

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）  
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27-29年度総合報告書

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またはガイダンス文書（GD: Guidance Document）を成立または改訂させることを目指している。

AOPに関しては、3年間で採択までの成果を残せなかったが、免疫毒性に関するAOP案“Binding of FK506-binding protein 12 (FKBP12) by calcineurin inhibitors leading to immunosuppression”に関し、OECDでの内部評価の指示に準じ、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、化学物質によって誘導された鼻腔発がんに関する情報を収集し、情報を整理して、発生する腫瘍の分類とそれぞれの発生母地及び先行病変に関して体系的に取りまとめた。

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、腎障害評価分子を抽出することを目的とし、雌雄F344ラットに片側腎摘出を施した結果、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明らかになり、細胞増殖関連因子が新たな腎障害評価分子となる可能性が考えられた。

TGに関しては、平成28年1月に、Bhas42CTAのGDを、平成28年9月に*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）をTG442Eとして、およびAR STTAをOECD TG458として採択させた。また、平成29年10月にIL-8 Luc アッセイを*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”の中に採択させ、4試験法の採択に貢献できた。また、光安全性試験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たTG案改訂を実施した。新たに、*in chemico*皮膚感作性試験ADRA（Amino acid Derivative Reactivity Assay）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提案のためのSPSFを提出した。

TGの改訂に関する対応としては、TG490に記載された「チミジンキナーゼ遺伝子を用いた哺乳類細胞の*in vitro*遺伝子突然変異試験」の運用を検討するため、陽性対照物質2種類を用

いたバリデーションを 11 機関で実施し，発がん物質 5 種類を用いて他の遺伝子突然変異試験との比較を行い，データを蓄積した．GD として発行された Bhas 42CTA については，形態観察による判定法を機械化による客観的方法に改良して汎用性の高いプロトコルとするため，GD に記載されている 96 ウェルプレート法にメチレンブルー（MB）染色（核酸染色）による吸光度測定法を適用し，その有用性を確認できた．

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，皮膚感作性，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，動物の週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，感作性，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

初年度は，研究班内での勉強会を開催した．

次年度は，一般の方を対象に OECD 公認の AOP セミナーを唐津で開催し，今年度は，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

ラット，マウスおよびハムスター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 National Toxicology Program (NTP) のデータベースを用いて検索し，各化学物質により誘発された鼻腔腫瘍の組織型と腫瘍以外の病理組織学的所見，投与経路並びに遺伝毒性の情報との関連性について文献情報の信頼性も考慮して網羅的に解析した．

#### B-1-4) 光安全性

光毒性反応の機序解明のため、6種の benzophenone 誘導体 (BZPs) [benzophenone (BZ), dioxybenzone (DO), ketoprofen (KT), mexenone (MX), oxybenzone (OX), sulisobenzene (SB)] に対して ROS assay, 経皮的カセットドージング薬物動態試験および *in vivo* 光毒性試験を実施した。さらに、光安全性評価における動物実験代替法開発を目指し、*in vitro* 皮膚透過性試験を皮膚内動態評価の代替法としての有用性を精査すべく、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 assay, *in vitro* 皮膚透過性試験および *in vivo* 光毒性試験を実施した。

#### (5)腎障害

10週齢の雌雄 F344 ラットに片側腎摘出術を施し、1, 2 および 3 日後に動物を安楽殺し、残存する右腎臓を採材して重量を測定した。それぞれのラットを安楽殺する 2 時間前に 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) を 100 mg/kg 体重の用量で単回腹腔内投与し、PAS 染色および BrdU 免疫染色の二重染色法により、BrdU 陽性細胞数をカウントした。さらに transformig growth factor (TGF)- $\beta$ 1 の mRNA 発現を検索した。

#### 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) 皮膚感作性

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-2-3)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またはガイダンス文書 (GD:Guidance Document) の作成と改訂提案

##### B-3-1)ヒト樹状細胞株を用いた *in vitro* 皮膚感作性検出法(h-CLAT: human Cell Line Activation Test)

国内外の専門家とともに、h-CLAT の TG 公定化を目指した。

##### B-3-2) 光安全性試験スクリーニング ROS( Reactive Oxygen Species) アッセイ

ICH のガイドラインを考慮の上、OECD に TG 申請を行った。開発者の尾上分担研究者とともに TG 案の公定化に務めた。

##### B-3-3)*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 の公定化に務めた。

##### B-3-4) *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を支援した。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 (Standard Project Submission Form)を作成して提出した。

##### B-3-5) 生殖発生毒性試験Hand1 Luc EST(Embryonic Stem cell Test)

SPSF を作成し、OECD に提出した。

##### B-3-6) アンドロジェンスクリーニングStably Transfected Transactivation to detect Androgen Receptor Agonists and Antagonists (AR STTA)

国内外の専門家とともに、AR STTA の TG の公定化に務めた。

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-3-7) *in vitro* 発がん性スクリーニング Bhas 形質転換試験 (Bhas42 CTA)

GDの採択に向け、OECD事務局とともに体裁を整えた。

細胞のコンタミ問題が生じたことから、GDの改訂に対応した。

また、可能な限り細胞を特異的に染色する染色法として、核酸(細胞核)を染色するメチレンブルー (MB) 法を採用し、また、Bhas 42 細胞の特性に着目した陽性ウェルの判定基準として、細胞増殖が停止した単層状態にある培養開始 14 日目の 96 ウェルプレートの MB 染色による平均吸光度(バックグラウンド値)をカットオフ値の基準にして形質転換率を判定する方法を開発した。この方法の有効性を検討するために、Bhas 42 CTA のバリデーション研究に用いられた化学物質を我々の判定法で評価し、バリデーション結果と比較した。

#### (8) 遺伝毒性

27年度:発がん物質についての遺伝子突然変異試験の判定を精査した。発がん物質について、Ames 試験陽性かつ TgR 試験陰性の物質と、Ames 試験陰性かつ TgR 試験陽性の物質をそれぞれまとめた。さらに Mitchell らの論文 (Mutation Research, 394, 177-303, 1997) から、602 の化合物について MLA データを精査し、化合物名、CAS 番号および、発がん試験と MLA の判定をまとめた。

28年度：陽性対照物質を用いたTK6試験のバリデーション研究を実施した。TG490に基づくプロトコルを参加11施設に配布して、試験ガイドラインで推奨されている陽性対照物質であるシクロホスファミドとメチルメタンスルホン酸を用いた。

29年度：候補5物質を用いたTK6試験のバリデーション研究を実施した。TG490に記載のチミジンキナーゼ遺伝子突然変異試験(TK6試験)について、他の遺伝子突然変異試験との判定の比較を外務研究者と協力して実施した(3施設共同研究)。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54回会合(2016年2月開催)から第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3Rs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

AOPの作成法に関する情報を共有化するため、平成27年9月4日に国立衛研にて研究班内で勉強会を開催した。勉強会ではOECD EAGMST (Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics)のトレーニングで用いられた資料を用いた。

平成28年11月14日に一般の方を対象にOECD公認のAOPセミナーを唐津市民開会で開催した。海外から2名の講師(Dr. Catherine WILLETT Humane Society of the United States / Humane Society International, USA およびDr. Kellie FAY US Environmental Protection Agency, USA)を招聘し、国内外から約30名の参加者を集めた。AOPの原案を

作成した米国からの講師の説明は、参加者に好評であった。

平成29年8月25日に日化協研究報告会にて、久田協力研究者が「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。

なお、日本免疫毒性学会 試験法委員会 AOP検討小委員会のAOP作成者は以下のメンバーである。

串間 清司、小松 弘幸、大石 巧、後藤 玄、杉本 潤一郎、伊藤 志保、高橋 義博、大坪 靖治

##### C-1-3) 発がん性

化学物質により誘発される鼻腔腫瘍について、鼻腔発がん過程の経路を腫瘍の組織型、動物種および投与経路別に文献情報を収集し、網羅的に解析し、腫瘍発生のパターンごとに取りまとめた。解析のために情報を収集した化学物質は、ラット41物質、マウス5物質、ハムスター7物質であった。発生した腫瘍をINHANDに基づいて分類したところ、Squamous cell papilloma, Squamous cell carcinoma, Adenoma, Adenocarcinoma, Adenosquamous carcinoma, Neuroepithelial carcinoma, Rhabdomyosarcoma, Hemangioma, Hemangiosarcoma,

Fibrosarcoma の 10 病変に分類された。各鼻腔発がん物質における鼻腔腫瘍と腫瘍以外の病理組織学的所見との関連を解析したところ、腫瘍によって先行病変には異なる傾向が見られた。結論として、多くは、遺伝毒性を伴っており、腫瘍によって先行病変は異なる傾向が見られた。

#### C-1-4) 光安全性

光化学的特性および皮膚内動態に基づき被験物質の光毒性リスクが予測可能か検証した。BZPs の光化学的特性および *in vivo* 皮膚内動態に基づく光毒性リスク予測は *in vivo* 光毒性の結果と良好な対応を示した。また、動物実験代替法として構築した ROS assay および *in vitro* 皮膚透過性を用いた *in vitro* 光毒性予測法による 6 種の光毒性化合物の光毒性リスク予測においても *in vivo* 光毒性の結果と良好に対応することが分かった。本研究で構築した評価手法は良好に光毒性リスク予測が可能であり、光毒性に関する AOP や IATA の構築に大きく貢献するものと考えられた。

#### 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- $\beta$ 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。

### 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) 皮膚感作性

作成に関与してきた皮膚感作性の IATA No. 256, "Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches and Individual Information Sources to be Used Within Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) for Skin Sensitisation" が平成 28 年 10 月に採択された。

#### C-2-3) 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 GD の作成と提案

C-3-1) ヒト樹状細胞株を用いた *in vitro* 皮膚感作性検出法 (h-CLAT: human Cell Line Activation Test)

h-CLAT の開発者である株式会社資生堂および花王株式会社の専門家と TG 案を作成し、EURL ECVAM (欧州代替法評価センター) との調整後、OECD 事務局に提出した。平成 27 年 10 月に開催された OECD 皮膚感作性試験専門家会議にて、本 TG 案が審議され、内諾を得た後、平成 28 年 4 月の OECD WNT 会議で承認され、同年 9 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" として採択された。

#### C-3-2) 光安全性試験スクリーニング 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

a. ハイスループット対応である

b. 偽陽性の出現率が高い

c. 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) *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-3-4) *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研究を終了し、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 DPR A 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-3-5) 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)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。この文書の作成方法に関し、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-3-6) アンドロゲン受容体転写活性化法 (AR STTA: Androgen Receptor Mediated Stably Transfected Transcriptional Activation)

