

## ILSI Japan 活動報告<2020>

### AAT プロジェクト

#### ◆概要

1, 2 月	国際ワークショップの開催および2つの研究テーマ推進を3本柱とするワーキンググループ活動を国立医薬品食品衛生研究所、AI-SHIPS、NITE等の多数のアカデミアや学会、およびアジアやヨーロッパの ILSI 支部と連携しながら進めている。日本毒性病理学会（2/14）にて活動内容について講演した。
3, 4 月	国際 WS とシンポの同時開催および2つの研究テーマ推進を3本柱とする WG 活動を国立衛生研、AI-SHIPS、NITE等の多数のアカデミアや学会、およびアジアや EU の ILSI 支部と連携しながら進めている。
5, 6 月	国際 WS とシンポの同時開催および2つの研究テーマ推進を3本柱とする WG 活動を、国立衛生研、AI-SHIPS、NITE等の多数のアカデミアや学会、およびアジアや EU の ILSI 支部と連携しながら進めている。 ・全体会議を開催（6/2）。各 WG の進捗と今後の活動方針・計画を共有し、承認した。さらに、AI-SHIPS コンソーシアムへの参加、ケースレポート作成を推進する新 WG の設置、今秋に横浜にて開催で準備を進めてきた国際 WS&シンポジウムの1年延期を決定した。 ・国際 WS の日本側プログラム委員会を開催し（6/17）、1年延期を正式に決定すると共に、来秋の開催に向けた活動計画について合意した。 ・日本毒性学会（6/29~7/1 @WEB 開催）にてプロジェクトの活動内容を発表した。
7, 8 月	国際 WS とシンポの同時開催および2つの研究テーマ推進を3本柱とする WG 活動を、国立医薬品食品衛生研究所、AI-SHIPS、NITE等の多数のアカデミアや学会、およびアジアや EU の ILSI 支部と連携しながら進めている。 ・AI-SHIPS コンソーシアムへ参加し、AI-SHIPS 毒性予測システムの活用に関して ILSI の要望を提案した。 ・ケースレポート作成を推進する新 WG の概要案について議論した。次回全体会議で説明し、メンバー募集後に活動開始予定。

#### ◆全体進捗

9, 10 月	① 国際 WS とシンポの同時開催と情報発信および ② 2つの研究テーマ推進による評価戦略の構築と実装、を両輪とする活動を国立医薬品食品衛生研究所、AI-SHIPS、NITE等の多数のアカデミアや学会およびアジアや EU の ILSI 支部と連携しながら進めている。  ・全体会議を開催（9/8）。各 WG の進捗と今後の活動方針・計画を共有し、承認した。安全性評価戦略の構築と実装の加速を目的とした新 WG であるケースレポート作成 WG の活動計画が説明され、活動がスタートした。また、AI-SHIPS コンソーシアムの詳細な活動情報を共有した。 ・全体会議後に AAT プロジェクト参画会社限定でオンラインにて講演会を開催し、FDA のワーキングや EU の次期プロジェクト等の欧米の代替法開発の最新動向を解説いただいた。講演内容は「フラッシュ・レポート」としてイルシー誌に掲載予
---------	--

	<p>定。</p> <p>講師：小島肇先生（国立医薬品食品衛生研究所室長）</p> <p>演題：代替法開発に向けた最新動向・海外の動きを中心にして・</p> <p>参加者：約 50 名</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・コアメンバー会議を開催し、国際 WS における海外演者の見直しやパネルディスカッションの方向性等について議論した。11 月に小島先生と議論した上で日本側最終案を確定させる。</li> </ul>
11, 12 月	<p>① 国際 WS とシンポの同時開催と情報発信および ② 3 つの研究テーマ推進による評価戦略の構築と実装、を両輪とする活動を国立医薬品食品衛生研究所、AI-SHIPS、NITE 等の多数のアカデミアや学会およびアジアや EU の ILSI 支部と連携しながら進めている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・全体会議を開催（12/7 Web）。</li> </ul> <p>各 WG の進捗と今後の活動方針・計画を共有し、承認した。2021 年度の活動費用と会費について説明。会費納付について 12 月中に事務局より文書で連絡する。ILSI Japan ホームページでの活動説明資料、小島肇先生の講演会（前回報告）のフラッシュレポート概要について情報共有した。プロジェクトリーダーの交代（12/8 付）を承認した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・コアメンバー会議を開催し、国際 WS における海外演者の見直しやパネルディスカッションの方向性等について小島先生と議論し日本側最終案を確定させた。12 月に海外演者に参加及び講演依頼を打診した。</li> </ul>

#### ◆2020 国際ワークショップ (WS) (ILSI Europe 協働)

1, 2 月	<p>【概要】食品領域における動物実験代替について、現状の把握と進むべき方向性を議論することを目的として 2020/10/22~23 に横浜で限定公開（AAT 関連メンバー等）にて開催する。</p> <p>【進捗】ILSI Europe との Web 会議やプログラム委員会にて大会長を含めた座長・演者の確定やアジア支部の意向確認等、プログラム案をさらに具体化すると共に、学会・行政等の招待案、ワークショップ Statement 案を検討した。また、実務作業を担うワーキンググループ会議を開催し、今後の作業予定を確認するとともに、実務作業を開始した。</p>
3, 4 月	<p>【概要】食品領域における動物実験代替について、現状の把握と進むべき方向性を議論することを目的として国際 WS を 2020/10/22~23 に横浜で限定公開（AAT 関連メンバー等）にて、さらに公開国際シンポを 10/23 午後に同会場で開催する。</p> <p>【進捗】ILSI の当該活動内容・成果を広めるために国際 WS 終了後に公開にて国際シンポを開催することとし、ILSI Europe との Web 会議やプログラム委員会にて当該シンポ開催の是非を検討し、了承された。さらに WS 及びシンポの大会長を含めた座長・演者の確定やアジア支部の意向最終確認等、両集会のプログラム案をさらに具体化すると共に、学会・行政等の後援・招待案、ワークショップ Statement 案の検討を継続した。また、実務作業を担うワーキンググループ会議を開催し、今後の作業予定を確認するとともに、座長・演者への事前確認、後援・招待の事前確認並びに論文投稿先の選考や原稿作成方法等の検討を含めた実務作業を実施している。</p>
5, 6 月	<p>【概要】食品領域における動物実験代替について、現状の把握と進むべき方向性を議論することを目的として国際 WS を限定公開（AAT 関連メンバー等）にて、さらに国際シンポ（公開）を同会場で開催する。なお、2020/10/22~23 に横浜で開催予定であ</p>

	<p>った国際 WS 及びシンポを 1 年延期すること決定し、延期に係る作業を行った。</p> <p>【進捗】国際 WS 及び国際シンポが延期されることが正式に決定したのを受け、演者・座長の招聘者及び招待者に対して延期連絡案内の送付、会場・宿泊・同時通訳のキャンセル、再度開催会場の選定作業を開始した。なお、WS-Statement 案作成と安全性／機能性評価戦略の検討は継続した。また、論文投稿先及び原稿作成方法を決定し、投稿先編集部との協議準備を開始した。</p>
7, 8 月	<p>【概要】食品領域における動物実験代替について、現状の把握と進むべき方向性を議論することを目的として国際 WS を限定公開（AAT 関連メンバー等）にて、さらに国際シンポ（公開）を同会場で開催する。なお、延期期間を 1 年とし、次の開催時期は 2021/10/21～22 を目途として開催準備等を開始した。</p> <p>【進捗】国際 WS 及び国際シンポの延期時期を 2021/10/21～22 とすることが了承されたのを受け、同時期に開催可能な会場並びに宿泊施設を都内中心に調査した。会場規模、料金、場所等を比較検討し、内覧希望会場を数か所選考しホテルも含め内覧した。また、論文投稿については投稿先編集部に連絡し、投稿自体は受けられるとの回答を得た。なお、編集部より助言された論文の構成・文字数等についても検討をする。</p>
9, 10 月	<p>【概要】食品領域における動物実験代替について、現状の把握と進むべき方向性を議論することを目的として国際 WS を限定公開（AAT 関連メンバー等）にて、さらに国際シンポ（公開）を同会場で開催する。なお、延期した開催時期は 2021/10/21～22、会場は KFC ホール両国とした。</p> <p>【進捗】国際 WS 及び国際シンポの延期開催が 2021/10/21～22 に決定したのを受け、同時期に開催可能な会場並びに宿泊施設を都内中心に調査・内覧し、会場は KFC ホール両国、ホテルは第一ホテル両国に決定した。会場及び同時通訳に関して、施設・設備、レイアウト、当日を含めた段取り等及び費用の概算を確認した。論文投稿については投稿先編集部と論文の構成・文字数等について協議を継続する。また、欧州の演者について ILSI Europe に確認するとともに、北米の演者について FDA を中心に再調査を開始した。さらに WS Panel Discussion の進め方及び WS-Statement 具体化について協議し、欧米の演者を決定後に日米欧 3 局で打合せを行うこととした。</p>
11, 12 月	<p>【概要】食品領域における動物実験代替について、現状の把握と進むべき方向性を議論することを目的として国際 WS を限定公開（AAT 関連メンバー等）にて、さらに国際シンポ（公開）を同会場で開催する。なお、延期した開催時期は 2021/10/21～22、会場は KFC ホール両国とした。</p> <p>【進捗】WG 定例会議を 11/5 と 12/9 に、また、北米の演者選定、WS Panel Discussion の進め方及び WS-Statement 具体化に関する Core member 会議を 11/24 に開催した。国際 WS 及びシンポの来年度予算について、会場、同時通訳、宿泊等の見積もりを再度取得・検証し報告した。論文投稿について投稿先編集部と論文の構成・文字数等を協議し概ね了解を得た。海外演者について、欧州は原則変更なしであることを確認、北米は FDA と EPA から各 1 名を選定し、参加及び講演依頼を打診した。さらに、Panel Discussion の進め方及び WS-Statement 具体化についても協議し、方向性等の日本側最終案をまとめた。</p>

◆腸管吸収ワーキンググループ ⇒ 体内暴露予測ワーキンググループ（名称変更）

1, 2 月	<p>【概要】動物を用いないで機能性食品の摂取量を推定するためには動態の予測法開発が必須である。昭和薬科大学 山崎研究室の動態予測（計算）モデルの適用性を検討する。</p>
--------	--

	<p>【進捗】医薬品・一般化学物質を中心とした成分をもとに作成したヒト血中動態予測モデルを用いて、物価性状などの <i>in silico</i> 情報をもとに食品成分のヒト血中動態の予測精度の検討を進めた結果、輸送体の関与を評価する方法を組み込む必要があると考えられた。</p>
3, 4 月	<p>【概要】動物を用いないで機能性食品の摂取量を推定するためには動態の予測法開発が必須である。昭和薬科大学 山崎研究室の動態予測（計算）モデルの適用性を検討する。</p> <p>【進捗】腸管吸収性の予測に関して、<i>in vitro</i> 試験データを <i>in silico</i> で予測できるか検証すべく、食品成分の <i>in vitro</i> 透過性試験データの文献調査を行った。その結果、計 82 の食品成分のデータを見出した。また、ヒト血中動態予測性の更なる把握を目的に文献調査を行った結果、新たに 11 物質のヒト血中動態データを見出した。</p>
5, 6 月	<p>【概要】動物を用いないで機能性食品の摂取量を推定するためには動態の予測法開発が必須である。昭和薬科大学 山崎研究室の動態予測（計算）モデルの適用性を検討する。</p> <p>【進捗】受動拡散か否かの <i>in silico</i> 予測を含めた、食品成分のヒト血中動態予測フロー（案）および今後の検討の方向性を 6/2 の定例会で報告し、大枠について承認を得た。</p>
7, 8 月	<p>【概要】動物を用いないで機能性食品の摂取量を推定するためには動態の予測法開発が必須である。昭和薬科大学 山崎研究室の動態予測（計算）モデルの適用性を検討する。</p> <p>【進捗】食品成分のヒト吸収性および血中動態予測フロー（案）に関して、実運用に向けた課題を議論・整理した。</p>
9, 10 月	<p>【概要】動物を用いないで機能性食品の摂取量を推定するためには動態の予測法開発が必須である。昭和薬科大学 山崎研究室の動態予測（<i>in silico</i>）モデルの適用性を検討する。</p> <p>【進捗】食品成分のヒト吸収性および血中動態予測フロー（案）に関して山崎先生ら関係者と議論した。All <i>in silico</i> での予測は現状難しく、腸管膜透過に関して <i>in vitro</i> 試験が必要な場合があることを確認した。また、<i>in vitro</i> 試験の実験条件の詳細を確認しつつ、適用範囲の考え方（案）を共有し、大枠で合意した。</p>
11, 12 月	<p>【概要】動物を用いないで機能性食品の摂取量を推定するためには動態の予測法開発が必須である。昭和薬科大学 山崎研究室の動態予測（<i>in silico</i>）モデルの適用性を検討する。</p> <p>【進捗】All <i>in silico</i> での予測は現状難しいことを踏まえ、腸管膜透過に関して <i>in vitro</i> 試験を組み込んだ評価フロー案を構築した。また、来年度の活動方針として、① 山崎研究室の動態予測（<i>in silico</i>）モデルの効果的活用と信頼性向上、② 予測性向上に向けた新規ツール活用、③ ケースレポート作成支援、を決定した。①②に関しては、WG 内に小チームを形成し、並行して活動することとした。</p>

#### ◆データベースワーキンググループ

1, 2 月	<p>【概要】毒性文献等を活用した反復投与毒性を予測する手法の活用。独自に毒性情報を収集することも検討する。</p> <p>【進捗】データを収集する食品成分について、AI-SHIPS のケミカルスペースを基に一般化学物質と比較して食品成分の存在比率の高い区画に分類された成分の、既存データベースへの登録の有無を確認した結果、殆ど認められなかった。登録候補成分の</p>
--------	--

	優先順位付け、及び予測精度向上に向けたケーススタディの方法について検討を継続中。インプットフォーマットへの登録作業の課題を抽出すると共に食品成分の毒性試験情報を収集する論文の選定基準案を策定した。
3, 4 月	<p>【概要】 毒性文献等を活用した反復投与毒性を予測する手法の活用。独自に毒性情報を収集することも検討する。</p> <p>【進捗】 データを収集する食品成分について、ケミカルスペースを基に導いた約 200 化合物から無機塩等を除いた約 140 種について毒性試験情報の収集を開始。インプットフォーマットの課題解決に向け産総研 竹下先生との Web 会議を実施し、病理所見の課題解決を実施した。優先化合物 50 種を選定し、HESS を用いた有用性検証に向け HESS フォーマットを用いて毒性試験情報を収載することを決定した。また、国立衛研 山田先生が主導する食品安全委員会テーマとの連携を決定し、今後の進め方について山崎先生と Web 会議を実施した。</p>
5, 6 月	<p>【概要】 毒性文献等を活用した反復投与毒性を予測する手法の活用。独自に毒性情報を収集することも検討する。</p> <p>【進捗】 データを収集する食品成分について、140 化合物の情報収集を実施中。現在、被験物質投与に起因した変化が確認される論文約 50 種について精査を実施中。データを搭載する化合物は 50 種を予定しているが、毒性が認められるものだけでは数が不足する可能性があるため追加検討実施中。食安委助成テーマの一部として推進するため、テーマの先生方と今後の具体的な進め方について議論し、合意した。</p>
7, 8 月	<p>【概要】 食品成分の既存毒性情報（文献等）を収集、活用し、反復投与毒性を予測する手法、システムを開発中。独自に毒性情報を収集することも検討する</p> <p>【進捗】 データを収集する食品成分について、先行登録物質として約 40 種を選定し、食品安全委員会プロジェクト及び AI-SHIPS と協議して HESS フォーマットへの登録方法を決定し、実作業を開始した。引き続き 50 種選定に向け成分調査を継続中。10 月を目途に完了予定。</p>
9, 10 月	<p>【概要】 食品成分の既存毒性情報（文献等）を収集、活用し、反復投与毒性を予測する手法、システムを開発中。独自に毒性情報を収集することも検討する。</p> <p>【進捗】 先行登録物質 42 種について 37 種までの登録を完了。予定通り進捗しており、10 月中に終了予定。これら先行登録物質の活用による食品成分の毒性予測性向上の検証方法について検討を進め、NITE との議論の場を設定。ケースレポート WG と連携し、毒性を有する化合物の選定及び予測スキームの検討を開始した。</p>
11, 12 月	<p>【概要】 食品成分の既存毒性情報（文献等）を収集、活用し、反復投与毒性を予測する手法、システムを開発中。独自に毒性情報を収集することも検討する。</p> <p>【進捗】 毒性予測を目的とした食品成分毒性試験情報のリスト化、データベースへの登録作業を進め、先行登録化合物 50 成分のリスト化、及び登録が完了した。NITE で開発された予測システム HESS を用いて、今回新たに構築した ILSI データベース (50 化合物) 情報の追加による予測精度向上の検証を行った (2018 年に一度検証を行っておりデータベースの改善が必要であることを見出していた)。その結果、41 評価化合物中、13 化合物にて予測精度の向上が確認された。来年度 150 種の化合物情報の登録を予定しており、化合物選定に関する議論を開始した。</p>

#### ◆ケースレポートワーキンググループ

1, 2 月	
3, 4 月	

5, 6月	
7, 8月	
9, 10月	<p>【概要】NAMsを用いた食品成分の安全性評価戦略の具体化と実装の加速を目的に、腸管吸収WGとデータベースWGの活動を起点に、<i>in vitro</i> assay系を加えたリスク評価戦略の具体事例を作成し、ケースレポートとして発信する。</p> <p>【進捗】9月度全体会議にてWGの概要と活動方針を共有し、合意を得た。ワーキングメンバーを募集し、評価戦略の具体化とケースレポートの対象物質について検討を開始した。</p>
11, 12月	<p>【概要】NAMsを用いた食品成分の安全性評価戦略の具体化と実装の加速を目的に、体内暴露予測WGとデータベースWGの活動を起点に、<i>in vitro</i> assay系を加えたリスク評価戦略の具体事例を作成し、ケースレポートとして発信する。</p> <p>【進捗】今期よりWG活動を開始。「肝障害」を第1弾のケーススタディのテーマに選定した。対象物質として、機能性表示食品成分では毒性が弱く、動物やヒトでの知見が限定的であることから、食品成分全般を対象として、動物とヒトにおいて肝障害の報告のある物質の調査を開始した。</p>

#### ◆定期会議

1, 2月	
3, 4月	<p>3/5にプロジェクト全体会議を開催（Web会議併催） 参加者：会員12社22名、中江先生（アドバイザー）、事務局2名。</p>
5, 6月	<p>・6/2にプロジェクト全体会議を開催（WEB開催） 参加者：会員12社29名、中江先生（アドバイザー）、事務局2名。 ・次回全体会議は9月上旬で調整中。</p>
7, 8月	<p>次回全体会議および講演会を9/8（火）@WEBにて開催予定。</p>