

ILSI Japan 活動報告<2021>

AAT プロジェクト

◆全体進捗

1, 2 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> <p>・コアメンバー会議を開催、国際 WS のパネルディスカッションにむけて海外演者と事前議論を行う会議体の設置に関して、日本側の提案を確定した。3 月に ILSI Europe に本会議体について提案し、合意を得て進める予定。</p>
3, 4 月	<p>① 国際 WS とシンポジウムの同時開催 (21 年 10 月予定) 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ヨーロッパの ILSI 支部と連携しながら進めている。</p> <p>・全体会議を開催 (3/15 Web)</p> <p>各 WG の進捗と今後の活動方針・計画を共有し、承認した。国際 WS パネルディスカッション事前協議に向けた国際会議体設置に関して共有した。また、国際 WS&シンポジウムの Web 開催への変更を想定した事前準備を進めることについて共有し、承認した。次回全体会議 (6 月) にて開催方式を決定する予定。</p>
5, 6 月	<p>① 国際ワークショップ (WS) とシンポジウムの開催 (21 年 10 月予定) 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ヨーロッパの ILSI 支部と連携しながら進めている。</p> <p>・全体会議を開催 (6/23 Web)</p> <p>各ワーキンググループ (WG) の進捗と今後の活動方針・計画を共有し、承認した。国際 WS の Web 開催への変更を決定した。また、国際シンポジウムについて日程、内容について再検討することが承認された。</p>
7, 8 月	<p>① 国際ワークショップ (WS) (21 年 10 月予定) とシンポジウムの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ヨーロッパの ILSI 支部と連携しながら進めている。</p> <p>・国際 WS (Web 開催に変更) の開催に向けて準備中。日米欧による WS の Panel Discussion (PD) 準備会議 (第 3 回) を 7/9 に実施。また、WS (Web 開催) の運営をプロジェクトメンバーおよび ILSI 事務局にて行うことを決定し、対応が必要な内容 (Web 開催方法、同時通訳、運営本部、他) を具体化し、準備を進めている。</p>
9, 10 月	<p>① 国際ワークショップ (WS) (21 年 10 月開催) とシンポジウムの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ヨーロッパの ILSI 支部と連携しながら進めている。</p> <p>・全体会議を開催 (9 月 28 日 Web)</p> <p>各ワーキンググループ (WG) の進捗と今後の活動方針・計画を共有し、承認し</p>

	<p>た。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ILSI 国際ワークショップを 10 月 21 日、22 日に Web にて開催した。本 WS は、国際的な動物実験代替法の現状認識と将来の研究の方向性、並びに動物を使用しない評価法の必要性に対する意識向上を目的としたものである。日本、欧州、米国及びアジアからアカデミアの研究者やレギュラトリーサイドの専門家を迎え、AAT プロジェクトメンバーをはじめとする国内外の ILSI 関係者が参加した（参加者約 100 名）。
11, 12 月	<p>1) 研究ワーキンググループ (WG) テーマ推進による評価戦略の構築と実装および、 2) 情報収集・発信 (国際ワークショップ (WS) 内容のレポートによる発信、シンポジウムの開催)、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ヨーロッパの ILSI 支部と連携しながら進めている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全体会議を開催 (12/8 @Web) プロジェクト全体及び各 WG の進捗と今後の活動方針・計画を共有し、承認した。 2021 年度の活動収支報告並びに 2022 年度の活動費用と会費について説明。 ・ 国際 WS での Panel Discussion をうけて WS-Statement をまとめ、WS レポートにおいて発信予定。 ・ 第 34 回日本動物実験代替法学会 (11/11-13@沖縄/Web ハイブリッド開催) 並びに第 36 回日本薬物動態学会 (11/16-19@Web 開催) にてプロジェクトの活動内容を発表した。