平成 28 年 4 月の OECD WNT 会議で承認され、同年 9 月に Test No. 458 “Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals” として採択された。

ただし、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。本系で使用される 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た。OECD WNT では、TG458 では細胞の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 (Performance Based Test Guideline) 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。ただし、平成 30 年に入って、開発者が無償提供に同意したことから、TG の存続が決まった。

#### C-3-7) *in vitro* 発がん性スクリーニング Bhas 形質転換試験 (Bhas42 CTA)

No. 231 Guidance Document on the *In Vitro* Bhas 42 Cell Transformation Assay (BHAS 42 CTA)”は、平成 28 年 (2016 年) 1 月に OECD にて採択された。本試験法は TG を目指していたが、形質転換試験の行政的な受け入れのためには作用機構が明確になっていない、発がん物質との予測性が低いという点で化学品安全性データの相互受理 (MAD: Mutual Acceptance Data) に相当する TG としては認められなかった。

ただし、採択後すぐに Bhas 細胞の起源は Balb/C マウスではなく、swiss マウスであることが医薬基盤・健康・栄養研究所の研究で明らかになった。経産省から意見書および改訂 GD 案が OECD に平成 28 年 9 月に提出されたことから、本内容を同年 11 月にパリで開催された VMG-NA 会議にて趣旨を説明し、GD の改訂に協力を得た。平成 29 年 4 月の OECD WNT 会議で承認され、同年 7 月の改訂案が採択された。

また、Bhas42 CTA の形態観察による判定法を機械化による客観的方法に改良して汎用性の高いプロトコルとするため、GD に記載されている 96 ウェルプレート法にメチレンブルー (MB) 染色 (核酸染色) による吸光度測定法を適用した。その結果、高い吸光度を示すが、形態観察では陰性と判定されるウェルの壁面に、形態観察では観察困難な形質転換巣 (フォーカス) が形成されており、壁面のフォーカスを含めると吸光度の高いウェルではほぼ 100% フォーカスが形成されていることが明らかとなった。一方、吸光度の低い陽性ウェルも存在することから、吸光度で陽性ウェルを判定するために、Bhas 42 細胞の特徴である接触阻害作用に注目したカットオフ値設定を検討した。

細胞増殖を停止し単層状態にある培養開始 14 日目の 96 ウェルプレート (無処理) の MB 染色による平均吸光度 (バックグラウンド値) をカットオフ値の基準とし、カットオフ値よりも高い吸光度を示したウェルを陽性とする方法を開発した。13 物質をこの方法で評価した結果、11 物質の形質転換誘発作用の判定は Bhas 42 CTA のバリデーション結果と一致 (一致率: 85%) し、この方法の有効性が示された。

#### C-3-8) 遺伝毒性

27 年度: 共同研究の候補として発がん物質の中から Ames 試験と TgR 試験の陽性・陰性判定が異なる 25 化合物を選んだ。MLA は発がん性のスクリーニングに適していると考えられ、ヒト細胞株を使用する TK6 試験も同等の役割を果たせるものと推察した。

28 年度: TK6 細胞を用いた遺伝子突然変異試験を陽性物質について 11 機関で実施した結果、安定した結果を得るため、プロトコルには修正が必要な

個所があると考えられた。

29年度：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。

#### C-4) 情報収集

##### 1) 健康影響に関する OECD の TG 進捗状況

OECDの試験法は3桁の番号で作成管理されており、物化性状等に関わる試験法は100番台、生態毒性関連は200番台、環境中運命については300番台、人健康については400番台の番号となっている。中には不要となったあるいは現在は使用してはならないTGは削除されているものもあり、必ずしも連番にはなっていない。この中で、400番台のTGでは、使用動物が多すぎるという動物愛護の面から削除された試験法(TG401)がある。以前は使用されていた急性経口投与毒性試験法である。現在はこれに代わる複数の試験法が開発整備されている。なお、このような急性毒性試験についての動物使用削減に関するGDも最近公開されている。現在、活発に開発されているのは、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ガイドラインの開発が進められている。

##### 2) 第52回会合時から第57回会合までに作成/改訂された試験法

第52回会合時(2014年11月)から第57回会合(2018年2月開催)までの間に、多くのTGが新規に作成され、または改定されている。人健康関連では、新規ガイドラインはいずれも*in vitro*試験法であり、また、改訂されたガイドラインにも*in vitro*試験法が多く含まれる。

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GDが出版されている。その他、試験法に関する報告書や、PS: 試験法の主要部分の説明、参照物質のリスト、正確性と信頼性の水準、などの試験法評価のための基準)を示したGDが公開されている。

#### D. 考察

3年間で、日本発の皮膚感作性試験代替法h-CLATおよび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。また、Bhas42CTAのGDの採択、TG458の問題解決にも貢献でき、本研究班の活動によりA試験法の採択に貢献できたことになる。SPSFは提出したが、未決の試験法が5本あり、引き続き、日本発の試験法の公定化に向け、尽

力していきたい。

日本発のAOP採択に関しては、残念ながら、3年間で採択できたAOPはなかった。ただし、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。これに合わせながら、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。来年度にはこのAOPが採択されると踏んでおり、この経験を糧に次なるAOP案の提出を進める。

引き続き、TGやAOPの公定化を目指し、国際的な調整を進めていく所存である。

## F . 研究発表

### F - 1 ) 論文発表

- 1) Speit G, Kojima H, Burlinson B, Collins AR, Kasper P, Plappert-Helbig U, Uno Y, Vasquez M, Beevers C, De Boeck M, Escobar PA, Kitamoto S, Pant K, Pfuhler S, Tanaka J, Levy DD : Critical issues with the in vivo comet assay: A report of the comet assay working group in the 6th International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT), *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2015 May 1;783:6-12
- 2) 小島 肇 : 化粧品原料に対する安全性規制の世界動向, *Cosmetic Stage*, 9(4), 1-9 (2015)
- 3) 小島 肇 : 化粧品等の接触皮膚炎を起こす物質を評価するための動物実験代替法について, *アレルギーの臨床*, 35(5)471, 36-40 (2015)
- 4) Kojima H, Kasamatsu T: Regulatory science - JEMS symposium in 2014. *Genes and Environment*. 2015; 37:12
- 5) 小島 肇 : 経皮吸収型製剤開発における基礎と実務への応用, *情報機構*, 71-83 (2015)
- 6) 小島 肇 : 昨今の皮膚毒性評価法の動向, *谷本学校毒性質問箱*, 17, 8-14 (2015)
- 7) 小島 肇 : 動物実験代替法の変遷と最新動向, *日本化粧品学会誌 創立 40 周年記念*, 39, 72-75 (2015)
- 8) Sewell F, Ragan I, Marczylo T, Anderson B, Braun A, Casey W, Dennison N, Griffiths D, Guest R, Holmes T, van Huygevoort T, Indans I, Kenny T, Kojima H, Lee K, Prieto P, Smith P, Smedley J, Stokes WS, Wnorowski G, Horgan G: A global initiative to refine acute inhalation studies through the use of 'evident toxicity' as an endpoint: Towards adoption of the fixed concentration procedure, *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;73(3):770-779.
- 9) Uno Y, Kojima H, Omori T, Corvi R, Honma M, Schechtman LM, Tice RR, Beevers C, De Boeck M, Burlinson B, Hobbs CA, Kitamoto S, Kraynak AR, McNamee J, Nakagawa Y, Pant K, Plappert-Helbig U, Priestley C, Takasawa H, Wada K, Wirnitzer U, Asano N, Escobar PA, Lovell D, Morita T, Nakajima M, Ohno Y, Hayashi M: JaCVAM-organized international validation study of the in vivo rodent alkaline comet assay for detection of genotoxic carcinogens: II. Summary of definitive validation study results, *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2015; Jul;786-788, 45-76
- 10) Morita T, Uno Y, Honma M, Kojima H, Hayashi M, Tice RR, Corvi R, Schechtman L: The JaCVAM international validation study on the in vivo comet assay: Selection of test chemicals, *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2015; Jul;786-788, 14-44
- 11) Uno Y, Kojima H, Omori T, Corvi R, Honma M, Schechtman LM, Tice RR, Burlinson B, Escobar PA, Kraynak AR, Nakagawa Y, Nakajima M, Pant K, Asano N, Lovell D, Morita T, Ohno Y, Hayashi M: JaCVAM-organized international validation study of the in vivo rodent alkaline comet assay for the detection of genotoxic carcinogens: I. Summary of pre-validation study results, *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2015; Jul;786-788, 3-13
- 12) Uno Y, Kojima H, Hayashi M: The JaCVAM-organized international validation study of the in vivo rodent alkaline comet assay, *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2015; Jul;786-788, 2
- 13) Yamaguchi H, Kojima H, Takezawa T: Predictive performance of the Vitrigel-eye irritancy test method using 118 chemicals, *J Appl Toxicol*. 2015; Oct 15.
- 14) 小島 肇 : 日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM)の紹介並びに我が国における動物実験代替法の現状, *LABIO62*, 42-44 (2015)
- 15) Kojima H : The use of 3-D models as alternatives to animal testing. *Altern Lab Anim*. 2015 Sep;43(4): P40-3.
- 16) 小島 肇, 西川秋佳: 日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM)平成 26 年度報告, *AATEX-JaCVAM*, 4(1), 30-38 (2015)
- 17) 小島 肇 : 機能性化粧品素材, シーエムシー出版, 62-69 (2016)
- 18) 小島 肇 : VICH セッション 5 所感, *JVPA Digest* 55, 19 (2016)
- 19) 小島 肇 : 日本で開発または評価された OECD テストガイドライン, *生物化学的測定研究会年報*, 20 (2016)
- 20) 小島 肇 : 日本で開発または評価された OECD テストガイドライン, *生物化学的測定研究会年報*, 20 (2016)
- 21) Yamamoto N, Kato Y, Sato A, Hiramatsu N, Yamashita H, Ohkuma M, Miyachi E, Horiguchi M, Hirano K, Kojima H: Establishment of a new immortalized human corneal epithelial cell line (iHCE-NY1) for use in evaluating eye irritancy by in vitro test methods, *In Vitro Cell.Dev.Biol.-Animal*. 2016; Aug;52(7):742-8
- 22) Yamaguchi H, Kojima H, Takezawa T: Predictive performance of the Vitrigel-eye irritancy test method using 118 chemicals, *J Appl Toxicol*. 2016 Aug;36(8):1025-37.



