

厚生労働科学研究費補助金（化学リスク研究事業）

化学物質の動物個体レベルの免疫毒性データ集積とそれに基づくMulti-ImmunoTox assay
(MITA) による予測性試験法の確立と国際標準化

令和元年度分担研究報告書

免疫毒性データの集積、国際標準化へ向けてのvalidation試験の計画、国際会議の企画、進行

分担研究者 小島 肇

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 安全性予測評価部 室長

研究要旨

*in vitro*免疫毒性評価試験法(Multi-ImmunoTox assay: MITA)に含まれるIL-2 Luc アッセイ及びIL-1 β Lucアッセイを、経済協力開発機構(Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD)の試験法ガイドライン(Test Guideline: TG)として公定化するため、国際バリデーション研究を施行した。本年度、IL-2 Luc アッセイに関しては、国際的な第三者評価委員会の指摘を受け、バリデーション報告書を改訂した。IL-1 β Lucアッセイについては、施設間再現性及び予測性を検証するため、バリデーション研究(phase II)を実施した。その結果、いずれの施設も施設間再現性の目標値である80%を達成でき、実験の終了を確認できた。

研究協力者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

相場節也 東北大学医学系研究科・医学部・皮膚科学分野教授

木村 裕 東北大学医学系研究科・医学部・皮膚科学分野助教

足利太可雄 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 安全性予測評価部主任研究員

イドライン(Test Guideline: TG)として公定化するため、国際バリデーション研究を施行する。

B. 研究方法

B-1. 国際的な専門家との意見交換

B-1-1. IL-2 Lucアッセイのバリデーション研究の報告書作成

免疫毒性データを集積し、IL-2 Luc assay(国際バリデーション研究 phase I、IIが既に終了)の最終結果を反映した報告書を完成した。

B-1-2. バリデーション実行委員会会議

本年度に実施されたMITAに関する国際バリデーション結果を検証するため、対面会議及び電話会議を企画した。

B-2. バリデーション研究の実験支援

B-2-1. IL-1 β Lucアッセイバリデーション被験物

A. 研究目的

相場らにより、新たに開発された*in vitro*免疫毒性評価試験法(Multi-ImmunoTox assay: MITA)に含まれるIL-2 Lucアッセイ及びIL-1 β Lucアッセイを、経済協力開発機構(Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD)の試験法ガ

質の送付

IL-1 β Luc アッセイのバリデーション研究Phase II (以下、Phase II と記す)にて、施設内再現性を求めるために選ばれた20物質をコード化し、各施設に送付した。

被験物質は、対面会議にて、より広範な物質を用いて施設内再現性を評価するために選択された。

B-2-2. IL-1 β Lucアッセイバリデーション結果の記録確認

Phase II で用いられた各施設の記録用紙及びデータを回収し、バリデーション研究が適切に実施されたかを確認した。

C. 結果

C-1. 国際的な専門家との意見交換

C-1-1. IL-2 Lucアッセイのバリデーション研究の報告書作成

国際的な independent peer review panel (第三者評価委員会) の指摘を受け、バリデーション実行委員会 (表 1 参照) の協力のもと、相場らが中心となってバリデーション報告書を改訂した。なお、この第三者評価委員会の運営は、別途研究班で実施されている。

C-1-2. バリデーション実行委員会会議

昨年度の検討では、一施設が施設内再現性の目標値である80%を達成できず、プロトコルの見直し及び再試験の追加が必要となった。

そこで、令和元年6月26日にバリデーション実行委員会の電話会議を開催し、委員に結果を説明した後、データ採用及び陽性基準の変更を提案した。その結果、以下に示す下線部の変更がなされた基準案に概ね合意を得た(添付資料1)。これにより、追加試験の実施は延期となった。

11. Criteria

11-1 Acceptance criteria

The following acceptance criteria should be satisfied when using the Multi-ImmunoTox Assay method.

• If Fold induction of nSLG-LA of LPS wells without chemicals (=nSLG-LA of THP-G1b cells treated with LPS) / (nSLG-LA of non-treated THP-G1b cells) demonstrate less than going to be decided after Phase 0 study, the results obtained from the plate containing the control wells should be rejected.