◆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 1/13 と 2/9 に、WS Panel Discussion の進め方及び WS-Statement 具体化について海外演者との事前議論を行う会議体の設置に関する ILSI Europe との打ち合わせ (3/8 予定) に向けた事前会議を、2/19 に開催した。事前会議にて、国立医薬品食品衛生研究所 小島 (肇) 先生と議論し、会議体設置を正式に提案すること並びに会議体の目的、名称、参加メンバー及び日程・ロードマップを確認し、ILSI Europe に提案することとした。北米 (US) からの演者は FDA 及びジョンズ・ホプキンス大学からの各 1 名に決定した。</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 を限定公開 (AAT 関連メンバー等) にて、さらに国際シンポジウム (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 3/2 と 4/8 に、ILSI Europe との WS Panel Discussion の進め方及び WS-Statement 具体化について事前検討のキックオフ会議を 3/8 に開催し、会議体設置、会議体の目的、名称、参加メンバー及び日程・ロードマップを確認した。また、WS レポートを投稿予定であるが、WS 演者より原稿作成の内諾を得た。座長のみ担当して頂く登壇者に招聘状 (座長依頼書) の送付を完了した。さらに、WS とシンポジウムを Web にて開催するための情報 (同時通訳の方法、Web 配信管理等) について収集・検討を開始した。</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</p>

	<p>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）にて開催する。当 WS は KFC ホール両国にて対面会議方式で開催する予定であったが、Web 開催及びプログラムの変更を決定した。なお、開催時期は 2021/10/21～22 のままとした。一方、同会場で開催する予定であった国際シンポジウムの開催時期及び方法について、変更を検討している。</p> <p>【進捗】 WG 定例会議を 5/11 と 6/4 に、日米欧による WS の Panel Discussion (PD) 準備会議を 5/26 に、日本側プログラム委員会を 6/8 に開催した。国際 WS 開催方式は COVID-19 の状況から判断し Web 開催に、さらにアジアを含め欧米からの講演者、参加者の可能な限りの Live 参加を考慮して、プログラムの開始時間及び一部講演順を変更した。PD 準備会議にて国際 WS で対象とする‘食品’の範囲、WS-Statement の最終化への段取り、PD の手順等を確認、議論した。また、Web 開催方式における同時通訳と録音手順について情報を収集・検討している。</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）にて開催する。国際 WS を Web 開催とし、Web による運営方法、同時通訳方法、運営本部設置を検討している。</p> <p>【進捗】 WG 定例会議を 7/6 と 8/10 に、日米欧による WS の Panel Discussion (PD) 準備会議を 7/6 に開催した。Live 参加を考慮した Web 開催におけるプログラムを検討し確定した。運営本部について設置場所や条件（Web 環境等）を検討し選定した。PD 準備会議にて国際 WS で議論対象とする‘食品’の範囲、WS-Statement の最終化への段取り、PD の手順等を確認、議論した。また、Web 開催方式における同時通訳と録音について事前テストを実施し具体的手順の確認を行った。</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、同時通訳付きの Live 参加による Web 方式で 10/21 と 10/22 に開催した。</p> <p>【進捗】 WG 定例会議を 9/15 と 10/6 に、日米欧による WS の Panel Discussion (PD) 準備会議を 9/8、9/13、9/16、9/28、PD の Moderator 会議を 10/11 に開催し、WS-Statement の最終化への段取り、PD の手順等を確認した。更に座長・演者との接続確認や同時通訳者との打合せを実施した。また、当日の運営本部には司会、接続確認・同時通訳、録画・録音及び進捗管理の担当者が参集し、WS の運営を行った。国際 WS は、当日若干の時間の遅れはあったが、比較的スムーズに進行し、問題なく開催された。講演では活発な議論が行われるとともに、PD にてこの国際 WS の Statement body がまとめられた。</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た国際 WS を 2021 年 10 月に Web 開催した。国際 WS において議論された WS-Statement の最終化、国際 WS の内容の「イルシー」誌フラッシュレポート投稿及び学術論文投稿に向けた準備が進行中である。</p> <p>【進捗】 WG 定例会議を 11/9、12/3 に開催し、WS-Statement の最終化ステップおよび論文化作業の分担とスケジュールを確認した。12/8 の WS-Statement 策定会議において決定した Statement 案について、12/27 に国衛研小島肇先生と議論し最終化に向けた検討項目を明確化した。</p>

