

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

総合研究報告書

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、IL-1 β Lucアッセイ及び新たに相場らによって開発されたIL-2 Lucアッセイの変法であるIL-2 Luc LTT 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。

IL-2 Luc アッセイに関しては、厚生労働科学旧研究班 (H27-29年度実施) でバリデートされた結果をもとに、バリデーション報告書を作成し、国際的な第三者評価委員の指摘を受け改訂し、最終化した。IL-1 β Lucアッセイに関しては、本研究班でバリデートされた実験結果をもとに、相場らの作成したバリデーション報告書案をもとにバリデーション実行委員会で議論した。新たにバリデーションを開始したIL-2 Luc LTT アッセイについては、施設内及び施設間再現性を検証するため、バリデーション研究 (Phase I) を実施した。その結果、いずれの施設も目標値である80%を達成でき、追加物質で施設間再現性を検証するためのPhase IIに移行できた。

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

A. 研究目的

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、IL-1 β Luc アッセイ及び新たに相場らによって開発された IL-2 Luc アッセイの変法である IL-2 Luc LTT 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する。

B. 研究方法

B-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、厚生労働科学旧研究班（H27-29年度実施）でバリデートされたIL-2 Lucアッセイ結果をもとに、バリデーション報告書を作成した。なお、この報告書の中で、私はデータの品質管理（Quality Control: QC）にあたる部分の記載とappendixの作成を担当した。

本報告書内容の合意を得るため、国際バリデーション実行委員会（Validation Management Team: VMT）電話会議を企画した。

B-2. IL-1 β Lucアッセイバリデーション研究

B-2-1. 被験物質の送付

IL-1 β Lucアッセイのバリデーション研究Phase I（以下、Phase I と記す）にて、施設内再現性を求めるために選ばれた5物質の3セット分をコード化し、合計15物質を3施設に送付した。

Phase I 終了後、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、VMT対面会議にて、より広範な物質を用い、施設内及び施設間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 I 及び 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。

B-2-3. IL-1 β Lucアッセイのバリデーション研究の報告書の作成

免疫毒性データを集積し、IL-1 β Luc assayのバリデーション結果を反映した報告書案が相場らによって、VMTに提出された。なお、この報告書の中で、私はデータのQCにあたる部分の記載とappendixの作成を担当した。

本報告書内容の合意を得るため、VMT電話会議を企画した。

B-3. IL-2 Luc LTT アッセイバリデーション研究

B-3-1. IL-2 Luc LTT アッセイバリデーション被験物質の送付

VMTの電話会議でバリデーション計画について議論した後、IL-2 Luc LTT アッセイの技術移転性を評価するため、Phase 0（以下、Phase 0と記す）として3物質を各施設に配布した。次に、Phase I（以下、Phase I と記す）のために選ばれた5物質の3セット分をコード化し、施設内及び施設間再現性を評価するために3施設に送付した。

また、Phase I 終了後、Phase II のために選ばれた20物質をコード化し、施設間再現性を評価するために各施設に送付した。

被験物質は、電話会議にて、相場らが取得した実験結果のある物質を用い、施設内及び施設間再現性を評価するために選択された。

B-3-2. IL-2 Luc LTT アッセイバリデーション結果の記録確認

Phase I で用いられた各施設の記録用紙及びデータを回収し、まとめた。

C. 結果

C-1. IL-2 Lucアッセイのバリデーション研究の報告書作成

VMTメンバーであるDr. Dori Germolec（NTP/NIEHS）の協力を得て、免疫毒性のヒト及び動物実験データを集積し、相場らに提供した。相場らがまとめたIL-2 Luc アッセイの最終結果の報告書を確認し、被験物質の配布、コード化及び質的確保に関する部分を加筆・修正した。

国際的なindependent peer review panel（第三者評価委員会）の指摘を受け、令和2年1月30日及び31日に川崎市にてVMTの対面会議を開催した。国際バリデーション研究における対面会議には、免疫毒性及びその試験法に関する専門家として、海

外からDr. Emanuel Corsini (Milan Univ.)、Dr. Erwin L. Roggen (3Rs Management and Consulting ApS) 及びDr. Dori Germolecを、国内からは、日本免疫毒性学会の推薦者である井上智彰博士(中外製薬)を外部専門家として招聘し、研究班の班員を含む表1に示すメンバーにて2日間掛けて、IL-2 Lucアッセイバリデーション報告書内容の確認し、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-2. IL-1 β Lucアッセイバリデーション研究