□11-2 Positive criterion

The experiments are repeated until two consistent positive (negative) results or two consistent “no effect results” are obtained. When two consistent results are obtained, the chemicals are judged as the obtained consistent results. Identification of immunotoxicant is evaluated by the mean of %suppression and its 95% simultaneous confidence interval. In each experiment, when the chemicals clear the following 3 criteria, they are judged as suppressive or stimulatory. Otherwise, they are judged as no effect chemicals.

1. The mean of %suppression is > going to be decided after Phase 0 study (suppressive) or < -going to be decided after Phase 0 study (stimulatory) with statistical significance. The statistical significance is judged by its 95% confidence interval.

2. The result shows two or more consecutive statistically significant positive (negative) data or one statistically significant positive (negative) data with a trend in which at least 3 consecutive data increase (decrease) in a dose dependent manner. In the latter case, the trend can cross 0, as long as only one data point shows the opposite effect without statistical significance.

3. The results are judged using only data obtained in the concentration at which I.I.-SLR-LA is > 0.05

令和元年7月15日にハワイで開催されたバリデーション実行委員会の対面会議にて、変更基準をもとに改訂された結果が確認された。これをもとに、表2に示すphase Iの結果をもって、いずれの施設も施設内再現性の目標値である80%を達成でき、

追加試験の必要もないという見解で一致し、phase Iの終了が合意された。さらに、phase IIのために用いる被験物質についても表3に示すように、合意がなされた。以上のバリデーション実行委員会の結論をへて、令和元年8月～のphase IIの開始で合意した（添付資料2）。

令和元年12月までに終了した実験を受け、令和2年1月30日及び31日に川崎市にてバリデーション実行委員会の対面会議を開催した。その結果、いずれの施設も施設間再現性の目標値である80%を達成でき、phase IIの終了に合意がなされた。（添付資料3）。解析結果については、大森らの報告書を参照されたい。

C-2. バリデーション研究の実験支援

C-2-1. IL-1 β Lucアッセイバリデーション被験物質の送付

試験計画（添付資料4）に示すように、phase IIバリデーションとして施設間再現性を求めるために実行委員会で選ばれた20物質を、コード化してリード施設を含む参加3施設に送付した。表3に被験物質のコード番号を示す。

実験の終了まで、被験物質による誤使用などによる健康障害などのトラブルは生じなかった。

C-2-2. IL-1 β Lucアッセイバリデーション結果の記録確認

Phase II 終了後に回収した記録用紙の一覧を添付資料5に示した。施設によって一部記載の不備があったが、GLP（Good Laboratory Procedure）の精神に則り、適切に実験が実施され、その記録が残されていることを確認した。その結果が、QC報告書にまとめられた（添付資料6）。

D. 考察

MITAの一つであるIL-2 Lucアッセイのバリデーション報告書は、第三者評価委員会の意見に従い、修正された。これにより、評価報告書はまもなく、完成すると推察している。

一方、MITAのもう一つの試験法であるIL-1 β Lucアッセイのバリデーション研究の実験は無事終了した。昨年度のphase Iの検討では、一施設が目標値である80%を達成できず、プロトコルの見直し及び再試験の追加が必要となったが、相場らにデータ採用基準の変更提案が受け入れられ、追加実験なく、phase IIに移行することができ、無事実験終了となった。

来年度は、バリデーション報告書が作成され、第三者評価委員会に移行される。

いずれの方法も将来的には、OECDにてTGと採択されることを目指しており、来年度にはいずれの方法もOECDに提案できる段階となると考えている。

E. 結論

相場らにより、新たに開発されたMITAであるIL-2 Lucアッセイ及びIL-1 β Lucアッセイの公定化を目指すため、国際的なバリデーション研究を施行した。IL-2 Lucアッセイについては、第三者評価委員会の指摘を受け、バリデーション報告書を改訂した。

MITAのもう一つの試験法であるIL-1 β Lucアッセイのバリデーション研究においては、いずれの施設も施設内及び施設間再現性の目標値である80%を達成でき、実験の終了を確認できた。

F. 添付文書

- 1) Minutes of MITA, June 26th, 2019
- 2) Minutes of MITA, July 15th, 2019
- 3) Minutes of MITA, January 30th & 31th, 2020
- 4) Study plan for the validation trial on multicolor reporter assay using THP-G1b (TGCHAC-A4) (IL-1 β Luc assay) as a test evaluating the immunotoxic potential of chemicals
- 5) Confirmation table for phase II
- 6) QC report for IL-1 β Luc assay validation study