- 23)小島 肇: 皮膚毒性評価に関する最近の話題, 評価方法, 第 17 回日本毒性学会生涯教育講習会 テキスト, 89-108 (2016)
- 24)Uchino T, Kuroda Y, Ishida S, Yamashita K, Miyazaki H, Oshikata A, Shimizu K, Kojima H, Takezawa T, Akiyama T, Ikarashi Y: Increase of  $\beta$ 2-integrin on adhesion of THP-1 cells to collagen vitrigel membrane, *Biosci Biotechnol Biochem*. 2016; Jul 4:1-6
- 25)Marx U, Andersson TB, Bahinski A, Beilmann M, Beken S, Cassee FR, Cirit M, Daneshian, Fitzpatrick S, Frey O, Gaertner C, Giese C, Griffith L, Hartung T, Heringa MB, Hoeng J, Jong WH, Kojima H, Kuehn J, Leist M, Luch A, Maschmeyer I, Sakharov D, Sips AJAM, Steger-Hartmann T, Tagle DA, Tonevitsky A, Tralau T, Tsyb S, Stolpe A, Vandebriel R, Vulto P, Wang J, Wiest J, Rodenburg M, Roth A: Biology-inspired microphysiological system approaches to solve the prediction dilemma of substance testing. *ALTEX*. 2016; 33(3):272-321
- 26)Barroso J, Ahn IY, Caldeira C, Carmichael PL, Casey W, Coecke S, Curren R, Desprez B, Eskes C, Griesinger C, Guo J, Hill E, Roi AJ, Kojima H, Li J, Lim CH, Moura W, Nishikawa A, Park H, Peng S, Presgrave O, Singer T, Sohn SJ, Westmoreland C, Whelan M, Yang X, Yang Y, Zuang V.: International Harmonization and Cooperation in the Validation of Alternative Methods, *Advance in Experimental Medicine and Biology. Validation of Alternative Methods for Toxicity Testing*, Springer, 2016; 343-386.
- 27)Kojima H., Safety Assessment of Cosmetic Ingredients, *COSMETIC SCIENCE AND TECHNOLOGY: THEORETICAL PRINCIPLES AND APPLICATIONS*, Elsevier 2017; 793-803
- 28)小島 肇: 医薬品に係わる新添加物の安全性評価, 月刊ファームステージ, 16(6), 1 (2016)
- 29)小島 肇: 皮膚細胞を用いた最新の in vitro 皮膚安全性評価研究, 月刊コスメティックステージ, 12, 1-4 (2016)
- 30)小島 肇, 西川秋佳: 日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) 平成 27 年度報告書. *AATEX-JaCVAM*, 5(1), 45-56 (2016)
- 31)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.
- 32)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.
- 33)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.
- 34)Ogihara 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.
- 35)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.
- 36)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.
- 37)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.
- 38)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.
- 39)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.
- 40)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.
- 41)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.
- 42)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.
- 43)Kojima H: In Vitro Evaluation for Skin Toxicity, Skin Penetration and Disposition of Therapeutic and Cosmeceutical compounds, Springer, 2017, 297-304.

- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) Kojima H: New trends on alternative to animal testings in Japan. Nihon Yakurigaku Zasshi. 2018;151(2):52-55.
- 49) 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.
- 50) Koyama S, Arakawa H, Itoh M, Masuda N, Yano K, Kojima H, Ogihara T: Evaluation of the metabolic capability of primary human hepatocytes in three-dimensional cultures on microstructural plates. Biopharm Drug Dispos. 2018 Feb 22.
- 51) 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.
- 52) 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
- 53) Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N, Niimi N, Gruz P, Wada N, Takeiri A, Jishage K, Mishima M, Nohmi T. Spontaneous and benzo[a]pyrene-induced mutagenesis in inactivated DNA polymerase kappa knock-in mice. Environ Mol Mutagen. 58:644-653 (2017)
- 54) Nohmi T, Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N. Transgenic rat models for mutagenesis and carcinogenesis. Genes Environ. 39:11 (2017)
- 55) Wada, K., Kato, Y., Ohnuma-Koyama, A., Takahashi, N., Yamada, M., Matsumoto, K.: 2-Nitroanisole-induced oxidative DNA damage in Salmonella typhimurium and in rat urinary bladder cells, Mutation Research, 816, 18-23, 2017.
- 56) Kimoto, T., Horibata, K., (省略 30 名), Yamada, M., and Honma, M.: The PIGRET assay, a method for measuring Pig-a gene mutation in reticulocytes, is reliable as a short-term in vivo genotoxicity test: Summary of the MMS/JEMS-collaborative study across 16 laboratories using 24 chemicals, Mutation Research, 811: 3-15, 2016.
- 57) Sugiyama, K., Yamada, M., Awogi, T., Hakura, A.: The strains recommended for use in the bacterial reverse mutation test (OECD guideline 471) can be certified as non-genetically modified organisms, Genes and Environment, 38: 2, 2016.
- 58) Matsuda, T., Matsuda, S., Yamada, M.: Mutation assay using single-molecule real-time (SMRT™) sequencing technology, Genes and Environment, 37: 15, 2015.
- 59) 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.
- 60) Toyoda, T., Totsuka, Y., Matsushita, K., Morikawa, T., Miyoshi, N., Wakabayashi, K., Ogawa, K.:  $\gamma$ -H2AX formation in the urinary bladder of rats treated with two nonharman derivatives obtained from o-toluidine and aniline, Journal of Applied Toxicology, 2018, 38: 537-543.
- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) M. Matsumoto, H. Todo, T. Akiyama, M. Hirata-Koizumi, K. Sugibayashi, Y. Ikarashi, A. Ono, A. Hirose and K. Yokoyama ; Risk assessment of skin lightening cosmetics containing hydroquinone.; Regul Toxicol Pharmacol, 81,128–135 (2016)
- 64) M. Hirata-Koizumi, R. Ise, H. Kato, T. Matsuyama, T. Nishimaki-Mogami, M. Takahashi, A. Ono, M. Ema and A. Hirose ; Transcriptome analyses demonstrate that Peroxisome Proliferator-Activated

- Receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) activity of an ultraviolet absorber, 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole, as possible mechanism of their toxicity and the gender differences.; *J Toxicol Sci*, 41,(5) 693–700 (2016)
- 65) Hirata-Koizumi, M., Fujii, S., Hina, K., Matsumoto, M., Takahashi, M., Ono, A., and Hirose, A., Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids in rats: perfluorohexadecanoic acid and perfluorotetradecanoic acid, *Fundam Toxicol Sci.*, 2(4), 177-190, 2015.
- 66) Ono, A., Kobayashi, K., Serizawa, H., Kawamura, T., Kato, H., Matsumoto, M., Takahashi, M., Hirata-Koizumi, M., Matsushima, Y. and Hirose, A., A repeated dose 28-day oral toxicity study of  $\beta$ -bromostyrene in rats. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2015.2, 191-200
- 67) Kato, H., Fujii, S., Takahashi, M., Matsumoto, M., Hirata-Koizumi, M., Ono, A. and Hirose, A., Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluorododecanoic acid in rats. *Environ Toxicol* 2015.30, 1244-1263
- 68) 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
- 69) Suzuki, H., Hamao, S., Seto, Y., Sato, H., Wong, J., Prud'homme, R.K., Chan, H.K., 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.
- 70) 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.
- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) 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.
- 74) 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.
- 75) 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.
- 76) 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.
- 77) 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.
- 78) Sato, H., Aoki, A., Tabata, A., Kadota, K., Tozuka, Y., Seto, Y., Onoue, S.: Development of sesamin-loaded solid dispersion with  $\alpha$ -g glycosylated stevia for improving physicochemical and nutraceutical properties, *Journal of Functional Foods*, 2017, 35, 325–331.
- 79) 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.
- 80) 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.
- 81) 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.
- 82) 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 anti-hypothermic action, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65(7): 1365–1370.
- 83) 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.

- 84) Suzuki, H., Hamao, S., Seto, Y., Sato, H., Wong, J., Prud'homme, R.H., Chan, H.K., 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.
- 85) 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.
- 86) 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.
- 87) Suzuki, H., Kojo, Y., Yakushiji, K., Yuminoki, K., Hashimoto, N., Onoue, S.: Strategic application of self-micellizing solid dispersion technology to respirable powder formulation of tranilast for improved therapeutic potential, *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 499: 255–262.
- 88) Sato, H., Suzuki, H., Yakushiji, K., Wong, J., Seto, Y., Prud'homme, R.K., Chan, H.K., Onoue, S.: Biopharmaceutical evaluation of novel cyclosporine A nano-matrix particles for inhalations, *Pharmaceutical Research*, 2016, 33(9): 2107–2116.
- 89) Nihei, T., Suzuki, H., Aoki, A., Yuminoki, K., Hashimoto, N., Sato, H., Seto, Y., Onoue, S.: Development of a novel nanoparticle formulation of thymoquinone with a cold wet-milling system and its pharmacokinetic analysis, *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 511: 455–461.
- 90) Seto, Y., Ohtake, H., Kato, M., Onoue, S.: Development of fluorometric reactive oxygen species assay for photosafety evaluation, *Toxicology in Vitro*, 2016, 34: 113–119.
- 91) Seto, Y., Suzuki, G., Leung, S., Chan, H.K., Onoue, S.: Development of an improved inhalable powder formulation of pirfenidone by spray-drying: in vitro characterization and pharmacokinetic profiling, *Pharmaceutical Research*, 2016, 33(6): 1447–1455.
- 92) Onoue, S., Ohtake, H., Suzuki, G., Seto, Y., Nishida, H., Hirota, M., Ashikaga, T., Kouzuki, H.: Comparative study on prediction performance of photosafety testing tools on photoallergens, *Toxicology in Vitro*, 2016, 33: 147–152.
- 93) Uchida, A., Onoue, S., Ohtake, H., Seto, Y., Teramatsu, T., Terajima, T., Oguchi, T.: Photochemical mechanism of riboflavin-induced degradation of famotidine and a suggested pharmaceutical strategy for improving photostability, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 105(2): 741–746.
- 94) Fujimori, M., Kadota, K., Kato, K., Seto, Y., Onoue, S., Sato, H., Ueda, H., Tozuka, Y.: Low hygroscopic spray-dried powders with trans-glycosylated food additives enhance the solubility and oral bioavailability of ipriflavone, *Food Chemistry*, 2016, 190: 1050–1055.
- 95) Ohtake, H., Suzuki, Y., Kato, M., Seto, Y., Onoue, S.: Photosafety testing of dermally-applied chemicals based on photochemical and cassette-dosing pharmacokinetic data, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 11(1): 237–238.
- 96) Suzuki, H., Sato, H., Kojo, Y., Mizumoto, T., Yuminoki, K., Hashimoto, N., Seto, Y., Onoue, S.: Development of self-micellizing solid dispersion system employing amphipathic copolymer for the improvement of dissolution and oral bioavailability of cyclosporine A, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 11(1): 50–51.
- 97) Ogo, M., Ito, Y., Fuchihata, Y., Onoue, S., Yamada, S.: Characterization of muscarinic and P2X receptors in the urothelium and detrusor muscle of the rat bladder, *Journal of Pharmacological Sciences*, 2016, 131(1): 58–63.
- 98) Ito, Y., Kashiwabara, M., Yoshida, A., Hikiyama, E., Onoue, S., Yamada, S.: Muscarinic Receptor Binding in Rat Bladder Urothelium and Detrusor Muscle by Intravesical Solifenacin, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2016, 39(7): 1167–1171.
- 99) Kuraoka, S., Ito, Y., Wakuda, H., Shinozuka, K., Onoue, S., Yamada, S.: Characterization of muscarinic receptor binding by the novel radioligand, [<sup>3</sup>H]imidafenacin, in the bladder and other tissues of rats, *Journal of Pharmacological Sciences*, 2016, 131(3): 184–189.
- 100) Kadota, K., Okamoto, D., Sato, H., Onoue, S., Otsu, S., Tozuka, Y.: Hybridization of polyvinylpyrrolidone to a binary composite of curcumin/ $\alpha$ -glucosyl stevia improves both oral absorption and photochemical stability of curcumin, *Food Chemistry*, 2016, 213: 668–674.
- 101) Seto, Y., Ohtake, H., Kato, M., Onoue, S.: Phototoxic risk assessments on benzophenone derivatives: Photobiochemical assessments and dermal cassette-dosing pharmacokinetic study, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2015, 354(2): 195–202.
- 102) Onoue, S., Uchida, A., Nakamura, T., Kuriyama, K., Hatanaka, J., Tanaka, T., Miyoshi, H., Seto, Y., Yamada, S.: Self-nanoemulsifying particles of coenzyme Q<sub>10</sub> with improved nutraceutical potential, *PharmaNutrition*, 2015, 3: 153–159.
- 103) Kato, M., Suzuki, G., Ohtake, H., Seto, Y., Onoue, S.: New photosafety assessment strategy based on the photochemical and pharmacokinetic properties of both parent chemicals and metabolites,