C-2-1. 被験物質の送付

Phase Iにて、施設内再現性を求めるためにVMTで選ばれた5物質3セットの15物質を選定し、コード化してリード施設を含む参加施設に送付した。

実験の終了まで、被験物質に関するトラブルは生じなかった。平成31年4月5日及び5月2日に開催された参加施設との電話会議にて、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であるとの見解で合意を得た。

試験計画に示すように、Phase IIとして施設間再現性を求めるためにVMT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。

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 I及びPhase II終了後に記録用紙を回収した。QCの結果、いずれもGLP (Good Laboratory Procedure) 施設ではないが、すべての結果はプロトコルに準じて求められ、実験に関わるすべての記録も適切になされていることを確認した。

C-2-3. IL-1 β Lucアッセイのバリデーション研究の報告書作成

Phase I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VMT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、変更がなされた基準案に概ね合意を得た。これにより、追加試験の実施は延期となった。

令和元年7月15日にハワイで開催されたVMT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、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合意がなされ、令和元年8月～のPhase IIの開始で合意した。

令和元年12月までに終了したPhase IIの実験を受け、令和2年1月30日及び31日に川崎市にてVMT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。

引き続き、令和2年7月21日、令和2年9月8日、令和3年1月7日にVMT電話会議が開催され、主に本アッセイの免疫毒性における科学的な位置づけ、予測性、予測性値を改善するための方法などについて議論された。

本アッセイの指標であるIL-1 β は自然免疫に関与するToL受容体に関与し、妥当な指標である合意は取れた。しかし、in houseデータを用いて予測値を検討したところ、まだVMTの合意は得られておらず、議論が続いている。

C-3. IL-2 Luc LTTアッセイバリデーション研究

C-3-1. IL-2 Luc LTTアッセイバリデーション被験物質の送付

VMTにて新たな試験法であるIL-2 Luc LTTアッセイバリデーション計画を議論し、その計画が合

意された。まず技術移転性を評価するため、Phase 0として3物質を各施設に配布した。Phase 0で良好な技術移転性を確認した後、Phase Iとして施設間再現性を求めるためにVMTにて選ばれた5物質3セット分を、コード化してリード施設を含む参加3施設に送付した。結果としてPhase Iにおける各施設の結果はすべて一致し、いずれの施設も施設内再現性の目標値である80%を達成できた(結果は本報告書には示していない)。

なお、Phase II が進行中であることもあり、各施設に配布した被験物質名は本報告書ではまだ公開できない。

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-3-2. IL-2 Luc LTTバリデーション結果の記録確認

Phase I 終了後に記録用紙を回収した。施設によって一部記載の不備があったが、GLP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、VMTに提示した。

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を作成し、国際的な第三者評価委員の意見に従い、改定を経て最終化された。上記バリデーション報告書及び評価報告書を添付したTG提案書がOECDに送られて審議されている。

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に関しては、Phase I の検討で、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。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、全実験が終了となり、相場らによりバリデーション報告書案が作成された。現状では、IL-1 β Lucアッセイの予測性を検討中である。大森らが統計学的な処理を行って検討したが、予測性を高めることができなかった。特に、

特異度が低いことから、バリデーション報告書の完成にはもう少し時間が必要と考えている。

さらに、MITAのもう一つの試験法であるIL-2 Luc LTTアッセイのバリデーション研究のPhase Iは無事終了した。追加実験なく、Phase II に移行することができた。

来年度以降、Phase II の終了後、バリデーション報告書が作成され、第三者評価に移行されることを期待している。

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

相場らにより開発されたMITAに含まれるIL-2 Luc アッセイ、IL-1 β Lucアッセイ及びIL-2 Luc LTT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、厚生労働科学旧研究班(H27-29年度実施)でバリデートされた結果をもとに、バリデーション報告書を作成し、国際的な第三者評価委員会の指摘を受け改訂し、最終化した。

IL-1 β Lucアッセイについては、バリデートされた試験法のバリデーション報告書をVMTで議論している。

新たにバリデーションを開始したIL-2 Lucアッセイの変法であるIL-2 Luc LTTアッセイに関しては、Phase I におい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、追加物質で施設間再現性を検証するためのPhase IIに移行できた。

表 1. 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

G. 研究発表

G-1.学会誌・雑誌等における論文一覧

(国内誌 29 件、国際誌 17 件)

