金（厚生労働省）

1. 我が国発の革新的脱細胞化組織利用機器の国際展開を促進するための安全性と有効性の評価法の確立（医療）

Establishment of safety and efficacy assessment methods to facilitate the international deployment of innovative decellularized tissue utilization devices originating in Japan.

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働特別研究事業）（厚生労働省）

1. 急増する植物成分由来危険ドラッグの迅速な規制に資する研究（生薬、有機）

Research for the prompt regulation of the increasing number of new psychoactive substances derived from plant ingredients.

2. 新たな形態の医療機器等をより安全かつ有効に使用するための市販後安全対策のあり方に関する研究（医療、再細、医安）

Studies on post-marketing safety measures for

safer and more effective use of new forms of medical devices

3. 催奇形性物質に係る雄性生殖を介した新規発生毒性評価法の開発（毒性）

A new developmental toxicity study for teratogenic substances via male reproductive function.

4. トキシコゲノミクスとシステムバイオロジーとの融合による新型化学物質有害性評価系の実装研究（毒性）

A study on the implementation of a new chemical hazard assessment system based on the fusion of toxicogenomics and systems biology.

5. 遺伝子改変を行った異種臓器の移植に関する再生医療等安全性確保法の適用と運用および公衆衛生上の安全性の確保に向けた調査研究（遺伝）

Research on the application and operation of the Act on the Safety of Regenerative Medicine and ensuring public health safety concerning transplantation of genetically modified xenotransplants

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のための研究（食品、情報）

Studies on the evaluation of dietary intake of dioxins and other toxic chemicals and the development of the methods to use

7. 日本におけるカニクイサル等（非ヒト霊長類）の需要と供給の現状把握と不足見込み数の推計並びに今後の検討・提言に向けた研究（センター長）

Research on the current supply-demand balance of Nonhuman Primates in Japan, estimation of the expected shortage, and recommendations for the future studies.

8. ニトロソアミン類の体系的リスク評価手法に基づくリスクコミュニケーションガイダンスの策定のための研究（所長、評価）

Research to develop risk communication guidance based on a systematic risk assessment methodology for nitrosamines

医療研究開発推進事業費補助金（（国研）日本医療研究開発機構）

（創薬基盤推進研究事業）

1. 創薬基盤技術の迅速化・効率化を目的とした革新的医薬品製造技術における高度測定・評価技術の開発研究（薬品、有機）

Study on advanced measurement and evaluation

- techniques in innovative pharmaceutical manufacturing technology for acceleration and efficiency of new drug development platform
2. 先端の機器分析技術を駆使する革新的な医薬品等の高度特性評価技術の開発に関する研究 (医療, 薬品, 生薬, 生活)
Study of novel characterization and quality control techniques, through advanced instrumentation for innovative pharmaceuticals
 3. 薬用植物種苗供給の実装化を指向した開発研究 (生薬)
Development study for practical providing system of medicinal plant seedlings
 4. ドラッグリポジショニングを念頭にした天然物医薬品の適用拡大の基盤整備研究 (生薬)
Research on development for expanding the application of natural medicines with drug repositioning
 5. 高輝度蛍光標識プローブを用いた二次元から三次元への薬物動態解析による創薬技術支援の基盤構築 (医安)
Study of supporting drug discovery and drug development of a new modality agent by 2-dimensional to 3-dimensional imaging pharmacokinetic analysis using high-intensity fluorescence-labeled probes
 6. 4種の新規モダリティ医薬品を対象とする薬物動態評価のための生体試料中濃度等分析法の開発と標準化に関する研究 (医安, 生物, 有機)
Study on development and standardization of bioanalytical methods toward pharmacokinetic evaluation for 4 types of new modality drugs
 7. ナショナルセンター・バイオバンクネットワークを基盤とする疾患別情報統合データベースを活用した産学官連携による創薬開発研究 (医安)
Industry-academic-government collaboration study for drug development utilizing Integrated Disease-specific Information Database based on National Center Biobank Network
 8. ウェアラブルデバイスを用いたハイスループット毒性解析システムの開発 (毒性)
High-throughput Toxicity Analysis System Using a Wearable Device
 9. 薬用天然物微生物生産系の利活用による革新的次世代型天然物創薬研究 (薬理)
Innovative research on next-generation natural product drug discovery through the utilization of a microbial production system of medicinal natural products
 10. 先端的バイオ医薬品の最適な実用化促進のためのCMC分野における創薬基盤技術の高度化に関する研究 (生物, 有機)
Studies on advanced technologies in CMC field of innovative biopharmaceuticals to promote their efficient development
 11. 動物試験で検出困難な毒性を予測するオフターゲット評価法の確立 (遺医)
Development of an off-target evaluation method to predict toxicity that is difficult to detect in animal studies
 12. IVIVEとヒト細胞資源の活用による安全性評価技術のヒト予測性向上 (薬理)
Improving human predictability of safety assessment technologies by utilizing IVIVE and human cell resources
- (医薬品等規制調和・評価研究事業)
1. 医薬品の品質水準の効率的確保に向けた日本薬局方の新規試験法と国際調和の検討 (薬品, 生薬, 有機, 衛微)
Studies on new general tests in Japanese Pharmacopoeia for rational quality control of pharmaceuticals
 2. 医療用医薬品の生物学的同等性評価手法の開発とガイドラインの国際調和に関する研究 (薬品)
Studies on the development of evaluation methods for bioequivalence and international harmonization of guidelines for ethical pharmaceutical products
 3. 先進的な医薬品品質管理・製造工程管理システムにおける品質評価手法の開発及び標準化に関する研究 (薬品, 有機)
Study of development and standardization of quality and process analytical technology for an advanced pharmaceutical quality control and process control system
 4. 先進的分析法を用いた広範な医薬品等の微量不純物の管理に関する研究 (薬品, 生薬, 医療, 有機, 評価, 変異)
Study of control method for broad trace impurities in pharmaceuticals using advanced analytical techniques
 5. マイクロニードルアレイ医薬品の合理的開発に向けた品質評価試験法に関する研究 (薬品, 医療)
Study on development of quality evaluation methods for microneedle array pharmaceuticals

6. 脂質ナノ粒子製剤の品質確保に向けた評価法の開発に関する研究 (薬品)
Development of characterization methods of lipid nanoparticle formulations for quality improvement
7. リポソーム医薬品の同等性/同質性の確保に向けた単一粒子分析法の研究 (薬品)
Investigating single-particle analysis for ensuring the comparability of liposomal drug products
8. 先進的製造・品質管理及び評価手法を反映した医薬品のライフサイクルマネジメントに関する研究 (生物, 薬品)
Regulatory science research on lifecycle management of the pharmaceuticals manufactured, controlled and evaluated by advanced approaches
9. 医薬品添加剤に由来する薬物相互作用が後発医薬品の生物学的同等性に与える影響に関する研究開発 (薬品)
Study of the impact of drug interactions derived from pharmaceutical excipients on the bioequivalence of generic drugs
10. 次世代バイオロジクスの品質安全性評価に関するレギュラトリーサイエンス研究 (生物, 医安)
Regulatory science research on quality and safety evaluation of next-generation biologics
11. バイオ後続品の品質安全性確保と国際規制調和の推進のためのレギュラトリーサイエンス研究 (副所長, 医安, 生物)
Regulatory science research on biosimilars to ensure their quality and safety, and to promote their international regulatory harmonization
12. 生薬及び漢方製剤の品質評価試験法の開発及び標準化に関する研究 (生薬)
Study on the development of quality evaluation methods and standardization of crude drugs and Kampo preparations
13. 細胞加工製品の非臨床安全性評価に関する試験法開発 (再細)
Development of testing methods for non-clinical safety assessment of human cell-processed products
14. 移植医療への応用を想定した動物由来臓器の安全性評価法に関する研究 (再細)
Study on safety assessment of animal-derived organs for application in transplantation medicine
15. ヒト幹細胞加工製品の原料としての幹細胞及び最終製品中の加工細胞の品質評価に関する研究 (再細)
Studies on quality assessment for stem cells as raw materials for human stem cell based therapeutic products, and processed cells in the final product
16. 新規モダリティ医薬品等の開発のための生物由来原料基準の更新に資する研究 (再細)
Study for an update of 'Standards for Biological Ingredients' for development of emerging medicines
17. RNA製品の品質・安全性評価法の確立 (遺医)
Establishment of methods for quality and safety assessment of RNA-based therapeutics
18. COVID-19等診断用核酸増幅検査薬 (NAT検査薬) の信頼性確保に関する研究 (遺医)
Study to ensure the reliability of nucleic acid amplification tests (NAT) for the diagnosis of COVID-19 and other infectious diseases
19. AIを利用した医療機器プログラムの市販後学習時の性能評価に資する研究 (医療)
Study on relevant performance evaluating process after post-marketing training of software as medical devices utilizing artificial intelligence with machine learning
20. 脱細胞化組織を利用した医療機器の品質及び安全性評価法の開発に関する研究 (医療)
A study on the development of quality and safety evaluation methods for medical devices using decellularized tissues
21. 眼接触型医療機器の品質及び安全性評価手法の高度化に関する研究 (医療)
Study on the advancement of quality and safety evaluation methods for ocular contact medical devices
22. 医薬部外品・化粧品とその原料中の不純物及び配合禁止物質等の試験法と規格基準に関する研究 (生活)
Studies on analytical methods and standards of impurities and prohibited substances in quasi-drugs, cosmetics and their raw materials
23. 中分子ペプチド医薬品の品質及び安全性評価に関する研究 (有機, 薬品, 生物, 遺医, 医安, 変異)
Studies on quality and safety evaluation of medium-sized peptides as next-generation therapeutics
24. 医薬品等の含有成分によるアレルギー発症防止のための評価手法開発に関する研究 (生化, 生活)
Research on the development of evaluation

- methods to prevent the onset of allergies due to ingredients contained in pharmaceutical products, etc
25. セラノスティクス対応放射性医薬品の試験要件についての評価研究 (副所長, 生化)
Evaluation of testing requirements for theranostic radio pharmaceuticals
26. 医薬品識別情報の国際規格の国内導入及び安全性確保等への活用に関する研究 (医安)
Investigation on issues for domestic implementation and leverage of the International Standards of "Identification of Medicinal Products" to endure drug safety
27. 医薬品添付文書へのゲノム薬理学情報の記載要件に関する研究
Study on the requirements for incorporating pharmacogenomic information into pharmaceutical package inserts
28. 薬剤性間質性肺炎および重症薬疹の新規診断バイオマーカーの適格性確認に関する研究 (医安)
Study on qualification of novel diagnostic biomarkers for drug-induced interstitial lung disease and severe drug eruption
29. 重篤副作用患者由来iPS細胞バンクの構築に向けたフィージビリティ研究 (医安, 薬理)
Feasibility study for the construction of patient-derived iPS cell bank of serious adverse drug reactions
30. アジア人を対象にしたファーマコゲノミクス情報の利用における医薬品添付文書への情報反映方法に関する研究 (医安)
Study of method of writing information of pharmacogenomics obtained *in vitro* study on drug label to apply for clinical setting
31. 医薬品の品質及び安全性確保のための評価手法等に係る国内基盤整備と国際調和の推進に資する研究 (センター長, 薬品, 生薬, 再細, 生物, 医安, 毒性, 病理, 変異, 評価)
Studies on promotion of domestic infrastructure and international harmonization on evaluation methods to ensure the quality and safety of pharmaceuticals
32. 医薬品開発の迅速化・高度化に資する「次世代型」雄性生殖毒性評価法の開発 (毒性)
Development of safety evaluation of male reproductive toxicity which can contribute to the drug discovery
33. ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた抗がん剤の心毒性評価法の開発と国際標準化 (薬理)
Development and international standardization of cardiac safety assessment caused by anti-cancer agents in human iPS-cell-derived cardiomyocytes
34. 生体模倣システム (MPS) の新規ヒト型*in vitro*医薬品評価法としての規格化, 国際標準化に向けた基盤整備に資する研究 (センター長, 薬理)
Research contributing to the development of a foundation for international standardization of MPS as a novel human *in vitro* drug test method
35. 医薬品の非臨床安全性評価における既存試験法を活用したラットがん原性試験のWoE要素の開発 (病理)
Development of WoE factors in rat carcinogenicity tests utilizing existing methods for nonclinical safety evaluation of pharmaceutical drugs
36. 医薬品等の安全性評価に用いる動物試験代替法の開発, 評価及び標準化に関する研究 (評価, 食添)
Study of development, verification and standardization of alternative to animal tastings to safety assessment for pharmaceuticals
37. 統合的な試験と評価のアプローチによる新医薬品の環境リスク評価フレームワークの開発に関する研究 (評価, 生活)
Study on the development of an environmental risk assessment framework for new pharmaceuticals using integrated approaches to testing and assessment
38. 医薬品等の安全性予測評価に係る分子ネットワークパスウェイ解析に関する研究開発 (評価)
Study of molecular network pathway analysis on prediction and risk assessment of pharmaceuticals
39. アドバンスドマテリアルを利用した医薬品・医療機器等の安全性評価に資する研究 (評価)
Research contributing to safety evaluation of drugs and medical devices using advanced materials
40. 医薬品不純物の効率的なリスク評価に資する管理閾値の設定に関する研究 (評価, 医療)
Research on the establishment of control thresholds for the efficient risk assessment of pharmaceutical impurities
41. エクソソーム製剤の品質管理戦略構築に関する研究 (生物, 再細, 医安)
Studies on establishment of control strategy of exosome products

42. 医薬品安全性評価の迅速化・高精度化に資する非臨床試験毒性用語の標準化とデータベース構築（毒性，病理，センター長）

Construction of non-clinical toxicity study terms standardized toward accelerate and high-accuracy of drug safety evaluation

43. シグナルかく乱作用に基づく新規ヒト発生毒性試験法による核酸医薬品の安全性評価（毒性，センター長）

Safety evaluation of nucleic acid drugs by a novel human developmental toxicity test based on the signal disruption

44. アデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療用製品の安全性評価法に関する研究（遺伝）

Research on safety evaluation of gene therapy products based on adeno-associated virus vectors

45. ホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置の中性子ビーム特性評価の標準化に関する研究開発（医療）

Research and development on standardization of neutron beam characterization of neutron irradiation device for boron neutron capture therapy

46. 医療機器の感作性試験動物実験代替法の高度化と標準化に関する研究（医療）

Study on the sophistication and standardization of alternative animal testing methods for sensitization testing of medical devices

47. 医薬品開発段階におけるバリデーション高度化を目指す対照化合物選定システムの開発（薬理）

Study about the development of the control compound selection system that upgrades the validation in the drug development

48. 三次元培養ヒト近位尿管管上皮細胞を用いた薬物誘発性腎障害*in vitro*評価手法の開発（病理）

Construction of *in vitro* assay for drug-induced kidney injury using three-dimensional cultured human proximal tubular epithelial cells

（再生医療実用化研究事業）

1. 再生医療等製品に関するウイルス安全性評価の国際標準化研究（再細）

International standardization research for virus safety in human cell therapy and gene therapy products

2. 国際標準化に資する多能性幹細胞由来細胞加工製品の遺伝的不安定性評価法に関する研究（再細）

Study on evaluation methods for genomic instability in cell-based therapeutic products

derived from pluripotent stem cells to promote international standardization

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

Study for the development and international standardization of methods for the identification and analysis of quality attributes related to the clinical efficacy of regenerative medical products derived from human mesenchymal stem cells

（次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業）

1. 高機能な次世代抗体を‘迅速に’創出・生産する「ロボティクス×デジタル」を基盤とした革新技術開発（生物）

Development of innovative technologies for ‘rapid’ creation/production of advanced, high-performing next-generation antibodies based on <Robotics x Digital>

2. 次世代抗体医薬品の実用化に向けた品質評価及び管理手法に関する技術的研究（生物）

Studies on characterization and quality control strategies of next-generation therapeutic antibodies toward accelerating the product development

3. RNA標的創薬技術開発／核酸医薬品実用化のための製造及び分析基盤技術開発（核酸医薬品の製造・精製・分析基盤技術の開発-3）（遺伝）

Development of basic technologies for manufacturing, purification and analysis of oligonucleotide therapeutics

（再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業（再生医療技術を応用した高度な創薬支援ツール技術開発））

1. ヒト型BBBネットワークMPSの事業化（社会実装支援）（薬理）

Industrialization of humanized BBB network MPS (Support in social implementation)

2. オンチップ灌流型MPSを基礎とした肝と他臓器が関与する薬物動態・毒性の予測系開発（薬理）

Development of a prediction system for pharmacokinetics and toxicity involving the liver and other organs based on on-chip perfusion MPS

3. MPSの標準化・基準作成による産業界への導入と規制当局受け入れとの橋渡し研究（薬理）

Research on bridging between the industrial implementation and regulatory acceptance of MPS

(再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (遺伝子治療製造技術開発))

1. 遺伝子・細胞治療用ベクター新規大量製造技術開発 (遺医)

Integrated manufacturing process of viral vectors for cell and gene therapy

(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)

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

Establishment of QbD-based control strategy and advanced core ecosystem in cell manufacturing

(先端のバイオ創薬等基盤技術開発事業)

1. デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬プラットフォームの構築 (遺医)

Development of a new generation platform for oligonucleotide therapeutics that combines delivery and safety

2. 脂質ナノ粒子を基盤としたワクチンプラットフォームの構築 (遺医)

Rational design of lipid nanoparticle-based vaccines

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

1. わが国における輸入熱帯病・まれな寄生虫症の診断治療体制の整備 (薬品)

Development of a diagnostic and treatment system for imported tropical diseases and rare parasitic diseases in Japan

2. 多剤耐性菌を標的とした中分子創薬研究 (有機)

Study of middle-size drugs for multi-drug resistance bacteria.