表1 . 2019年度 MITA国際バリデーション実行委員会及び参加施設の主なリスト

No.	Name	Affiliation	Country
1	Emanuela Corsini	Universit.AN` degli Studi di Milano	Italy
2	Erwin L. Roggen	3Rs Management and Consulting ApS	Denmark
3	Dori Germolec	NIH/NIEHS	USA
4	Tomoaki Inoue	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	Japan
5	Setsuya Aiba	Tohoku University Graduate School of Medicine	Japan
6	Yutaka Kimura	Tohoku University Graduate School of Medicine	Japan
7	Yoshihiro Nakajima	National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Shikoku	Japan
8	Rie Yasuno	AIST, Tsukuba	Japan
9	Takashi Omori	Kobe University	Japan
10	Nana Mashimo	Kobe University	Japan
11	K. Okayama	Kobe University	Japan
12	Hajime Kojima	JaCVAM, National Institute of Health Sciences	Japan

表2 . Phase I 結果 (最終合意)

LabA Tohoku			LabB AIST Tsukuba			LabC AIST Shikoku		
setNo.	code No.		setNo.	code No.		setNo.	code No.	
Set1	MITA103	S	Set1	MITB402	S	Set1	MITC704	S
Set2	MITA203	S	Set2	MITB501	S	Set2	MITC803	S
Set3	MITA304	S	Set3	MITB605	S	Set3	MITC902	S
Set1	MITA101	N	Set1	MITB404	N	Set1	MITC701	N
Set2	MITA205	N	Set2	MITB505	N	Set2	MITC802	N
Set3	MITA305	N	Set3	MITB603	N	Set3	MITC905	N
Set1	MITA104	N	Set1	MITB403	N	Set1	MITC705	N
Set2	MITA202	N	Set2	MITB502	N	Set2	MITC805	N
Set3	MITA303	N	Set3	MITB601	N	Set3	MITC901	N
Set1	MITA105	S	Set1	MITB401	S	Set1	MITC702	S
Set2	MITA204	S	Set2	MITB503	S	Set2	MITC801	S
Set3	MITA301	S	Set3	MITB602	S	Set3	MITC904	S
Set1	MITA102	N	Set1	MITB405	N	Set1	MITC703	N
Set2	MITA201	N	Set2	MITB504	N	Set2	MITC804	N
Set3	MITA302	N	Set3	MITB604	N	Set3	MITC903	N

Within-laboratory concordance rate: 100% (5/5) in all laboratory and between-laboratory concordance rate: 100% (5/5)

表3 . Phase II で用いた被験物質とコード表

MITA Phase2

2019/6/25

No.	Chemical name	CAS No.	LabA Tohoku	LabB Tsukuba	LabC Shikoku	Remark	Storage	Physicality	Supplier	Lot	Product code
1	Cadmium chloride	10108-64-2	MTA117	MTB221	MTC305	D	R	Solid	Wako	PEE3332	032-00122
2	5,5-Diphenylhydantoin sodium salt	630-93-3	MTA105	MTB220	MTC301		R	Solid	SIGMA-ALDRICH	BCBV6645	D4505
3	Indomethacin	53-86-1	MTA120	MTB203	MTC318		R	Solid	SIGMA-ALDRICH	122K0718	17378
4	Pentachlorophenol	87-86-5	MTA115	MTB211	MTC307		R	Solid	TCI	AK01-KGRC	P0033
5	Urethane	51-79-6	MTA111	MTB224	MTC302		R	Solid	SIGMA-ALDRICH	WXBC3505V	U2500
6	Tributyltin chloride	1461-22-9	MTA112	MTB208	MTC312	D	R	Liquid	SIGMA-ALDRICH	STBH8190	T50202
7	Perfluorooctanoic acid	335-67-1	MTA125	MTB214	MTC303		R	Solid	TCI	ODJ8C-DL	P0764
8	Hydroquinone	123-31-9	MTA110	MTB218	MTC322		R	Solid	Wako	CDH5977	085-01212
9	4-Aminophenyl sulfone	80-08-0	MTA124	MTB217	MTC313		R	Solid	SIGMA-ALDRICH	MKBG7137V	A74807-100G
10	Ethanol	64-17-5	MTA102	MTB206	MTC317		R	Liquid	Wako	KWJ3722	053-06531
11	5-Nitro-2-furaldehyde semicarbazone	59-87-0	MTA121	MTB205	MTC324		R	Solid	SIGMA-ALDRICH	BCBG1878V	73340-100G
12	Trichloroethylene	79-01-6	MTA116	MTB223	MTC309		R	Liquid	Wako	KPF6884	209-18565
13	Zinc dimethylthiocarbamate	137-30-4	MTA118	MTB202	MTC316		R	Solid	Cica	403N2204	48028-31
14	Citral	5392-40-5	MTA108	MTB204	MTC315		R	Liquid	Wako	TSK3117	032-05982
15	t-Buthylhydroquinone	1948-33-0	MTA113	MTB219	MTC323		R	Solid	Wako	CDH6008	027-07212
16	Bisphenol A	80-05-7	MTA107	MTB222	MTC314		R	Solid	SIGMA-ALDRICH	MKCD7508	239658
17	2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol	128-37-0	MTA119	MTB201	MTC306		R	Solid	SIGMA-ALDRICH	BCCB4438	B1378
18	Nonylphenol	84852-15-3	MTA104	MTB210	MTC311	H	R	Liquid	SIGMA-ALDRICH	MKCG3412	290858
19	Sodium chlorite	7758-19-2	MTA114	MTB216	MTC304	D	R	Solid	SIGMA-ALDRICH	BCBV1836	244155
20	D(-)-Mannitol	69-65-8	MTA127	MTB227	MTC327		R	Solid	Wako	LKP4365	139-00842

D=Deleterious Substance
H=Dangerous Substance

R=Room Temperature

G. 研究発表

G-1.学会誌・雑誌等における論文一覧

(国内誌 2 件、国際誌 8 件)

1. Kobayashi-Tsukumo H, Oiji K, Xie D, Sawada Y, Yamashita K, Ogata S, Kojima H, Itagaki H: Eliminating the contribution of lipopolysaccharide to protein allergenicity in the human cell-line activation test (h-CLAT), *J Toxicol Sci.* 2019;44(4):283-297. doi: 10.2131/jts.44.283.
2. 荻原 琢男, 細野 麻友, 小島 肇: ヒト肝細胞の3次元培養スフェロイドモデルの新发展, *日本薬理学雑誌* 2019;153(5):235-241. doi: 10.1254/fpj.153.235.
3. 小島 肇: 化粧品の安全性評価における国内外の動向, *フレグランスジャーナル*, 2019-9, 17-22.
4. Fujita M, Yamamoto Y, Watanabe S, Sugawara T, Wakabayashi K, Tahara Y, Horie N, Fujimoto K, Kusakari K, Kurokawa Y, Kawakami T, Kojima K, Sozu T, Nakayama T, Kusao T, Richmond J, Nicole K, Kim BH, Kojima H, Kasahara T, Ono A: The within- and between-laboratory reproducibility and predictive capacity of the in chemico amino acid derivative reactivity assay: Results of validation study implemented in four participating laboratories. *J Appl Toxicol.* 2019 Nov;39(11):1492-1505. doi: 10.1002/jat.3834.
5. Kojima H, Sakai Y, Tanaka N: Japanese Contributions to the Development of Alternative Test Methods, *The History of Alternative Test Methods in Toxicology*, Elsevier, Netherlands, 2019, 79-85.
6. Kojima H, Yamaguchi H, Sozu T, Kleinstreuer N, Chae-Hyung L, Chen W, Watanabe M, Fukuda T, Yamashita K, Takezawa T: Multi-laboratory Validation Study of the Vitrigel-Eye Irritancy Test Method as an Alternative to *In Vivo* Eye Irritation Testing. *Altern Lab Anim.* 2019 Jul-Sep;47(3-4):140-157. doi: 10.1177/0261192919886665.
7. Mizoi K, Hosono M, Kojima H, Ogihara T: Establishment of a primary human hepatocyte spheroid system for evaluating metabolic toxicity using dacarbazine under conditions of CYP1A2 induction. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2019 Dec 24. pii: S1347-4367(19)30233-2. doi: 10.1016/j.dmpk.2019.11.002.
8. Akimoto M, Yamamoto Y, Watanabe S, Yamaga H, Yoshida K, Wakabayashi K, Tahara Y, Horie N, Fujimoto K, Kusakari K, Kamiya K, Kojima K, Kawakami T, Kojima H, Ono A, Kasahara T, Fujita M: Oxidation of a cysteine-derived nucleophilic reagent by dimethyl sulfoxide in the amino acid derivative reactivity assay. *J Appl Toxicol.* 2020 Feb 12. doi: 10.1002/jat.3948.
9. Marx U, Akabane T, Andersson TB, Baker E, Beilmann M, Beken S, Brendler-Schwaab S, Cirit M, David R, Dehne EM, Durieux I, Ewart L, Fitzpatrick SC, Frey O, Fuchs F, Griffith LG, Hamilton GA, Hartung T, Hoeng J, Hogberg H, Hughes DJ, Ingber DE, Iskandar A, Kanamori T, Kojima H, Kuehn J, Leist M, Li B, Loskill P, Mendrick DL, Neumann T, Pallocca G, Rusyn I, Smirnova L, Steger-Hartmann T, Tagle DA, Tonevitsky A, Tsyb S, Trapecar M, Van de Water B, Van den