- Drug Metabolism and Disposition, 2015, 43(11): 1815–1822
- 104) Sato, H., Ogawa, K., Kojo, Y., Suzuki, H., Mizumoto, T., Onoue, S.: Physicochemical stability study on cyclosporine A loaded dry-emulsion formulation with enhanced solubility, *Chemical and pharmaceutical Bulletin*, 2015, 63:54-58
- 105) Nishida, H., Hirota, M., Seto, Y., Suzuki, G., Kato, M., Sugiyama, M., Kouzuki, H., Onoue, S.: Non-animal photosafety screening for complex cosmetic ingredients with photochemical and photobiochemical assessment tools, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2015, 72(3): 578–585.
- 106) Sato, H., Fujimori, M., Suzuki, H., Kadota, K., Shirakawa, Y., Onoue, S., Tozuka, Y.: Absorption improvement of tranilast by forming highly soluble nano-size composite structures associated with  $\alpha$ -glucosyl rutin via spray drying, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2015, 92:49-55.
- 107) Onoue, S., Suzuki, H., Seto, Y.: Pharmacokinetic and pharmacodynamics perspectives on druggability of inhaled peptides/proteins, *Current Pharmaceutical Design*, 2015, 21(27): 3867–3874.
- 108) Werba, P.P., Misaka, S., Giroli, M.G., Yamada, S., Cavalca, V., Kawabe, K., Squellerio, I., Laguzzi, F., Onoue, S., Veglia, F., Myasoedova, V., Takeuchi, K., Adachi, E., Inui, N., Tremori, E., Watanabe, H.: Overview of green tea interaction with cardiovascular drugs, 2015, *Current Pharmaceutical Design*, 21: 1213-1219.
- 109) 山田静雄, 伊藤由彦, 尾上誠良: 高齢者における薬物の体内動態・薬効の変化と飲食物・栄養素との相互作用, *New Diet Therapy ニューダイエットセラピー日本臨床栄養協会誌 (日本臨床栄養協会編集)*, 2015, 31 : 35-46
- 110) 尾上 誠良, 世戸 孝樹: 紫外線吸収剤の光毒性リスク評価法, *光老化科学の最前線 (前田憲寿 監修, シーエムシー出版)* 2015 , 212–219
- 111) 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.
- 112) Kimura, Y., Yasuno, R., Watanabe, M., Kobayashi, M., Iwaki, T., Fujimura, C., Yoshihiro Ohmiya, Y., Yamakage, K., Nakajima, Y., Kobayashi, M., Omori, T., Kojima, H. and Aiba, S.: Multi-Immuno Tox Assay (MITA): The creation of its data set and the results of validation studies, *ALTEX Proceedings* 6(1), 2017, Seattle 2017
- 113) Tsuji, S., Ohbayashi, T., Yamakage, K., Oshimura, M. and Tada, M.: A Cytoplasmic form of Gaussia luciferase provides a highly sensitive test for cytotoxicity, *PLoS One.* 2016 May 26;11(5):e0156202. doi: 10.1371/journal.pone.0156202. eCollection 2016.
- 114) Nakagawa, Y., Toyozumi, T., Sui, H., Ohta, R., Kumagai, F., Usumi, K., Saito, Y. and Yamakage, K.: In vivo comet assay of acrylonitrile, 9-aminoacridine hydrochloride monohydrate and ethanol in rats, *Mutation Res.*, 2015, 786-788:104-113
- 115) Sato, M., Todoriki, S., Takahashi, T., Hafez, E., Takasu, C., Uehara, H., Yamakage, K., Kondo, T., Matsumoto, K., Furuta, M. and Izumi, K.: Modifications of azoxymethane-induced carcinogenesis and 90-day oral toxicities of 2-tetradecylcyclobutanone as a radiolytic product of stearic acid in F344 rats, *J. Toxicol Pathol.*, 2015, 28: 99-107
- 116) Okamoto, H., Tsutsumi, Y., Watanabe, M., Yamakage, K., Ashida, M., Chen, P., Doi, H., Miura, H., Matsumura, M. and Hanawa, T.: Evaluation of Release and Accumulation of Metal Ions from Titanium and Nickel by Accelerated Dissolution Test in Simulated Body Environments, *Electrochemistry*, 2015, 83: 1–5

## F - 2 ) 学会発表

- 1) 山口宏之, 小島 肇, 竹澤俊明: Vitrigel-Eye Irritancy Test (EIT) method: Assessment of predictive performance using 118 test chemicals, *日本組織培養学会 第 88 回大会 (2015.5) (広島)*
- 2) Kojima H., Kleinstreuer N, Schaeffer MW, Kim TS, Chen W, Sozu T, Watanabe M, Niitsma T, Yamashita K, Miyazaki H, Fukuda T, Yamaguchi N, Fujiwara S, Yamaguchi H, Takezawa T: Validation study of Vitrigel-EIT (Eye Irritancy Test) method, *II International Conference of Alternatives to Animal Experimentation (2015.5) (Lisbon, Portugal)*
- 3) 小島 肇: 動物実験代替法についての各国の動向および最新研究, 2015 年日中化粧品国際交流協会年度交流イベント (2015.6) (東京)
- 4) 小島 肇: 日本で開発または評価された OECD テストガイドライン, *生物化学的測定研究会 第 20 回学術集会 (2015.6) (東京)*
- 5) 細井一弘, 小島 肇: シンポジウム 6 トランスレーションに有用な試験系構築の基本的考え

- 方：ROS アッセイを例にして，第 42 回日本毒性学会学術年会（2015.6）（金沢）
- 6) Kojima H, Kleinstreuer N, Schaeffer MW, Kim TS, Chen W, Sozu T, Watanabe M, Niitsma T, Yamashita K, Miyazaki H, Fukuda T, Yamaguchi N, Fujiwara S, Yamaguchi H, Takezawa T: 眼刺激性試験代替法 Vitrigel-EIT のバリデーション研究, 第 42 回日本毒性学会学術年会(2015.6)(金沢)
- 7) 山口宏之, 小島 肇, 竹澤俊明: 高感度な in vitro 眼刺激性試験法 Vitrigel-EIT の予測性評価, 第 42 回日本毒性学会学術年会(2015.6)(金沢)
- 8) 伊藤浩太, 榊原隆史, 越田 美, 奥村宗平, 中山拓生, 平賀 武夫, 小島 肇, 松浦正男: 牛角膜を用いた混濁度および透過性試験法 (BCOP 法) による GHS 分類 2 B 物質の測定結果, 第 42 回日本毒性学会学術年会(2015.6)(金沢)
- 9) 小島 肇, 西川秋佳: JaCVAM update(日本動物実験代替法評価センター)進捗, International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM) Coordination meeting (2015.6)(韓国・済州島)
- 10) 小島 肇: JaCVAM activities update(日本動物実験代替法評価センター)活動報告, The 7th International Congress of Asian Society of Toxicology (2015.6)(韓国・済州島)
- 11) 小島 肇: 動物実験代替法の国内外の最新動向, 皮膚基礎研究クラスターフォーラム 第 10 回教育セミナー(2015.7)(東京)
- 12) 小島 肇: 国立衛研の立場, 第 3 期 日本化学工業協会 LRI 研究報告会(2015.8)(東京)
- 13) Kojima H: New SPSF for OECD Test guideline on the in vitro skin sensitization assay, 12th Annual meeting of Korean Society for Alternative to Animal Experiments (2015.8)(韓国・ソウル)
- 14) Kojima H: The JaCVAM/OECD activities on the comet assay, 11th International Workshop of Comet assay Workshop(2015.9)(Antwerp, Belgium)
- 15) Kojima H: Development and validation of alternative to animal testing, ITRI seminar(2015.9)(Shinchiku, Taiwan)
- 16) Kojima H: The Asian Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences 2016, 16th Annual Congress of European Society of Alternatives to Animal Testing(2015.9)(Linz, Austria)
- 17) Kojima H, Oshimura M, and Imatanaka N: Update for Japanese Project “ARCH-Tox” for the Future Chemicals Management Policy: Research and Development of in vitro and in vivo Assays for Internationally Leading Hazard Assessment and Test Methods, 4th annual meeting of the American Society for Cellular and Computational Toxicology(2015.10)(EPA, NC, U.S.A.)
- 18) 小島 肇: シンポジウム 7: 経済産業省プロジェクト「石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導の有害性試験法の開発: ARCH-Tox」の計画概要, 日本動物実験代替法学会 第 28 回大会(2015.12)(横浜)
- 19) 中山 拓人, 寒水 孝司, 山口 宏之, 竹澤 俊明, 小島 肇: Vitrigel-EIT (Eye Irritancy Test) 法による眼刺激性の判定法の提案, 日本動物実験代替法学会 第 28 回大会(2015.12)(横浜)
- 20) 古川 正敏, 榊原 隆史, 伊藤 浩太, 佐々木 啓, 越田 美, 奥村 宗平, 河村 公太郎, 松浦 正男, 小島 肇: 牛摘出角膜を用いた混濁度及び透過性試験法 (BCOP 法: 眼刺激性代替法試験) における角膜の病理所見による弱刺激性物質の評価について, 日本動物実験代替法学会 第 28 回大会(2015.12)(横浜)
- 21) 加藤 義直, 山本 直樹, 佐藤 淳, 中田 悟, 小島 肇: 不死化ヒト角膜細胞株 (iHCE-NY) を用いた三次元角膜再構築モデルにおける眼刺激性評価方法の検討 ~ 後培養による回復性の評価 ~, 日本動物実験代替法学会 第 28 回大会(2015.12)(横浜)
- 22) 内野 正, 宮崎 洋, 山下 邦彦, 小島 肇, 竹澤 俊明, 秋山 卓美, 五十嵐 良明: ビトリゲルチャンバーを用いた皮膚感作性試験代替法 (Vitrigel-SST 法) の室内再現性, 日本動物実験代替法学会 第 28 回大会(2015.12)(横浜)
- 23) 宮崎 洋, 山下 邦彦, 内野 正, 竹澤 俊明, 小島 肇: ビトリゲルチャンバーを用いた皮膚感作性試験代替法 (Vitrigel-SST 法) による感作性物質の評価(第 2 報), 日本動物実験代替法学会 第 28 回大会(2015.12)(横浜)
- 24) 成田 和人, Vo Thihong Phuc, 中川 史子, 小島 肇, 板垣 宏: 皮膚感作性試験の偽陰性評価解消に向けた検討: 無水フタル酸に対する LP 溶媒暴露法, 日本動物実験代替法学会 第 28 回大会

