

AOPおよびIATAに立脚した国際的な安全性評価手法の確立
平成29年総括報告書

研究代表者：西川秋佳
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

研究要旨

本研究は、経済協力機構（OECD：Organisation for Economic Co-operation and Development）の進める安全性評価の国際的な潮流に乗り、日本が得意とする分野で主導的に AOP（Adverse Outcome Pathway）や IATA（Integrated Approaches to Testing and Assessment）の提案を目的とする。並行して化学物質の安全性評価のための行政試験法として見込みのある試験法について、バリデーションおよび第三者評価を実施または支援することにより、OECD 試験法ガイドライン（TG：Test Guideline）を成立または改訂させることを目指す。

具体的には、免疫抑制、生殖発生毒性、発がん性および光安全性に関する分野で日本発の AOP を作成する。一方、*in vitro* 皮膚感作性試験 ヒト樹状細胞株を用いた検出法（h-CLAT：human Cell Line Activation Test）、および IL-8 Luc アッセイ、*in chemico* 皮膚感作性試験 ADRA（Amino acid Derivative Reactivity Assay）、*in vitro* 発がん性スクリーニング Bhas 形質転換試験（Bhas42 CTA）、*in vitro* アンドロゲン受容体転写活性化法（AR STTA：Androgen Receptor Mediated Stably Transfected Transcriptional Activation）、発生毒性試験スクリーニング Hand1-Luc EST（Embryonic Stem cell Screening）および *in chemico* 光化学的試験方法 ROS（Reactive Oxygen Species）アッセイ、遺伝毒性試験 チミジンキナーゼ遺伝子突然変異試験について、TG またはガイダンスを成立または改訂させることを目指している。

当該年度は日本免疫毒性学会の有志が昨年度に作成した免疫毒性に関する AOP 案“Binding of FK506-binding protein 12 (FKBP12) by calcineurin inhibitors leading to immunosuppression”のに関し、OECD での内部評価の指示に従い、採択に向け改訂した。鼻腔発がんに関する AOP 案の作成を目標として、文献検索によって実験動物の鼻腔発がん誘発化学物質をリストアップし、遺伝毒性並びに異形成、過形成、化生、炎症など初期病変の性格および発生するがんの組織型等に関するデータの関連性を解析した。

一方、AOP を補完する結果を求めるため、ROS アッセイを主軸とした AOP を作成するため、光毒性物質の光生物化学的ならびに光化学的特性を精査することで光毒性反応機序のさらなる解明を行った。また、腎臓の代償性機構を解析することにより腎障害評価分子を抽出し、新たな安全性評価手法の確立を目指した。10 週齢の雌雄 F344 ラットに片側腎摘出を施した結果、雌雄ともに術後 2 および 3 日に残存腎重量が有意に増加し、細胞増殖マーカーの発現が有意な増加あるいは増加傾向を示した。さらに雌雄ともに transforming growth factor- β 1 の mRNA 発現量に片側腎摘出の影響はみられなかったことから、雌雄ともに腎臓の代償性機構には細胞の増数が寄与していることが示された。

TG に関しては、平成 29 年 10 月に *in vitro* 皮膚感作性試験 TG442E “In Vitro Skin Sensitisation assays addressing the Key Event on activation of dendritic cells on the Adverse Outcome pathway for Skin Sensitisation”の中に、IL-8 Luc アッセイが採択された。また、ROS アッセイについては、得られた科学的根拠をベースにパブリックコメントに対応し、TG 案を改定した。新たに、ADRA バリデーション研究を終了し、バリデーション報告書の取りまとめを行うとともに、OECD に TG を提案した。AR STTA については、細胞利用におけるライセンス料の問題が指摘され、対応のため TG の修正と性能標準案を OECD に提案した。

TG の改訂に関する対応としては、Bhas42 CTA における MB 染色による吸光度測定法による判定結果は、発がん物質の判定においては、従来の観察法による判定結果と同等の結果が得られた。OECD TG490 に記載された遺伝子突然変異試験（TK6 試験）の運用について検討するため、

多施設共同研究を実施し，発がん物質 5 化合物についてデータを蓄積した．

キーワード：OECD試験法ガイドライン，AOP，IATA，免疫抑制，生殖発生毒性，発がん性，光安全性，皮膚感受性，内分泌かく乱，遺伝毒性

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

小川久美子	国立医薬品食品衛生研究所 病理部 部長
小野 敦	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
尾上誠良	静岡県立大学 薬学部 薬物動態学分 野 教授
小島 肇	国立医薬品食品衛生研究所 安全性 予測評価部 第二室室長
仲井 俊司	一般社団法人 日本化学工業協会 化 学品管理部長
増村健一	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺 伝部 第一室室長
山影康次	食品薬品安全センター 秦野研究 所 部長

A. 研究目的

昨今の動物実験の 3Rs に対する国際的な訴求に加え，医薬品の安全性評価における実験動物とヒトとの種差，動物の過齢差による毒性発現の相違等が明らかになってきたことから，動物実験からヒト材料を用いた試験，あるいは毒性作用機構に基づく安全性評価の手法開発が進んでいる．経済協力機構（OECD：Organisation for Economic Co-operation and Development）でも，反復投与毒性，生殖発生毒性，感受性，発がん性などの毒性発現機構を明確にするために AOP（Adverse Outcome Pathway）を作成し，それらの情報を網羅した IATA（Integrated Approaches to Testing and Assessment）により化学物質の行政的な安全性評価を推進する戦略を進めている．その理由の一つが，動物実験代替法として開発された *in silico* や *in vitro* 試験のみでは，局所毒性でさえも限られた有害性の同定にしか利用できず，リスク評価は困難であることが明確になってきたからである．ましてや，実験結果が複雑多岐にわたる一般毒性や生殖発生毒性，発がん性の評価には毒性物質の作用機構に立脚した手法を開発し，曝露情報を考慮したリスク評価を行っていく必要が生じている．

本研究は，このような OECD の戦略の中で安全性評価の国際的な潮流に乗り，日本が得意とする分野で主導権を取って AOP や IATA の作成を押し進め，それと並行して化学物質の安全性評価のための行政試験法として見込みのある試験法について，バリデーション研究および第三者評価を実施または支援し，OECD 試験法ガイドライン（TG：Test Guideline）を成立または改訂させることを目指すものである．

B. 研究方法

B-1) AOPの作成と提案

B-1-1) AOP セミナー

日化協研究報告会より，AOP の普及に向け，講演依頼を受けた．

B-1-2) 免疫抑制

日本免疫毒性学会の協力を得て，免疫抑制 “Binding of FK506-binding protein 12 (FKBP12) by calcineurin inhibitors leading to immunosuppression” の AOP 作成を進めた．

B-1-3) 発がん性

本調査研究では，ラット，マウスを使用した動物試験において鼻腔腫瘍を誘発した化学物質とその論文を PubMed および NTP(National Toxicology Program) のデータベースを用いて検索した．また，文献調査の過程でハムスターを使用した試験で鼻腔腫瘍が誘発された論文も存在していたので，ハムスターにおける鼻腔発がん物質についても検索した．

B-1-4) 光安全性

Sprague-Dawley 系雄性ラットを用いて 6 種の BZPs の経皮的 cassette-dosing PK study を実施した．また，フランチセルを用いて 6 種の光毒性化合物のラット摘出皮膚における皮膚内動態予測を試み，得られたデータと光化学的特性データを併せて考慮することで *in vitro* 光毒性予測法の構築を志向した．

また，ROS アッセイの推奨プロトコルに基づき，6 種の benzophenone 誘導体 (BZPs) [benzophenone (BZ)，dioxibenzene (DO)，ketoprofen (KT)，mexenone (MX)，oxybenzone (OX)，sulisobenzene (SB)] ならびに 6 種の光毒性化合物

[acridine (ACD) , furosemide (FSM) , hexachlorophene (HCP) , 8-methoxypsoralen (MOP) , norfloxacin (NFX) , promethazine (PMZ)] について ROS アッセイを行った。

B-1-5)腎障害

雌雄ラットに片側腎摘出術を施して残存組織を採材し、免疫組織学的手法により腎代償性機構について検討した。

B-2) IATA の作成と提案

B-2-1) 発がん性

英国主導で進められている非遺伝毒性発がん性の IATA 策定に協力した。

B-2-2) 眼刺激性

OECD で進められている眼刺激性の IATA の公定化に協力した。

B-3) TGまたはガイダンスの作成と改訂提案

B-3-1) *in vitro* 皮膚感作性検出法 IL-8 Luc アッセイ

国内外の専門家とともに、IL-8 Luc アッセイの TG の採択に務めた。

B-3-2) *in chemico* 光化学的試験方法 ROS (Reactive Oxygen Species) アッセイ

一昨年度、OECD に申請した ROS アッセイについて、開発者の尾上分担研究者とともに TG 案の採択に務めた。

B-3-3)生殖発生毒性試験Hand1-Luc EST(Embryonic Stem cell Test)

昨年度、OECDに申請したHand1-Luc ESTのSPSF (Standard Project Submission Form)について、ナショナルコーディネーター作業部会 (WNT) で議論し、SPSFを改訂した。

B-3-4)アンドロゲン受容体転写活性化法 (AR STTA: Androgen Receptor Mediated Stably Transfected Transcriptional Activation)