◆体内暴露予測ワーキンググループ

1, 2 月	【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
--------	---

	<p>が必須である。現在、主に、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。<i>in silico</i>に加え、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。2021 年は、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、を軸に活動する。</p> <p>【進捗】① 2021 年の優先課題 (食品成分に特徴的な難水溶性物質の精度向上、腸管膜透過性の <i>in silico</i> 予測) を設定した。また、機能性を有する難水溶性成分をリスト化した。② 2021 年の主な方針として、新規ツールの情報を収集し、既存技術に対する優位性や課題を整理することとした。第 1 弾として、市販 iPS 腸管上皮細胞に関するツールの特長や課題の聴取を行った。</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。現在、主に、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。<i>in silico</i>に加え、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。2021 年は、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、を軸に活動する。</p> <p>【進捗】① 予測モデルの課題である難水溶性食品成分について、ヒト血中動態データを収集した。水溶解性が低い成分に絞って調査した結果、新たに 25 成分のデータを見出した。② 市販 iPS 腸管上皮細胞の活用に関して、今後の取り組み方針を整理した。また、その他の新規技術に関する開発メーカーとの打ち合わせを 2 件セッティングした (5, 6 月を予定)。</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。現在、主に、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。<i>in silico</i>に加え、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。2021 年は、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、を軸に活動する。</p> <p>【進捗】① 予測モデルの課題である難水溶性食品成分について、ヒト血中動態データを収集・整理した。新たに見いだされた 25 成分のうち、少なくとも 1 成分について、溶解性が腸管吸収性に影響を与えることが確認された ② 生体内での血流などを模倣した Microphysiological System (MPS) に関し、開発関連メーカー 2 社 (BIOSPIRE 社および Emulate 社) と打ち合わせをした。MPS に関しては製薬企業で導入が進み始めている一方、機器や試験のコストが高いことが分かった。</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。現在、主に、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。<i>in silico</i>に加え、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。2021 年は、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、を軸に活動する。</p> <p>【進捗】① 予測モデルの課題である難水溶性食品成分について、ヒト血中動態データを収集・整理した。13 成分に関して、動態予測モデルでの評価を山崎先生に依頼した。② 既存評価系 (Caco-2 細胞) で課題となる成分の選定方針を山崎先生ら専門家と議論した。評価対象となりうる機能性食品成分について腸管での輸送・代謝機構を調査の上、Caco-2 細胞と実小腸に明確な差異があるか整理する、という方針が良いとの結</p>

	論に至った。
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。現在、主に、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。<i>in silico</i>に加え、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。2021 年は、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、を軸に活動する。</p> <p>【進捗】① 予測モデルの課題である難水溶性食品成分について、ヒト血中動態データを収集・整理した。13 成分に関して、動態予測モデルでの予測を山崎研にて検討中。② 新規ツールに関する最新の研究動向を把握すべく、北里大学薬学部教授の前田和哉先生に講演依頼を行った (12 月開催予定)。</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。現在、主に、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。<i>in silico</i>に加え、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。2021 年は、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、を軸に活動する。</p> <p>【進捗】① 12/17 に山崎先生ら関係者と打合せ。ラット、ヒト共に、体内動態の主要パラメータ (吸収速度、肝固有クリアランス、分布容積) を all <i>in silico</i> で精度よく予測できる可能性が見いだされた。また、実装に向けた課題 (腸管吸収予測性向上、ユーザーフレンドリーなシステム構築) を共有した。② 北里大学薬学部教授の前田和哉先生による講演を開催 (12/8)。腸管吸収予測に関する最新知見をご紹介いただくとともに、食品への応用に向けた意見交換を実施した。</p>