- (2015.12)(横浜)
- 25)九十九 英恵, 松成 夏美, 小島 肇, 板垣 宏:  
タンパク質のアレルギー性を評価するin vitro  
試験法の開発, 日本動物実験代替法学会 第28  
回大会(2015.12)(横浜)
- 26)小島 肇: OECDで検討されてきたin vitroスクリ  
ーニング法, 環境ホルモン学会 第18回研究発  
表会(2015.12)(栃木)
- 27)Furukawa M, Sakakibara T, Ito K, Sasaki S, Koshita  
M, Okumura S, Kawamura K, Matsuura M, Kojima  
H: Histopathological Findings on the Cornea in the  
Bovine Corneal Opacity and Permeability Test  
(BCOP Test) for Alternative to Eye Irritation Test,  
55th annual meeting of the Society of Toxicology  
(2016.3) (New Orleans, U.S.A.)
- 28)Narita K, Vo P.T, Nakagawa F, Kojima H, Itagakai H:  
Reducing False Negatives of Chemicals in the in  
vitro Skin Sensitization Test, 55th annual meeting  
of the Society of Toxicology (2016.3) (New  
Orleans, U.S.A.)
- 29)Tsukumo H, Matsunari N, Sugiyama M, Toyoda A,  
Kojima H, Itagakai H: Development of an in vitro  
test for Allergenic Potency of Proteins, 55th annual  
meeting of the Society of Toxicology (2016.3)  
(New Orleans, U.S.A.)
- 30)Kojima H: View and suggestion about how to  
promote progress and cooperation in Asia, 2016 上  
海化粧品科学フォーラム (2016.4) (Shanghai,  
China)
- 31)小島 肇: 国際機関で承認されている in vitro 試  
験法, 日本組織培養学会 第89回大会(2016.5)  
(大阪)
- 32)山本直樹, 平松範子, 加藤義直, 佐藤 淳, 中  
田 悟, 松井優子, 真野陽介, 原 和宏, 増蘭  
夕紀子, 中村政志, 小島 肇: ヒト不死化角膜  
上皮細胞を用いた三次元角膜モデルの有用性,  
日本組織培養学会 第89回大会(2016.5)(大  
阪)
- 33)小島 肇: 医薬品に係わる新添加剤の安全性評  
価における諸課題, 第43回日本毒性学会学術  
年会(2016.6)(名古屋)
- 34)小島 肇: 経済産業省プロジェクト「石油精製物  
質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導  
的有害性試験法の開発: Arch-Tox」の計画概要,  
第43回日本毒性学会学術年会(2016.6)(名古屋)
- 35)伊藤浩太, 榊原隆史, 古川正敏, 奥村宗平, 越  
田 美, 川村公太郎, 松浦正男, 小島 肇: 牛  
摘出角膜を用いた混濁度及び透過性試験  
(BCOP法: 眼刺激性代替法試験)における角  
膜病理学的検査により弱刺激性物質の評価, 第  
43回日本毒性学会学術年会(2016.6)(名古屋)
- 36)Kojima H: Japanese activities for alternative to  
animal testing around the world, 6th Workshop &  
Training of Alternative Methods (2016.6)  
(Guangzhou, China)
- 37)小島 肇: 皮膚毒性評価に関する最近の話題,  
評価方法, 第17回日本毒性学会生涯教育講習  
会テキスト(2016.7)(名古屋)
- 38)小島 肇: 代替法試験の基礎から最新知見まで,  
マツモト交商 安全性試験セミナー(2016.7)  
(東京)
- 39)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第11回教  
育セミナー(2016.7)(東京)
- 40)Kojima H: Strategy on the OECD TG in Japan, 13th  
Annual meeting of Korean Society for Alternatives  
to Animal Experiments (2016.8) (Seoul, Korea)
- 41)Kojima H: The current status of non-animal test  
methods and prospects for Asian cooperation, 17th  
Annual Congress of European Society for  
Alternative to Animal Testing (2016.8) (Linz,  
Austria)
- 42)小島 肇: AOPの考え方, OECDによるAOPプ  
ロジェクトの目的, 経緯と最終的なゴール, 第  
23回日本免疫毒性学会学術年会(2016.9)(北  
九州, 福岡)
- 43)Kojima H: International validation study on  
Hand1-Luc Embryonic stem cell test (Hand1-Luc  
EST): A reporter gene assay using engineered  
mouse ES cells evaluate embryotoxicity in vitro,  
5th Annual meeting of American Society for  
Cellular and Computational Toxicology (2016.9)  
(North Carolina, USA)
- 44)伊藤浩太, 榊原隆史, 古川正敏, 奥村宗平, 越  
田 美, 河村公太郎, 松浦正男, 小島 肇: 牛摘  
出角膜を用いた混濁度及び透過性試験法  
(BCOP法: 眼刺激性代替法試験)における角