3. フラビウイルスの生活環に特異的な抗フラビウイルス薬の創出 (有機)

4. 高親和性ACE2による変異株を網羅したCOVID-19治療薬開発 (薬理)

Development of COVID-19 therapeutics covering mutant strains with high affinity ACE2

(肝炎等克服緊急対策研究事業)

1. 肝炎ウイルスによる病原性発現機構解析による新規治療法の開発 (有機)

Elucidating pathogenesis of hepatitis viruses for drug discovery

(B型肝炎創薬実用化等研究事業)

1. B型肝炎ウイルスのゲノム活性化・複製機序解明と創薬・標的因子同定に資する研究 (有機)

Study contributing to the elucidation of the mechanism of genomic activation and replication of hepatitis B virus and the identification of antivirals and host targets

(肝炎等克服実用化研究事業)

1. バリエーション解析用体外診断薬の国際的バリデーションレベルの調査及びPGxマーカー検査キットの開発 (医安)

Investigation of international validation level of *in vitro* diagnostics for variant analysis and development of PGx marker test kit

(ゲノム創薬基盤推進研究事業)

1. 重篤な有害事象と生殖細胞系列の多型との関連の探索・臨床試験に基づいた小児がん治療におけるファーマコゲノミクスの実装 (医安)

(ワクチン・新規モダリティ研究開発事業)

1. 革新的アジュバント・ワクチンキャリアの開発と技術支援ならびにデータベースの構築 (遺医, 薬理)
Grand design platform and database for the development of innovative adjuvant and vaccine carrier

2. 細胞内環境応答・崩壊性を有する脂質材料を基盤とした低起炎性mRNAワクチンの開発 (遺医, 薬品)
Development of Low-Inflammatory mRNA Vaccines Based on Lipid Materials with Intracellular Environmental Responsiveness and Destabilization

(次世代がん医療加速化研究事業)

1. ミトコンドリアの機能タンパク質を標的とした非アルコール性脂肪性肝炎関連肝がんの新規治療戦略 (有機)

Novel therapeutic strategies for nonalcoholic steatohepatitis-associated liver cancer by targeting a mitochondrial functional protein

科学研究費補助金 (日本学術振興会)**(基盤B)**

1. 低振動スペクトルに現れる有機分子結晶中不純物分子の影響解明とその利用 (薬品)

Study on influence of impurity molecules in an organic molecule crystal against low-frequency spectrum and its practical use

2. オートファジーを介したシェーグレン症候群発症機序の解明と革新的治療薬開発への展開 (遺医)

Elucidation of autophagy-mediated pathogenesis of Sjogren's syndrome and its application to the development of innovative therapeutic agents

3. 血管への接触圧力分布を可視化するカテーテルシミュレータの開発 (医療)
Development of a catheter simulator to visualize contact pressure distribution to blood vessels
 4. 石灰化病変拡張時に冠動脈血管に生じる三次元ひずみ分布の実験的計測法開発の試み (医療)
Development of an experimental method for measuring three-dimensional strain distribution in calcified coronary artery model during balloon expansion
 5. 生体組織由来脱細胞化小口径動脈グラフトの開発と大動物実験による検証 (医療)
Development of decellularized small-diameter arterial grafts and evaluation in large animal experiments
 6. 細胞周期制御型CRISPR/Casシステム構築のための基盤研究 (生化)
Development of cell-cycle regulated genome editing system using CRISPR/Cas9
 7. 3次元培養による毛髪再生医療の基盤技術の確立 (毒性)
Establishment of basal technology for hair regenerative medicine by 3D culturing system
 8. 成熟したヒトiPS細胞由来心筋細胞の開発と創薬への展開 (薬理)
Development of mature iPSC-derived cardiomyocytes toward drug development
 9. 超瞬間レーザー解凍による次世代細胞凍結保存技術の確立とバイオバンキングへの展開 (薬理)
Development of cryoprotectant-free cryopreservation of mammalian cells by superflash freezing toward cell banking
 10. 化学物質のシグナルかく乱作用を基にした新規*in vitro*催奇形性評価原理の解明 (毒性)
Novel *in vitro* teratogenicity evaluation principles based on chemical signal disruption
 11. 核酸ワクチンやゲノム編集遺伝子治療に係る安全性の評価と安全な運用に資する研究 (毒性, センター長)
The evaluation of safety and safe operation of nucleic acid vaccines and genome-edited gene therapy
 12. 発達早期のストレスが乏精子症を生じる分子基盤解析 (毒性)
Molecular analysis of the effects of early developmental stress on oligospermia
 13. 補助人工心臓技術を組込んだ体外心臓灌流による長時間心機能保存 (医療)
Prolonged *ex vivo* heart perfusion incorporating ventricular assist device to preserve the myocardial function
- (基盤C)
1. 事故的混入物・不純物の分布を検出できる局所励起PLQYマッピング法の開発 (薬品)
Development of a local excitation PLQY mapping method for detection of distribution of accidental contaminants and impurities
 2. 新規解析手法を用いた透過ラマン分析法の医薬品品質試験への導入 (薬品)
Introduction of transmission Raman spectroscopy to pharmaceutical quality evaluation using new analytical methods
 3. 膜活性ペプチドの細胞膜通過性・障害性を統一的に制御する機構の解明と方法論の構築 (薬品)
Elucidation and methodology development to unify the mechanisms for membrane penetration and disruption of membrane-active peptide
 4. MAPPs解析によるFcRn親和性の変化が抗原提示に及ぼす影響の解明 (生物)
MAPPs assay to elucidate the influences of the change of FcRn affinity on the antigen presentation
 5. 間葉系幹細胞の細胞老化に伴って破綻する幹細胞恒常性の維持機構の解明 (再細)
Study on the stem cell homeostasis attenuated by cellular senescence in human mesenchymal stem cells
 6. GVHD治療用MSCの品質評価を目的とした新規バイオアッセイ法の開発 (再細)
Development of a novel bioassay to evaluate the quality of mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) for the treatment of GVHD
 7. マルチオミックス解析を用いたヒトiPS細胞分化指向性制御機構の解明 (再細)
Multi-omics analysis to elucidate the molecular mechanisms controlling human iPS cell differentiation propensity.
 8. アンチセンス医薬品の細胞内送達に関与する分子群の機能解析 (遺医)
Study of molecules involved in incorporation of antisense oligonucleotide into the cells
 9. 人生100年時代に応えるインプラント材料の探索 (医療)
Search for implant materials for the era of 100-

- year life
10. 経カテーテル的僧帽弁治療システムの開発 (医療)
Development of transcatheter mitral valve repair system
 11. 心外膜下脂肪量および脂肪肝に着目した虚血性心疾患予測のための機械学習モデルの構築 (医療)
Establishment of a machine learning model for prediction of ischemic heart disease focusing on subepicardial adipose tissue and fatty liver
 12. 管腔組織におけるデバイスからの作用力評価系の構築とデバイス選択指針の検討 (医療)
Construction of evaluation system for force from devices in luminal tissue and consideration of guidelines for device selection
 13. アイトラッキングによるカテーテル術者の視線解析と訓練に役立つ視線パターンの解明 (医療)
Eye Tracking for Catheter Operator Eye Analysis and Eye Patterns for Training
 14. 医療機器開発における献体使用の基盤構築 (医療)
Establishment of a foundation for the use of donor materials in the development of medical devices
 15. 食品製造工程における食中毒菌の損傷菌発生及び回復機序の解明 (食管)
Studies on injury and recovery mechanisms of food-borne pathogens under processing
 16. 原因不明アオブダイ食中毒 (横紋筋融解症) の毒物質解明と毒性評価系の構築 (食管)
Elucidation of the principal substance and its toxicity evaluation in parrotfish poisoning (rhabdomyolysis)
 17. 尿細菌叢ゲノムの多様性からみた夜尿症の病態解明と遺伝子診断法・抗菌薬療法の開発 (食管)
Elucidation and development of genetic diagnosis and antimicrobial therapy for the pathogenesis of nocturia based on urinary microflora analysis
 18. 室内環境における真菌及びダニの増殖関連性に関する研究 (衛微)
Study on the relationship between growth of fungi and mites in indoor environments
 19. 比較ゲノムとプロテオタイピングによる非定型下痢原性大腸菌の系統分類 (衛微)
Comparative genomics and proteotyping of atypical diarrheagenic *E. coli*
 20. ヘリカルプロモータ配列の開発とその生理活性ペプチドへの応用 (有機)
Development of helical promoter sequence and its application for bioactive peptides.
 21. 革新的中分子医薬品創出を目指したペプチドフォルダマー研究 (有機)
Peptide foldamers in drug discovery
 22. 制御性T細胞による食物アレルギー抑制機構の解明 (生化)
The mechanism for food allergy inhibition by regulatory T cells
 23. Cas 9 タンパク質の制御によるCRISPR/Cas 9 オフターゲット編集の抑制 (生化)
Suppression of CRISPR/Cas9 off-target editing by regulating Cas9 protein
 24. ゲノム編集食品に関する国民の理解を深めるリスクコミュニケーション方法の確立 (生化)
Studies on risk communication to increase public acceptance of genome-edited foods
 25. 農作物特異的新規マルチコピーDNAマーカーのバイオインフォマティクスの探索と応用 (生化)
Study on exploration of new crop-specific and multi-copied DNA markers using bioinformatic approach
 26. CRISPR/Cas 9 の長期曝露による遺伝リスクの検証 (生化)
Study on genetic risks associated with long-term exposure to CRISPR/Cas9
 27. 新規びまん性肺胞傷害バイオマーカーの発現機序と機能の解明 (医安)
Expression mechanism and function of a novel biomarker for diffuse alveolar damage
 28. 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.
 29. L-アスパラギナーゼ投与に伴う抗体価評価の有用性と抗体産生に関する個体要因の検討 (医安)
The usefulness of anti-L-asparaginase antibody titer, and individual factors related to antibody production on L-asparaginase treatment
 30. HLA-A*11:01に着目したサルファ剤による重症薬疹発症メカニズムの解明 (医安)
Mechanistic study of sulfa drug-induced severe cutaneous adverse reactions by focusing on HLA-A*11:01
 31. 抗てんかん薬による重症薬疹発症予測のための遺伝子診断薬の開発 (医安)
Development of genomic diagnostic system for prediction of antiepileptic drug-induced severe

- cutaneous adverse reactions.
32. 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
 33. 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
 34. 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
 35. 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
 36. 次世代に引き継がれるストレス由来雄性生殖障害の分子基盤解析－エピゲノムの観点から (毒性)
Impairment of male germ cell developmental derived from maternal stress and its effects on next-generation via sperm epigenome
 37. ALS患者iPS細胞由来ミクログリアを用いた炎症反応模倣BBB評価系の構築 (薬理)
Development of inflammation-associated BBB model using microglia from ALS patient-derived iPSCs
 38. 臨床予後予測に向けたiPS細胞由来心筋症モデルによる特発性拡張型心筋症の病態解明 (薬理)
Pathophysiology of idiopathic dilated cardiomyopathy using iPS cell-derived cardiomyopathy model for prediction of clinical prognosis.
 39. 胆管発がん過程におけるSOX9発現肝細胞の意義 (病理)
Studies of impact of SOX9 expressing hepatocytes on cholangiocarcinogenesis
 40. 二核肝細胞由来の大型小核が引き起こすクロモアナジェネシスを介した化学発がん (病理)
Chemical carcinogenesis via chromoanagenesis induced by large micronuclei derived from binuclear hepatocytes
 41. 雄性生殖細胞のDNA損傷と次世代個体のゲノム変異誘発に関する研究 (評価)
Analysis of DNA damages in male germ cells and mutations in the genome of next generation
 42. 遺伝情報発現と遺伝子突然変異の相関 (変異)
Correlation between gene-expression and mutagenesis
 43. 透析膜を利用した新しい代謝活性化システムによるDNA付加体の形成と同定 (変異)
Formation and identification of DNA adducts by a new metabolic activation system using dialysis membranes
 44. 放射線類似作用物質が誘発するDNA二本鎖切断の新規な修復機構 (変異)
Repair pathway for DNA double-strand break induced by radiomimetic drug
 45. びまん型及び腸型胃がんにおけるRNAウイルス感染分子ネットワーク制御機構の解明 (評価, 毒性)
Elucidation on regulation mechanism of RNA viral infection molecular network in diffuse- and intestinal-type gastric cancer
 46. アミロイド β 切断活性を有するアルツハイマー病治療薬の開発 (評価)
Development of a drug for Alzheimer's disease with amyloid beta-cleaving activity
 47. Cell free mRNAからの微量遺伝子変異検出法の確立とその応用 (遺伝)
Development of a highly sensitive method for detection of mutated genes from cell free mRNA
 48. 金属ナノ粒子は非金属ナノ粒子と区別して食事性曝露評価を行う必要があるのか? (食品)
Should metallic nanoparticles be distinguished from non-particulate metal in dietary exposure assessments?
 49. 新規高感度O型糖鎖誘導体化試薬の開発 (有機)
Development of fluorescent labeling reagents for O-glycan
 50. オウゴンの副作用を制御するための方策とその応用 (生活)
 51. エピジェネティック毒性バッテリー試験の構築とエピゲノム動態変動の解析 (変異)
Construction of an epigenetic toxicity battery test and analysis of epigenomic dynamic variation
 52. アンチセンス医薬による自然免疫活性化の新規機序の解明と評価・低減手法の開発 (遺伝)
Establishment of methods for evaluation and reduction of innate immune activation by antisense oligonucleotides
 53. 核酸免疫及び核酸医薬の細胞内動態における生体膜環境形成機構の役割についての研究 (遺伝)
Studies on the role of biomembrane environment

formation in nucleic acid immunity and the intracellular dynamics of nucleic acid therapeutics.