1. 小島 肇: 皮膚・粘膜毒性, トキシコロジー第3版, 朝倉書店, pp.279-286.
2. 小島 肇: 動物実験代替法, トキシコロジー第3版, 朝倉書店, pp.320-325.
3. Dent M, Amaral RT, Da Silva PA, Ansell J, Fanny Boisleve, Hatao M, Hirose A, Kasai Y, Kern P, Kreiling R, Milstein S, Montemayor B, Oliveira J, Richarz A, Taalman R, Vaillancourt E, Verma R, Posada N.V.O.C, Weiss C, Kojima H: Principles underpinning the use of new methodologies in the risk assessment of cosmetic ingredients, *Computational Toxicology*, 2018(7), 20–26.
4. 中村和昭, 諫田泰成, 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, 伊藤弓弦, 関野祐子, 古江一楠田美保: 「培養細胞の観察の基本原則」の提案, *組織培養研究*, 2018; 37(2), 123-131.
5. 小島 肇: 化学物質や医薬品などの安全性評価に用いる動物実験代替法の技術開発の現状と展望, *イルシー Japan*, 2018;136, 23-31.
6. 小島 肇, 西川秋佳: 日本動物実験代替法評価センター平成 29 年度報告, *AATEX-JaCVAM*, 2018;7(1): 65-70.
7. Kimura Y, Watanabe M, Suzuki N, Iwaki T, Yamakage K, Saito K, Nakajima Y, Fujimura C, Ohmiya Y, Omori T, Kojima H, Aiba S: The performance of an in vitro skin sensitisation test, IL-8 Luc assay (OECD442E), and the integrated approach with direct peptide reactive assay (DPRA), *J Toxicol Sci.* 2018; 43(12):741-749.
8. Mitachi T, Kouzui M, Maruyama R, Yamashita K, Ogata S, Kojima H, Itagaki H: Some non-sensitizers upregulate CD54 expression by activation of the NLRP3 inflammasome in THP-1 cells. *J Toxicol Sci.* 2019;44(3):213-224.
9. Fujita M, Yamamoto Y, Watanabe S, Sugawara T, Wakabayashi K, Tahara Y, Horie N, Fujimoto K, Kusakari K, Kurokawa Y, Kawakami T, Kojima K, Kojima H, Ono A, Katsuoka Y, Tanabe H, Yokoyama H, Kasahara T: Cause of and countermeasures for oxidation of the cysteine-derived reagent used in the amino acid derivative reactivity assay, *J Appl Toxicol.* 2019;39(2):191-208.
21. 小島 肇: 化学物質の毒性評価方法の現状と今後, *化学物質と環境, エコケミストリー研究会*, 2019;154, 1-3.
22. 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.
23. 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.
24. 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, pp.79-85.
 25. Kojima H: Use of non-animal test methods in the safety assessment of chemicals, *Translat Regulat Sci.*, 2019;1(2): 66–72.
 26. 小島 肇, 足利 太可雄, 平林 容子: 日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) 平成 30 年度報告書, *AATEX-JaCVAM*, 2019;8(1): 35-41.
 27. 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;40(6),843-854.
 28. 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.
 29. 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;66:104832.
 30. 山田 隆志, 足利 太可雄, 小島 肇, 広瀬 明彦: AOP (Adverse Outcome Pathway ; 有害性発現経路) に基づいた化学物質の安全性評価へ向けたチャレンジ. *Yakugaku Zasshi.* 2020;140(4): 481-484.
 31. 小島 肇: OECD 試験法ガイドライン開発における CERI の国際貢献. *CERI NEWS*, 2020;90:2-3.
 32. 小島 肇: AOP 及び IATA に基づく安全性評価手法の進捗. *JETOC 40 周年記念誌*, 2020;71-101.
 33. 足利太可雄, 小島肇, 平林容子: 日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) 令和元年度報告書. *AATEX-JaCVAM*, 2020;9(1), 58-64.
 34. Imamura M, Wanibuchi S, Yamamoto Y, Kojima H, Ono A, Kasahara T, Fujita M: Improving predictive capacity of the Amino acid Derivative Reactivity Assay test method for skin sensitization potential with

an optimal molar concentration of test chemical solution, J Appl Toxicol.2021;41(2):303-329.