- 膜の病理組織学的検査による弱刺激性物質の評価, 日本動物実験代替法学会第 29 回大会 (2016.11)(福岡)
- 45) 小島 肇: JaCVAM における 3Rs 原則と動物実験代替法, 日本動物実験代替法学会第 29 回大会 (2016.11)(福岡)
- 46) 萩原沙織, 篠田伸介, 仲原 聡, 小島 肇, 大森 崇, 遠藤麻衣, 佐竹真悠子, 池田英史, 西浦英樹, 笠原利彦, 山本祐介, 加藤雅一, 菅原桂: 培養角膜上皮モデル LabCyte CORNEA-MODEL24 眼刺激性試験の多施設バリデーション研究, 日本動物実験代替法学会第 29 回大会 (2016.11)(福岡)
- 47) 加藤義直, 山本直樹, 佐藤 淳, 中田 悟, 小島 肇: 不死化ヒト角膜細胞株 (iHCE-NY) 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 ~ 再構築ヒト角膜様上皮 (RhCE) 試験法用性能標準の 30 物質 (TG492PS) に対する回復性を取り入れた予測性 ~, 日本動物実験代替法学会第 29 回大会 (2016.11)(福岡)
- 48) 藤田正晴, 笠原利彦, 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, 高橋寛明, 黒川嘉彦, 小野 敦, 小島 肇: Cys および Lys 誘導体を用いた皮膚感受性試験代替法 (ADRA 法) のバリデーション研究のための技術移転結果報告, 日本動物実験代替法学会第 29 回大会 (2016.11)(福岡)
- 49) 松成夏美, 九十九英恵, 謝 丹, 岡 朱音, 小島 肇, 板垣 宏: タンパク質のアレルギー性を評価する in vitro 試験法の開発, 日本動物実験代替法学会第 29 回大会 (2016.11)(福岡)
- 50) 内野 正, 宮崎 洋, 山 邦彦, 竹澤俊明, 小島 肇, 秋山卓美, 五十嵐良明: 改良型コーゲンビトリゲル膜チャンバーでの THP-1 細胞の細胞接着性及びサイトカイン産生量, 日本動物実験代替法学会第 29 回大会 (2016.11)(福岡)
- 51) VO P.T.H, Narita K, Nakagawa F, Kojima H, Itagaki H: Reducing false negative results in an in vitro skin sensitization test: The human cell line activation test, 日本動物実験代替法学会第 29 回大会 (2016.11)(福岡)
- 52) Kojima H: Guidance on use of alternative methods for testing in the safety assessment of cosmetics and quasi-drug, Asian Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (Asian Congress) 2016, (2016.11) (Karatsu, Saga)
- 53) 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 法人動物実験関係者連絡協議会 第 5 回シンポジウム 「動物愛護管理法」の過去・現在・未来 (2016.12)(東京)
- 54) Furukawa, M., Sakakibara, T., Kouta I., Kawamura, K., Matsuura, M., Kojima, H.: Special stain for detection of corneal histopathological changes in BCOP (Bovine Corneal Opacity and Permeability) assay, 56th Annual meeting of Society of Toxicology, March 12-16, Baltimore USA
- 55) 小島 肇: 日本における動物実験代替法研究の胎動, シンポジウム「日本における動物実験代替法の新たな技術展開」, 第 90 回日本薬理学会年会 (2017.3)(長崎)
- 56) 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)
- 57) 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)
- 58) 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)
- 59) 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)
- 60) 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)
- 61) 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)
- 62) 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 法の多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)
- 63)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)
- 64)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)
- 65)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)
- 66)Kojima H, Nishikawa A: JaCVAM update, 10th World Congress on Alternatives and Animals in the Life Sciences (WC10) (2017.8) (Seattle, WA, USA)
- 67)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)
- 68)Naoki Yamamoto, Noriko Hiramatsu, Yoshinao Kato, Hajime Kojima: 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)
- 69) A. Ono, S. Watanabe, T. Sugawara, K. Wakabayashi, Y. Tahara, N. Horie, K. Fujimoto, K. Kusakari, Y. Kurokawa, T. Sozu, T. Nakayama, T. Kusao, T. Kawakami, K. Kojima, H. Kojima, J. Richmond, N. Kleinstreuer, K. Bae-Hwa, Y. Yamamoto, M. Fujita and T. Kasahara :Phase-I of the validation study of Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA): a novel *in chemico* alternative test method of skin sensitization.. *Tenth World Congress Alternatives and Animal Use in the Life Sciences* (2017.8, Washington State Convention Center, Seattle, Washington)
- 70)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)
- 71)Kojima H: The status of cosmetic safety regulation in Japan, 2017 China Cosmetics(Baiyun) International Summit Forum (2017.9) (Guangzhou, China)
- 72)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)
- 73)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)
- 74)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)
- 75)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 法の多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)
- 76)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)
- 77)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)
- 78)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)
- 79)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)
- 80)小島 肇, 森 梓, 小林眞弓, 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: LabCyteEPI-Model24 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)
- 81)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, 草苅 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)
- 82)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)
- 83)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)
- 84)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)
- 85)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)
- 86)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)
- 87)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)
- 88)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)
- 89)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 (2017/3) (San Antonio, USA)
- 90)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, (2017/3) (San Antonio, USA)
- 91)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)
- 92) 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)
- 93) 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
- 94) 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, 高木久直: *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チインの *in vivo*変異原性の検討, 2017年, 第44回日本毒性学会
- 95) 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
- 96) 増村健一, 豊田尚美, 鶴飼明子, 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
- 97) 山田雅巳, 森田健: 遺伝毒性評価における染色体異常試験の要否を問う, 2016年, 日本環境変異原学会第45回大会 シンポジウム
- 98) Yamada, M., Matsuda, S., Matsuda, T.: Application of single-molecule real-time (SMRT™) sequencing technology to mutation assay, 2016年, 45th European Environmental Mutagenesis & Genomics Society
- 99) Yamada, M., Takamune, M., Matsuda, T.: Application of a next generation sequencer to a novel mutation test, 2015年, The 7th International Congress of Asian Society of Toxicology
- 100) 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
- 101) 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:  $\gamma$ -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
- 102) 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
- 103) Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T, Yamada T, Miyoshi N, Ogawa K:  $\gamma$ -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
- 104) 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 $\gamma$ H2AX発現, 2017年, 第44回日本毒性学会
- 105) Toyoda T, Sone M, Cho YM, Akagi J, Matsushita K, Mizuta Y, Nishikawa A, Ogawa K:  $\gamma$ H2AX expression is a biomarker of genotoxic carcinogen in the urinary bladder of rodents, 2017, 44th Annual Meeting of Society of Toxicology.
- 106) 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  $\gamma$ H2AX expression, 2017, 44th Annual Meeting of Society of Toxicology
- 107) 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
- 108) 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 $\gamma$ H2AX発現, 2017年, 第33回日本毒性病理学会
- 109) 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:  $\gamma$ 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
- 110) 今井 浩介, 小野 敦: 特異体質による薬物誘導性肝障害のリスクを予測するための *in silico* モデルの開発. 日本実験動物代替法学会 第30回年会 (2017.11, Tokyo)
- 111) A. Ono, 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)
- 112) A. Ono, J. Ciloy, M. Matsumoto, M. Takahashi, T. Kawamura and A. Hirose: Development and validation of a QSAR model to classify chemicals for toxic potency of sub-acute repeated dose toxicity. *17th International Conference on QSAR in environmental and health sciences* (2016.6, Miami Beach, Florida, USA)
- 113) A. Ono, H. Jinno and A. Hirose: Comparative analysis of respiratory and skin sensitization potential of chemicals using Japanese GHS classification.. *The 52nd Eurotox2016* (2016.9, Sevilla, Spain)
- 114) A. Ono, H. Jinno and A. Hirose: Evaluation of the OECD QSAR Toolbox in the screening of chemical sensitizer.. *The 14th International Congress of Toxicology* (2016.10, Merida, Mexico)
- 115) Nishimura, T., Hirata-Koizumi, M., Yamada, T., Kawamura, T., Ono, A., Hirose, A., and Ema, M., Derivation of the health advisory guidance values for sub-acute exposure of drinking water, Society of Toxicology 55th Annual meeting, (New Orleans, USA, March 2016).
- 116) Hirose, A., Hirata-Koizumi, M., Kawamura, T., Matsumoto, M., Takahashi, M., Nishimaki-Mogami, T., Nishimura, T., Ema, M., and Ono, A., Derivation of subacute reference doses for drinking water quality management, The 51st EUROTOX2015, (Porto, Portugal, September 2015).
- 117) Ono, A., Matsumoto, M., Takahashi, M., Kawamura, T., Hirata-Koizumi, M., and Hirose, A., Is a 14-day dose setting study able to predict its

28-day repeated dose toxicity?, The 51st EUROTOX2015, (Porto, Portugal, September 2015).

- 118) Shimul Halder, Mizuki Ogino, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue: Biopharmaceutical characterization of  $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate-based self-emulsifying drug delivery systems of carvedilol, 2017, International symposium of drug delivery and pharmaceutical sciences
- 119) 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
- 120) 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
- 121) 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
- 122) 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
- 123) 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
- 124) 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, 日本薬劑学会 第 32 年会
- 125) 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, 日本薬劑学会 第 32 年会
- 126) 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, 日本薬劑学会 第 32 年会
- 127) 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 の生物薬劑学的特性の向上, 2017 年, 日本薬劑学会 第 32 年会
- 128) 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, 日本薬劑学会 第 32 年会
- 129) 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, 日本薬劑学会 第 32 年会
- 130) 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, 日本薬劑学会 第 32 年会
- 131) 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, 日本薬劑学会 第 32 年会
- 132) 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劑学的特性評価, 2017 年, 日本薬劑学会 第 32 年会
- 133) 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, 日本薬劑学会 第 32 年会
- 134) 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
- 135) 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
- 136) 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
- 137) 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
- 138) 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
- 139) 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
- 140) 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
- 141) 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
- 142) 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
- 143) 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
- 144) 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
- 145) 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
- 146) 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
- 147) 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
- 148) 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
- 149) 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
- 150) 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
- 151) 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
- 152) 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
- 153) 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
- 154) 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
- 155) Mizuki Ogino, Keisuke Yakushiji, Hiroki Suzuki, Kenichi Shiokawa, Hirosi 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

- 156) Yosuke Iyama, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: Pharmacokinetic and safety assessments of transdermally administered raloxifene, 2017, 32nd JSSX Annual meeting
- 157) 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
- 158) 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
- 159) 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
- 160) 仁平拓也, 後英理, 松田周作, 岡周作, 水元隆博, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: 新規抗高尿酸血症化合物の探索ならびに生物薬剤学的特性解析, 2016年, 日本薬学会 第136年会
- 161) 田畑藍子, 青木麻子, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: セサミンの新規固形製剤開発ならびに生物薬剤学的特性の評価, 2016年, 日本薬学会 第136年会
- 162) 荻野水紀, 薬師寺恵介, 鈴木寛貴, 塩川健一, 菊池洋, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: 超臨界流体中出生姜エキスの固体分散体制剤化による生物薬剤学的特性の向上, 2016年, 日本薬学会 第136年会
- 163) 兼子裕規, 森谷樹, 森永匡彦, 大竹啓斗, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: Fine Droplet Drying 工法による高機能性固体分散体制剤の開発 (1) - 難水溶性医薬品の生物薬剤学的特性向上を指向した固体分散体 -, 2016年, 日本薬学会 第136年会
- 164) 鈴木寛貴, 森谷樹, 森永匡彦, 荻野水紀, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: Fine Droplet Drying 工法による高機能性固体分散体制剤の開発 (2) - 高分子医薬品 cyclosporine A への戦略的応用と評価 -, 2016年, 日本薬学会 第136年会
- 165) 世戸孝樹, 加藤滉基, 池谷萌優, 外山皓基, 鈴木寛貴, 佐藤秀行, 尾上誠良: バイオマーカー解析に基づく tranilast の大腸炎症抑制作用の評価, 2016年, 日本薬学会 第136年会
- 166) 佐藤秀行, 上野宏大, 鈴木寛貴, 水元隆博, 世戸孝樹, 尾上誠良: Self-micellizing solid dispersion system による cyclosporine A の薬物動態制御, 2016年, 日本薬学会 第136年会
- 167) 上野宏大, 鈴木寛貴, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: 粉末吸入製剤技術による cyclosporine A の体内動態制御ならびに副作用リスク低減, 2016年, 日本薬剤学会 第31年会
- 168) 田畑藍子, 青木麻子, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: 自己ミセル形成固体分散体制剤の適用によるセサミンの肝保護作用向上, 2016年, 日本薬剤学会 第31年会
- 169) 荻野水紀, 薬師寺恵介, 鈴木寛貴, 塩川健一, 菊池洋, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: Supersaturable self-emulsifying drug delivery systems による生姜超臨界流体抽出物の経口吸収性向上, 2016年, 日本薬剤学会 第31年会
- 170) 仁平拓也, 後英理, 松田周作, 岡周作, 水元隆博, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: 新規抗高尿酸血症化合物の生物薬剤学的特性改善を指向した salt screening, 2016年, 日本薬剤学会 第31年会
- 171) 森実主税, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: Krill oil の機能性向上に寄与する生物薬剤学的特性の精査, 2016年, 日本薬剤学会 第31年会
- 172) 兼子裕規, 森谷樹, 森永匡彦, 大竹啓斗, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: Fine Droplet Drying 工法による高機能性固体分散体制剤の開発 (3) - Tranilast の炎症性腸疾患への応用 -, 2016年, 日本薬剤学会 第31年会
- 173) 鈴木寛貴, 湖城吉紀, 水元隆博, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: 両親媒性ポリマーを用いたシクロスポリン A 固体分散体: 食事に起因する体内動態変動の抑制, 2016年, 日本薬剤学会 第31年会
- 174) 世戸孝樹, 加藤滉基, 池谷萌優, 外山皓基, 鈴木寛貴, 湖城吉紀, 佐藤秀行, 尾上誠良: 経口吸収性を改善した新規 tranilast 製剤の炎症性腸疾患治療への応用, 2016年, 日本薬剤学会 第31年会
- 175) 佐藤秀行, 小川久美子, 湖城吉紀, 川端洋平, 水元隆博, 世戸孝樹, 尾上誠良: Cyclosporine A dry-emulsion の粉末吸入製剤化による薬物動態制御, 2016年, 日本薬剤学会 第31年会
- 176) Mizuki Ogino, Keisuke Yakushiji, Hiroki Suzuki, Kenichi Shiokawa, Hiroshi Kikuchi, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: NOVEL GINGER EXTRACT FORMULATION WITH ENHANCED PHARMACOKINETICS AND