- Eijnden-van Raaij J, Vulto P, Watanabe K, Wolf A, Zhou X, Roth A: Biology-inspired microphysiological systems to advance patient benefit and animal welfare in drug development. ALTEX. 2020 Feb 28. doi: 10.14573/altex.2001241.
10. Kimura Y, Yasuno R, Watanabe M, Kobayashi M, Iwaki T, Fujimura C, Ohmiya Y, Yamakage K, Nakajima Y, Kobayashi M, Mashimo N, Takagi Y, Omori T, Corsini E, Germolec D, Inoue T, Rogen EL, Kojima H, Aiba S: An international validation study of the IL-2 Luc assay for evaluating the potential immunotoxic effects of chemicals on T cells and a proposal for reference data for immunotoxic chemicals. *Toxicol In Vitro*. 2020 Mar 18;66:104832. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104832.
- G-2.学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
1. ICCR update for the safety assessment of cosmetic ingredients, Kojima H, workshop on Cosmetic Risk Assessment and Regulatory Application of Non-animal Testing Technology, 2019/4/16, 国外, 口頭.
 2. Guidance on the Use of Alternative Test Methods for the Safety Assessment of Cosmetics and Quasi-Drugs, Kojima H, Ikarashi Y, Nakada T, Yagami A, Todo H, Hoshino Y, Kubo F, Nishimura J, Nakajima Y, Sakaguchi H, Yamaguchi M, Sugiyama M, Hatao M, *Dermatology and Cosmetology Conference 2019*, 2019/5/14, 国内, 口頭.
 3. The Japanese Strategy on Chemical Risk Assessment with New Approaches, Kojima H, International Symposium for EDCs Testing & Assessment, 2019/5/31, 国外, 口頭.
 4. Use of new approach methods (NAM) in next generation risk assessment (NGRA), Kojima H, International Symposium for EDCs Testing & Assessment, 2019/6/4, 国外, 口頭.
 5. In vitro から in vivo の予測、ヒト外挿性向上への期待, 小島 肇, 第 46 回日本毒性学会学術年会, 2019/6/26, 国内, 口頭.
 6. 実験動物を用いた安全性・リスク評価に携わる人材育成の必要性, 小島 肇, 小川久美子, 西川 秋佳, 若林 敬二, 鰐淵 英機, 林 真, 福島 昭治, 遠山 千春, 第 46 回日本毒性学会学術年会, 2019/6/27, 国内, 口頭.
 7. 皮膚感作性試験代替法を行政的に受け入れるための国際動向, 小島 肇, 第 46 回日本毒性学会学術年会, 2019/6/27, 国内, 口頭.
 8. ウシ摘出角膜の混濁度及び透過性試験法 (BCOP 試験) への病理組織学的検査組込の妥当性の検証 - 2 施設での病理組織学的評価の比較 -, 東端 裕司, 伊藤 浩太, 遠藤 ちひろ, 安彦 由喜恵, 榊原 隆史, 河村 公太郎, 松浦 正男, Raabe H, 吉川 環, 小島 肇, 第 46 回日本毒性学会学術年, 2019/6/27, 国内, ポスター.
 9. OECD AOP プロジェクトにおける日本の対応, 小島 肇, 第 46 回日本毒性学会学術年会, 2019/6/28, 国内, 口頭.
 10. 肝スフェロイドを用いた薬物の経口急性毒性試験の実験動物代替法の検討, 溝井 健太, 細野 麻友, 松本 映子, 矢野 健太郎, 下井 昭仁, 小島 肇, 荻原 琢男, 第 46 回日本毒性学会学術年会, 2019/6/28, 国内, ポスター.