昨年度、本研究班からの提案により OECD TG458 として成立した AR-EcoScreen 細胞を用いたアンドロゲン受容体転写活性化試験法 (AR STTA) については、AR-Ecoscreen 細胞の使用条件に関する問題が指摘されたことから、使用する細胞についてのパフォーマンス条件を規定する性能標準 (PS: Performance Standard) 案を作成して OECD に提案した。

B-3-5) *in chemico* 皮膚感作性試験 ADRA (Amino acid Derivative Reactivity Assay)

新規 *in chemico* 皮膚感作性試験法として我が国で開発された ADRA について、再現性・信頼性を検証するため多施設バリデーション研究について予

定した測定を終了した。バリデーション報告書を作成する一方、OECD に TG 化のための SPSF を作成して提出した。

B-3-6) *in vitro* 発がん性スクリーニング Bhas 形質転換試験 (Bhas42 CTA)

培養開始 14 日目の MB (メチレンブルー) 染色した 96 ウェルプレートの平均吸光度をカットオフ値、すなわち、細胞増殖が停止して単層状態にある正常細胞のバックグラウンドの基準値とすることにより、陽性ウェルを判定する方法を考案した。この方法の有効性を検討するために、96 ウェルプレート法のバリデーション研究に用いられた化学物質の Bhas 42 CTA を実施し、その結果をバリデーション結果と比較した。

B-3-7) 遺伝毒性

OECD TG490 として承認された遺伝子突然変異試験チミジンキナーゼ (TK6: Thymidine Kinase) 試験において、他の遺伝子突然変異試験との判定の比較を外部研究協力者 (3 施設) と協力して実施した。対象物質としては、Ames 試験 (*in vitro*) と TgR 試験 (*in vivo*) の判定が一致していない発がん物質を候補とした。

B-4) 情報収集

OECDで8か月毎に開催されている化学品合同会合(Joint Meeting of Chemicals Committee and Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology)の第57回会合(2018年2月開催)のSCHEDULE OF ACTIVITIES FOR 2017 (ENV/JM(2018)17)に記載されている試験法開発状況およびCommunity siteに記載されているOverview of all projects on the workplan等を調査した。

倫理面への配慮

本研究は動物実験の 3 Rsに配慮して試験法の開発を主とするものであり、動物実験は必要に応じて行う可能性はあるが、その際は動物使用数や動物に与える苦痛は最小限に留める。ボランティアおよびヒト組織は使用しない。これらのことから、倫理的問題は無いと考える。

C. 研究結果

C-1) AOPの作成と提案

C-1-1)AOP セミナー

平成 29 年 8 月 25 日に日化協研究報告会にて、久田 茂協力研究者が「OECD の AOP プロジェクト及び免疫毒性に係る AOP の作成」という演題で発表した。AOP プロジェクトの内容をわかりやすく説明できた。

C-1-2) 免疫抑制

日本免疫毒性学会 試験法評価委員会の協力を得て作成してきた AOP 案“Binding of FK506-binding protein 12 (FKBP12) by calcineurin inhibitors leading to immunosuppression”に関しては、内部評価により、KE (Key Event) とそれを結ぶ KER (Key Event Relationship) が未完成であり、証拠の重み付け (Weight of Evidence) や総括評価が不十分との指摘を平成 29 年 6 月に受けた。

以下が主な指摘点である。

- 1) 現在の生物学的理解と一致しているか
- 2) 上流、下流のKE間の関係に不確かさが無いか
- 3) KE間の関係を定量的に示しているか相互関係、反応間の関係、閾値の相違等
- 4) AOP適用範囲：性、年齢、種等
- 5) KERs現在の生物学的理解と一致しているか？
- 6) KEがなくなれば影響は消失するか？
- 7) KERsとKE間の用量、発生順序、頻度差に矛盾がないか
- 8) KERおよびKE間の関係を定量的に示しているか相互関係、反応間の関係、閾値の相違等

これを受け、AOP 案を改訂し、平成 29 年 11 月に再提出した。現在、2 度目の内部評価が実施されている。

C-1-3) 発がん性

ラット、マウスおよびハムスターの鼻腔発がん過程に関する文献調査および解析を実施した結果、次の結論を得た。

鼻腔腫瘍の発生過程の主要な経路は下記である。

- ✓ 扁平上皮乳頭腫は呼吸上皮の細胞傷害に続いて扁平上皮化生を経て発生する。
- ✓ 扁平上皮がんは呼吸上皮（鼻腺を含む）や嗅上皮の細胞傷害に続いて扁平上皮化生を経て発生する。また、扁平上皮がんが発生する物質は扁平上皮化生とともに扁平上皮過形成や扁平上皮の異型過形成がみられることが多い。
- ✓ 腺腫は呼吸上皮（鼻腺を含む）の細胞傷害に続いて過形成を経て発生する。
- ✓ 腺がんは嗅上皮（ボウマン腺を含む）と鼻腺の細胞傷害に続いて過形成や異型過形成を経て発生する。
- ✓ 腺扁平上皮がん、神経上皮がん、横紋筋肉腫、血管腫、血管肉腫および線維肉腫については、発生過程の解析に利用できる化学物質が少なく、腫瘍の発生過程の経路を考察するための情報が不足していた。

遺伝毒性については鼻腔腫瘍の発生が報告されている物質の多くで陽性の結果が得られており、遺伝毒性試験はラット、マウスおよびハムスター

を用いる長期試験において鼻腔腫瘍が発生する可能性を予測する方法として有効である。

C-1-4) 光安全性

BZPs を用いた検討において、ROS アッセイの結果、BZ、KT、MX および OX は光安全性評価における criteria [singlet oxygen ($A_{440\text{ nm}} \times 10^3$): 25; superoxide ($A_{440\text{ nm}} \times 10^3$): 20] を超える強い ROS 産生を示し、強い光反応性を示した。一方、DO および SB では ROS の産生を認めず、光反応性は低いと判断した。BZPs 混合液 (各 0.1 mg/rat) をラット皮膚に塗布後の皮膚内動態について、KT が最も高い最高皮膚中濃度 [maximum concentration (C_{max}): 8.7 $\mu\text{g/g tissue}$] および平均滞留時間 [mean residence time (MRT): > 14.2 h] を示し、KT の高い皮膚曝露は長時間持続することが分かった。SB も同様に皮膚曝露が持続した (MRT: > 14.9 h) が、SB の皮膚内濃度 (C_{max} : 7.8 $\mu\text{g/g tissue}$) は KT よりも低かった。MX および OX は同様の皮膚内動態推移を示し、 C_{max} は同等の値 (7.8 $\mu\text{g/g tissue}$) を示した。BZ および DO の C_{max} はそれぞれ 6.1 および 6.0 $\mu\text{g/g tissue}$ と他の BZPs と比較し低値であった。得られたデータを基に decision matrix を構築し、6 種の BZPs の光毒性リスク予測を実施した結果は以下のようになった。

光毒性リスク予測: KT BZ > MX > OX SB DO

ラットを用いた *in vivo* 皮膚光毒性試験にて、BZPs の *in vivo* 光毒性の強さは以下の通りであった。

In vivo 光毒性: BZ > KT MX SB OX DO

一方、ROS アッセイにて 6 種の光毒性化合物 (ACD, FSM, HCP, MOP, NFX および PMZ) は露光時に光安全性評価における criteria を超える強い ROS 産生を示し、高い光反応性を有していた。フランチセルを用いた *in vitro* 皮膚透過性試験の結果から予測した皮膚中平均濃度に関するパラメーターは ACD および MOP がそれぞれ 1.33 および 1.34 と高く、次に HCP が 1.26 と高値を示した。PMZ の皮膚中平均濃度に関するパラメーターは 0.74 であり、FSM および NFX はそれぞれ 0.01 および 0.03 と低値を示した。得られたデータを基に decision matrix を用いて統合的に 6 種の光毒性リスク予測を実施した結果は以下の通りであった。

光毒性リスク予測: ACD > HCP > MOP > PMZ FSM NFX

ラット *in vivo* 皮膚光毒性について 6 種の光毒性化合物は全て陽性と判断し、*in vivo* 光毒性の強さは以下の順であった。

In vivo 光毒性: ACD > HCP MOP > FSM PMZ > NFX

C-1-5) 腎障害

片側腎摘出により、雌雄ともに残存腎の重量が術後2日より対照群と比して有意な増加を示し、細胞

増殖活性も術後2日より検索したいずれの部位においても有意な増加あるいは増加傾向を示した。また、細胞増殖停止に関わるTGF- β 1のmRNA発現は、雌雄ともに片側腎摘出による影響を受けなかった。以上より、片側腎摘出後の残存腎の代償性機構には、尿細管の細胞増殖が寄与していることが示唆された。しかしながら、細胞増殖活性の亢進がみられていない片側腎摘出1日後においても、雌雄ともに残存腎の重量は有意ではないものの増加傾向を示しており、例えば細胞の肥大など、細胞増殖以外の要因も寄与していると考えられた。

C-2) IATA の作成と提案

C-2-1) 発がん性

平成 29 年 3 月に開催された非遺伝毒性発がん性会議に参加し、IATA 策定に協力した。

C-2-2) 眼刺激性

昨年度より開発に関与してきた眼刺激性試験 IATA “No. 263, Guidance Document on an Integrated Approach on Testing and Assessment (IATA) for Serious Eye Damage and Eye Irritation”が平成29年7月に採択された。