G-2.学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. New trend on alternative to animal testing in Japan, Kojima H, OpenTox 2018, 2018/5/24, 国内.
2. Alternative Test Methods Developed in Japan and South Korea for Regulatory Use, Kojima H, 8th Conference of Alternative Methods, 2018/6/12, 国外.
3. Recent Activities for safety assessment, Kojima H, International Symposium on Cosmetic Regulation, 2018/7/13, 国内.
4. 教育講演：ガイドライン化を目指したin vitro試験系導入の具体的な留意点, 小島 肇, 第45回日本毒性学会学術年会, 2018/7/20, 国内.
5. 皮膚・粘膜毒性、光毒性、代替試験法, 小島 肇, 第21回日本毒性学会基礎教育講習会, 2018/8/7, 国内.
6. New Approach on Alternative to Animal Test Methods in JaCVAM and Japanese projects, , Kojima H, The 15th Annual meeting of Korean Society of Alternative to Animal Experiments, 2018/8/24, 国外.
7. Introduction and research status of AAT in JaCVAM, Kojima H, The 2nd International Conference on Cosmetics Alternative Methods in NIFDC, 2018/9/20, 国外.
8. New methods validation and AAT regulatory acceptance in Japan, Kojima H, The 2nd International Conference on Cosmetics Alternative Methods in NIFDC, 2018/9/21, 国外.
9. Japanese Strategy on Alternative to Animal Test Methods for Systemic Toxicology, Kojima H, 20th International Congress on In Vitro Toxicology, 2018/10/16, 国外.
10. h-CLAT における NLRP3 インフラマソームの影響, 丸山 諒, 洪水麻衣, 三田地隆史, 小島 肇, 板垣 宏, 日本動物実験代替法学会第 31 回大会, 2018/11/24, 国内.
11. 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 試薬中 LPS の影響除外に関する検討 (第 1 報), 小林(九十九)英恵, 生地加奈実, 山下邦彦, 小島 肇, 板垣 宏, 日本動物実験代替法学会第 31 回大会, 2018/11/24, 国内.
12. 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 薬中 LPS の影響除外に関する検討 (第 2 報), 生地加奈実, 小林英恵, 山下邦彦, 小島 肇, 板垣 宏, 日本動物実験代替法学会第 31 回大会, 2018/11/24, 国内.
13. Multi-Immuno Tox Assay (MITA) : バリデーション研究の結果, 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, 小林真弓, 大森 崇, 足利太可雄, 小島 肇, 相場節也, 日本動物実験代替法学会第 31 回大会, 2018/11/24, 国内.
14. OECD AOPプロジェクト, 小島 肇, 第一回医薬品毒性機序研究会, 2019/1/10, 国内.
15. 毒性評価系の国際標準化に向けた戦略, 小島 肇, 毒性評価研究会, 2019/1/31, 国内.
16. ヒト健康影響を予測するための非動物実験の開発動向, 小島 肇, Translational and Regulatory Science Symposium, 2019/2/7, 国内.
17. AOP (Adverse Outcome Pathway; 有害性発現経路)に基づいた化学物質の安全性評価へ向けたチャレンジ, 山田隆志, 足

- 利太可雄, 小島 肇, 広瀬明彦, 日本薬学会第 139 年会, 2019/3/23, 国内
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 安全性評価における Replacement の概要, 小島 肇, 第 47 回日本毒性学会学術年会, 2020/6/29, web 開催, 国内, 口頭.
31. OECD におけるコンピューターモデルの行政的な受け入れ, 小島 肇, CBI 学会 2020 年大会, 2020/10/28, web 開催, 国内, 口頭.
32. 皮膚感作性試験代替法 Epidermal Sensitization Assay (EpiSensA) の Validation 研究(施設内再現性 Phase I), 水町秀之, 渡辺美香, 生悦住茉友, 梶原三智香, 安田美智代, 水野 誠, 今井

教安, 佐久間めぐみ, 芝田桃子, 渡辺真一, 上野順子, Basketter D, Eskes C, Hoffmann S, Lehmann D, 足利太可雄, 寒水孝司, 武吉正博, 宮澤正明, 小島肇, 日本動物実験代替法学会 第 33 回大会, 2020/11/12, web 開催, 国内, ポスター.

H-2) 実用新案登録
特になし

H-3) その他
特になし

33. Multi-ImmunoTox Assay (MITA) : IL-1 Luc assay バリデーション試験の結果, 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, 岡山昂祐, 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 33 回大会, 2020/11/12, web 開催, 国内, ポスター.

34. Non-animal Alternative Toxicology and Regulatory Testing, Kojima H, An Update from Japan. Virtual International Conference to Mark the Launch of the Society for Alternatives to Animal Testing in Sri Lanka (SAAT-SL), 2020/2/7, web 開催, 国外, 口頭.

H. 知的所有権の取得状況

H-1) 特許取得
特になし