11. 21st Century Toxicology and Regulatory Testing: An Update from East Asia, Kojima H, The 15th International Congress of Toxicology (ICTXV), 2019/7/16, 国外, 口頭.
 12. Safety evaluation of cosmetic ingredients using 3-D models, Kojima H, Conference on Analytical Techniques for Cosmetics, 2019/7/25, 国外, 口頭.
 13. OECD AOP プロジェクト, 小島 肇, 第 26 回日本免疫毒性学会学術年会, 2019/9/10, 国内, 口頭.
 14. 培養組織モデルの国際標準化の状況, 小島 肇, LbL-3D 組織シンポジウム, 2019/9/12, 国内, 口頭.
 15. Establishment of the Asian Consortium for Three Rs supported by ASCCT, Kojima H, 8th Annual Meeting of the American Society for Cellular and Computational Toxicology, 2019/9/25, 国外, 口頭.
 16. Asian Consortium for Three Rs, Kojima H, European Society for Alternatives to Animal Testing (EUSAAT) 2019, 2019/10/12, 国外, 口頭.
 17. Modern Cosmetic Testing Technology that Alternative to Animal Testing (efficacy, safety evaluation), Kojima H, The 2nd TISTR and JAIMA conjoint conference, 2019/11/7, 国外, 口頭.
 18. Multi-ImmunoTox Assay (MITA) の予測性評価に必要な文献に基づく化学物質免疫毒性分類の試み, 木村 裕, 安野理恵, 渡辺美香, 小林美和子, 岩城知子, 藤村千鶴, 近江谷克裕, 山影康次, 中島芳浩, 真下奈々, 高木佑実, 大森 崇, 小島 肇, 相場節也, 日本動物実験代替法学会第 32 回大会, 2019/11/20, 国内, ポスター.
 19. 交互積層細胞コーティング技術を用いた三次元全層皮膚モデルの構築と皮膚刺激性試験バリデーション研究, 赤木隆美, 村上将登, 宮崎裕美, 田口浩之, 池田英史, 加藤雅一, 山田知美, Mura Simona, Couvreur Patrick, 足利太可雄, 小島 肇, 明石 満, 日本動物実験代替法学会第 32 回大会, 2019/11/21, 国内, ポスター.
 20. Vitirgel-EIT 法を固体に適用するための新たな適用範囲の提案, 山口宏之, 押方歩, 綿谷弘勝, 小島 肇, 竹澤俊明, 日本動物実験代替法学会第 32 回大会, 2019/11/21, 国内, ポスター.
 21. ADRA における DMSO 溶媒中での NAC の酸化と感作性予測精度に与える影響, 秋元美由紀, 吉田浩介, 渡辺真一, 山鹿宏彰, 若林晃次, 田原 宥, 堀江宣行, 藤本恵一, 草苺 啓, 神谷孝平, 河上強志, 小島幸一, 寒水孝司, 小野 敦, 小島 肇, 藤田正晴, 山本裕介, 笠原利彦, 日本動物実験代替法学会第 32 回大会, 2019/11/21, 国内, ポスター.
 22. 日本動物実験代替法学会 国際交流委員会報告, 諫田泰成, 大戸茂弘, 鈴木 真, 武吉正博, 竹内小苗, 佐久間めぐみ, 中村牧, 小島 肇, 日本動物実験代替法学会第 32 回大会, 2019/11/22, 国内, ポスター.
 23. 安全性評価試験法の OECD 等における国際動向と課題, 小島 肇: 日本動物実験代替法学会第 32 回大会, 2019/11/22, 国内, 口頭.
- H. 知的所有権の取得状況
- H - 1) 特許取得
- 特になし

H - 2) 実用新案登録

特になし

H - 3) その他

特になし