C-3) TGまたはガイダンスの作成と改訂提案

C-3-1) *in vitro* 皮膚感作性検出法 IL-8 Luc アッセイ

IL-8 Luc アッセイの開発者である東北大学 相場節也教授等と TG 案の検討を続けてきた。平成 29 年 10 月に *in vitro* 皮膚感作性試験 TG442E“*In Vitro* Skin Sensitisation assays addressing the Key Event on activation of dendritic cells on the Adverse Outcome pathway for Skin Sensitisation”の中に、本試験法が採択された。

C-3-2) *in chemico* 光化学的試験方法 ROS (Reactive Oxygen Species) アッセイ

ROS アッセイの開発者である尾上分担研究者と共同で TG 案について、平成 29 年 11 月の OECD 専門家会議で議論した。以下の問題点がまだ残っており、改訂が必要であるとされている。よって、この TG の採択は 2019 年以降になる予定である。

1) 3T3 NRU と ROS アッセイの同じ物質における比較

尾上教授の情報提供が必要である。

2) TG の中に適用限界と技術的な限界を明記する

- ハイスループット対応である
- 偽陽性の出現率が高い
- 関連特許はない

d. ROS アッセイには特許が関与しない文書の提出

3) 活性酸素を除去する溶媒である DMSO の使用はよくないことを TG に記す

C-3-3) 生殖発生毒性試験 Hand1 Luc EST (Embryonic Stem cell Test)

昨年度、本試験法開発者の住友化学株式会社とともに、OECDにTGのSPSFを提出した。しかし、WNTより本TGの議論の前にDetailed Review Paper (DRP, 関連分野の総括報告書)を作成するように指示を受けた。この文書関しては、複数の海外専門家の協力を得て、作成を進めることになった。

C-3-4) アンドロゲン受容体転写活性化法 (AR STTA: Androgen Receptor Mediated Stably Transfected Transcriptional Activation)

TG458 については、本系で用いる細胞の利用条件について問題点が指摘され VMG-NA (Validation Management Group-Non Animal) 会議において対応が議論された。本系で使用する AR EcoScreen 細胞そのものは、医薬基盤・健康・栄養研究所・細胞バンク (JCRB) から送料のみで入手できるが、商用目的での利用とみなされた場合、細胞ライセンス保有者個人からライセンス料の支払い要求がされており、さらに要求金額が過剰で明確でないとの指摘が OECD 対してあったことを受け、OECD WNT では、TG458 では無償で利用可能との記載があるため、少なくとも本試験系が PBTG 化されるまでの間、ライセンス料の要求を停止するよう要請された。さらに、この問題に対応するため PS の作成が求められたことを受けて PS 案を作成して OECD に提出した。

C-3-5) *in chemico* 皮膚感作性試験 ADRA (Amino acid Derivative Reactivity Assay)

ADRA バリデーション研究については、2 フェーズからなるバリデーションを終了し、得られた結果から、本系の再現性や予測性の解析を実施した。最終的に施設内再現性はフェーズ1で測定を実施した10物質の結果から、参加4施設のうち1施設で90%であったが、他の3施設では100%であり、施設間再現性は、フェーズ1,2で測定を実施した計40物質の結果から91.9% (3施設換算値) であり、いずれも目標値とした80%を超える結果が得られた。一方、LLNA との比較による感作性の予測性は、全体で86.9%であった。バリデーション運営会議では、これらの結果から、ADRA の再現性・予測性はいずれも、バリデーション評価に用いた物質が完全には一

致しないものの類似の評価系である DPRA に比べ同等以上であると評価され、OECD への TG 提案が合意された。バリデーション運営会議での合意を受け ADRA の SPSF を平成 29 年 10 月に厚生労働省に提出し、11 月に OECD に提出された。この SPSF 案に対する各国のコメントに対応して SPSF を改訂した。各国のコメントは概ね好意的であり、TG に向け、支障となる指摘事項はなかった。

C-3-6) *in vitro* 発がん性スクリーニング Bhas 形質転換試験 (Bhas42 CTA)

発がん物質 9 物質と非発がん物質 2 物質の形質転換誘発作用の判定はバリデーション結果とすべて一致した (一致率: 85%)。バリデーション試験結果と一致しなかった非発がん物質 2 物質 (eugenol と pyrene) については、バリデーション結果ではそれぞれ陰性および陽性であったが、今回の方法ではともに疑陽性の結果となった。

以上の結果より、MB 染色による吸光度測定法による判定結果は、発がん物質の判定においては、従来の観察法による判定結果と同等の結果が得られることが示された。

C-3-7) 遺伝毒性

OECD TG490 に記載された遺伝子突然変異試験 (TK6 試験) の運用について検討するため、多施設共同研究を実施した。

今回の 5 つの発がん物質を用いた TK6 試験の判定には、S9mix 存在下で陽性の化合物が 2 例あった。TgR 試験が陽性の物質が S9mix 存在下で陽性だったこと、TK6 試験の判定が S9mix 存在下で陰性、非存在下で陽性の化合物 (1 例) は TgR 試験が陰性だったことを勘案して、「TK6 試験の S9mix 存在下の判定が *in vivo* の試験結果を反映しうる」可能性が考えられた。

C-4) 情報収集

現在、活発に開発されている TGI は、主に生きた動物を使用しない *in vitro* 試験法である。

また、内分泌かく乱物質やナノマテリアルなどが新規政策課題 (Emerging Policy Issues) として国連環境計画 [United Nations Environment Programme (UNEP)] や OECD で取り上げられている。各国および OECD ではこれらに対処するために各種毒性試験の TG の開発が進められている。また、TG では決めきれなかったような特殊なケースなどに対応するために種々のガイダンスが出版されている。この中に、IATA に関連するガイダンスが多数作成されていることが明らかになった。

D. 考察

本年度は日本発の皮膚感作性試験代替法 IL-8 Luc アッセイを OECD の TG に採択させ、TG442E に加えることができた。これにより、昨年度の h-CLAT に引き続き、2 年続けて日本発の皮膚感作性試験代替法を公定化することができたことになる。ROS アッセイの TG に向けても尽力したが、国際的な合意が得られず、決着は次年度となった。Hand1-Luc EST も含め、次年度以降の課題である。

AOP に関しては、免疫抑制の AOP 案 “Binding of FK506-binding protein 12 (FKBP12) by calcineurin inhibitors leading to immunosuppression” を改訂し、内部評価を受けている。AOP の作成ルールは毎年変わっており、この 3 年間でも大きく変化した。これに合わせて、真摯に対応して頂いた日本免疫毒性学会 試験法委員会 AOP 検討小委員会の皆さんに感謝したい。次年度にはこの AOP が採択されると踏んでおり、もう一息の段階まで来た。引き続き、発がん性、光安全性、生殖毒性の AOP 開発を進め、次年度には OECD の指定サイトに入力し、内部評価に掛けたい。

IATA については、非遺伝毒性発がん性および眼刺激性に関する IATA 策定に協力した。OECD で承認された IATA は、皮膚刺激性、眼刺激性、皮膚感作性の 3 つのみである。引き続き、非遺伝毒性発がん性の IATA 作成に協力し、光安全性や免疫毒性に関する IATA 作成の基礎を築いていくことが重要と考えている。

F. 研究発表

F-1) 論文発表

- 1) Narita K, Vo PTH, Yamamoto K, Kojima H, Itagaki H: Preventing false-negatives in the *in vitro* skin sensitization testing of acid anhydrides using interleukin-8 release assays, *Toxicol In Vitro*. 2017 Aug;42:69-75.
- 2) Akagi T, Nagura M, Hiura A, Kojima H, Akashi M: Construction of Three-Dimensional Dermo-Epidermal Skin Equivalents Using Cell Coating Technology and Their Utilization as Alternative Skin for Permeation Studies and Skin Irritation Tests, *Tissue Eng Part A*. 2017 Jun;23(11-12):481-490.
- 3) Arakawa H, Kamioka H, Jomura T, Koyama S, Idota Y, Yano K, Kojima H, Ogihara T: Preliminary Evaluation of Three-Dimensional Primary Human Hepatocyte Culture System for Assay of Drug-Metabolizing Enzyme-Inducing Potential. *Biol*