◆データベースワーキンググループ

1, 2 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】2021 年に登録実施予定の 150 化合物について、選定基準の検討を実施中。昨年ケミカルスペースにて区画分けした食品成分のうち、未登録区画の成分、新たに登録された機能性関与成分、既知自然毒性物質を候補に検討中。また、2020 年までの成果を「幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム 2021 年度年会」にて発表予定であり、準備を実施。</p>
3, 4 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】2021 年にデータベースに追加登録実施予定の 150 化合物について、選定基準の検討を実施中。機能性表示食品の更新情報を確認し、新たに 10 化合物の毒性試験情報の登録を開始した。併せて食品関連の毒性成分について登録に向け情報の整理を実施中。6 月までに 35 化合物の登録を開始予定。また、2020 年までの成果を「幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム 2021 年度年会」にて発表した。</p>
5, 6 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】2021 年にデータベースに追加登録実施予定の 150 化合物について、選定基準を検討中。機能性表示食品の更新情報、食品関連毒性物質、ケミカルスペース解析</p>

	<p>による食品成分分布区画（昨年未対応分）等を確認し、新たに 42 化合物の毒性試験情報の登録を開始した。併せて特定毒性として薬物代謝酵素への影響があり肝臓への影響が想定される物質を検索中。6 月までに予定していた 35 化合物の登録は予定通り完了の見込み。今年度の目標 150 化合物の選定には、現状の検索手法では限界があり、新たな化合物の選定手法について検討を実施中。</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】2021 年にデータベースに追加登録実施予定の 150 化合物について、65 化合物の登録作業を完了した。残り 85 化合物について、特定毒性として薬物代謝酵素への影響があり肝臓への影響が想定される物質、血液毒性を有する化合物、各規制当局によって評価された食品成分について情報の整理を実施中。また、AI-SHIPS プロジェクトリーダーの奈良先端科学技術大学院大学 船津先生に当該 WG の進捗を共有し、ご助言を頂いた。</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】2021 年にデータベースに追加登録実施予定の 150 化合物について、残り 85 化合物について、特定毒性として薬物代謝酵素への影響があり肝臓への影響が想定される物質、血液毒性を有する化合物、各規制当局によって評価された食品成分について情報の整理を実施した。特定臓器の毒性成分及び薬物相互作用関連成分から 22 化合物の登録準備を完了した。HESS フォーマットでの登録を開始する予定。引き続き残りの化合物選定を実施する。また、昭和薬科大学 山崎先生との連携として、これまでに整理した食品成分情報から肝臓毒性に関連する化合物及びその化合物の NOEL 値及び LOEL 値を抽出、情報を整備した。</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】2021 年にデータベースに追加登録実施予定の 150 化合物について、65 化合物の登録済。残り 85 化合物について、特定毒性として薬物代謝酵素への影響があり肝臓への影響が想定される物質、血液毒性を有する化合物、各規制当局によって評価された食品成分について情報の整理を実施した。上記情報元から 21 化合物の登録を完了し、約 20 化合物の登録準備を実施。残る約 45 化合物については引き続き化合物選定を実施中であるが、食品成分の毒性試験情報が少ないことに鑑み、追加登録の必要性を改めて検討することとした。また、当該データベースの実用化に向けて登録した化合物の情報整理、運用方法の検討を開始した。</p>

◆ケースレポートワーキンググループ

1, 2 月	<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 系を加えたり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。第 1 弾のケーススタディは「肝障害」をテーマに選定。</p> <p>【進捗】PubMed および食品成分に関する複数の DB から、肝障害の報告のある食品成分 43 成分を抽出。さらに動物及びヒトに対して、肝細胞壊死等の明確な肝障害のある物質として、3 成分を評価対象成分候補に絞り込んだ。<i>In silico</i> ツール・体内動態評価フロー・<i>in vitro</i> 試験を活用したリスク評価戦略における、候補成分の検討課題を整理した。</p>
--------	--

3, 4 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。第 1 弾のケーススタディは「肝障害」をテーマに選定。</p> <p>【進捗】 肝細胞壊死等の肝障害の報告ある物質として、ピロリジジナルカロイド (PAs) をケーススタディの対象に設定。主要な PAs 30 成分について、動物及びヒトでの毒性情報調査を実施した。毒性の強さ、HESS でのデータ登録の有無、試薬の入手性等の調査結果から、2 種の PA を候補物質として選定し、ケーススタディの戦略検討を開始した。</p>
5, 6 月	<p>【概要】 NAMs (New Approach Methodologies) 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。第 1 弾のケーススタディは「肝障害」をテーマにピロリジジナルカロイド (PA) を評価対象に選定。</p> <p>【進捗】 PA に関するヒト/動物/細胞を用いた毒性に関する文献情報を基に、PA のケーススタディ戦略の概要を設定。ヒト症例との比較が最も重要なファクターとなることから、毒性の強い 4 種の PA について、症例報告のある植物中の PA プロファイルの特定を開始した。合わせて、肝毒性評価に一般的に用いられている複数の培養細胞系を調査したところ、代謝機能の違いが課題として明確化された。文献調査を行い、PA の評価に適した <i>in vitro</i> 系の選定を行う。</p>
7, 8 月	<p>【概要】 NAMs (New Approach Methodologies) 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。第 1 弾のケーススタディは「肝障害」をテーマにピロリジジナルカロイド (PA) を評価対象に選定。</p> <p>【進捗】 毒性の強い 4 種の PA について、症例報告のある植物中の PA プロファイルを調査。症例に起因する PA を特定し、ケーススタディの対象として設定した。対象 PA について、HESS を用いた毒性予測の検討を開始した。合わせて、血中濃度予測の検討にあたり、昭和薬科大学の山崎先生および奈良先端科学技術大学院大学の庄野先生と、動態予測およびリスク評価の方向性について議論しご助言を頂いた。</p>
9, 10 月	<p>【概要】 NAMs (New Approach Methodologies) 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。第1弾のケーススタディは「肝障害」をテーマにピロリジジナルカロイド (PA) を評価対象に選定。</p> <p>【進捗】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・体内暴露予測のケーススタディとして、PA の腸管膜輸送およびヒトとラットの代謝消失速度について文献を調査した。Caco-2 を用いた PA の腸間膜輸送を検討した論文から受動拡散性が認められ、山崎研 PBPK モデルへの適用性は高いことが示唆された。一方、ヒトとラットにおける PA の代謝消失速度は 1 ~ 5 倍の差があること、PA 種によっても大きく異なることが判明し、ラット PBPK モデルの暴露予測結果をヒトに外挿する際には、種差の考慮等課題があることがわかった。そこでヒト暴露を直接的に予測できる PBPK モデルについて、体内暴露予測 WG と協働し検討中である。 ・<i>in vitro</i> 法を用いた PoD 設定のケーススタディとして、まずは <i>in vivo</i> データのあ

	<p>る PA を用いて、ラット細胞系での PoD 評価に向けた実験の準備を開始した。</p>
<p>11, 12 月</p>	<p>【概要】 NAMs (New Approach Methodologies) 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。第1弾のケーススタディは「肝障害」をテーマにピロリジジナルカロイド (PA) を評価対象に選定。</p> <p>【進捗】 <i>in vitro</i> 法を用いた PoD 設定のケーススタディとして、<i>in vivo</i> データのある PA を用いて、ラット細胞系での PoD 評価の検討を開始。文献調査から当該 PA のラット肝細胞での細胞毒性用量を得た。今後ラット体内暴露量との比較検討から、PoD 設定の検証を行う。</p> <p>【情報発信】 当プロジェクトの活動と NAMs を用いた評価戦略、PA に対するケーススタディの検討状況について、第 34 回日本動物実験代替法学会にて報告した。</p>