54. がん特異的に発現するE3 リガーゼを利用したプロテインノックダウン法の基盤構築 (遺医)

Development of a protein knockdown method using cancer-specific E3 ligase

55. 有限要素解析を用いた大腿骨骨幹部骨折の荷重開始時期と荷重量の予測評価方法の開発 (医療)

Development of an evaluation method for predicting the onset of loading and the amount of loading for femoral diaphyseal fractures using finite element analysis.

56. 外科術後のリンパ節検索の適正化を目的とした脂肪除去技術の研究開発 (医療)

Research on a novel fat removal technique to optimize post-surgical lymph node retrieval

57. 右心室組織ハイブリッド循環シミュレータを用いた新たな三尖弁治療デバイスの提案 (医療)

Proposal for a new tricuspid valve repair device using a right ventricular tissue hybrid circulatory simulator

58. 定量的リスク評価を用いた給食等における残留抗原へのアレルギー症状誘発確率の解明 (食品)

Elucidation of the probability of allergic symptoms induced by residual antigens in school lunches using quantitative risk assessment

59. 自在にストランドインバージョンできる擬似相補的ペプチド核酸の医薬分子設計 (有機)

Molecular design of quasi-complementary peptide nucleic acids that can be freely strand-invaded

60. 中分子ペプチド医薬品導出に向けたテンプレートペプチドの高次機能化 (有機)

Functionalization of the template peptides for the efficient discovery of peptide drugs.

61. 新生児低血糖症における心臓の未知の生理的役割とその分子機構の解明 (薬理)

Study on physiological role of the heart in neonatal hypoglycemia

(国際共同研究加速基金 国際共同研究強化B)

1. 最新科学技術を駆使した効率的低品質薬・偽造薬の駆逐に関する研究 (薬品)

Study on efficient extermination of substandard and counterfeit drugs using modern technologies

2. Swine PathoScan法を用いたタイ・ベトナムでの豚感染症の網羅的解析 (食管)

Comprehensive Analysis of Swine Infections in Thailand and Vietnam Using the Swine PathoScan

Method

3. 革新的ガン治療に向けた遺伝子シナジー解明のための国際共同研究ネットワーク (変異)

International collaborations for revealing the synergistic genetic relationship in genome maintenance systems

(挑戦的研究 開拓)

1. ハイドロゲルと液体金属から構成される超ソフト電子機械システムに関する研究 (毒性)

Study on ultrasoft electromechanical systems composed of hydrogel and liquid metal

2. DXによる*in vivo*毒性評価技術の発展的継承と一般化 (毒性)

Developmental succession and generalization of *in vivo* toxicity evaluation technology through DX

(挑戦的萌芽研究)

1. 薬物を検出し難い合成カンナビノイド系薬物中毒の病態解析に関する研究 (生薬)

Study on analyses of pathogenesis and metabolism of synthetic cannabinoid drugs hardly detectable by ordinary approaches

2. エクソソームとして機能するPEG10によるがん転移機構の解析 (毒性)

Analysis of Cancer Metastasis Mechanisms by PEG10 Functioning as Exosomes

3. 神経幹細胞の増殖と神経新生を賦活化するNotch-Deltaシグナル刺激法の開発 (毒性)

Development of stimulation methods of Notch-Delta signaling for promoting cell proliferation and neurogenesis in neural stem cells

4. RPチャネルを標的とした喘息発作の発症機構解明とその予防 (毒性)

Evaluation of TRP channel mediated molecular toxicity mechanism of an onset of asthma

5. 血液脳関門を標的とした新興感染症の病態解明と創薬への応用 (薬理)

Elucidation of mechanisms of emerging infectious disease and drug discovery by targeting blood-brain barrier.

(若手研究)

1. X線顕微CT法を用いたマイクロニードルアレイ製剤の皮膚穿刺性能評価技術の高度化 (薬品)

The development of evaluation methods for microneedle insertion into the skin by 3D X-ray micro-computed tomography imaging

2. 混入ウイルスの感染性を推定可能な次世代シーケンサーによるウイルス検出法の開発 (再細)

Development of virus test using a next-generation sequencer capable of estimating the infectivity of contaminating viruses

3. ゲノム編集細胞におけるオフターゲット変異の高感度検出法CIamp-seqの確立 (遺医)

Establishment of CIamp-seq, a sensitive detection method for off-target mutations in genome-edited cells

4. ヒト由来*Pseudomonas*属菌株の菌種再分類及び臨床細菌学的特性 (食管)

Reclassification and clinical bacteriological characterization of *Pseudomonas* strains from clinical samples

5. *Escherichia albertii*の食肉汚染と病原性発現機構に関する研究 (衛微)

Study on *Escherichia albertii* contamination in meat and its mechanisms for the pathogenesis

6. アジアにおける牛伝染性リンパ腫ウイルスのスピルオーバーと適応進化に関する調査研究 (衛微)

Studies on spillover and adaptive evolution of bovine leukemia virus in Asia

7. 尿中キヌレニン経路代謝物に着目した薬剤性間質性肺疾患の新規バイオマーカーの開 (医安)

Development of novel urinary biomarkers of drug-induced interstitial lung disease focusing on metabolites of the kynurenine pathway

8. 「雌雄差」に着目した化学物質早期ばく露による成熟後中枢影響の評価 (毒性)

Sex differences of the effects on the central nervous system induced by chemical exposure in early life

9. 急性腎障害後の尿細管の再生機構破綻におけるCD44の役割解明 (病理)

The role of CD44 in disruption of renal tubular regeneration after acute kidney injury

10. 抗体医薬品凝集体の非標的細胞取込に関わる受容体の同定 (生物)

Identification of novel receptors associated with cellular uptake of monoclonal antibody aggregates

11. シングルリファレンスHPLC法による新たなパターン認識の開発と製剤検査の応用 (食品)

Development of new pattern recognition using single-reference HPLC method and its application to pharmaceutical inspection

12. 膜透過性E3リガーゼリガンドの開発とナノ粒子型分解誘導剤への応用 (有機)

Development of cell-penetrating E3 ligase ligand

and its application to nanoparticle-based degraders.

(学術変革A)

1. ケミカルデグレーダーによるタンパク質寿命制御 (有機)

Controlling the lifetime of proteins using chemical degraders

(学術変革B)

1. 組織工学的手法を用いた個別臓器オルガノイドの構築 (毒性)

Construction of organoids using tissue engineering

(研究活動スタート支援)

1. 脳指向性点鼻剤の薬物動態制御を目指した IVIVE による予測技術の開発 (薬品)

Development of the IVIVE method for predicting nose-to-brain drug delivery via nasal sprays

2. ユビキチン化により機能調節をうけるタンパク質を標的とした分解誘導剤の開発 (有機)

Development of degrader targeting proteins regulated by ubiquitination

3. 多発性骨髄腫における細胞外小胞を介した新規免疫調節薬耐性化機構の解明 (生物)

Study on novel mechanisms of immunomodulatory drug resistance via extracellular vesicles in multiple myeloma

(財) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団研究補助金

1. 日本薬局方収載医薬品の品質評価に向けた近赤外分光イメージング法の活用ならびにケミカルイメージング技術の標準化に関する研究 (薬品)

Study on standardization of near infrared spectroscopic imaging for pharmaceutical quality evaluation

2. ICH Q3Dに基づく日本薬局方医薬品の元素不純物管理への適用を目指した蛍光X線分析法の標準化に関する研究 (薬品)

Study on standardization of X-ray fluorescence spectrometry for application to control of inorganic impurities in Japanese Pharmacopoeia pharmaceuticals based on ICH Q3D

3. 日本薬局方収載医薬品添加物の元素不純物管理に係る鉛特異的試験法の開発 (薬品)

Development of lead-specific tests for the control of elemental impurities in Japanese pharmaceutical excipients.

4. 溶出試験におけるマウント回避を目的としたApex

ベッセルの有用性に関する検討 (薬品)

Study on the usefulness of the apex vessel for avoiding mount formation in dissolution testing

5. LC/MSメタボロームを用いたバクモンドウの品質多様性評価 (生薬)

Quality evaluation of Ophiopogon Root based on LC/MS metabolome

6. 薬局方各条における有害試薬の可及的排除に関する研究 (有機)

Studies for elimination of harmful reagents in JP monographs

7. フローサイトメトリーを用いた生物薬品の試験法に関する研究 (生物)

Study about flow cytometric analysis

8. 日本薬局方無菌試験法に収載された培地の微生物検出能に関する研究 (衛微)

Study on the micro-organisms' detectability of culture media for sterility test listed in the Japanese Pharmacopoeia

9. 日本薬局方における医薬品の品質確保に資する結晶評価手法に関する研究 (生活)

Study on evaluation methods of crystals for quality assurance of pharmaceuticals in the Japanese Pharmacopoeia

10. 日本薬局方の国際調和に資する定量法の改正に関する研究 (有機)

Research on Revision of the Japanese Pharmacopoeia for International Harmonization of Quantitative Methods

(公財) 日本食品化学研究振興財団

1. 固相マイクロ抽出法を用いた加工食品中のフラン及びその類縁体の分析法の開発 (食品)

Development of analytical method using headspace solid phase microextraction for furan and its derivatives in processed food

(公財) 食生活研究会研究助成

1. 新たなゲノム解析技術を用いた未同定遺伝子組換え食品の特定 (生化)

Strategy for detecting flanking sequence of genetically modified foods using Cas9 target sequencing

(公財) エリザベス・アーノルド富士財団

1. カビのキチン生合成を標的とした小麦赤カビ病の新規防除法の開発 (衛微)

Development of prevention methods for *Fusarium* head blight by chitin synthase inhibitors

(公財) ニッポンハム食の未来財団

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

Studies on comprehensive detection methods for Codex-designated allergens and allergen-like chemical substances for processed food exports

(公財) 喫煙科学研究財団

1. ヒト細胞を活用した加熱式たばこの健康影響評価 (薬理)

Health evaluation of heated tobacco products using human cells

(一社) 日本動物実験代替法学会

1. ナノマテリアルの免疫毒性に関するh-CLAT試験法評価の研究 (評価)

Research on evaluation of h-CLAT test method on immunotoxicity of nanomaterials

(一社) 日本化学工業協会

1. 化学物質法規制における安全性評価を推進する評価法の開発 神経毒性・発達毒性試験の代替法のOECDTG提案を目指したAOP475公定化のためのバリデーション研究 (評価)

A validation study for approval of AOP475 that proposes a new approach method for OECDTG on neurotoxicity and developmental neurotoxicity

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

富山大学和漢医薬学総合研究所共同研究

1. 天然物医薬品開発のための和漢薬の遺伝子解析及び網羅的精密分析 (生薬)

Genetic analysis and comprehensive exact analysis of Wakan-yaku to develop the natural medicines

一般試験研究費（基盤的研究費等試験研究費）

1. 食品の安全性に関する情報の収集，解析，評価および提供に関する研究（情報）
Studies on food safety information: research, analysis, assessment and dissemination
2. 医薬品の安全性に関する情報の収集，解析，評価および提供に関する研究（医安）
Studies on drug safety information: research, analysis, assessment and dissemination
3. グルタミン酸トランスポーターの新規調節機構および調節因子の解明（薬理）
Studies on the modulation mechanisms and the modulating factors of glutamate transporters.
4. ミクログリアによる血液脳関門バリア機能の成熟及び変動要因の解明（薬理）
Studies on the mechanisms for the development of BBB and the modulating factors.
5. 医薬品のヒトにおける痙攣等有害事象誘発リスクを予測するヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた*in vitro*安全性薬理評価法開発に関する研究（薬理）
Development of the *in vitro* safety pharmacological test for seizure risk by hiPSC derived neurons.
6. 国際協力を伴う情報基盤の化学物質安全性に関する研究（評価）
Studies on information-based chemical safety with international collaboration
7. 化学物質による緊急の危害対策を支援する知識情報基盤の研究（評価）
Studies on knowledge platform to support countermeasure against emergent chemical safety hazards
8. ナノマテリアルの遺伝毒性評価及び免疫毒性の酸化ストレス評価（評価）
Studies on evaluation of nanomaterial-induced genotoxicity and oxidative stress in immunotoxicity
9. ユビキチンリガーゼを標的としたアンチセンス核酸の安全性評価（遺伝）
Safety evaluation of antisense oligonucleotide targeting ubiquitin ligase

10. 小児心不全治療に向けた創薬研究（薬理）
Development of therapeutics for pediatric heart failure
11. 小児用医薬品の心臓有害事象リスクを予測するためのヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた*in vitro*評価法の開発（薬理）
Development of an *in vitro* evaluation method using human iPS cell-derived cardiomyocytes to predict the risk of adverse cardiac events for pediatric drugs.
12. 非臨床試験の病理学的解析におけるAI病理に関する基礎的研究（病理）
Basic research on AI pathology in pathological analysis of non-clinical studies

注：アンダーラインは研究代表者・主任研究者が所属する部を示す

部名略称

薬品部	薬品
生物薬品部	生物
生薬部	生薬
再生・細胞医療製品部	再細
遺伝子医薬部	遺医
医療機器部	医療
生活衛生化学部	生活
食品部	食品
食品添加物部	食添
食品衛生管理部	食管
衛生微生物部	衛微
有機化学部	有機
生化学部	生化
安全情報部	情報
医薬安全科学部	医安
安全センター長	センター長
毒性部	毒性
薬理部	薬理
病理部	病理
変異遺伝部	変異
安全性予測評価部	評価

令和5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 2023

令和5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	589
	後発医薬品品質情報提供等に係る調査	60
	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	350
	日本薬局方国際調和推進事業	33
	医薬品等GMP対策事業	147
	GMP査察体制強化事業	138
	登録試験検査機関精度管理等適正化推進事業	2
	危険ドラッグ買上調査における成分分析	484,032
	危険ドラッグ分析法等の調査	50
	危険ドラッグの分析業務	125
	健康食品及び無承認無許可医薬品買上調査における成分分析	708
	再製造SUDを扱う製造販売業者・製造業者に対するQMS強化	6
	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	71
	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	8,678
	化学物質に係る試験調査等	34,047
	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
	体外診断用医薬品性能評価促進等事業	2,948
	国産新型コロナウイルスワクチン等品質確保事業	344
食品関係	食品・添加物等の規格基準に関する試験検査等	14,733
	食中毒関連情報調査等	7,633
	食品表示に関する試験検査等	4,792
	米国向け牛肉輸出認定施設を管轄する食肉衛生検査所を対象としたSTEC検査の外部精度管理事業	459
	マリントキシン検査外部精度管理事業	28
	食中毒関連検体の検査	2
その他	無承認無許可医薬品分析用標品配布	57
	指定薬物配布	241
	鑑識用麻薬標品配布	13
	食中毒関連検体の検査	2

※ 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5年医薬品等の 公的認定試験検査機関としての活動報告

副所長 齋藤嘉朗

医薬品収去試験に係る品質システムに従い、公的試験検査に係る担当者に対する教育訓練を令和5年10月17日に行った。また同年11月21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。実地査察は業務課（検体の受入）、GMP資料・試料保管室、生物薬品部（1階分析機器室、4階細胞培養室、4階生物薬品部長室等）を対象とし、検体の受け入れ手順、検体の保存・管理の記録、温度記録、装置の定期点検と日常的な点検・使用の記録、データの管理、品質マニュアルや各試験の手順書の管理について調査を受けた。令和5年12月18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5年度は、薬品部、生薬部、生活衛生化学部、および生物薬品部が一斉監視指導収去指定品目（後発医薬品品質確保対策事業）の試験検査を実施した。令和4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、アシクロビルを含有する注射剤6品目、外用剤4品目、サリチル酸ナトリウム・ジブカインを含有する注射剤8品目、ドパミン塩酸塩を含有する注射剤14品目、ナファモスタットメシル酸塩を含有する注射剤3品目、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムを含有する注射剤2品目、プリモニジン酒石酸塩を含有する点眼剤8品目、プロカイン塩酸塩を含有する注射剤14品目、メピバカイン塩酸塩を含有する注射剤17品目、ケトコナゾールを含有する外用剤11品目、テルビナフィン塩酸塩を含有する外用剤14品目、ナ