- Pharm Bull. 2017;40(7):967-974.
- 4) Ogiwara T, Arakawa H, Jomura T, Idota Y, Koyama S, Yano K, Kojima H: Utility of human hepatocyte spheroids without feeder cells for evaluation of hepatotoxicity. *J Toxicol Sci.* 2017;42(4):499-507.
 - 5) 小島 肇: 化粧品・医薬部外品の安全性評価のための動物実験代替法開発の現状と課題, フレグランスジャーナル, 2017-7, 12-16.
 - 6) 諫田泰成, 中村和昭, 山崎大樹, 片岡健, 青井貴之, 中川誠人, 藤井万紀子, 阿久津英憲, 末盛博文, 浅香 勲, 中村幸夫, 小島 肇, 関野祐子, 古江 - 楠田美保: 「細胞培養における基本原則」の提案, *Tiss. Cult. Res.* 2017, Commun.36, 13-19.
 - 7) 小島 肇: 医薬品食品領域での動物愛護管理法の現在と未来, NPO 動物実験関係者連絡協議会 第5回シンポジウム 報告書「動物愛護管理法」の過去・現在・未来, 2017, 15-20.
 - 8) 小島 肇: 動物実験代替法開発の現状と今後の課題, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2017, 48 (9) , 600-607.
 - 9) 井上治久, 小島 肇, 澤田光平, 谷憲三郎, 山本恵司, 畠賢一郎: 再生医療技術を用いた創薬支援ツールの意義と展望, 再生医療, 2017, 16(3), 9-16.
 - 10) 小島 肇: 化学物質の安全性評価に利用されるインビトロアッセイ (in vitro 試験) 法, 生物工学会誌, 2017, 95, 455-460.
 - 11) Kojima H, Katoh M: In Vitro Skin Irritation Assay with the LabCyte EPI-MODEL, Part 1 Skin Irritation: Alternatives for Dermal Toxicity Testing, Springer, Switzerland, 2017, 73-80.
 - 12) Kojima H, Hosoi K, Onoue S: Reactive Oxygen Species Assay for Evaluating Phototoxicity Potential, Part IV UV-Induced Effects (Phototoxicity and Photoallergy): Alternatives for Dermal Toxicity Testing, Springer, Switzerland, 2017, 477-482.
 - 13) Kojima H: In Vitro Evaluation for Skin Toxicity, Skin Penetration and Disposition of Therapeutic and Cosmeceutical compounds, Springer, 2017, 297-304.
 - 14) Kojima H: Related Topics: Safety Evaluation and Alternatives to Animal Testing for Skin Toxicity, Skin Penetration and Disposition of Therapeutic and Cosmeceutical compounds. Springer. 2017, 305-311.
 - 15) Miyazaki H, Yamashita K, Uchino T, Takezawa T, Kojima H: Development of a Novel in Vitro Skin Sensitization Test Method using a Collagen Vitrigel Membrane Chamber, *AATEX*, 2017, 22(2), 141-154.
 - 16) 小島 肇, 西川秋佳: 日本動物実験代替法評価センター平成 28 年度報告. *AATEX-JaCVAM.* 2017, 6(1), 51-55.
 - 17) Casati S, Aschberger K, Barroso J, Casey W, Delgado I, Kim TS, Kleinstreuer N, Kojima H, Lee JK, Lowit A, Park HK, Régimbald-Krnel MJ, Strickland J, Whelan M, Yang Y, Zuang V: Standardisation of defined approaches for skin sensitisation testing to support regulatory use and international adoption: position of the International Cooperation on Alternative Test Methods. *Arch Toxicol.* 2018 Feb;92(2):611-617.
 - 18) Kojima H: New trends on alternative to animal testings in Japan. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2018;151(2):52-55.
 - 19) Tsukumo H, Matsunari N, Yamashita K, Kojima H, Itagaki H: Lipopolysaccharide interferes with the use of the human Cell Line Activation Test to determine the allergic potential of proteins. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2018 Feb 10;92:34-42.
 - 20) Koyama S, Arakawa H, Itoh M, Masuda N, Yano K, Kojima H, Ogiwara T: Evaluation of the metabolic capability of primary human hepatocytes in three-dimensional cultures on microstructural plates. *Biopharm Drug Dispos.* 2018 Feb 22.
 - 21) Daniel AB, Strickland J, Allen D, Casati S, Zuang V, Barroso J, Whelan M, Régimbald-Krnel MJ, Kojima H, Nishikawa A, Park HK, Lee JK, Kim TS, Delgado I, Rios L, Yang Y, Wang G, Kleinstreuer N: International regulatory requirements for skin sensitization testing. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018 Mar 5. pii: S0273-2300(18)30066-7.
 - 22) Narita K, Ishii Y, Vo PTH, Nakagawa F, Ogata S, Yamashita K, Kojima H, Itagaki H.: Improvement of human cell line activation test (h-CLAT) using short-time exposure methods for prevention of false-negative results. *J Toxicol Sci.* 2018;43(3):229-240
 - 23) Masumura, K., Toyoda-Hokaiwado, N., Niimi, N., Gruz, P., Wada, N., Takeiri, A., Jishage, K., Mishima, M. and Nohmi, T. : Spontaneous and benzo[a]pyrene-induced mutagenesis in inactivated DNA polymerase kappa knock-in mice, *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2017, 58: 644-653
 - 24) Nohmi, T., Masumura, K., Toyoda-Hokaiwado, N., Transgenic rat models for mutagenesis and carcinogenesis, *Genes and Environment*, 2017, 39: 11
 - 25) Matsushita, K., Toyoda, T., Inoue, K., Morikawa, T., Sone, M., Ogawa, K.: Spontaneous infarcted adenoma of the mammary gland in a Wistar Hannover GALAS rat, *Journal of Toxicologic Pathology* , 2017, 30: 57-62.

- 26) Toyoda, T., Totsuka, Y., Matsushita, K., Morikawa, T., Miyoshi, N., Wakabayashi, K., Ogawa, K.: γ -H2AX formation in the urinary bladder of rats treated with two norharman derivatives obtained from o-toluidine and aniline, *Journal of Applied Toxicology*, 2018, 38: 537-543.
- 27) Ishii, Y., Kuroda, K., Matsushita, K., Yokoo, Y., Takasu, S., Kijima, A., Nohmi, T., Ogawa, K., Umemura, T.: Phosphorylation of protein phosphatase 2A facilitated an early stage of chemical carcinogenesis, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2018, 336: 75-83.
- 28) Toyoda, T., Cho Y.M., Akagi, J., Mizuta, Y., Matsushita, K., Nishikawa, A., Imaida, K., Ogawa, K.: Altered susceptibility of an obese rat model to 13-week subchronic toxicity induced by 3-monochloropropane-1,2-diol, *Journal of Toxicological Science*, 2017, 42: 1-11.
- 29) Cho, Y.M., Mizuta, Y., Akagi, J.-I., Toyoda, T., Sone, M., Ogawa, K. Size-dependent acute toxicity of silver nanoparticles in mice. *J Toxicol Pathol.* 31(1): 73-80. 2018.
- 30) Akagi, J.I., Yokoi, M., Cho, Y.M., Toyoda, T., Ohmori, H., Hanaoka, F., Ogawa, K. Hypersensitivity of mouse embryonic fibroblast cells defective for DNA polymerases η , ι and κ to various genotoxic compounds: Its potential for application in chemical genotoxic screening. *DNA Repair (Amst)*. 61:76-85, 2018.
- 31) Toyoda, T., Totsuka, Y., Matsushita, K., Morikawa, T., Miyoshi, N., Wakabayashi, K., Ogawa, K. γ -H2AX formation in the urinary bladder of rats treated with two norharman derivatives obtained from o-toluidine and aniline. *J Appl Toxicol.* 38: 537-543, 2018.
- 32) Tokumura, M., Miyake, Y., Wang, Q., Nakayama, H., Amagai, T., Ogo, S., Kume, K., Kobayashi, T., Takasu, S., Ogawa, K. Methods for the analysis of organophosphorus flame retardants- Comparison of GC-EI-MS, GC-NCI-MS, LC-ESI-MS/MS, and LC-APCI-MS/MS. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 1-7, 2018.
- 33) Morishita, Y., Nomura, Y., Fukui, C., Fujisawa, A., Watanabe, K., Fujimaki, H., Kumada, H., Inoue, K., Morikawa, T., Takahashi, M., Kawakami, T., Sakoda, H., Mukai, T., Yuba, T., Inamura, K.-I., Tanoue, A., Miyazaki, K.-I., Chung, U.-I., Ogawa, K., Yoshida, M., and Haishima, Y. Alternative plasticizer, 4-cyclohexene-1,2- dicarboxylic acid dinonyl ester, for blood containers with protective effects on red blood cells and improved cold resistance. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.*, 106: 1052-1063, 2018.
- 34) Nomura, Y., Lee, M., Fukui, C., Watanabe, K., Olsen, D., Turley, A., Morishita, Y., Kawakami, T., Yuba, T., Fujimaki, H., Inoue, K., Yoshida, M., Ogawa, K., Haishima, Y. Proof of concept testing of a positive reference material for *in vivo* and *in vitro* skin irritation testing. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2017 Dec 11. doi: 10.1002/jbm.b.34061. (in press)
- 35) Suzuki, I., Cho, Y.-M., Hirata, T., Toyoda, T., Akagi, J., Nakamura, Y., Sasaki, A., Nakamura, T., Okamoto, S., Shiota, K., Suetome, N., Nishikawa, A., Ogawa, K. Toxic effects of 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate (Raphasatin) in the rat urinary bladder without genotoxicity. *J Appl Toxicol* 37(4): 485-494. 2017.
- 36) Matsushita, K., Toyoda, T., Inoue, K., Morikawa, T., Sone, M., Ogawa, K. Spontaneous infarcted adenoma of the mammary gland in a Wistar Hannover GALAS rat. *J Toxicol Pathol.* 30(1): 57-62. 2017.
- 37) Hirata, T., Cho, Y.-M., Toyoda, T., Akagi, J., Suzuki, I., Nishikawa, A., Ogawa, K. Lack of *in vivo* mutagenicity of 1,2-dichloropropane and dichloromethane in the livers of *gpt* delta rats administered singly or in combination. *J. Appl. Toxicol.* 37(6): 683-691. 2017.
- 38) Toyoda, T., Cho, Y.-M., Akagi, J., Mizuta, Y., Matsushita, K., Nishikawa, A., Imaida, K., Ogawa, K. Altered susceptibility of an obese rat model to 13-week subchronic toxicity induced by 3-monochloropropane-1,2-diol. *J Toxicol. Sci.* 42: 1-11, 2017
- 39) Cho, Y.-M., Hasumura, M., Imai, T., Takami S., Nishikawa, A., Ogawa, K. Horseradish extract promotes urinary bladder carcinogenesis when administered to F344 rats in drinking water. *J Appl Toxicol.* 37(7): 853-862. 2017.
- 40) Nonaka, M., Amakasu, K., Saegusa, Y., Naota, M., Nishimura, T., Ogawa, K., Nishikawa, A., Non-neoplastic lesions found only in the two-year bioassays but not in shorter toxicity studies of rats. *Regul Toxicol Pharmacol.*, 86 : 199–204, 2017.
- 41) Miyake, Y., Tokumura, M., Nakayama, H., Wang, Q., Amagai, T., Ogo, S., Kume, K., Kobayashi, T., Takasu, S., Ogawa, K., Kannan, K. Simultaneous determination of brominated and phosphate flame retardants in flame-retarded polyester curtains by a novel extraction method. *Sci Total Environ.* 601-602: 1333-1339, 2017.
- 42) Hirata, T., Cho, Y.M., Suzuki, I., Toyoda, T., Akagi, J.I., Nakamura, Y., Numazawa, S., Ogawa, K. 4-Methylthio-3- butenyl isothiocyanate mediates nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 activation by regulating reactive oxygen species production in human esophageal epithelial cells. *Food Chem Toxicol.* 111: 295-301, 2017.
- 43) Takasu, S., Ishii, Y., Yokoo, Y., Tsuchiya, T., Kijima, A., Kodama, Y., Ogawa, K., Umemura, T. *In vivo* reporter gene mutation and micronucleus assays in