- ANTI-HYPOTHERMIC ACTION, 2016, The 11th International ISSX Meeting
- 177) Takuya Nihei, Eri Ushiro, Shusaku Matsuda, Shusaku Oka, Takahiro Mizumoto, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC ANALYSIS OF A NOVEL ANTI-HYPERURICEMIC COMPOUND DERIVED FROM OXIDIZED PORCINE HEMIN, 2016, The 11th International ISSX Meeting
- 178) Hiroki Suzuki, Yoshiki Kojo, Takahiro Mizumoto, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue: PHARMACOKINETIC TRANSDITION OF CYCLOSPORINE A BY FOOD INTAKE AND ITS AVOIDANCE UPON SELF-MICELLIZING SOLID DISPERSION APPROACH, 2016, The 11th International ISSX Meeting
- 179) Hideyuki Sato, Hiroki Suzuki, Keisuke Yakushiji, Jennifer Wong, Yoshiki Seto, Robert K. Prud'homme, Hak-Kim Chan, Satomi Onoue: PHARMACOKINETIC CONTROL OF CYCLOSPORINE A EMPLOYING NOVEL NANO-MATRIX PARTICLES FOR INHALATION, 2016, The 11th International ISSX Meeting
- 180) Yuuki Kaneko, Tatsuru Moritani, Tadahiko Morinaga, Hiroto Ohtake, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue: A Novel Solid Dispersion of Tranilast Prepared with Fine Droplet Drying Process, 2016, The 1st Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics
- 181) 仁平拓也, 鈴木寛貴, 青木麻子, 大竹啓斗, 弓樹佳曜, 橋本直文, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: Thymoquinone の経口吸収性改善を指向した新規ナノ粒子製剤の開発, 2016 年, 第 32 回 日本 DDS 学会
- 182) 田畑藍子, 青木麻子, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: 自己ミセル固体分散体技術を適用したセサミンの肝保護作用向上, 2016 年, 第 32 回 日本 DDS 学会
- 183) 荻野水紀, 薬師寺恵介, 鈴木寛貴, 塩川健一, 菊池洋, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: Supersaturable self-emulsifying drug delivery systems による生姜超臨界流体抽出物の経口吸収性向上, 2016 年, 第 32 回 日本 DDS 学会
- 184) 兼子裕規, 森谷樹, 森永匡彦, 大竹啓斗, 鈴木寛貴, 荻野水紀, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: Fine Droplet Drying 工法による高機能性固体分散体製剤の開発 (4) - 2 種の難水溶性化合物を用いた Feasibility study -, 2016 年, 第 32 回 日本 DDS 学会
- 185) 鈴木寛貴, 湖城吉紀, 松永沙織, 弓樹佳曜, 橋本直文, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: Tranilast の体内動態制御を指向した自己ミセル形成型固体分散体アプローチ, 2016 年, 第 32 回 日本 DDS 学会
- 186) 世戸孝樹, Hak-Kim Chan, 尾上誠良: 体内動態制御により患者の QOL 改善に寄与する新規 pirfenidone 粉末吸入製剤の開発, 2016 年, 第 32 回 日本 DDS 学会
- 187) 小林香奈子, 松永沙織, 鈴木寛貴, 湖城吉紀, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: 食事による薬物動態変動の回避を指向したイトラコナゾール固体分散体, 2016 年, 第 62 回 日本薬学会 東海支部総会・大会
- 188) 鈴木友季子, 内田淳, 大竹啓斗, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 小口敏夫, 尾上誠良: 抗酸化剤を用いたダカルバジン光分解制御と動態解析, 2016 年, 第 62 回 日本薬学会東海支部総会・大会
- 189) 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: 安全性向上を指向した pirfenidone の DDS 研究, 2016 年, 第 2 回 日本医薬品安全性学会学術大会
- 190) Yoshiki Seto, Satomi Onoue: An improved reactive oxygen species assay for photosafety assessment of chemicals with limited aqueous solubility, 2016, EUSAAT 2016 17th Annual Congress of EUSAAT
- 191) 田畑藍子, 青木麻子, 三分一所静香, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: 固体分散体技術の適用によるセサミンの生物薬剤学的特性向上, 2016 年, 第 25 回 DDS カンファランス
- 192) 世戸孝樹, 加藤滉基, 塚田遼太, 兼子裕規, 鈴木寛貴, 佐藤秀行, 尾上誠良: 薬剤誘発性大腸炎モデルを用いた tranilast の大腸炎症抑制作用および体内動態評価, 2016 年, 静岡実験動物研究会 第 44 回研究発表会
- 193) Aiko Tabata, Shizuka Sambuissho, Asako Aoki, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: The enhanced biopharmaceutical properties of sesamin employing solid dispersion approach, 2016, 31st JSSX Annual Meeting
- 194) Mizuki Ogino, Keisuke Yakushiji, Hiroki Suzuki, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue: Improved dissolution and pharmacokinetic behaviors of celecoxib-loaded solid dispersion under impaired gastric motility, 2016, 31st JSSX Annual Meeting
- 195) Yosuke Iyama, Hiroto Ohtake, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: Verification study on applicable domain of photosafety assessment by combined use of photochemical and pharmacokinetic data, 2016, 31st JSSX Annual Meeting

- 196) Hiroki Suzuki, Yoshiki Kojo, Takahiro Mizumoto, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue: Improvement in oral absorption of cyclosporine A using self-micellizing solid dispersion technology: Consistent oral absorption with limited influence of food intake, 2016, 31st JSSX Annual Meeting
- 197) Hideyuki Sato, Kanako Kobayashi, Saori Matsunaga, Yoshiki Kojo, Hiroki Suzuki, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: Pharmacokinetic transition of itraconazole evoked by food intake and its avoidance upon self-micellizing solid dispersion approach, 2016, 31st JSSX Annual Meeting
- 198) Aiko Tabata, Shizuka Sambuisscho, Tatsuru Moritani, Tadahiko Morinaga, Takahiro Mizumoto, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue: Sustained-release formulation of salmon calcitonin prepared with fine droplet drying process for inhalation, 2016, 53rd Japanese Peptide Symposium
- 199) Hiroki Suzuki, Takahiro Mizumoto, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue: Inhalable formulation of a shortened vasoactive intestinal peptide analog for the treatment of airway inflammatory diseases, 2016, 53rd Japanese Peptide Symposium
- 200) Hideyuki Sato, Kumiko Ogawa, Yoshiki Kojo, Yosuke Aoki, Yohei Kawabata, Koichi Wada, Takahiro Mizumoto, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: Dry-emulsion formulation of cyclosporine A for inhalation with improved anti-inflammatory effect in asthma model rats, 2016, 53rd Japanese Peptide Symposium
- 201) 高橋爽, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: ポリマー系逆相カラムによる血漿中薬物の直接定量法の開発及び薬物動態評価への応用, 2016年, 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2016
- 202) 森実主税, 上野宏大, 世戸孝樹, 佐藤秀行, 尾上誠良: Supersaturable self-emulsifying drug delivery systems による krill oil の経口吸収性向上, 2016年, 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2016
- 203) 塚田遼太, 兼子裕規, 加藤滉基, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: 大腸炎モデルラットを用いた tranilast の有効性及び体内動態評価, 2016年, 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2016
- 204) Takuya Nihei, Eri Ushiro, Shusaku Matsuda, Shusaku Oka, Takahiro Mizumoto, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: Discovery of anovel anti-hyperuricemic chemical derived from porcine hemin, 2016, The 3rd International Conference on Pharma and Food
- 205) Mizuki Ogino, Keisuke Yakushiji, Hiroki Suzuki, Kenichi Shiokawa, Hiroshi Kikuchi, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue: Enhanced nutraceutical function of ginger extract-loaded supersaturable self-emulsifying drug delivery systems, 2016, The 3rd International Conference on Pharma and Food
- 206) Aiko Tabata, Shizuka Sambuisscho, Asako Aoki, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: Enhanced nutraceutical properties of sesamin using solid dispersion approaches, 2016, The 3rd International Conference on Pharma and Food
- 207) Yuuki Kaneko, Tatsuru Moritani, Tadahiko Morinaga, Hiroto Ohtake, Tatsuki Hirano, Takuya Nihei, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue: Fine droplet drying process to develop amorphous solid dispersions of poorly water-soluble material with improved pharmaceutical and nutraceutical properties, 2016, The 3rd International Conference on Pharma and Food
- 208) Chikara Morizane, Kodai Ueno, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: A new formulation of krill oil with improved oral absorption, 2016, The 3rd International Conference on Pharma and Food
- 209) 尾上誠良: 光毒性リスク評価の開発と課題, 2016年, 日本動物実験代替法学会第29回大会
- 210) Hiroki Suzuki, Yoshiki Kojo, Takahiro Mizumoto, Yoshiki Seto, Hideyuki Sato, Satomi Onoue: Influence of food intake on pharmacokinetic behavior of cyclosporine A and its avoidance by self-micellizing solid dispersion approach, 2016, The 21st SHIZUOKA FORUM ON HEALTH AND LONGEVITY
- 211) Yoshihiko Ito, Satomi Onoue, Shizuo Yamada: Effects of saw palmetto extract on urodynamic parameters, bladder pharmacological receptors and urinary cytokines in rats with cyclophosphamide-induced cystitis, 2015, Pharma-nutrition 2015
- 212) 大竹啓斗, 鈴木源, 西田勇人, 廣田衛彦, 上月祐一, 世戸孝樹, 尾上誠良: 化合物の物性情報に基づく包括的光毒性リスク予測, 2015年, 日本薬剤学会第30年会
- 213) 上野宏大, 鈴木寛貴, 水元隆博, 世戸孝樹, 尾上誠良: 機能性並びに安全性向上を指向した cyclosporine A 粉末吸入製剤開発, 2015年, 日本薬剤学会第30年会
- 214) 鈴木寛貴, 薬師寺恵介, 上野宏大, 水元隆博, 世戸孝樹, 尾上誠良: 薬効持続性向上を指向した自己脱離型 PEG 修飾 VIP 誘導体粉末吸入製剤, 2015年, 日本薬剤学会第30年会
- 215) 仁平拓也, 鈴木寛貴, 青木麻子, 大竹啓斗, 弓樹佳曜, 橋本直文, 世戸孝樹, 尾上誠良: Cold