ルフラフィン塩酸塩を含有するカプセル剤2品目の定量試験（103件）、エソメプラゾールマグネシウム水和物を含有するカプセル剤17品目、カルベジロールを含有する錠剤5品目、スルピリドを含有する細粒剤・錠剤・カプセル剤21品目、テルビナフィン塩酸塩を含有する錠剤7品目、トピラマートを含有する錠剤6品目、ナルフラフィン塩酸塩を含有するカプセル剤3品目、ニフェジピンを含有する錠剤・カプセル剤23品目、ファモチジンを含有する錠剤14品目、フェブキソスタットを含有する錠剤7品目の溶出試験（103件）、エバスタチンを含有する錠剤13品目の純度試験（13件）を実施した。生薬部ではタクシ10検体について、重金属試験（試験数10）を実施した。生物薬品部では、バイオ後続品に関する試験を行い、リツキシマブ後続品1製剤の生物活性試験、ベバシズマブ後続品4製剤の純度試験（試験数5）を実施した。本年度は、1品目（ニフェジピンを含有する錠剤）を除く全ての検体が規格に適合した。

医薬部外品・化粧品に関しては、いわゆる美白化粧品（クリーム・化粧水等）における副腎皮質ステロイド15種類の配合の有無（試験数20）を生活衛生化学部が実施した。検査した全ての製品に違反はなかった。

また、衛生微生物部では無菌試験用アイソレータ及び必要な機器の点検校正並びに除染性能を確認するための稼働試験1試験を実施した（GMP査察体制強化事業における試験検査）。さらに無菌製剤に対する試験検査（医薬品等GMP対策事業）を行い、精製ヒアルロン酸ナトリウム注射液1製剤について、直接法及びメンブランフィルター法による無菌試験（試験数2）を実施した。本年度は、全ての検体が規格に適合した。

上記の試験とは別に、健康被害が報告されたいわゆる「健康食品」に関する緊急収去試験を生薬部が実施した。

令和5年度衛研報告第142号 人名索引リスト

A

Abe, Hiroyuki	(安部博幸)	316
Abe, Yasuhiro	(阿部康弘)	155, 159, 160, 257, 259, 291, 293, 302, 304, 305, 378, 379, 380, 384, 389
Abe, Yutaka	(阿部裕)	189, 192, 193, 290, 295, 296, 325, 326, 327, 330, 377, 379, 386, 393
Adachi, Reiko	(安達玲子)	215, 275, 297, 338, 339, 377, 378, 379, 383, 395
Adachi, Rika	(足立利華)	295, 323, 338
Aida, Asako	(相田麻子)	298, 299
Aisaki, Ken-ichi	(相崎健一)	229, 290, 345, 346, 347, 349, 379, 381
Akagi, Jun-ichi	(赤木純一)	239, 241, 242, 300, 356, 357, 358, 359, 388
Akane, Hirotoshi	(赤根弘敏)	218, 238, 239, 241, 242, 299, 300, 318, 356, 357, 358, 380, 388
Akena, Yui	(安慶名結衣)	354
Akiyama, Takumi	(秋山卓美)	293, 294, 318, 321, 322, 338, 378, 385
Amanuma, Hiroshi	(天沼宏)	339, 340
Ando, Daisuke	(安藤大介)	158, 159, 175, 257, 291, 302, 303
Aoki, Yoshiko	(青木良子)	302, 388
Aoyama, Michihiko	(青山道彦)	161, 163, 291, 305, 306, 307, 380
Arai, Ryoko	(新井玲子)	183, 309, 310
Arai, Sakura	(新井沙倉)	202, 204, 273, 331, 332, 394
Arakawa, Noriaki	(荒川憲昭)	218, 219, 279, 340, 341, 342, 344, 345, 388, 397
Asakura, Hiroshi	(朝倉宏)	184, 272
Ashikaga, Takao	(足利太可雄)	253, 254, 255, 288, 300, 301, 345, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 372, 374,

376, 380, 381, 383

B

Baba, Mariko	(馬場まり子)	291, 310

C

Chiba, Shinji	(千葉慎司)	324
Chujo, Kaori	(中條かおり)	235

D

Demizu, Yosuke	(出水庸介)	115, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 217, 274, 275, 297, 300, 304, 308, 310, 311, 334, 335, 336, 337, 338, 343, 377, 378, 379, 380, 382, 383, 386, 387, 395

F

Fujihara, koji	(藤原恒司)	72, 73, 108, 192, 296, 300, 326, 327
Fujiwara, Aya	(藤原綾)	215, 216, 276, 298, 339, 340
Fujiwara, Yumiko	(藤原由美子)	325
Fukui, Chie	(福井千恵)	173, 293
Furihata, Chie	(降旗千恵)	361
Furuham, Ayako	(古濱彩子)	245, 246, 290, 300, 359, 360, 361, 362, 367, 375, 377, 378, 381

G

Goto, Yuto	(後藤佑斗)	166, 309
Grúz, Petr	(ピーターグルーズ)	359

H

Hachisuka, Akiko	(蜂須賀暁子)	295, 297, 322, 323, 338, 380

Hara-Kudo, Yukiko	(工藤由起子)	112, 199, 202, 204, 205, 206, 207, 295, 296, 297, 331, 332, 333, 334, 377, 378, 380, 381, 383, 394
Harazono, Akira	(原園景)	289, 291, 305, 308, 335, 379, 380, 383, 390
Harimoto, Masae	(張本雅恵)	186, 323
Haruta, Ichie	(春田一絵)	54
Hasegawa, Sayuka	(長谷川彩由香)	63, 300, 365, 367
Hashii, Noritaka	(橋井則貴)	161, 162, 263, 291, 305, 306, 307, 308, 335, 336, 380, 383, 390
Hayashi, Katsuhiko	(林克彦)	296, 297, 331, 333, 380
Hayashi, Kyoko	(林恭子)	298, 340
Hayashi, Shim-mo	(林新茂)	193, 194, 195, 196, 272, 296, 327, 328
Hioki, Fuyuko	(日置冬子)	296, 325
Hirabayashi, Yoko	(平林容子)	127, 230, 254, 280, 297, 298, 345, 347, 348, 349, 351, 352, 358, 366, 372, 373, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 388
Hirai, Takamasa	(平井孝昌)	170, 171, 267, 311
Hirata, Naoya	(平田尚也)	354, 355
Hirose, Nozomu	(広瀬望)	63, 250, 251, 252, 300, 365, 367
Hirose, Shohei	(廣瀬昌平)	202, 204, 205, 296, 297, 331, 332
Hiruta, Yoko	(蛭田葉子)	162, 308
Honma, Masamitsu	(本間正充)	71, 172, 244, 245, 248, 290, 359, 360, 361, 362, 367, 368, 378, 379, 380, 382
Horibata, Katsuyoshi	(堀端克良)	250, 251, 300, 359, 360, 361, 362, 365, 367, 377, 378, 381
Horiuchi, Shinichiro	(堀内新一郎)	350, 351, 352, 354, 355
Hosoe, Junko	(細江潤子)	183, 303, 310, 318
Hyuga, Masashi	(日向昌司)	37, 263, 291, 305, 306, 308, 380, 390

I

Ichikawa, Norio	(市川範夫)	54
Igarashi, Toshime	(五十嵐智女)	280, 298, 299, 300, 346, 347, 388
Ikarashi, Atsuko	(五十嵐敦子)	295, 324
Ikarashi, Yoshiaki	(五十嵐良明)	180, 182, 270, 318, 319, 320, 321, 322, 338, 339, 364, 366
Inoue, Kaoru	(井上薫)	63, 187, 250, 294, 300, 363, 364, 365, 366, 367, 377, 378, 379, 383, 389
Inoue, Takao	(井上貴雄)	92, 172, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 267, 268, 269, 289, 293, 297, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 334, 335, 336, 337, 338, 377, 380, 381, 384, 385, 391, 392
Inoue, Yoriko	(井上依子)	54, 215, 216, 298
Irie, Tomohiko	(入江智彦)	350, 352, 354
Ishii-Watabe, Akiko	(石井明子)	79, 160, 161, 162, 217, 260, 261, 262, 263, 264, 266, 267, 289, 291, 293, 297, 305, 306, 307, 308, 335, 336, 342, 369, 377, 378, 379, 380, 382, 383, 384, 389, 390
Ishii, Yuji	(石井雄二)	238, 239, 240, 243, 299, 300, 356, 357, 358, 359, 364, 378, 379, 381, 388
Ishikawa, Rika	(石川リカ)	217, 218, 278, 343
Ishizuki, Kyoko	(石附京子)	183, 296, 303, 310, 318, 325, 326
Iso, Takako	(磯貴子)	63, 250, 251, 252, 300, 365, 367
Ito, Michiho	(伊藤美千穂)	84, 163, 164, 165, 166, 168, 291, 292, 295, 303, 305, 308, 309, 310, 311, 343, 369, 377, 378, 379, 380, 382, 383, 384,

Izawa, Kazuki (伊澤和輝) 390, 391
248, 360

K

Kai, Kaoru (甲斐薫) 250, 300, 366, 367
Kamakura, Hiroyuki (鎌倉浩之) 168, 291, 309, 310
Kameyama, Akiko (亀山暁子) 362
Kanda, Yasunari (諫田泰成) 134, 231, 232, 233,
234, 282, 283, 298,
350, 351, 352, 353,
354, 355, 356, 378,
381, 397
Kanno, Hitomi (菅野仁美) 291, 303
Kasamatsu, Kengo (笠松建吾) 357, 358
Kashiwabara, Nao (柏原奈央) 295
Kataoka, Kiyoko (片岡清子) 171, 311
Kataoka, Yohei (片岡洋平) 189, 192, 295, 323,
325, 326, 327
Kato, Reiko (加藤玲子) 289, 293, 316, 370,
378, 380, 382, 392
Kato, Reiko (加藤怜子) 316
Katsutani, Naruo (勝谷成男) 366, 367
Kawa, Keiko (河恵子) 54
Kawagishi, Hiroyuki (川岸裕幸) 236, 282, 350, 351,
353, 354, 355, 356,
388
Kawakami, Tsuyoshi (河上強志) 181, 182, 270, 294,
318, 319, 320, 321,
322, 357, 358, 364,
366, 377, 378, 380,
383, 385, 393
Kawamata, Kayo (川又香子) 324
Kawamura, Maiko (河村麻衣子) 169, 308, 310, 343
308, 310, 311
Kawamura, Tomoko (川村智子) 253, 300, 365
Kawashima, Akira (川島明) 250, 300, 363, 366,
367
Kawasue, Shimba (川末慎葉) 329, 330
Kikuchi, Hiroyuki (菊地博之) 185, 295, 323, 324,
378
Kikura-Hanajiri, Ruri (花尻(木倉)瑠理) 169, 219, 221, 222,
292, 308, 310, 311,
342, 343, 344, 379,
380, 382, 383, 387,
388, 396
Kimura, Yoshie (木村美恵)

Kinoshita, Mawo (木下麻緒) 359
Kitajima, Satoshi (北嶋聡) 12, 130, 223, 225,
226, 227, 229, 230,
280, 282, 290, 298,
299, 300, 345, 346,
347, 348, 349, 350,
377, 379, 380, 382,
388
Kitamura-Nakayama, Kimoko (北村(中山)貴美子) 354, 355, 356
Kitayama, Ikuko (北山育子) 187, 323, 324
Kiuchi, Takashi (木内隆) 324
Kiyoshi, Masato (木吉真人) 163, 262, 263, 293,
305, 306, 307, 380,
384
Kobayashi, Norihiro (小林憲弘) 180, 181, 206, 207,
270, 294, 318, 319,
321, 322, 374, 377,
379, 380, 381, 382,
383, 392, 393
Koda, Nanae (幸田奈々重) 350, 355
Koide, Tatsuo (小出達夫) 156, 157, 158, 175,
183, 258, 291, 302,
303, 318, 379, 380,
382, 384, 389
Kojima, Hajime (小島肇) 231, 254, 255, 256,
280, 283, 296, 345,
366
Komiya, Tomoe (古宮友恵) 323
Kondo, Kazunari (近藤一成) 213, 214, 215, 275,
338, 339, 382
Kondo, Midori (近藤翠) 186, 192, 296, 322,
324, 326, 327
Kono, Ken (河野健) 171, 293, 311, 378,
391
Kotsugai, Mari (小番麻里) 323
Kubosaki, Atsutaka (窪崎敦隆) 49, 272, 296, 325,
328, 381
Kubota, Hiroki (久保田浩樹) 189, 200, 296, 325,
386
Kubota, Kunihiro (窪田邦宏) 277, 298, 328, 339,
340, 382, 387
Kubota, Reiji (久保田領志) 293, 294, 311, 318,
320, 321, 322
Kuniyoshi, Kyoko (國吉杏子) 329, 330
Kuroda, Takuya (黒田拓也) 170, 171, 311
Kurohara, Takashi (黒原崇) 208, 213, 296, 310,
327, 334, 337, 343

Kusakawa, Shinji (草川森士) 170, 293, 311, 378, 380
 Kusuhara, Mika (楠原美香) 311
 Kuwagata, Makiko (榎形麻樹子) 230, 298, 299, 300, 346, 347, 348, 377, 378, 379, 380, 381, 388

M

Maruyama, Taeko (丸山多恵子) 167
 Maruyama, Takuro (丸山卓郎) 167, 291, 309, 379, 380, 384, 390, 391
 Maruyama, Wakae (丸山若重) 296
 Masada, Sayaka (政田さやか) 166, 208, 291, 308, 309, 310, 334, 337, 369, 380, 382
 Masumoto, Naoko (増本直子) 168, 190, 191, 289, 291, 295, 296, 303, 310, 325, 326, 334, 369, 380, 383, 393, 394
 Masumura, Kenichi (増村健一) 63, 144, 243, 250, 251, 286, 298, 300, 364, 365, 366, 367, 368, 372, 374, 375, 377, 378, 379, 380, 381, 382
 Matsuda, Rieko (松田りえ子) 298, 322, 340
 Matsumoto, Mariko (松本真理子) 63, 215, 216, 250, 251, 252, 284, 300, 358, 365, 367, 375, 379, 382
 Matsushita, Kohei (松下幸平) 238, 239, 241, 299, 300, 350, 356, 357, 358, 359, 377, 378, 380, 388
 Matsuyama, Satoko (松山さと子) 170, 171, 311
 Meiseki, Yuri (明関由里子) 367
 Minamimura, Yukiyo (南村幸世) 329
 Misawa, Takashi (三澤隆史) 209, 210, 211, 217, 297, 308, 310, 311, 334, 335, 336, 337, 338, 343, 377, 380
 Mishima, Masayuki (三島雅之) 243, 361
 Miura, Minoru (三浦稔) 300
 Miura, Takumi (三浦巧) 170, 171, 311, 380,

383, 391
 Miyajima, Atsuko (宮島敦子) 27, 270, 289, 293, 316, 317, 369, 370, 371, 377, 378, 380, 382, 385, 392
 Miyama, Chizuru (宮間ちづる) 307
 Miyamoto, Yuko (宮本優子)
 Miyazaki, Tamaki (宮崎玉樹) 157, 158, 175, 259, 291, 302, 303, 377, 378, 379, 380, 383
 Mizuta, Yasuko (水田保子) 239, 241, 242, 300, 356, 357, 358
 Mizutani, Sakumi (水谷佐久美) 169, 308, 310, 311, 343
 Mogami, Tomoko (最上知子)
 Momose, Yoshika (百瀬愛佳) 197, 198, 199, 206, 328, 329, 371, 378, 386
 Morikawa, Tomomi (森川朋美) 238, 239, 241, 299, 300, 356, 357, 358
 Morita, Takeshi (森田健) 155, 156, 257, 284, 302
 Morita, Tokio (森田時生) 155, 156, 257, 291, 302
 Murakami, Mana (村上真菜) 354
 Murata, Yasumasa (村田康允) 63, 250, 251, 252, 300, 365, 367, 375
 Mutsuga, Motoh (六鹿元雄) 73, 108, 189, 192, 193, 290, 296, 300, 325, 326, 327, 367, 378, 383, 386, 394

N

Nabeshi, Hiromi (鍋師裕美) 185, 271, 295, 322, 323, 324, 382
 Nagao, Nagisa (長尾なぎさ) 296, 325
 Nakajima, Kaori (中島馨) 296, 325, 326
 Nakajima, Osamu (中島治) 297
 Nakamura, Kosuke (中村公亮) 187, 231, 240, 249, 271, 277, 295, 300, 302, 324, 338, 362, 385
 Nakamura, Ryosuke (中村亮介) 176, 219, 221, 222, 298, 341, 342, 344, 379, 382
 Nakano, Tatsuya (中野達也) 380

Nakaoka, Ryusuke	(中岡竜介)	177, 293, 316, 317, 369, 370, 371, 377, 378, 380, 382, 392
Namba, Jyune	(難波樹音)	323
Narushima, Jumpei	(成島純平)	213, 214, 338, 339
Nawata, Hiromi	(縄田裕美)	294
Nemoto, Satoru	(根本了)	185, 187, 188, 296, 323, 377, 378, 385
Nishikaku, Kohei	(西角光平)	333
Nishimura, Hirotaka	(西村仁孝)	305, 306, 307, 390
Nishimura, Kazuko	(西村和子)	160, 264, 305, 306, 307
Nishimura, Takuya	(西村拓也)	229, 280, 281, 298, 299, 300, 346, 347, 348, 349, 372, 373, 377, 380, 381, 397
Nishizaki, Yuzo	(西崎雄三)	190, 191, 192, 207, 289, 296, 325, 326, 386, 393
Nishizawa, Motohito	(西沢元仁)	49, 296
Noda, Mamoru	(野田衛)	197, 329
Nohmi, Takehiko	(能美健彦)	238, 356, 364
Nomura, Yusuke	(野村祐介)	173, 293, 316, 318, 370, 378, 380, 382, 385, 392
Nunome, Mari	(布目真梨)	187, 334

O

Obata, Chihiro	(小幡千紘)	306
Ogata, Jun	(緒方潤)	
Ogawa, Kumiko	(小川久美子)	1, 137, 218, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 283, 284, 298, 299, 300, 318, 324, 340, 356, 357, 358, 359, 373, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 388, 397
Ogihara, Emiko	(荻原恵美子)	
Ohata, Hideo	(大畑秀雄)	300, 367
Ohnishi, Takahiro	(大西貴弘)	112, 204, 273, 274, 295, 297, 331, 332, 377, 378, 381, 383, 394, 395
Ohno, Akiko	(大野彰子)	288, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 373,

		374, 376, 381, 382, 397
Ohoka, Nobumichi	(大岡伸通)	172, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 269, 275, 293, 308, 312, 313, 314, 316, 334, 335, 336, 337, 338
Okada, Yumiko	(岡田由美子)	197, 296, 328, 371, 377, 378, 379, 382, 383, 386, 394
Okamoto, Yoshihiro	(岡本吉弘)	42, 178, 179, 293, 316, 317, 318, 377, 378, 382
Okamoto, Yusuke	(岡本悠佑)	173, 186, 316, 318, 382, 392
Okubo, Yusuke	(大久保佑亮)	281, 330, 345, 346, 347, 348, 349, 380, 388
Okura, Tomoko	(大倉知子)	295, 323
Ono, Ryuichi	(小野竜一)	230, 249, 346, 347, 349, 362, 363, 365, 366, 368, 379, 388
Oshima, Naohiro	(大嶋直浩)	179, 293, 318, 319, 321
Oshiro, Naomasa	(大城直雅)	201, 272, 296, 329, 330, 331, 378, 379, 383, 386, 394
Oya, Kenji	(大屋賢司)	296, 297, 331, 333, 372, 377, 380, 381, 382, 383, 386

S

Sai, Kimie	(佐井君江)	222, 279, 290, 298, 342, 344, 345, 388
Saisho, Kazuhiro	(最所和宏)	292, 308, 310
Saito-Shida, Shizuka	(志田(齊藤)静夏)	185, 295, 323, 378, 379, 380, 393
Saito, Akiko	(齊藤亮子)	367
Saito, Hirokatsu	(齊藤洋克)	223, 225, 281, 282, 299, 345, 346, 347
Saito, Kosuke	(齊藤公亮)	217, 218, 277, 278, 279, 336, 341, 343, 344, 380
Saito, Maki	(齊藤真希)	185, 295, 323
Saito, Yoshiro	(齊藤嘉朗)	160, 217, 218, 219, 220, 222, 260, 278,

		279, 297, 305, 306, 307, 313, 336, 340, 341, 342, 343, 344, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 384			390
Sakai, Mayumi	(酒井真由美)		Shibata, Norihito	(柴田識人)	117, 208, 213, 214, 297, 334, 335, 336, 338, 339, 377, 378, 379, 387, 395
Sakai, Shinobu	(酒井信夫)	179, 289, 293, 318, 319, 320, 321, 322, 378, 379, 382, 385, 393	Shigemoto-Mogami, Yukari	(最上(重本)由香里)	351, 354, 355, 356
Sakai, Takatoshi	(坂井隆敏)	178, 185, 187, 271, 289, 294, 295, 323, 324, 330, 378, 381	Shoda, Takuji	(正田卓司)	208, 300, 303, 304, 335, 337, 380, 387, 395
Sakaida, Shiho	(堺田志保)		Soga, Keisuke	(曾我慶介)	213, 214, 275, 297, 338, 339, 387
Sakamoto, Tomoaki	(坂本知昭)	258, 259, 289, 291, 303, 304, 335, 337, 377, 378, 379, 380, 382, 383, 384, 389	Soma, Meili	(相馬明玲)	356, 357, 358, 359
Sakata, Kozue	(坂田こずえ)		Sugimoto, Naoki	(杉本直樹)	108, 183, 189, 190, 191, 192, 205, 207, 271, 295, 296, 298, 303, 310, 318, 325, 326, 327, 330, 334, 371, 377, 379, 380, 381, 382, 383, 386, 393
Sakoda, Hideyuki	(迫田秀行)	42, 158, 178, 179, 293, 316, 317, 318, 371, 378, 382, 385	Sugino, Miyu	(杉野御祐)	213, 214, 338, 339
Sasaki, Kiyomi	(佐々木澄美)	205, 313, 315, 316	Sugiyama, Kei-ichi	(杉山圭一)	141, 243, 245, 247, 248, 250, 251, 284, 290, 298, 300, 359, 360, 361, 362, 364, 365, 367, 377, 378, 380, 381, 383, 389
Sassa, Akira	(佐々彰)	359, 360, 361, 362	Sun, Yuchen	(孫雨晨)	218, 277, 278, 343, 344
Sato, Kaoru	(佐藤薫)	205, 219, 235, 341, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 377, 380, 381, 397	Suzuki, Hiroshi	(鈴木洋)	250, 366
Sato, Kyoko	(佐藤恭子)	189, 190, 192, 205, 296, 325, 326, 379, 383	Suzuki, Takayoshi	(鈴木孝昌)	172, 190, 204, 243, 244, 248, 360, 361, 380
Sato, Yoji	(佐藤陽治)	76, 88, 155, 158, 159, 170, 171, 175, 258, 267, 291, 293, 297, 302, 303, 304, 305, 311, 377, 378, 380, 381, 382	Suzuki, Takuo	(鈴木琢雄)	262, 264, 306, 307, 308, 380
Satsuka, Ayano	(佐塚文乃)	283, 353	Suzuki, Yoshinari	(鈴木美成)	186, 187, 295, 298, 322, 323, 324, 381, 385, 393
Sawada, Rumi	(澤田留美)	170, 171, 289, 293, 311, 377, 378, 380, 381, 382, 383	T		
Segawa, Katsunori	(瀬川勝智)	367			
Shibata, Hiroko	(柴田寛子)	160, 163, 263, 264, 267, 289, 291, 293, 305, 306, 307, 308, 369, 377, 378, 380, 382, 383, 384, 389,	Tabata, Setsuko	(田端節子)	296
			Tada, Atsuko	(多田敦子)	189, 205, 271, 289, 296, 325, 326, 327, 371, 377, 378, 379, 381, 383, 386, 393
			Tada, Minoru	(多田稔)	161, 163, 263, 305,

		306			347, 348, 349, 350,
Taguchi, Chie	(田口千恵)	213, 214, 275, 297,			355, 358, 373, 374,
		338, 339			377, 378, 379, 380,
Taguchi, Takaaki	(田口貴章)	184, 185, 294, 295,			381, 382, 397
		322, 323, 324, 377,	Tatebe, Chiye	(建部千絵)	189, 271, 289, 296,
		378, 385			325, 327, 386, 393
Tahara, Maiko	(田原麻衣子)	179, 181, 182, 289,	Terami, Shoko	(寺見祥子)	189, 296, 325, 327
		294, 318, 319, 320,	Toda, Miou	(登田美桜)	54, 120, 277, 290,
		321, 322, 357, 358,			298, 340, 377, 387,
		364, 366			396
Takabayashi, Michiyo	(高林三千代)	296	Tohya, Mari	(遠矢真理)	199, 200, 272, 329,
Takada, Shohei	(高田翔平)				372, 386
Takagi, Mihono	(高木規峰野)	318, 319, 321, 322	Tokumoto, Hiroko	(徳本廣子)	309, 310
Takahashi, Kanako	(高橋華奈子)	235, 279, 350, 352,	Tomita, Naomi	(富田奈緒美)	155, 291, 302
		354	Toyoda, Takeshi	(豊田武士)	137, 218, 238, 239,
Takahashi, Miki	(高橋未来)	186, 295, 323, 324,			241, 242, 284, 299,
		393			300, 318, 356, 357,
Takahashi, Yu	(高橋雄)	227, 349			358, 373, 377, 378,
Takano, Megumi	(高野慈美)	170, 311			379, 380, 382, 388
Takasu, Shinji	(高須伸二)	238, 239, 240, 243,	Tsuboko, Yusuke	(坪子侑佑)	42, 175, 176, 178,
		299, 300, 356, 357,			293, 316, 317, 318,
		358, 359, 377, 378,			382, 385
		380, 388	Tsuda, Masataka	(津田雅貴)	247, 248, 249, 285,
Takatsuki, Satoshi	(高附巧)	185, 295, 323			300, 359, 360, 361,
Takechi-Haraya, Yuki	(原矢佑樹)	159, 291, 293, 304,			362, 379, 381, 388,
		305, 380			389
Takemura, Naho	(武村奈穂)	323	Tsuge, Atsushi	(柘植厚志)	166, 308, 309, 310
Tamehiro, Norimasa	(爲廣紀正)	215, 297, 338, 364,	Tsuji, Genichiro	(辻厳一郎)	208, 209, 210, 212,
		387, 395			213, 274, 310, 311,
Tamura, Masaru	(田村克)	298, 339, 340			334, 335, 336, 337,
Tanabe, Shihori	(田邊思帆里)	249, 285, 286, 287,			380, 395
		362, 363, 364, 365,	Tsukagoshi, Eri	(塚越絵里)	219, 221, 222, 306,
		366, 368, 373, 374,			307, 341, 342, 344
		375, 381, 382, 383	Tsukumo, Yoshinori	(築茂由則)	172, 293, 297, 313,
Tanaka, Rie	(田中理恵)	169, 179, 291, 292,			315, 380
		308, 310, 311, 343,	Tsutsumi, Tomoaki	(堤智昭)	104, 184, 185, 186,
		377, 378, 380			188, 294, 295, 298,
Tanaka, Seiji	(田中誠司)	291, 295, 303, 309,			322, 323, 324, 362,
		310, 334, 335			378, 382, 383, 385
Tanaka, Yoichi	(田中庸一)	186, 219, 220, 221,			
		222, 232, 236, 266,			
		278, 279, 297, 298,			
		307, 341, 342, 343,			
		344, 388			
Tannaka, Kazusa	(田中和沙)	311			
Taquahashi, Yuhji	(高橋祐次)	223, 224, 226, 281,			
		298, 299, 300, 345,			

U

Uchida, Eriko	(内田恵理子)	172, 173, 267, 269,
		289, 293, 312, 313,
		314, 315, 316, 377,
		378, 379, 380, 381,
		385, 392

W		
Watanabe, Maiko	(渡辺麻衣子)	199, 205, 206, 207, 274, 290, 296, 332, 333, 334, 377, 378, 382, 383, 386, 394
Watanabe, Takahiro	(渡邊敬浩)	189, 276, 277, 297, 298, 339, 340, 372, 381, 382, 387, 396

Yamada, Masami	(山田雅巳)	177, 236, 244, 248, 298, 361
Yamada, Shigeru	(山田茂)	217, 350, 351, 352, 354
Yamada, Takashi	(山田隆志)	63, 252, 253, 288, 290, 300, 359, 361, 362, 363, 364, 366, 367, 368, 375, 377.

		379, 381, 382, 383, 389, 397
Yamagami, Yohei	(山上洋平)	357, 358
Yamaguchi, Miku	(山口未来)	189, 192, 296, 325, 326, 327
Yamamoto, Eiichi	(山本栄一)	42, 96, 158, 173, 174, 175, 178, 179, 208, 270, 293, 302, 316, 317, 318, 334, 335, 337, 369, 370, 371, 377, 378, 379, 380, 382, 383, 385, 392
Yamamoto, Mariko	(山本真梨子)	172, 177, 200, 364
Yamamoto, Masaya	(山本雅也)	377, 378
Yamamoto, Shigechika	(山本繁史)	215, 216, 300, 367
Yamamoto, Takenori	(山本武範)	162, 266, 267, 269, 289, 293, 312, 314, 315, 316, 380, 391
Yamamoto, Tomofumi	(山元智史)	162, 173, 260, 261, 306, 307, 308, 390
Yamasaki, Eiki	(山崎栄樹)	198
Yamasaki, Yuki	(山崎由貴)	187, 271, 295
Yamashita, Lucia Satiko	(山下ルシア幸子)	300, 366, 367, 385
Yamashita, Suzuka	(山下涼香)	294, 324
Yamashita, Takuma	(山下拓真)	269, 289, 293, 312, 314, 315, 316
Yamazaki, Daiju	(山崎大樹)	231, 235, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 382, 383, 388, 397
Yanagida, Shota	(柳田翔太)	232, 282, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356
Yang, Tingshu	(楊婷舒)	311
Yanagimoto, Tokiko	(柳本登紀子)	325
Yasuda, Satoshi	(安田智)	88, 170, 171, 267, 293, 311, 378, 380, 382, 384, 391
Yasuhiko, Yukuto	(安彦行人)	350, 351, 352, 353, 354, 378
Yasui, Manabu	(安井学)	155, 300, 359, 360, 361, 362, 377, 378, 379, 381
Yokoo, Hidetomo	(横尾英知)	208, 209, 210, 212, 311, 334, 335, 336, 337, 395

Yokota, Satoshi	(横田理)	223, 224, 226, 227, 228, 229, 230, 281, 299, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 359, 380, 388
Yonaha, Hitomi	(與那覇ひとみ)	54
Yoshiba, Satoko	(吉場聡子)	213, 214, 297, 338, 339
Yoshida, Hiroyuki	(吉田寛幸)	155, 257, 258, 291, 302, 304, 378, 380, 382, 384, 389
Yoshida, Kikuo	(吉田喜久雄)	254, 367
Yoshida, Tokuyuki	(吉田徳幸)	172, 205, 215, 268, 269, 293, 313, 314, 315, 316, 380, 384, 392
Yoshinari, Tomoya	(吉成知也)	202, 203, 204, 205, 207, 297, 331, 332, 333, 334, 377, 378, 379, 386, 394, 395
Yostuyanagi, Michiyo	(四柳道代)	192, 325

Z

Zhang, Tianqi	(張天齊)	185, 295, 323, 324

国立医薬品食品衛生研究所報告第142号キーワード索引（アルファベット順）

A

AAV 173
 absolute purity 184
 acceptability 214
Acinetobacter modestus 199
 Aconitum monoester alkaloids 183
 acrylamide 242
 acute systemic toxicity 254
 added and free sugars 276
 adverse outcome pathway 253
 Adverse Outcome Pathway (AOP) 287
 AF-2 245
 aflatoxin 208
 air-liquid interface 255
 ALK inhibitor 234
 alkenylbenzene 239
all-trans-retinoic acid 230
 allergen 187, 215
 allopurinol 241
 alternative method 229
 alternatives 254
 alternatives to animal testing 174
 Ames mutagenicity prediction 245
 Ames test 245
 Ames/QSAR International Challenge Projects 245
 amino acid 215
 amorphous 158
 amphipathic arginine-rich peptide 159
 Amphipathic peptide 212
 analytical method 188
 ANEI-HOU new chemical 245
 animal alternatives 254, 280
 anthracene 284
 anti-cancer drug 283
 anti-SARS-CoV-2 mAb 161
 antibody drug 161
 Antibody drug conjugates 163
 antigene 213
 antimicrobial peptide 209, 211, 212
 antimicrobial resistance 199, 206
 antimicrobial susceptibility tests 200
 antimony 193
 antioxidant 192
 antisense oligonucleotide 268, 275

apex size 156
 apomorphine hydrochloride 158
 aptamer 212
Aquilaria 166
 aromatic amine 239
 artificial intelligence 230, 246
 Artificial joint 179
 aspartame 277, 284
 assessment 277
 Assessment II for human health effects 250
 atopic dermatitis 202
 ATSP-7041 218
 AUC 173

B

Bayesian estimation 187
 Bayesian inference 174
 Bayesian optimization 211
 BBB 238
 bean sprouts 203
 behavior 219
 benzoic acid 183
 betaxanthin 191
 biaxial tensile testing system 176
 biliary excretion 231, 236
 bioanalysis 261, 262, 266, 268
 biodistribution 268
 bioequivalence 155
 bioequivalence test 168
 biological activities 161
 biological origin 207
 biological safety 174
 biological tissue 176
 biologics 160
 biomarker 1, 218, 239
 biomarker assay 278
 biomarkers 261, 262, 266
 biomedical engineering 176, 178
 biopharmaceuticals 260
 Biopolymers 210
 bis(2-propylheptyl) phthalate (DPHP) 193
 Bisindole alkaloid 184
 brigatinib 184
 bronchial epithelial cells 255

Burden of foodborne illness 277

butyrate 197

C

calibration curve 278

camptothecin 247, 248

Campylobacter 199, 206, 277

Cananbis 170

cancer 288

cancer cell 287

carbapenem-resistant 200

carbapenemase 275

carbendazim 251

carcinogenesis 239

carcinogenicity 194, 240, 241, 245, 277, 284

carcinogenicity testing 195

cardiac differentiation 225

cardiac implantable electrical medical devices 27

cardiac remodeling 234

cardiac spheroid 237

cardiomyocytes 233

cardiotoxicity 283

cardiovascular toxicities 234

Catharanthus roseus 184

Ccr2-knockout mice 227

CD44 241

cell penetration 159

cell proliferation 240

cell-penetrating peptide 212, 275

centrosome 248

centrum 228

chagas' disease 259

chain-terminating nucleoside analog 247

check-sheet 49

chemical 54

chemical imaging 156

Chemical Substance Control Law (CSCL) 250

chemotherapy-induced oral mucositis 164

chewing 216

chicken 203

chicken meat 198

chlorella 186

chlorophyll 186

chloroplast rpl16 169

cholangiocyte organoid 231, 236

chronotoxicity 227

ciguatera poisoning 202

ciguatoxin 202

ciguatoxins (CTXs) 201

cisplatin 250

cleft palate 228, 230

Clinical information 222

co-mutagenicity 253

coculture 255

Coelution 174

cognitive impairment 216

colistin resistance 199

collagen 163

comet assay 286

Comprehensive gene expression analysis 12

comprehensive toxicity study 239

computational biology 215

coning 156

copper 227

coronavirus 285

covalent ligand 208

COVID-19 172, 257

creosote 182

crude drug 168, 219

crystallization 158

culture condition 205

Cutaneous adverse drug reaction 223

cyanide 185

cyanogenic glycoside 164

cyclic peptide 210

CYP-mediated activation 253

CYP2C9.3 220

CYP3A4.1 221

CYP3A4.16 221

CYP3A5 221

D

de novo drug design 249

decocting method 165

Degradation 179, 209, 210

delivery 211

depression 197

depressive disorder 216

DESI-MSI 238

detection 187

developmental neurotoxicity 225

diarrhea 205

dietary assessment 215
 Dietary guidelines 276
 dietary hardness 216
 dietary intake 217
 dietary recommendations 276
 differentiation propensity 171
 digestion tolerance 211
 directional drug transport 236
 disintegrant distribution 156
 disk 200
 disproportionality analysis 232
 dissolution study 155
 dissolution testing 156
 dissolving microneedle array 158
 dissolving microneedles 159
 diversity 232
 DNA adduct 241
 DNA damage 242
 DNA double-strand break 249
 DNA sequencing 244
 drinking water 181
 drinking water quality standard 252
 Drug 222
 drug products 257
 drug resistance 250
 drug shortage 257, 258
 Drug-induced interstitial lung diseases 218
 drug-induced liver injury 219
 drug-drug interaction 218
 Drynariae Rhizoma 167

E

E. albertii 203
 E3 ligands 213
 EC broth 205
 echinochrome 234
 eIF2 285
 Elemental impurities analysis 259
 elemicin 239
 ELISA 37
 embryo-fetal 195
 engineering 163
 enniatin B 206
 environmental disease 285
 environmental factors 228
 environmental monitoring 270

environmental monitoring program 197
 environmental stressors 285
 environmental water 204
 environmental water DNA 244
 Enzyme preparation 207
 epidemiological study 277
 epithelial-mesenchymal transition (EMT) 287
 ER stress 162
Escherichia albertii 204
Escherichia coli 205
Escherichia coli O157:H7 205
 essential oil 165
 evaluation 1
 excitotoxicity 235
 existing chemical substance 63
 existing food additive 192
 exosome 230
 experimental models of disease 178
 extended one-generation 196
 extracellular vesicle (EV) 230
 Extracellular vesicles 265
 eye irritation 256

F

FADCC 49
 fatigue test 42
 Fcγ receptor 161
 finite element analysis 176
 Fish oil supplements 185
 flavonoid 194
 FLO assay 285
 flubendazole 188
 food 204
 food additive 49, 195, 240
 food additive safety 194
 food colorant 195
 food composition database 276
 food poisoning 205
 food safety 187, 197, 273
 Food safety information 54
 food simulant 193
 food-drug interaction 156
 foodborne bacteria 198
 formaldehyde 181
 frame retardants 182
 FTIR 178

fumonisin B₂ 202
fungal overgrowth 207
Fusarium mycotoxins 204
fused hexagonal-grid template system 253

G

galactosylation 162
gardenia blue 194, 195, 196
GC-FID 190
GC-MS 182, 270
GC/MS 181
GEADE 271
gene therapy 173
general toxicity 206
generic drugs 258
generic pharmaceutical 155
generic pharmaceuticals 257
genetic diversity 166
genetically modified 214
genetically modified maize 214
genome editing 191
genome-edited food 214
Genome-wide association study 223
genotoxicity 242, 243
Gentianae Radix 167
geometric deep learning 249
germanium 193
GI tract micronucleus 286
gibberellic acid 188
ginsenoside 166
Glucagon (Genetical recombination) 162
glucagon assay 162
glutathione 253
goeBURST 200
Good Cell Culture Practice 232
good manufacturing practice 257
Goreisan 165
gpt gene mutation assay 244
guidance 49
guidelines 265
gut microbiota 196, 197
gypsum board 207
Gyrinops 166

H

halogenated flame retardant 188
Hangeshashinto 164
hardness 216
harmonization 287
hazard analysis and critical control point (HACCP) 185
hazard classification and risk assessment 280
health effect 277
Healthy Japan 21 (the second term) 276
heart regeneration 237
Helical structure 212
helium alternative carrier gas 182
heme iron 240
hepatocarcinogenesis 243
hepatotoxicity 227
heteroaromatic N-ylide 208
Hexahydrocannabinol (HHC) 170
Hexahydrocannabiphorol (HHCP) 170
high hydrostatic pressure 198
histopathological specimen 1
HPLC 167, 190, 213
HPLC analysis 164
human corneal epithelial cell 256
human induced pluripotent stem cell 235
human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes 283
human iPS cell 237
human iPSC-derived cardiomyocytes 282
human leukocyte antigen 222
hydrogen sulfide 234
hydrophobic peptide 212

I

ICH 274, 279
ICH-Q5A 171
ICH-S11 281
ICHQ3D 259
IL-10 202
IL-2 288
immune cells 163
immune checkpoint inhibitor 232
immune response 161
immunochromatography 161
immunocytokine 160
immunogenicity 261, 262, 266

immunohistochemistry 1
 immunotherapy 160
 impurities 173
 Impurity 174, 175
in silico prediction 209
in vitro viral tests 171
in vivo mutagenicity 249, 251
in vivo mutagenicity testing 244
 incremental elastic modulus 176
 indazole/indole-carboxamide 219
 Indonesia 166
 indoor air 179, 180
 indoor environmen 207
 inflammation 160, 238
 Infliximab biosimilar 160
 inhalation 165
 intake 188
 Intake estimation 185
 inter-laboratory validation 180
 interaction 196
 interlaboratory validation 179
 interventional cardiology 176
 ionizing radiation 249
 iPS-derived cardiomyocytes 233
 ISO 24583 271
 ISO IDMP 279
 isoeugenol 241, 284

J

jabara juice 156
 Japan 216
 Japanese 222
 Japanese adults 217
 Japanese gentian 191
 japanese official method 214
 Japanese pharmacopeia 258
 JECDB 63
 JECFA 271

K

Kampo extract 165
 Kampo medicine 168
 Kampo medicines 219
 kidney 241
 Kynurenine 218

L

L-glutamate transporter 235
 LC-APCI-QTOFMS 201
 LC-MS 278, 279
 LC-MS/MS 185, 187, 188
 LC-MS 278
 LC/MS 180, 270
 LC/MS/MS 37
 lethality testing 280
 levofloxacin 157
 Ligands 210
 Lipidomics 217
 liquid chromatography-triple quadrupole tandem mass spectrometer (LC-MS/MS) 202
Listeria monocytogenes 197
 liver 241
 liver micronucleus 286
 livestock products 185, 188
 locomotive 219
 loop-mediated isothermal amplification 214, 275
 low frequency 157
 LSD 169
 lung cancer 224
 lysergamide 169
 lysergamides 169
 lysergic acid diethylamide 169
 Lysophosphatidylcholine 217

M

macrophage aggregate 177
 macrophage differentiation 177
 madder color 238
 Magainin 2 211
 MALDI-TOF MS 207
 male fertility toxicity 253
 mammary gland, 163
 marine biotoxin 273
 marker compound 168
 masked mycotoxins 204
 mastication 216
 material 174
 material derived stimulation 177
 material property evaluation 177
 matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry (MALDI- MS) 201

MDM2/MDMX inhibitor 218
mechanical characterization 159
medical device 42, 174
melengestrol acetate 185
membrane perturbation 159
Mentha canadensis 169
mentha herb 169
mercaptopurine 221
mesothelioma 227
metabolic profiling 168
methionine–choline-deficient diet 225
Method validation 278
methylcarbamate 243
methyleugenol 284
microcystins (MCs) 272
micronucleus test 243
microRNA 250
microsampling 279
microsatellite 164
middle size peptide drug 243
migration 193
mineral water 193
MinION 244
miR-4680-3p 230
miRNA 228
MISEV 265
molecular network pathway 287
molecule optimization 249
monoclonal antibody 162
mouse 206
MRI 27
mRNA 285
multipotent mesenchymal stromal/stem cell 170
multivariate analysis 167
mutagenesis mechanism 242
mutagenicity 241
MutaMouse 251, 252
MWCNT 224, 227
MWNT-7 224
Mycobacteroides (Mycobacterium) abscessus 201
myocardial senescence 233
myocarditis 232

N

N-nitrosamine 209
nanomaterial 242

nanoparticle 186, 187
nasal cavity 283
national survey 217
Near-infrared spectroscopy 168, 258
neonicotinoid 225
neural differentiation 171, 225
neurobehavioral effect 225
neurotoxicity 196
new approach method 240
next-generation sequencing 171, 244, 249
non-proteinogenic amino acid 211
Non-dioxin - like PCBs 185
nonalcoholic steatohepatitis 225
nonclinical studies 279
NT5C2 221
nucleic acid amplification test 172
Nucleic acid biomarker 278
Nucleic acids 209
nucleophosmin 248

O

oats 204
occurrence 208
okadaic acids (OAs) 272
olaparib 248
older adults 216
oligonucleotide therapeutics 173
on-canonical amino acid residue 243
organic anion transporting polypeptide 1B1 218

P

P-glycoprotein 156, 231
PAHs 182
Palmitic acid 217
Panax ginseng 166
papaya 215
PARP 248
PAT 258, 259
pathogenesis 283
pathway 288
Peak separation 178
peptide 163, 210, 211
Peptide foldamer 275
peptide nucleic acid 213
Percellome 12, 230

perception 214
Perilla frutescens 164
 pesticides 180, 181
Peucedanum japonicum 191
 pharmaceuticals 270
 pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) 270
 pharmacokinetic modeling 220
 pharmacokinetics 260
 pharmacovigilance 279
 phenobarbital 228
 phenytoin 229
 pheophorbide 186
 phthalate 193
 plasticizer 193
 pluripotent stem cell 171, 232
 pluripotent stem cells 267
 pneumonia 224
 polarization 177
 Polychlorinated biphenyls 185
 polyethylene terephthalate (PET) bottle 193
 POLYGALAE RADIX 165
 polymerase epsilon 248
 polyvinyl chloride (PVC) 193
 porcine ascending thoracic aorta 176
 positive charge 213
 post-market safety 27
 potassium iodide solution 42
 potency prediction 254
 Prediction 175
 primary aromatic amines 182
 PROTAC 212, 213, 275
 protamine 226
 protein aggregation 161
 protein degradation 208
 protein phosphatase 2A (PP2A) 272
 PRPS1 221
 PT-GC/MS 181

Q

qPCR 278
 QSAR 165, 288
 quality control 159, 259
 quality evaluation 173
 quantitative ³¹P-NMR 184
 quantitative analysis 165
 quantitative assay model 157

R

Raman spectroscopy 156, 157, 259
 rasH2 mouse 195
 rat liver sample 249
 Reactive blue 2 226
 reactive oxygen species 285, 287
 real-time PCR 214
 real-world data 246
 recombinase polymerase amplification 275
 reconstructed human cornea-like epithelium model 256
 reconstructed human epidermis 255
 recovery from spermatogenic impairments 229
 regulation 267
 regulatory science 246, 282
 regulatory T cell 160
 regulatory toxicology 254
 relative molar sensitivity 183, 190, 191
 remdesivir 233
 Repeated dose toxicity 12
 reproducibility 158
 reproductive toxicity 226
 residual pesticides 187
 retrieval study 178
 risk communication 187
 rodents 279
 root diameter 166
 rotation culture 177
 RSV 224
 rubiadin 238

S

safety assessment 195
 safety pharmacology 282
Salmonella 199, 206, 277
 Sample preparation 175
 SARS-CoV-2 172, 238
Sasa veitchii extract 225
 scoping review 215
 screening analysis 181
 seafood 188
 seafood poisoning 273
 secondary structure 210, 211
 semi-volatile organic compound 179
 Sensitive analysis 175
 Sertoli cell 223

silver 186
single-cell transcriptome analysis 170
siRNA 268
skin sensitisation 255
skin sensitization 174, 254
Solid-phase synthesis 213
Solubilization 175
sphingosine-1-phosphate 225
spICP-MS 186, 187
SPINK1 288
Stability 175, 258
stage-gate system 49
standardization 267
stapled peptide 212
STAT3 209
statin tolerance 220
sterigmatocystin 208
Stevens-Johnson syndrome 222
STING 208
Streptococcus suis 200
strong anion exchange 182
styrene 251
subacute guidance value 252
subacute reference dose 252
subchronic toxicity 240
sublimation test 167
sugars 276
sunflower seed extract 192
supersulfides 233
surveillance 188
sweetened bean paste 185
synthetic glucagon 162

T

Targeted protein degradation 209
taurine 196
TBHP 252
tenuifolin 165
teratogenicity 230
testicular toxicity 223
testis organ culture 229
TFPI2 280
TG488 251, 252
therapeutic drug monitoring 160
titanium dioxide 242
TNF receptor type 2 160

total sugars 276
toxic epidermal necrolysis 222
toxicity 194
Toxicity prediction 12
toxicogenomics data analysis 230
toxicological assessment 63
Toxicomics 12
toxoplasma gondii 259
toy 193
Transcription factor 275
transcriptomics 224
transdermal drug delivery system 158
transgenic rodent gene mutation assay 251
transmission Raman spectroscopy 157
tris(1-aziridiny)phosphine oxide 182
tumorigenicity 283
tyrosyl-DNA phosphodiesterase 247

U

ubiquitin-proteasome system 212
UHMWPE 179
unapproved drugs 259
UPS 275
urinary bladder 239
urotensin-II receptor 233

V

vaccines 257
validation study 255
validity 215
valvular disease 178
variety identification 164
vascular endothelial growth factor 170
vegetables 217, 276
vertebral column 228
vimentin 223
Vincalidine A 184
volatile organic compound 180
volatile organic compounds (VOCs) 181

W

water analysis 180
wearable sensor 42
Weight of evidence 281

wet granulation 157
WHO FERG 277
WHO Pharmacovigilance Database 234
WoE 1

X

X-ray CT imaging 42
X-Ray fluorescence spectrometry 259
Xenopus 228
Xenopus tropicalis 249

(3+2) cycloaddition 208
1,2-dichloroethane (CAS No. 107-06-2) 250
150年 272
¹H-qNMR 191
1H-quantitative NMR 183, 190
2-bromopropane 284
2-オクチルシアノアクリレート 183
5-(hydroxymethyl)furfural 167
5-fluorouracil 164
51-hydroxyciguatoxin-3C (51-hydroxyCTX3C) 201

*Arcobacter*属菌 274
A型肝炎ウイルス 272
Codex残留農薬部会 277
Codex食品添加物部会 272
Codex文書 277
E型肝炎ウイルス 272
Fc 融合タンパク質医薬品 264
FcRn 親和性改変抗体 264
FcRn親和性 263
Fcγ受容体(FcγR) 262
ICH M10ガイドライン 264
iPS細胞 267
mRNAワクチン 269
mRNA医薬 269
OECDテストガイドライン 288
α-helical peptide 218
α-helix 209
γ-H2AX 239, 241

亜硝酸塩 189
アニサキス 273, 274
アレルギー 274
アレルゲン性予測 276
アレルゲンデータベース 275
アンチセンス 268
安定性評価 263
安定性予測 263
遺伝子治療 268
医薬品 274, 281
医薬品開発 281
医薬品添加物 260
医薬部外品 288
医療機器 270
液体クロマトグラフ-四重極型質量分析装置 193
液体クロマトグラフ-四重極飛行時間型質量分析装置 193
エビジェネティック変化 285
エフェクター活性 262
汚染実態調査 273
オフターゲット効果 268
ガイドライン 281
核酸医薬 268, 269, 270
核酸医薬品 278, 279
学名 190
加工食品 271
可塑剤 189
カットポイント 264
カビ毒 274
環境化学物質 271
感染 274
カンピロバクター 198, 199, 272
カンプトテシン 285
器具・容器包装 193
基原生物 190
規制 267, 275
規制ガイドライン 274
規制整備 269
規制動向 268
吸入剤 257
行政受け入れ 288
クドア 274
化粧品 288
血中半減期延長 263
ゲノム不安定性 285
ゲノム編集食品 275
検査法 275
原子吸光光度法 260

- 抗がん薬 282
合成樹脂 193
抗体医薬品 263, 264
抗体エンジニアリング 262
公的試験法 257
行動試験バッテリー 282
後発医薬品 257
抗薬物抗体分析 264
コーデックス 271
国際規格 271
最大残留基準値 277
細胞加工製品 267
細胞基材 264
細胞培養食品 281
サルモネラ 198, 199
残留農薬 271
ジェネリック医薬品品質情報検討会 257
試験法 272
次世代抗体医薬品 263
事前相談 275
室間共同試験 192
湿式造粒法 258
宿主細胞由来タンパク質 37
情動認知行動影響 282
小動物用MRI 281
使用量調査 189
食中毒 273, 274
食中毒原因菌 274
食肉 274
食品安全 安全情報部 277
食品香料化合物 189
食品残留動物用医薬品部会 271
食品中の食品添加物分析法 272
食品添加物 189, 271, 272
食品添加物指定等相談センター 271
食品添加物条項 272
食品添加物に関する一般規格 272
食品微生物 272
食品腐敗 274
食品用器具・容器包装 190, 192
食物アレルギー 275
新規モダリティ医薬品 278
真菌 274
人獣共通感染症 273
人体模倣システム (MPS) 280
心毒性 282
信頼性確保 267
推定摂取量 189
ストロンチウム90分析 271
生殖毒性試験 280
生殖能 281
生殖発生毒性試験 281
生体試料中薬物濃度分析法 264
生体試料中薬物濃度分析法バリデーション 278
生物学的安全性評価 270
生物学的同等性 257
摂取量推計方法 271
接触皮膚炎症候群 183
潜在的なハザード因子 281
線虫 273
ダーマボンド®アドバンスド 183
代替試験法 280
妥当性確認 189
短期ばく露 271
ダントロレンナトリウム水和物 213
中毒 281
中分子ペプチド 274
チロシル-DNAホスホジエステラーゼ 285
定量 258
定量NMR 271
天然添加物 190
透過型ラマン分光法 258
動物試験代替法 281
動物実験代替法 270, 288
毒性データベース 288
特定芳香族アミン 270
届出制度 275
トポイソメラーゼ 285
鶏肉 198, 199
ナノマテリアル 288
鉛特異的試験法 260
二次元細胞シート 283
ニトロソアミン 274
乳幼児用おもちゃ 189
年間線量の推定 271
農薬 282
ノロウイルス 272
バイオアナリシス 279
バイオ医薬品 37, 263, 264
バイオマーカー 280
バイオメディカル 288
発色剤 189
発生毒性試験法 281
発達神経毒性 282

バリデーション 264, 271
 非侵襲的計測 281
 ビスフェノール 192
 ビスフェノールA 192
 非天然型ペプチド医薬品 278
 ヒトiPS細胞由来心筋細胞 282, 283
 ヒト健康リスク評価 288
 評価科学 269
 表示制度 275
 非臨床安全性評価 281
 品質 257, 264
 品質管理 263
 品質評価 269
 フードチェーン・アプローチ 272
 不純物分析 270
 豚肉 273
 豚レンサ球菌 273
 分解物予測 274
 文書 269
 分析化学 271
 分析手法 269
 分析法の開発 267
 分析法バリデーション 267
 放射性セシウム検査 271
 ポリエチレン 193
 ポリ塩化ビニル 189
 ポリカーボネート 192
 メタクリル酸メチル 190
 免疫原性 264
 免疫毒性 288
 薬物評価系 283
 薬局方の国際調和 213
 有機合成色素 270
 溶出試験 192, 193
 幼若動物試験 281
 卵巣癌 280
 リードアクロス 288
 リスク評価 288
 リテンションギャップ法 193
 臨床開発 268
 レギュラトリーサイエンス 271, 272
 連続生産 263

国立医薬品食品衛生研究所報告への投稿について

投 稿 規 程

1. **投稿内容**：国立医薬品食品衛生研究所で行った研究業務とする。
2. **種類**：原稿は、特論、総説、研究論文、ノート、研究に関する資料、ステートメントとする。そのほか業務報告、誌上発表（原著論文、総説・解説）、単行本、行政報告、学会発表、レギュラトリーサイエンス関連会議報告などを収載する。その他、必要に応じて編集委員会で認められたもの。

特論：国立医薬品食品衛生研究所の研究業務に関連する主題について、ある特定の視点から系統的に整理・論述したもので、編集委員会が執筆を依頼する。

総説：数年以上にわたって行われた研究や調査を中心にして、特定の主題について包括的・系統的に総括したもので、投稿により受理する。

研究論文：新知見を含むか、あるいは独創的な内容の研究成果をまとめたもので、投稿により受理する。

ノート：断片的ではあるが、新知見を含むか、あるいは独創的な内容の研究成果をまとめたもので、投稿により受理する。

研究に関する資料：試験、製造又は調査などで、記録しておく必要のあるもので、投稿により受理する。

ステートメント：レギュラトリーサイエンス関連学会などで発表した内容の報告で、投稿により受理する。

業務報告：所長、各部長が過去1年間（前年度）の業務成績、研究業績をまとめた報告。

誌上発表：国立医薬品食品衛生研究所報告以外の専門誌に発表した報告。

単行本：単独又は共同で執筆し、刊行された報告。

行政報告：行政の依頼により実施し、報告書を提出した報告。

学会発表：学会・シンポジウムで講演やポスター発表した報告。

レギュラトリーサイエンス関連会議報告：レギュラトリーサイエンス関連会議内容の報告。
3. **原稿の作成**：原稿はWord（MacWordを含む）で作成する。書式及び枚数は下記の規定に従う（刷り上がり1ページは2段組で1段は25文字×47行である）。

（論文）

用紙 用紙サイズ：A4・縦
 フォント：日本語 MS明朝，英数字 Times New Roman
 文字サイズ：10.5ポイント

枚数 特論：原稿を依頼するとき別に定める。
 総説：刷り上がり15ページ以内。
 研究論文：刷り上がり8ページ以内。
 ノート及び資料：刷り上がり5ページ以内。
 ステートメント：刷り上がり2ページ以内。

（報告）

用紙 用紙サイズ：A4・縦
 余 白：上下左右5cm
 文字数と行数：25文字×24行
 フォント：日本語 MS明朝，英数字 Times New Roman
 文字サイズ：10.5ポイント

枚数 業務報告：各部刷り上がり4ページ以内。
4. **原稿の提出**：
 - (1) Word（MacWordを含む）で作成した原稿は、著者名（部名）、タイトル等を付け、電子ファイルとし、定められた原稿締め切り期日までに編集委員（図書係）宛に電子メールで提出する。同時に印刷原稿と所長宛の報告書も提出する。
 - (2) 特論、総説、研究論文、ノート、研究に関する資料、ステートメントの原稿では、表紙（第1頁とする）、英文

要旨及びKeyword, 本文, 文献, 図の表題と説明, 表の表題と説明, 図, 表, 英文要旨の和訳(参考)の順に通しページ番号を付けて提出する。表紙には, 論文タイトル, 所属, 著者名に加えて, 右上部に該当する分類(特論, 総説, 研究論文, ノート, 研究に関する資料, ステートメントなど), 総ページ数, 図, 表のそれぞれの枚数を記入する。

印刷原稿の提出部数は, オリジナル原稿1部とする。

5. **原稿の審査**: 原稿の採否及び分類は, 編集委員会が選んだ審査員(総説, 研究論文については2名, ノート, 研究に関する資料については1名)の意見に基づき編集委員会が決定する。また, 必要ならば字句や表現の訂正, 図表の書き直しなどを求める。
6. **著作権**: 本誌に掲載された論文等の著作権は, 当研究所に帰属するものとする。

執筆規程

1. **文体, 用語**: 常用漢字を用い, 現代仮名づかい, 新送り仮名の口語文とし, 簡潔で理解しやすい表現にする。全文を英語で書いてもよい。ただし, 英文表現が不明瞭な場合には受理しないこともある。

原稿の語句の統一をはかるため, 送り仮名, 仮名で書くもの, 文字の書換え並びに述語などについては, 原則として文部科学省用字用語例及び文部科学省公用文送り仮名用例集に従う。[参考: 国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き(用語例)]

なお, 学術用語については文部科学省学術用語集(化学編, 植物学編, 動物学編, 数学編及び物理学編など)に従うことを原則とし, 用語集にないものについては学会の慣例に従う。

2. **物質名, 化学名**: 文中では物質はその名称を漢字, カタカナあるいは英語(アルファベット)で記し, 化学式は用いない。例えば「塩酸」と書き, 「HCl」としない。英語で書く場合, 文中では原則として小文字で始める。
3. **単位, 記号, 略号, 略記**: 単位は原則として国際単位系(SI)を用いる。[参考: 国立医薬品食品衛生研究所報告記載の手引き(単位, 記号, 略号)]

また, 物質名あるいは分析法などを略記するときは, 和文, 英文とも最初は正式な名称とともに示す。例えば, 「イソニコチン酸(INA)」, 「示差熱分析法ーガスクロマトグラフィー(DTA-GC)」と書き, 「イソニコチン酸(以下INAと略す)」などとししない。

4. **句読点**: 「,」, 「.」を用い, 「、」, 「。」としない。
5. **数字**: 算用数字(アラビア数字)を用いる。千(, 百万, …)の単位にコンマを付ける。また, 必要に応じてローマ数字を用いることができ, 慣用語などについては和数字を用いる。(例: 一般, 二酸化イオウ)
6. **繰り返し符号**: 「々」, 「ゝ」, 「ゞ」は, 原則として用いない。ただし, 慣用語は用いても差し支えない。(例: 徐々, 各々)
7. **字体指定**: イタリック体等を分かるように記す。

イタリック体 例: 学名など *Papaver somniferum* L.

8. **特論, 総説, 研究論文, ノート, 研究に関する資料, ステートメントの記載要領**:

- 8.1. **記載順序**: 8.2~8.8の順に書く。

- 8.2. **題名, 著者名**: 次の例に従い, 表紙(用紙1枚全部)をこれに当てる。なお, 所外の共著者の所属は著者名の右に*印(複数のときは*¹, *², …)を記して脚注とする。

例: 医薬品の確認試験法に関する研究(第2報)

鎮痛剤のクロマトグラフィー

用賀衛, 川崎一郎*¹, 玉川京子*²

Studies on the Identification of Drugs II

Chromatographic Methods for the Analgesics

Mamoru Yoga[#], Ichiro kawasaki*¹, Kyoko tamagawa*²

また, 著者の中の1人を, 連絡者(Contact person)に指定し, 著者名の右肩に[#]印を記して脚注とする。

脚注例: [#]To whom correspondence should be addressed:

Mamoru Yoga; Division of General Affairs,

National Institute of Health Sciences, 3-25-26

Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan;

Tel: +81-44-270-6600 ext.200; Fax: +81-44-270-6600;

E-mail: mamoru@nihs.go.jp

8.3. 英文要旨：論文の内容を400語程度で簡潔にまとめる。なお、参考のため和訳を原稿の最後に別紙として付ける。

8.4. Keyword：Keywordは英語（必要に応じ、ラテン語）とし、選定数は5個以内とする。

英文要旨のあと1行あけてKeywordを記載する。固有名詞、略語を除き、小文字で記す。各Keywordはカンマで区切り、続けて記載する。単語、句、略語のいずれを用いてもよい。特殊な場合（例：tablets）を除き、単数形とする。また、冠詞はつけない。

8.5. 本文：新しいページから書き始める。本文のスタイルは特に規定しないが、内容の重複を避ける。印刷時に図、表がある場合、それらの挿入位置を本文の左側の空欄に明記する。デジタル化した図、表は、本文中に挿入して差し支えない。

8.6. 引用文献：本文の引用箇所の右肩に¹⁾, ^{2,3)}, ⁴⁻⁶⁾のように記し、本文末尾に文献として引用順に出来る限り英語で記載する。なお、和文雑誌・単行本の場合は、ローマ字書きで記載する（ローマ字書きにすると意味が分かりづらい場合には、日本語で記載する）。

雑誌名はChemical Abstracts, PubMed及び科学技術文献速報の略記法による。雑誌名はイタリック体、単行本は書名を省略せず、編者名や出版地も記載する。また、末尾にできる限りDOI (Digital Object Identifier) も記載する。

例：1) Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, Shimizu J, Takahashi T, Nomura T: *Immunol Rev.* 2006;212:8-27. doi:10.1111/j.0105-2896.2006.00427.x

2) a) Yamada E, Takahashi F: *Health Sci Lett.* 1996;8:2345-56; b) Saito G, Kimura H, Inoue I: *Health Science Bull.* 1995;123:3456-67; c) Ogawa J: *ibid.* 1996;124:12-25.

3) House JK: "Recent Health Science, 2nd ed.", eds. by Morrison L, Benjamin M, Eiken Press Inc., Tokyo, pp 123-234 (1997)

4) Eiken T, Kousei K: *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku* 2005;234:456-67.

5) 河上強志, 伊佐間和郎, 中島晴信, 大嶋智子, 土屋利江, 松岡厚子: *薬学雑誌* 2010;130:223-35.

8.7. 図：本文とは別にA4用紙に作成する。図には通し番号を付ける (Fig. 1., Fig. 2.,...). 図番号、表題、説明をまとめて別のA4用紙に、原則として英語で書く（表題は大文字ではじめ、最後に「.」を付けない。また、説明は本文を参照しなくても理解できるよう詳細に記載する）。

例：Fig. 1. IR spectra of silicon dioxide separated from silicone resin

図中の文章は、原則として英文で書き、見やすい書体を使用する。図に写真（カラー写真可）を用いる場合には、鮮明なものを使用する。印刷原稿の裏には、論文のタイトル、著者名、図番号及び刷り上がり段数（1段又は2段）を黒鉛筆で記入する。また、本文の左側の空欄に図の挿入位置を記入する。

8.8. 表：本文とは別にA4用紙に作成する。表には通し番号を付ける (Table 1., Table 2.,...). 表番号、表題、説明をまとめて別のA4用紙に、原則として英語で書く（表題は大文字ではじめ最後に「.」を付けない。また、説明は本文を参照しなくても理解できるよう詳細に記載する）。

例：Table 1. Refractive index and kinetic viscosity of intact and extracted silicone oil

表中の文章は、原則として英文で書き、見やすい書体を使用する。印刷原稿の裏には、論文のタイトル、著者名、表番号及び刷り上がり段数（1段又は2段）を黒鉛筆で記入する。また、本文の左側の空欄に表の挿入位置を記入する。

9. ステートメントの執筆上の注意：投稿内容が、レギュラトリサイエンス関連学会などで既に発表したものである場合には、脚注に例として「本ステートメントは、日本薬学会第7回レギュラトリサイエンスフォーラム学術集会（2010.12, 東京）にて発表した内容をまとめたものである」との説明を加える。

10. 誌上发表などの記載要領：誌上发表、単行本、行政報告、学会発表については、別に定める記載要領及び例示に従う。

校 正

初校は著者が行う。人名、化学名、数値、文献などは特に綿密に校正する。内容の追加、行数の増加は認めない。

令和6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 あらわす	明 <u>ら</u> い 明 <u>ら</u> かに 上 <u>げ</u> る →加温する 新 <u>し</u> い 当 <u>た</u> る 扱 <u>う</u> 集 <u>め</u> る 当 <u>て</u> る あらかじめ 新 <u>た</u> に 改 <u>め</u> る あらゆる 表（現） <u>す</u>	明い 明かに 上る 新 <u>し</u> い 当 <u>た</u> る 扱 <u>う</u> 集 <u>め</u> る 当 <u>た</u> る 予 <u>め</u> 新 <u>し</u> たに 全 <u>る</u> 表（現） <u>わ</u> す 表→表面に出し 示す。著 <u>わ</u> す 現→かくさ <u>ず</u> に 示 <u>す</u> 在る，有る 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 おそれ 穏やかに 落 <u>と</u> し 各々 おのずから 帯 <u>び</u> る 主 <u>な</u> およそ 及 <u>び</u> 終 <u>わ</u> る	恐れ，畏れ おだやかに 落し おのおの 自ら おもな 凡そ 終る
	ある あるいは あわ あわす	ある あるいは あわ 合 <u>わ</u> す		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	返 <u>す</u> かえって かかわらず 欠 <u>け</u> る 重 <u>ね</u> る かつ 褐色 必 <u>ず</u> 兼 <u>ね</u> る 〇〇から作る。 △△から再結晶 よりは使 <u>わ</u> ない ガラ <u>ス</u> 代 <u>わ</u> る 変 <u>わ</u> る カ月 10カ所	返 <u>す</u> 却 <u>て</u> 拘 <u>ら</u> ず 欠 <u>る</u> 且 <u>つ</u> かつ色 必 <u>ず</u> 兼 <u>る</u> 硝子 代る （代理・代人など） 変る（うつりかわる， 変化） 箇月 10ヶ所，10箇所
イ	いう いくぶん いずれ いちじるしい いっかねん いっそう いったん いって いる いる いれる いわゆる	いう いくぶん いずれ 著 <u>し</u> い 一カ年 一層 一端 いって いる 入る 入 <u>れ</u> る いわゆる	言 <u>う</u> 幾分 何 <u>れ</u> 著 <u>し</u> い 1 箇年，一ヶ年 いっそう いっ <u>た</u> ん 行 <u>っ</u> て 居る 入る 所請	キ	きしゃく きめる きりあげ きわめて	希 <u>釈</u> 決 <u>め</u> る 切 <u>上</u> げ 極 <u>め</u> て	決る 切りあげ きわめて
ウ	うしなう うすい（物） うすい（色） うすめる うちに うながす うる うるおす	失 <u>う</u> 薄 <u>い</u> うすい →希釈する うちに 促 <u>す</u> うる 潤 <u>す</u>	薄 <u>い</u> 薄 <u>め</u> る 内に，中に 促 <u>す</u> 得る（can or may） →える 潤 <u>す</u>	ク	くふう くみあわせ くらい（助詞） くら <u>べ</u> る くりか <u>え</u> す	工夫 組合 <u>せ</u> （名詞） 組 <u>み</u> 合 <u>せ</u> （動詞） くら <u>い</u> 比 <u>べ</u> る 繰 <u>り</u> 返 <u>す</u>	くふう 位 比る 繰返 <u>え</u> す
				ケ	けんだく	懸濁	けんだく
エ	えがく えらぶ える	描 <u>く</u> 選 <u>ぶ</u> 得 <u>る</u>	画 <u>く</u> (get)→うる	コ	こえる こげる ここ こころみる こたえ こたえる こと ごと ことなる ことに この	超 <u>え</u> る 焦 <u>げ</u> る こ <u>こ</u> 試 <u>み</u> る 答 <u>え</u> こたえる こ <u>と</u> ごと 異なる 殊 <u>に</u> この	越 <u>え</u> る 焦る 此 <u>処</u> 試 <u>る</u> 答（表中） 応 <u>え</u> る 事* 毎 異る 此の
オ	おいて おおう おおきい おおむね おこなう おこる	おいて 覆 <u>う</u> 大きい おおむね 行 <u>う</u> 起 <u>こ</u> る	於いて 被 <u>う</u> 大い 概 <u>ね</u> 行 <u>う</u> 起 <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 ちょうど	小さい 近づく ちょうど	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 _ひ う
ナ	ないし なお なかば ながら なづける など ならびに なるべく	ないし なお なかば ながら 名付ける など 並びに なるべく	乃至 尚 中ば 乍ら 名づける 等 成べく, 成る可く
ニ	にかわじょう にごる にそう にゅうばち	にかわ状 濁る 二層 乳鉢	膠状 2層 乳ばち
ヌ	ぬぐう ぬらす	ぬぐう ぬらす	拭う 濡らす
ネ	ねんちゅう	粘稠	
ノ	のぞく のちに のべる のり	除く 後に 述べる のり	のちに 述る 糊
ハ	はかり はかる はじめて はじめの はじめる はやい	はかり 量る 初めて 初めの 始める 速い	秤 測る, 計る →当用漢字 初て
ヒ	ひとしい ひとつ ひとつづつ	等しい 一つ 一つずつ	
フ	ふきん ふくぎつ 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	ほほ	ほほ	略々, 略ぼ
マ	ますます まぜあわせ まぜる また まだ または まったく まで まま	ますます 混合せ (名詞) 混ぜ合せ (動詞) 混ぜる また まだ 又は 全く まで まま	益々 混る 又, 亦, 復 未だ 迄 俣
ミ	みたす みとめる みなす	満たす 認める みなす	満す, 充たす 認る 見なす, 見倣す
ム	むしろ むずかしい むすぶ	むしろ 難しい 結ぶ	寧ろ 六ヶ敷しい 結 _ㇿ ぶ
メ	めずらしい	珍しい	珍しい
モ	もうしこみ もえる もし もしくは もちいる もちろん もって もっとも もっぱら もどす もとづく もとに もの もる	申し込み (申込み, 申込) 燃える もし 若しくは 用いる もちろん もって 最も 専ら 戻す (もどす) 基づく 下に もの 漏る	燃る 若し 用る 勿論 以て もっぱら 基く 許に 物*, 者*
ヤ	やすい やはり やむをえず やや やわらかい	やすい やはり やむを得ず やや 柔らかい	易い 矢張り 止むを得ず 少々 柔い, 軟かい
ユ	ゆえ ゆく	ゆえ 行く	故
ヨ	よい ように ようす ようだ (に) ようやく ようゆう よほど より よる	よい 容易に 様子 ようだ (に) ようやく →融解 よほど 比較するときに用 いる. 例: ○○より△△ が大きい よる	好い, 良い ようす 様だ (に) 漸く 熔融 余程 依る, 因る
ラ	ら	ら	等
リ	りゅうぶん りんぱ	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 (deci)	d
10^2	ヘ ク ト (hecto)	h	10^{-2}	セン チ (centi)	c
10^3	キ ロ (kilo)	k	10^{-3}	ミ リ (milli)	m
10^6	メ ガ (mega)	M	10^{-6}	マイクロ (micro)	μ
10^9	ギ ガ (giga)	G	10^{-9}	ナ ノ (nano)	n
10^{12}	テ ラ (tera)	T	10^{-12}	ピ コ (pico)	p
10^{15}	ペ タ (peta)	P	10^{-15}	フェムト (femto)	f
10^{18}	エクサ (exa)	E	10^{-18}	ア ト (atto)	a

例えば，長さの単位mの 10^3 倍はkm， 10^{-2} 倍はcm， 10^{-3} 倍はmm， 10^{-6} 倍は μm ， 10^{-9} 倍はnmとなる．ただし，質量の単位の整数乗倍は，グラムに接頭語をつけて表示する．例えば，mgは μkg と記さない．

3. 特別の名称と記号を持つSI組立単位の例

量	単位の名称	単位の記号	量	単位の名称	単位の記号
周波数	ヘルツ	Hz	電気抵抗	オーム	Ω
力	ニュートン	N	コンダクタンス	ジーメンズ	S
圧 力	パスカル	Pa	磁 束	ウェーバ	W
エネルギー	ジュール	J	磁束密度	テスラ	T
仕事，熱量			インダクタンス	ヘンリー	H
仕事率，電力	ワット	W	セルシウス温度	セルシウス度	$^{\circ}\text{C}$
電 荷	クーロン	C	平面角	ラジアン	rad
電 位	ボルト	V	立体角	ステラジアン	sr
静電容量	ファラド	F	光 束	ルーメン	lm
照 度	ルクス	lx	放射能	ベクレル	Bq
吸収線量	グレイ	Gy	線量当量	シーベルト	Sv

4. SIと併用されるSI以外の単位の例

量	単位の名称	単位の記号	量	単位の名称	単位の記号
時 間	分	min	質 量	トン	t
	時	h	圧 力	バール	bar
	日	d	エネルギー	電子ボルト	eV
体 積	リットル	l, L	平面角	度	$^{\circ}$

圧力はSI単位ではパスカルであるが，血圧等の体内圧力に関しては混乱を避けるため，mmHgを使用できる。

5. その他よく用いられる量と単位記号の例

面積	m^2, cm^2	体積	$\text{m}^3, \text{cm}^3, \text{l}, \text{ml}$	速さ	m/s
加速度	m/s^2	波数	cm^{-1}	密度	$\text{kg/m}^3, \text{g/cm}^3, \text{g/ml}$
電流密度	A/m^2	磁場の強さ	A/m	モル濃度	mol/l
輝度	cd/m^2	粘度	$\text{Pa} \cdot \text{s}$	動粘度	m^2/s
質量百分率	%	質量百万分率	ppm	質量十億分率	ppb
体積百分率	vol%	湿度百分率	%	回転速度	r/s
エンドトキシン単位	EU				

6. よく用いられる記号, 略号

融点	mp	ミハエリス定数	Km	標準偏差	S.D.
分解点	mp (dec.)	RF値	Rf	標準誤差	S.E.
沸点	bp	保持時間	tr	紫外吸収	UV
凝固点	fp	50%致死量	LD_{50}	赤外吸収	IR
比重	d	50%有効量	ED_{50}	核磁気共鳴	NMR
屈折率	n	経口投与	p.o.	電子スピン共鳴	ESR
施光度	a	静脈投与	i.v.	施光分散	ORD
吸光度	A	腹腔投与	i.p.	円偏光二色性	CD
水素イオン指数	pH	皮下投与	s.c.	マススペクトル	MS
pK値	pK	筋肉投与	i.m.		

令和6年度図書委員

齋藤嘉朗	登田美桜	堤智昭	森田時生
西村仁孝	田中誠司	平井孝昌	内田安則
岡本吉弘	大嶋直浩	坂井隆敏	藤原恒司
山崎栄樹	吉成知也	正田卓司	片岡洋平
渡邊敬浩	塚越絵里	齊藤洋克	安彦行人
畝山瑞穂	津田雅貴	田邊思帆里	

国立医薬品食品衛生研究所報告 第142号

令和6年12月2日 印刷

令和6年12月10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