- gpt* delta mice treated with a flame retardant decabromodiphenyl ether. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 816-817:7-11, 2017.
- 44) Ishii, Y., Kuroda, K., Matsushita, K., Yokoo, Y., Takasu, S., Kijima, A., Nohmi, T., Ogawa, K., Umemura, T. Phosphorylation of protein phosphatase 2A facilitated an early stage of chemical carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 336:75-83. 2017.
 - 45) 小野. 宏, 丸野内. 隼, 井口. 泰泉, 小野. 敦: ER STTA法: hER α -HeLa-9903細胞を用いたエストロゲン受容体恒常発現系転写活性化試験法の評価報告書 *AATEX-JaCVAM* **6**, 1-27 (2017).
 - 46) 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: 医薬品の光安全性評価: 光化学および薬物動態学の観点からのアプローチ, *医薬品安全性学*, 2018, 3(2): 81-92
 - 47) Suzuki, H., Hamao, S., Seto, Y., Sato, H., Wong, J., Prud'homme, R.K., Chan, HK. Onoue, S.: New nano-matrix oral formulation of nanoprecipitated cyclosporine A prepared with multi-inlet vortex mixer, *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 516, 116-119.
 - 48) Nakada, T., Toyoda, F., Matsuda, K., Nakakura, T., Hasunuma, I., Yamamoto, K., Onoue, S., Yokosuka, M., Kikuyama, S.: Imorin: a sexual attractiveness pheromone in female red-bellied newts (*Cynops pyrrhogaster*), *Scientific Reports*, 2017, 7, 41334.
 - 49) Suzuki, H., Ueno, K., Mizumoto, T., Seto, Y., Sato, H., Onoue, S.: Self-micellizing solid dispersion of cyclosporine A for pulmonary delivery: Physicochemical, pharmacokinetic and safety assessments, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, 96, 107-114.
 - 50) Kojo, Y., Matsunaga, S., Suzuki, H., Sato, H., Seto, Y., Onoue, S.: Improved oral absorption profile of itraconazole in hypochlorhydria by self-micellizing solid dispersion approach, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, 97, 55-61.
 - 51) Suzuki, H., Moritani, T., Morinaga, T., Seto, Y., Sato, H., Onoue, S.: Amorphous solid dispersion of cyclosporine A prepared with fine droplet drying process: Physicochemical and pharmacokinetic characterization, *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 519, 213-219.
 - 52) Kato, M., Ohtake, H., Sato, H., Seto, Y., Onoue, S.: Enzymatic reactive oxygen species assay to evaluate phototoxic risk of metabolites, *Toxicology Letters*, 2017, 278, 59-65.
 - 53) Sato, H., Ogino, M., Yakushiji, K., Suzuki, H., Shiokawa, K., Kikuchi, H., Seto, Y., Onoue, S.: Ginger Extract-Loaded Solid Dispersion System with Enhanced Oral Absorption and Antihypothermic Action, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65, 1365-1370.
 - 54) Seto, Y., Kato, K., Tsukada, R., Suzuki, H., Kaneko, Y., Kojo, Y., Sato, H., Onoue, S.: Protective effects of tranilast on experimental colitis in rats, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2017, 90, 842-849.
 - 55) Kojo, Y., Matsunaga, S., Suzuki, H., Taniguchi, C., Kawabata, Y., Wada, K., Yamauchi, Y., Seto, Y., Sato, H., Onoue, S.: Improved Dissolution of Dipyridamole with the Combination of pH-Modifier and Solid Dispersion Technology, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2017, 65, 426-431.
 - 56) Sato, H., Aoki, A., Tabata, A., Kadota, K., Tozuka, Y., Seto, Y., Onoue, S.: Development of sesamin-loaded solid dispersion with α -glycosylated stevia for improving physicochemical and nutraceutical properties, *Journal of Functional Foods*, 2017, 35, 325-331.
 - 57) Kojo, Y., Kobayashi, K., Matsunaga, S., Suzuki, H., Seto, Y., Sato, H., Onoue, S.: Avoidance of food effect on oral absorption profile of itraconazole by self-micellizing solid dispersion approach, *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2017, 32, 273-276.
 - 58) Ito, Y., Kuraoka, S., Endo, S., Takahashi, A., Onoue, S., Yamada, S.: Urinary Excretion Contributes to Long-Lasting Blockade of Bladder Muscarinic Receptors by Imidafenacin: Effect of Bilateral Ureteral Ligation, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2017, 360, 69-74.
 - 59) Onoue, S., Seto, Y., Sato, H., Nishida, H., Hirota, M., Ashikaga, T., Api, A.M., Basketter, D., Tokura, Y.: Chemical photoallergy: photobiochemical mechanisms, classification, and risk assessments, *Journal of Dermatological Science*, 2017, 85, 4-11.
 - 60) Wakuri, S., Yamakage, K., Kazuki, Y., Kazuki, K., Oshimura, M., Aburatani, S., Yasunaga, M. and Nakajima, Y.: Correlation between luminescence intensity and cytotoxicity in cell-based cytotoxicity assay using luciferase, *Anal Biochem*. 2017 Apr 1;522:18-29. doi: 10.1016/j.ab.2017.01.015. Epub 2017 Jan 20.

F - 2) 学会発表

- 1) Kojima H: The application of in vitro skin absorption test in the safety assessment of cosmetic and medical, 7th Conference of Alternative Methods (2017.4) (Guangzhou, China)
- 2) 小島 肇: 試験法開発における Good Cell Culture Practice (GCCP)の重要性, 日本組織培養学会第90回大会 (2017.6-7) (岡山)
- 3) 平松範子, 加藤義直, 佐藤淳, 谷川篤宏, 平野耕治, 堀口正之, 小島 肇, 山本直樹: 不死化ヒト角膜上皮細胞株 (iHCE-NY1) を用いて作製した三次元角膜再構築モデルの眼刺激性試験代替法に

- 関する研究, 日本組織培養学会第 90 回大会 (2017.6-7) (岡山)
- 4) 小島 肇: 動物実験代替法の国内外の動向, 皮膚基礎研究クラスターフォーラム (2017.7) (東京)
 - 5) 小島 肇: 動物実験代替法の国内外の動向, ライフサイエンス法令セミナー(第3回)(2017.7) (京都)
 - 6) Kojima H: AOPs are development by Japan in the OECD process, 2017 The 3rd International Conference on Toxicity Testing Alternative & Translational Toxicology (2017.7) (Nanjing, China)
 - 7) 小野 敦, 渡辺真一, 菅原経継, 若林晃次, 田原宥, 堀江宣行, 藤本恵一, 草苺 啓, 黒川嘉彦, 寒水孝司, 中山拓人, 草生 武, 河上強志, 小島幸一, 小島 肇, Jon RICHMOND, Nicole KLEINSTREUER, Bae-Hwa KIM, 山本裕介, 藤田正晴, 笠原利彦: 新規 in chemico 皮膚感作性試験 ADRA 法の新施設バリデーション試験: 第1報, 第44回 日本毒性学会学術年会 (2017.7) (横浜)
 - 8) 古川正敏, 伊藤浩太, 榊原隆史, 越田美, 奥村宗平, 立野沙香, 河村公太郎, 松浦正男, 小島 肇: ウシ摘出角膜を用いる眼刺激性試験 (BCOP 試験) における PAS 染色の有用性, 第44回 日本毒性学会学術年会 (2017.7) (横浜)
 - 9) Sakai Y, Kojima H: Latest activities and future directions of JSAAE for 3R, 14th Annual Meeting of Korean Society of Alternatives to Animal Experiments (KSAAE) (2017.8) (Seoul, Korea)
 - 10) Kojima H: Revision of Judgment Criteria for Poisonous and Deleterious Substances -Utilizing knowledge of effective alternatives to animal testing-, NC3R, Toward global elimination of the acute toxicity 'six-pack' (2017.8) (Seattle, WA, USA)
 - 11) Kojima H, Nishikawa A: JaCVAM update, 10th World Congress on Alternatives and Animals in the Life Sciences (WC10) (2017.8) (Seattle, WA, USA)
 - 12) Sakai Y, Kojima H: Latest activities and future directions of JSAAE for Asian cooperation toward 3Rs, 10th World Congress on Alternatives and Animals in the Life Sciences (WC10) (2017.8) (Seattle, WA, USA)
 - 13) Yamamoto N, Hiramatsu N, Kato Y, Kojima H: Development of the in vitro assay for evaluating week eye irritation 10th World Congress on Alternatives and Animals in the Life Sciences (WC10) (2017.8) (Seattle, WA, USA)
 - 14) 小島 肇: Adverse Outcome Pathway の基礎, 現状と動向, 日本保健物理学会専門研究会「低線量・低線量率リスク推定法専門研究会」, 電力中央研究所 (2017.9) (東京)
 - 15) Kojima H: The status of cosmetic safety regulation in Japan, 2017 China Cosmetics(Baiyun) International Summit Forum (2017.9) (Guangzhou, China)
 - 16) 小島 肇: 国際環境における化粧品の 安全性評価の動向, 第7回 JC/OEM セミナー (2017.10) (東京)
 - 17) 小島 肇: 化粧品の国内外規制動向と安全性のリスク評価, 第7回 CSJ 化学フェスタ 2017 (2017.10) (東京)
 - 18) 小島 肇, 黒澤 努, 鈴木 真, 武吉正博, 諫田泰成, 竹内小苗, 佐久間めぐみ, 中村 牧, 寒水孝司: 日本動物実験代替法学会 国際交流委員会報告, 日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11) (東京)
 - 19) 小野 敦, 渡辺真一, 菅原経継, 若林晃次, 田原宥, 堀江宣行, 藤本恵一, 草苺 啓, 黒川嘉彦, 寒水孝司, 中山拓人, 草生 武, 河上強志, 小島幸一, 小島 肇, Jon RICHMOND, Nicole KLEINSTREUER, Bae-Hwa KIM, 山本裕介, 藤田正晴, 笠原利彦: 新規 in chemico 皮膚感作性試験 ADRA 法の新施設バリデーション試験: 第2報, 日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11) (東京)
 - 20) 古川正敏, 榊原隆史, 伊藤浩太, 松浦正男, 小島 肇: ウシ摘出角膜を用いる眼刺激性試験 (BCOP 試験) における病理組織学的検査を用いた弱刺激性物質判定の検討, 日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11) (東京)
 - 21) 謝丹, 九十九英恵, 山下邦彦, 小島 肇, 板垣宏: タンパク質のアレルギー性を評価試する in vitro 試験法の開発, I. 偽陽性評価の原因究明, 日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11) (東京)
 - 22) 九十九英恵, 謝丹, 山下邦彦, 小島 肇, 板垣宏: タンパク質のアレルギー性を評価試する in vitro 試験法の開発, II. 試薬中の LPS の影響除外に関する検討, 日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11) (東京)
 - 23) 平松範子, 山本直樹, 加藤義直, 佐藤 淳, 磯谷澄都, 今泉和良, 谷川篤宏, 平野耕治, 堀口正之, 小島 肇: 不死化ヒト角膜上皮細胞株 (iHCE-NY1) を用いて作製した三次元角膜構築モデルの眼刺激性試験代替法に関する研究, 日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11) (東京)
 - 24) 小島 肇, 森 梓, 小林真弓, 篠田伸介, 萩原沙織, 山本裕介, 笠原利彦, 山口典子, 佐藤亮佑, 福田隆之, アミシアレクサンドラワタル, 加藤雅一, 真下奈々, 大森崇: LabCyte EPI-Model 24 皮膚腐食性試験バリデーション研究, 日本動物実験代替法学会第30回大会 (2017.11) (東京)
 - 25) 藤田 正晴, 山本 裕介, 渡辺 真一, 菅原 経継, 若林 晃次, 田原 宥, 堀江 宣行, 藤本 恵一, 草苺 啓, 黒川 嘉彦, 河上 強志, 小島 幸一, 小島 肇, 小野 敦, 笠原 利彦: 新規 in chemico 皮膚感作性試験 ADRA 法に使用する Cys 誘導体試薬 (NAC) の酸化原因および防止策の検討, 日本動

物実験代替法学会第 30 回大会(2017.11)(東京)

- 26) 木村 裕, 安野理恵, 渡辺美香, 小林美和子, 岩城友子, 藤村千恵, 近江谷克裕, 山影康次, 中島芳浩, 小林眞弓, 大森 崇, 小島 肇, 相場節也: Multi-immuno Tox Assay (MITA): データセットの作成およびバリデーション研究の結果, 日本動物実験代替法学会第 30 回大会 (2017.11)(東京)
- 27) 木村 裕, 渡辺美香, 鈴木紀之, 岩城友子, 山影康次, 斎藤幸一, 藤村千鶴, 近江谷克裕, 中島芳浩, 大森 崇, 小島 肇, 相場節也: DMSO を用いない in vitro 感作性試験, 日本動物実験代替法学会第 30 回大会 (2017.11)(東京)
- 28) 成田和人, 石井悠貴, 小島 肇, 板垣 宏: 皮膚感作性試験 h-CLAT の偽陰性評価改善に関する検討(第二報), 日本動物実験代替法学会第 30 回大会 (2017.11)(東京)
- 29) 洪水麻衣, 三田地隆史, 目崎美紀, 丸山諒, 小島 肇, 板垣 宏: in vitro 皮膚感作性試験における NLRP3 インフラマソームの影響, 日本動物実験代替法学会第 30 回大会 (2017.11)(東京)
- 30) 三田地隆史, 目崎美紀, 洪水麻衣, 丸山諒, 小島 肇, 板垣 宏: in vitro 皮膚感作性試験 h-CLAT における CD86, CD54 の発現変動の検討, 日本動物実験代替法学会第 30 回大会 (2017.11)(東京)
- 31) 小島 肇: 動物実験における代替法の重要性, 産総研 平成 29 年度 動物実験に関する教育訓練講演 (2017.12)(つくば)
- 32) 小島 肇: OECD における試験法標準化のための戦略, 口頭, 第 3 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研究のグローバル展開」(2018.2)(東京)
- 33) Kojima H, Furukawa M, Itoh K, Sakakibara T, Matsuura M: An Approach for Assessing Mild Irritants with the Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method, 57th Annual meeting of Society of Toxicology (2018.3) (San Antonio, USA)
- 34) Ono A, Watanabe S, Sugawara T, Wakabayashi K, Tahara Y, Horie N, Fujimoto K, Kusakari K, Kurokawa Y, Sozu T, Nakayama T, Kusao T, Kawakami T, Kojima K, Kojima H, Richmond J, Kleinstreuer N, Bae-Hwa K, Yamamoto Y, Fujita M, Kasahara T: A Multi-Centre Validation Study of Amino Acid Derivative Reactivity Assay (ADRA): A Novel In Chemico Alternative Test Method for Skin Sensitization, 57th Annual meeting of Society of Toxicology, (2018.3) (San Antonio, USA)
- 35) 村上將登, 赤木隆美, 小島 肇, 明石 満: LbL 3D Skin モデルを用いた皮膚刺激性試験代替法の国際標準化に向けて, 第 17 回日本再生医療

学会総会 (2018.3) (横浜)

- 36) Masumura K, Ukai A, Toyoda-Hokaiwado N, Nohmi T, Honma M: Estimation of the frequency of *de novo* germline mutations induced by chemical mutagen by whole exome sequencing, 2017年, 12th International Conference and 5th Asian Congress on Environmental Mutagens (ICEM-ACEM 2017)
- 37) 増村健一: 生殖細胞突然変異と次世代影響, 2017年, 日本環境変異原学会第46回大会
- 38) 大杉直弘, 野崎祐次, 和田邦生, 松元郷六, 増村健一, 山田雅巳, 落合敏秋, 高木久宜: *gpt delta* ラットを用いた *gpt* アッセイおよび *Pig-a* アッセイによるニトロフラントインの *in vivo* 変異原性の検討, 2017年, 第44回日本毒性学会
- 39) 増村健一: 化学物質の生殖細胞変異原性と次世代影響, 2017年, 第44回日本毒性学会
- 40) 増村健一, 豊田尚美, 鵜飼明子, 能美健彦, 本間正充: NGS を用いた遺伝毒性試験の新時代, 2017年, NGS 現場の会第5回研究会
- 41) 松下幸平, 木島綾希, 石井雄二, 高須伸二, 黒田顕, 能美健彦, 小川久美子, 梅村隆志: F344 系 *gpt delta* ラットの自然発生病変スペクトラム, 2018年, 第34回日本毒性病理学会
- 42) 豊田武士, 松下幸平, Cho YM, 赤木純一, 曾根瑞季, 西川秋佳, 小川久美子: γ -H2AX 免疫染色による膀胱発がんリスク早期検出法の開発, 2018年, 第34回日本毒性病理学会
- 43) 山田貴宣, 松下幸平, 豊田武士, 森川朋美, 高橋美和, 井上薫, 小川久美子: ラットを用いたバニリンプロピレングリコールアセタール(バニリン PGA) の 90 日間亜慢性反復経口投与毒性試験, 2018年, 第34回日本毒性病理学会
- 44) Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T, Yamada T, Miyoshi N, Ogawa K: γ -H2AX Formation Induced by the Bladder-Carcinogenic Aromatic Amines o-Toluidine and o-Anisidine in the Urinary Bladder of Rats, 2018, 45th Annual Meeting of Society of Toxicology
- 45) 豊田武士, 松下幸平, 森川朋美, 小川久美子: 芳香族アミン投与ラット膀胱粘膜における γ H2AX 発現, 2017年, 第44回日本毒性学会
- 46) Toyoda T, Sone M, Cho YM, Akagi J, Matsushita K, Mizuta Y, Nishikawa A, Ogawa K: γ H2AX expression is a biomarker of genotoxic carcinogen in the urinary bladder of rodents, 2017, 44th Annual Meeting of Society of Toxicology.
- 47) Sone M, Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T, Cho YM, Akagi J, Mizuta Y, Nishikawa A, Ogawa K: Detection of *in vivo* genotoxicity in rat liver and

kidney using γ H2AX expression, 2017, 44th Annual Meeting of Society of Toxicology

- 48) 松下幸平, 豊田武士, 曾根瑞季, 森川朋美, 小川久美子: 非アルコール性脂肪性肝疾患モデルマウスの病態進展に対する benzo[a]pyrene の影響, 2017 年, 第 33 回日本毒性病理学会
- 49) 豊田武士, 鈴木周五, 加藤寛之, 曾根瑞季, 松下幸平, Cho YM, 赤木純一, 井上薫, 高橋智, 西川秋佳, 小川久美子: 遺伝毒性膀胱発がん物質によるラット膀胱粘膜における γ H2AX 発現, 2017 年, 第 33 回日本毒性病理学会
- 50) 曾根瑞季, 豊田武士, 松下幸平, 森川朋美, Cho YM, 赤木純一, 水田保子, 西川秋佳, 小川久美子: γ H2AX を指標とした *in vivo* 遺伝毒性評価系の構築-ラット腎臓における検討- 2017 年, 第 33 回日本毒性病理学会
- 51) Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T, Yamada T, Miyoshi N, Ogawa K. γ -H2AX formation induced by the bladder-carcinogenic aromatic amines *o*-toluidine and *o*-anisidine in the urinary bladder of rats. 57th Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Antonio, 2018.3.13
- 52) 豊田武士, 松下幸平, 曹永晩, 赤木純一, 曾根瑞季, 西川秋佳, 小川久美子. γ -H2AX 免疫染色による膀胱発がんリスク早期検出法の開発. 第 34 回日本毒性病理学会総会及び学術集会, 那覇, 2018 年 1 月 25 日
- 53) 曹永晩, 水田保子, 赤木純一, 豊田武士, 小川久美子. 経皮曝露感作性試験におけるコレラトキシン及びコレラトキシン B サブユニットのアジュバント作用. 第 34 回日本毒性病理学会総会及び学術集会, 那覇, 2018 年 1 月 26 日
- 54) 山田貴宣, 松下幸平, 豊田武士, 森川朋美, 高橋美和, 井上薫, 小川久美子. ラットを用いたバニリンプロピレングリコールアセタール(バニリン PGA) の 90 日間亜慢性反復経口投与毒性試験. 第 34 回日本毒性病理学会総会及び学術集会, 那覇, 2018 年 1 月 25 日
- 55) 降旗千恵, 鈴木孝昌, 豊田武士, 小川久美子. 次世代シーケンス-Targeted mRNA Sequencing によるトキシコゲノミクス指標遺伝子の検証. 日本環境変異原学会第 46 回大会, 東京, 2017 年 11 月 7 日
- 56) 小川久美子, 曹永晩, 石井雄二, 豊田武士. 病理からみた遺伝毒性. 日本環境変異原学会第 46 回大会, 東京, 2017 年 11 月 7 日
- 57) 豊田武士, 三好規之, 小川久美子. *o*-トルイジンおよび *o*-アニシジンはラット膀胱粘膜に γ H2AX 形成を誘導する. 第 76 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2017 年 9 月 29 日
- 58) 小川久美子, 高須伸二. 新規臭素系難燃剤の毒性影響について. 環境科学会 2017 年会, 北九州, 2017 年 9 月 15 日.
- 59) 豊田武士, 松下幸平, 森川朋美, 小川久美子. 芳香族アミン投与ラット膀胱粘膜における γ H2AX 発現. 第 44 回日本毒性学会学術年会, 横浜, 2017 年 7 月 12 日
- 60) 曹永晩, 赤木純一, 水田保子, 豊田武士, 小川久美子. サイズによって異なるナノ銀の急性毒性. 第 44 回日本毒性学会学術年会, 横浜, 2017 年 7 月 12 日
- 61) O. Atsushi, Y. Hiraoka, H. Akihiko and J. Hideto :Comparative analysis of respiratory, skin and eye irritation potential of chemicals using Japanese GHS classification.. *The 53rd Eurotox2017* (2017.9, Bratislava, Slovak)
- 62) Shimul Halder, Mizuki Ogino, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue; Biopharmaceutical characterization of α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate-based self-emulsifying drug delivery systems of carvedilol, 2017, International symposium of drug delivery and pharmaceutical sciences
- 63) 兼子裕規, Hoang D. Lu, 塚田遼太, 世戸孝樹, 佐藤秀行, Robert K. Prud'homme, 尾上誠良: 消化管粘膜吸収制御を指向した Multi-inlet vortex mixer による Cyclosporine A ナノ粒子製剤開発, 2017 年, 日本薬学会 第 137 年会
- 64) 荻野水紀, 小林香奈子, Hoang D. Lu, 鈴木匠, 世戸孝樹, 佐藤秀行, Robert K. Prud'homme, 尾上誠良: Itraconazole の経口吸収性向上を指向した粘膜付着性ナノ粒子製剤の開発, 2017 年, 日本薬学会 第 137 年会
- 65) 上野宏大, 鈴木寛貴, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: 経口吸収性向上を指向した新規 lutein ナノ結晶製剤の開発, 2017 年, 日本薬学会 第 137 年会
- 66) 世戸孝樹, 鈴木 源, Sharon Leung, 佐藤秀行, Hak-Kim Chan, 尾上誠良: 吸入特性向上を指向した新規 pirfenidone 粉末吸入製剤の開発, 2017 年, 日本薬学会 第 137 年会
- 67) 佐藤秀行, 鈴木寛貴, 薬師寺恵介, Jennifer Wong, Hak-Kim Chan, Robert K. Prud'homme, 世戸孝樹, 尾上誠良: Flash nano-precipitation 法を用いた新規 Cyclosporine A 粉末吸入製剤開発, 2017 年, 日本薬学会 第 137 年会
- 68) 猪山陽輔, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: 光化学的および薬物動態学的特性に基づく経口

投与化合物の光安全性評価, 2017 年, 日本薬剤学会 第 32 年会

- 69) 兼子裕規, 塚田遼太, Hoang D. Lu, 世戸孝樹, 佐藤秀行, Robert K. Prud'homme, 尾上誠良: Cyclosporine A の粘膜付着ナノ粒子化による体内動態制御と抗炎症作用向上, 2017 年, 日本薬剤学会 第 32 年会
- 70) 平野 樹, 仁平拓也, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: ナノ結晶固体分散体技術による nobiletin の経口吸収性及び腎保護作用向上, 2017 年, 日本薬剤学会 第 32 年会
- 71) 塚田遼太, 森谷 樹, 森永匡彦, 兼子裕規, 加藤滉基, 鈴木寛貴, 湖城吉紀, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: 固体分散体技術の適用による tranilast の生物薬剤学的特性の向上, 2017 年, 日本薬剤学会 第 32 年会
- 72) 當波 諒, 鈴木寛貴, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: 炎症性呼吸器疾患の治療を目指した新規 celecoxib 粉末吸入製剤, 日本薬剤学会 第 32 年会
- 73) 後 英理, 仁平拓也, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: 非晶質固体分散体技術適応による nobiletin 尿酸値低下作用向上, 2017 年, 日本薬剤学会 第 32 年会
- 74) 田畑藍子, 三分一所静香, 森谷 樹, 森永匡彦, 水元隆博, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: 全身作用の持続を指向した salmon calcitonin の粉末吸入製剤開発, 2017 年, 日本薬剤学会 第 32 年会
- 75) 鈴木寛貴, 森谷 樹, 森永匡彦, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: Fine droplet drying 工法を用いた製剤化による cyclosporine A 経口吸収性向上, 2017 年, 日本薬剤学会 第 32 年会
- 76) 世戸孝樹, 上野宏大, 鈴木寛貴, 佐藤秀行, 尾上誠良: 新規 lutein ナノ結晶製剤の生物薬剤学的特性評価, 2017 年, 日本薬剤学会 第 32 年会
- 77) 佐藤秀行, Robert K. Prud'homme, 尾上誠良: 消化管吸収制御における GIS の重要性 -アカデミアからのアプローチ-, 2017 年, 日本薬剤学会 第 32 年会
- 78) 猪山陽輔, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: 生物学的利用能改善を指向した Raloxifene の新規投与経路探索, 2017 年, 第 33 回 日本 DDS 学会学術集会
- 79) 荻野水紀, 小林香奈子, Hoang D. Lu, 鈴木 匠, 世戸孝樹, 佐藤秀行, Robert K. Prud'homme, 尾上誠良: Itraconazole の経口吸収性向上を指

向した粘膜付着性ナノ粒子製剤の開発, 2017 年, 第 33 回 日本 DDS 学会学術集会

- 80) 田畑藍子, 三分一所静香, 森谷 樹, 森永匡彦, 水元隆博, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: Fine droplet drying 工法によるペプチド性医薬品の作用持続型製剤開発, 2017 年, 第 33 回 日本 DDS 学会学術集会
- 81) 猪山陽輔, 加藤尚視, 井上 僚, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: 光化学的および薬物動態学的特性の統合的解析による経口投与化合物の高効率な光安全性評価, 2017 年, 第 44 回 日本毒性学会学術年会
- 82) 世戸孝樹, 鈴木 源, 佐藤秀行, 尾上誠良: 副作用リスク低減ならびに肺局所作用持続を指向した新規 pirfenidone 徐放性粉末吸入製剤の開発, 2017 年, 第 44 回 日本毒性学会学術年会
- 83) 世戸孝樹, 猪山陽輔, 佐藤秀行, 尾上誠良: 物性および皮膚内動態の統合的解析による経口投与化合物の光安全性評価, 2017 年, 第 3 回 日本医薬品安全性学会学術大会
- 84) 佐藤秀行, 荻野水紀, 薬師寺恵介, 鈴木寛貴, 塩川健一, 菊池 洋, 世戸孝樹, 尾上誠良: Ginger extract 含有固体分散体製剤の開発: 物性と低体温モデル動物における機能性評価, 2017 年, 日本食品工学会第 18 回年次大会
- 85) 平野 樹, 仁平拓也, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: ナノ結晶固体分散体技術による quercetin の経口吸収性および尿酸値低下作用向上, 2017 年, 日本食品工学会第 18 回年次大会
- 86) 平野 樹, 仁平拓也, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: Nobiletin の生物薬剤学的特性向上を指向したナノ結晶固体分散体の開発, 2017 年, 第 42 回製剤・創剤セミナー
- 87) 鈴木寛貴, 田畑藍子, 森谷 樹, 森永匡彦, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: Fine droplet drying 工法を用いた DDS 製剤の開発: ペプチド性薬物の体内動態制御, 2017 年, 第 26 回 DDS カンファランス
- 88) 佐藤秀行, 後 英理, 平野 樹, 仁平拓也, 世戸孝樹, 尾上誠良: Nobiletin 非晶質固体分散体開発におけるケーススタディ: Potassium oxonate 誘発性高尿酸血症モデルラットの評価における尿酸値測定法の影響, 2017 年, 静岡実験動物研究会 第 45 回研究発表会
- 89) Shimul Halder, Hiroki Suzuki, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue: Strategic Application of Self-Micellizing Solid Dispersion

Approach to Megestrol Acetate for Enhancement of Biopharmaceutical Characteristics and Reduced Pharmacokinetic Transitions Induced by food Intake, 2017, The AAPS annual meeting and exposition

- 90) Aiko Tabata, Ayaka Daicho, Tatsuki Hirano, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue: Diclofenac-loaded cross-linked polylysine for sustained-release with reduced gastric damage, 2017, The 54th Japanese peptide symposium
- 91) Hideyuki Sato, Hiroki Suzuki, Keisuke Yakushiji, Jennifer Wong, Yoshiki Seto, Robert K. Prud'homme, Hak-Kim Chan, Satomi Onoue: Cyclosporine A-loaded nano-matrix particles prepared with multi-inlet vortex mixer for inhalation, 2017, The 54th Japanese peptide symposium
- 92) Ryota Tsukada, Chika Yamane, Yuuki Kaneko, Koji Higuchi, Takeshi Shindo, Hiroshi Shikama, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue: Pharmacokinetic control by Eudragit® RS/RL-based particles for sustained-release, 2017, Asian Federation for Pharmaceutical Sciences Conference 2017
- 93) Hiroki Suzuki, Tatsuru Moritani, Tadahiko Morinaga, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue: Amorphous Solid Dispersion of Cyclosporine A Prepared with Fine Droplet Drying Process for Improvement of Oral Absorption, 2017, Asian Federation for Pharmaceutical Sciences Conference 2017
- 94) 世戸孝樹, 大竹啓斗, 佐藤秀行, 尾上誠良: 光化学および薬物動態学的データに基づく皮膚適用化合物の光安全性評価, 2017 年, 日本動物実験代替法学会 第 30 回大会
- 95) 平野 樹, 勝俣瑞木, 後 英理, 仁平拓也, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: 生物薬剤学的特性向上を指向した quercetin ナノ結晶固体分散体製剤 ~ Potassium oxonate 誘発性高尿酸血症ラットにおける尿酸値低下作用評価 ~ , 2017 年, 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬剤学会東海支部 合同学術大会 2017
- 96) 山田幸平, 兼子裕規, Hoang D. Lu, 世戸孝樹, 佐藤秀行, Robert K. Prud'homme, 尾上誠良: Multi-inlet vortex mixer を用いた Cyclosporine A 封入ナノ粒子製剤の開発 ~ 異なる表面電荷を有するポリマー被覆ナノ粒子の消化管吸収動態評価 ~ , 2017 年, 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬剤学会東海支部 合同学術大会 2017
- 97) 森実主税, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: 機能性食品成分の経口吸収性向上を指向した新規 solid-in-oil 製剤の開発, 2017 年, 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬剤学会東海支部 合同学術大会 2017
- 98) 世戸孝樹, 鈴木 源, 加藤尚視, 佐藤秀行, 尾上誠良: Reactive oxygen species assay を用いた化学物質の包括的光毒性リスク予測, 2017 年, 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬剤学会東海支部 合同学術大会 2017
- 99) Mizuki Ogino, Keisuke Yakushiji, Hiroki Suzuki, Kenichi Shiokawa, Hiroshi Kikuchi, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: Novel ginger extract-loaded formulation with enhanced oral absorption and anti-hypothermic action, 2017, The 22nd SHIZUOKA FORUM ON HEALTH AND LONGEVITY
- 100) Yosuke Iyama, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: Pharmacokinetic and safety assessments of transdermally administered raloxifene, 2017, 32nd JSSX Annual meeting
- 101) Yuuki Kaneko, Ryota Tsukada, Hoang D. Lu, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Robert K. Prud'homme, Satomi Onoue: Cyclosporine A-loaded nanoparticles with modification of surface properties for the pharmacokinetic control , 2017 , 32nd JSSX Annual meeting
- 102) Ryo Tonami, Hiroki Suzuki, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: Development of a respirable powder formulation of celecoxib for treatment of inflammatory lung diseases, 2017, 32nd JSSX Annual meeting
- 103) Ryota Tsukada, Chika Yamane, Yuuki Kaneko, Koji Higuchi, Takeshi Shindo, Hiroshi Shikama, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue: Eudragit® RS/RL-based sustained-release formulation for pharmacokinetic control, 2017, 32nd JSSX Annual meeting
- 104) 山影康次, 佐々木澄志, 梅田誠: Bhas 42 細胞を用いる形質転換試験における形質転換率の吸光度判定法の有効性, 2017 年, 第 46 回日本環境変異原学会
- 105) 浅野哲秀, 笠松俊夫, 北本幸子, 筒井健機, 山影康次, 山本美佳, 小島 肇: SHE 細胞形質転換試験法の評価, 2017 年, 第 46 回日本環境変異原学会
- 106) 須藤鎮世, 工藤李之, 白菊敏之, 小枝暁子, 小松佳奈, 関博, 山影康次, 新妻健, 若田明裕: 変異原の閾値に関する共同研究: 予備試験結果, 2017 年, 第 46 回日本環境変異原学会
- 107) 川井眞実, 青木聡子, 奥富弘子, 渡辺美香, 山影康次, 井上周: ヒト三次元培養表皮モデル (LabCyte) を用いた光毒性試験法の検討, 2017 年, 第 30 回日本動物実験代替法学会

G . 知的所有権の取得状況

G - 1) 特許取得

特になし

G - 2) 実用新案登録

特になし

G - 3) その他

以下の日本発のTGの成立に寄与した .

- 1) OECD Test No. 442E: In Vitro Skin Sensitisation,
*In Vitro Skin Sensitisation assays addressing the Key
Event on activation of dendritic cells on the Adverse
Outcome Pathway for Skin Sensitisation*