- wet-mill 法による thymoquinone の製剤開発ならびに体内動態解析, 2015 年, 日本薬剤学会第 30 年会
- 216) 世戸孝樹, 鈴木源, Sharon Leung, Hak-Kim Chan, 尾上誠良: 噴霧乾燥法を用いた新規 pirfenidone 粉末吸入製剤の開発, 2015 年, 日本薬剤学会第 30 年会
- 217) 大竹啓斗, 鈴木友季子, 加藤尚視, 世戸孝樹, 尾上誠良: ROS assay 並びに皮内動態解析による経皮適用化合物の高効率の *in vivo* 光毒性リスク評価法の開発, 2015 年, 第 42 回 日本毒性学会学術年会
- 218) 西田勇人, 廣田衛彦, 世戸孝樹, 鈴木源, 加藤尚視, 足利太可雄, 上月裕一, 尾上誠良: 化粧品素材の光安全性保証における ROS assay の適用拡大, 2015 年, 第 42 回 日本毒性学会学術年会
- 219) 浜尾俊, 鈴木寛貴, Jennifer Wong, Hak-kim Chan, Robert Prud'homme, 世戸孝樹, 尾上誠良: Flash nano-precipitation 技術による Cyclosporine A の経口吸収性向上, 2015 年, 第 61 回 日本薬学会東海支部大会・総会 2015
- 220) 上野宏大, 鈴木寛貴, 水元隆博, 世戸孝樹, 尾上誠良: 可溶化ならびに粉末吸入製剤技術を併用した cyclosporine A の体内動態制御, 2015 年, 第 61 回 日本薬学会東海支部大会・総会 2015
- 221) 世戸孝樹, 大竹啓斗, 鈴木友季子, 加藤尚視, 尾上誠良: 光反応性および皮膚内動態に基づく経皮適用剤の戦略的光安全性評価, 2015 年, 第 1 回 日本医薬品安全性学会学術大会
- 222) 伊藤由彦, 尾上誠良, 山田静雄: 過活動膀胱 (OAB) に用いる抗コリン薬の膀胱選択性, 2015 年, 医療薬学フォーラム 2015
- 223) Satomi Onoue: Formulation studies on bioactive peptides for inhalation therapy, 2015, 19th Korean Peptide Protein Symposium
- 224) 世戸孝樹, 尾上誠良: 粉末吸入製剤技術による pirfenidone の副作用リスク低減, 2015 年, 第 18 回 間質性肺炎細胞分子病態研究会
- 225) 薬師寺恵介, 御宿正敏, 荻野水紀, 鈴木寛貴, 世戸孝樹, 尾上誠良: 疼痛時における薬効発現遅延の改善を指向した新規 celecoxib 製剤, 2015 年, 第 24 回 DDS カンファランス
- 226) Satomi Onoue: How inhaled nano-medicines can control pharmacokinetic responses, 2015, Inhalation Asia 2015
- 227) 松井幹奈, 伊藤由彦, 引山恵梨子, 尾上誠良, 禹 濟泰, 照屋勇人, 照屋俊明, 西島さおり, 菅谷公男, 山田静雄: シークワサーの排尿機能および薬理的受容体に対する作用, 2015 年, 第 22 回 日本排尿機能学会
- 228) 伊藤由彦, 引山恵梨子, 川村周平, 周東 智, 尾上誠良, 山田静雄: 細胞膜親和性の高いアンカー修飾トルテロジンの受容体結合特性, 2015 年, 第 22 回 日本排尿機能学会
- 229) Yoshiki Seto, Masashi Kato, Gen Suzuki, Hiroto Ohtake, Satomi Onoue: Identification of the phototoxic metabolite of fenofibrate based on photobiochemical and pharmacokinetic data, 2015, EUROTOX 2015, 51st Congress of the European Societies of Toxicology
- 230) Yoshihiko Ito, Eriko Hikiyama, Mikina Matsui, Satomi Onoue, Shizuo Yamada: Nobiletin, a flavone from shekwasha (*Citrus depressa*), alleviates acetic acid-induced hypertensive bladder response in rats, 2015, 45th Annual Meeting of the International Continence Society (ICS)
- 231) 薬師寺恵介, 御宿正敏, 荻野水紀, 鈴木寛貴, 世戸孝樹, 尾上誠良: 新規 celecoxib 製剤; 激しい疼痛に伴う吸収性低下の回避, 2015 年, 第 32 回 製剤と粒子設計シンポジウム
- 232) Hiroki Suzuki, Hideyuki Sato, Yoshiki Kojo, Takahiro Mizumoto, Kayo Yuminoki, Naofumi Hashimoto, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: Novel solid dispersion formulation of cyclosporine A employing amphiphilic polymer with improved dissolution and oral bioavailability, 2015, AAPS Annual Meeting and Exposition
- 233) Satomi Onoue, Takuya Nihei, Yoshiki Seto, Shusaku Matsuda, Shusaku Oka, Takahiro Mizumoto: Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on novel xanthine oxidase inhibitor derived from oxidized porcine hemin, 2015, AAPS Annual Meeting and Exposition
- 234) Takuya Nihei, Eri Ushiro, Shusaku Matsuda, Shusaku Oka, Takahiro Mizumoto, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: Discovery of a novel anti-hyperuricemic chemical ~ Application of a disposed biomass resource ~, 2015 年, 第 20 回 静岡・長寿学術フォーラム
- 235) 加藤滉基, 池谷萌優, 外山皓基, 鈴木寛貴, 湖城吉紀, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: 病態モデル動物を用いたバイオマーカー解析に基づく tranilast の炎症性腸疾患への応用, 2015 年, 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2015
- 236) 田畑藍子, 青木麻子, 御宿正敏, 佐藤秀行, 世戸孝樹, 尾上誠良: セサミンの自己乳化型固形製剤化による経口吸収性の向上, 2015 年, 日

本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2015

- 237) Yoshiki Seto, Asako Aoki, Gen Suzuki, Masashi Kato, Hideyuki Sato, Satomi Onoue: Developing a new respirable powder formulation of pirfenidone for reducing toxicity risk, 2015 年, 第 9 回 次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
- 238) Hiroki Suzuki, Shun Hamao, Jennifer Wong, Hak-Kim Chan, Robert Prud'homme, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: Improvement in dissolution and pharmacokinetic behavior of cyclosporine A using a flash nanoprecipitation technology, 2015, 30th JSSX Annual Meeting
- 239) Takuya Nihei, Eri Ushiro, Shusaku Matsuda, Shusaku Oka, Takahiro Mizumoto, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: Discovery of a novel anti-hyperuricemic chemical and its pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization, 2015, 30th JSSX Annual Meeting
- 240) Keisuke Yakushiji, Masatoshi Mishiku, Mizuki Ogino, Hiroki Suzuki, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: Development of self-micellizing solid dispersion of celecoxib for improved dissolution and pharmacokinetic behaviors during pain episodes, 30th JSSX Annual Meeting
- 241) ○Yoshiki Seto, Asako Aoki, Gen Suzuki, Masashi Kato, Satomi Onoue: Pharmacokinetic and safety assessment on a respirable powder formulation of pirfenidone, 2015, 30th JSSX Annual Meeting
- 242) Hiroki Suzuki, Keisuke Yakushiji, Takahiro Mizumoto, Hideyuki Sato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: A releasable PEGylated VIP derivative with improved metabolic stability, 2015, 52nd Japanese Peptide Symposium
- 243) ○Hiroto Ohtake, Yukiko Suzuki, Masashi Kato, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: Photosafety testing of dermally-applied chemicals based on photochemical and cassette-dosing pharmacokinetic data, 2015, Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2015
- 244) Hiroki Suzuki, Hideyuki Sato, Yoshiki Kojo, Takahiro Mizumoto, Kayo Yuminoki, Naohumi Hashimoto, Yoshiki Seto, Satomi Onoue: Development of self-micellizing solid dispersion system employing amphiphathic copolymer for the improvement of dissolution and oral bioavailability of cyclosporine A, 2015, Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2015
- 245) Yoshihiko Ito, Mikina Matsui, Eriko Hikiyama, Satomi Onoue, Shizuo Yamada: Extract of *Peucedanum japonicum*, an umbelliferae plant, alleviates acetic acid-induced hypertensive bladder response in rats, 2015, The 6th International Conference on Food Factors
- 246) 山田静雄, 伊藤由彦, 引山恵梨子, 松井幹奈, 尾上誠良: 機能性食品の下部尿路症状に対する補完医療的効用, 2015 年, 第 8 回 排尿障害モデル動物研究会
- 247) 世戸孝樹, 越智幹記, 大石亜美, 尾上誠良: DNA-intercalating dyes を用いた新規 *in vitro* 光遺伝毒性リスク評価ツールの開発, 2015 年, 日本動物実験代替法学会 第 28 回大会
- 248) 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巢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
- 249) 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
- 250) 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
- 251) 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
- 252) 須藤鎮世, 工藤季之, 白菊敏之, 小枝暁子, 小松佳奈, 関博, 山影康次, 山本美佳, 若田明裕, 松元郷六, 森田健: 変異原の閾値に関する共同研究: 提案と予備試験結果, 2016 年, 第 45 回日本環境変異原学会
- 253) 中川ゆづき, 高橋俊孝, 川上久美子, 根岸沙記, 増淵恵美, 新妻健, 須井哉, 山影康次: 哺乳類赤血球小核試験の必要観察細胞数のモンテカルロシミュレーションによる検討, 2016 年, 第 45 回日本環境変異原学会
- 254) 山影康次: 遺伝子導入マウス初代肝細胞による *in vitro* 肝毒性試験, 2015 年, 第 28 回日本動物実験代替法学会
- 255) 佐々木澄志, 若栗忍, 榎藤麻衣子, 遠藤伸子, 須井哉, 山影康次: マウス初代肝細胞 2 次元培養系の Cyp 遺伝子発現及び細胞毒性作用を指標とした評価, 2015 年, 第 28 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またはGDの成立に寄与した .

- 1) No. 231 Guidance Document on the *In Vitro* Bhas 42 Cell Transformation Assay (BHAS 42 CTA)
- 2) 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
- 3) No. 458: Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals