

AAT プロジェクト

◆全体進捗

<p>1, 2月</p>	<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"> ・コアメンバー会議を開催 (1/31 @Web) <p>国際 WS をうけて発信する WS-Statement の最終化、及び公開シンポジウム開催等に関して議論し、今後の方針を決定。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・WS-Statement の最終化を検討中。WS レポートに記載し投稿予定。
<p>3, 4月</p>	<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 (3/15 @Web) <p>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 (確定内容) 並びに 2022 年度の活動予算 (22 年度会費を含む) について報告。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シンポジウムプログラム会議の設置 <p>シンポジウムの開催内容を議論し決定するためのプログラム会議の設置及びメンバー募集について全体会議 (3 月) にて説明し、4 月に会議メンバーを決定した。シンポジウムの開催方針、内容について議論を進める。</p>
<p>5, 6月</p>	<p>【概要】 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> <p>【進捗】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全体会議を開催 (6/9 @Web) <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シンポジウムプログラム会議の開催 (5/11, 5/31, 6/30) <p>シンポジウムの開催内容を決定するためのプログラム会議を開催した。シンポジウムの開催目的及び概要 (候補日程: 2023 年 1 月~2 月、開催形式: Web 開催) を決定し全体会議にて共有。プログラム (演題、演者) について議論を進めている。</p>
<p>7, 8月</p>	<p>【概要】 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</p>

	<p>部と連携しながら進めている。</p> <p>【進捗】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・公開シンポジウムプログラム会議の開催（7/13, 7/25） <p>シンポジウム（候補日程：2023年1月～2月、Web開催）について検討。① プロジェクト活動の発信（国際的な研究・活動の動向について ILSI 国際 WS から入手した情報をもとに共有）及び② 代替技術に関する研究動向（有効性、安全性）の2テーマとして、プログラム案を決定した。テーマ②ではアカデミアの研究者からの講演を企画し、候補演者を選定した。引き続き、開催準備を国際 WS&シンポ WG と進める。</p>
9, 10 月	<p>【概要】 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> <p>【進捗】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全体会議を開催（9/9 @Web） <p>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。公開シンポジウムについては開催概要案を共有し、日程（2023年2月3日（金）PM）及びWebによる開催を決定。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シンポジウムプログラム会議の開催（9/6, 22, 10/7, 17, 24） <p>シンポジウムの開催内容について検討。① プロジェクト活動の発信（国際的な研究・活動の動向について ILSI 国際 WS から入手した情報をもとに共有）② 代替技術に関する研究動向（有効性、安全性）の2テーマとして、プログラム及び演題の案を確定。テーマ②ではアカデミアの研究者から3題の講演を企画し、演者を決定した。シンポジウム開催情報は ILSI Japan ホームページからの発信を予定。引き続き、準備を国際 WS & シンポ WG と進める。</p>
11, 12 月	<p>【概要】 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構築とケースレポートの作成 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、NITE、多数のアカデミアの専門家や学会、また、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>【進捗】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全体会議を開催（12/6 @Web） <p>プロジェクト全体および各 WG の進捗と今後の活動方針・計画を共有し、全体にて承認。公開シンポジウム（2023年2月3日（金）PM、Web開催）について、開催内容、準備状況を報告。2022年度の活動収支（見込み）の報告並びに2023年度の活動費用と会費について説明。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シンポジウムプログラム会議の開催（11/17, 12/21） <p>「まとめ」セッションの内容について検討。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ILSI Japan ホームページよりシンポジウム開催情報及び参加申し込みについての Web サイトを公開中。開催準備を引き続き国際 WS & シンポ WG の主導により進める。

◆2020 国際ワークショップ（WS）（ILSI Europe 協働）

1, 2 月	【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>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。</p> <p>【進捗】国際 WS において議論された WS-Statement の最終化へむけて、コアメンバー会議及び国衛研小島肇先生と議論して策定した WS-Statement (案) をモデレーターとパネリストへ送付した。今後、いただいた意見を反映させて最終化を進める。また、国際 WS の概要を「イルシー」誌フラッシュレポートに投稿した。より詳細な内容を WS レポートとして学術論文投稿すべく原稿を作成し、現在英文校正中である。WG 定例会議を 2/8 に開催した。進捗の共有に加えて、シンポジウムの開催時期や開催方式について情報を共有し、開催へ向けての検討をスタートした。</p>
3, 4 月	<p>【概要】2021 年 10 月に開催した国際 WS の論文化とシンポジウムの開催準備を進めている。</p> <p>【進捗】国際 WS のモデレーター、パネリスト及び、プロジェクトアドバイザーの帝京平成大学中江先生の承認を得て WS-Statement を確定した。WS-Statement と国際 WS の詳細な内容を記載した WS レポートを学術誌に投稿すべく、WG メンバーおよび ILSI 発表者により原稿を作成した。著者校正及び英文校正が完了した後に編集会議にて再度校正箇所を抽出し、2 回目の著者校正と英文校正が完了した。WG 定例会議を 3/8、4/12 に開催した。進捗の共有に加えて、シンポジウムの会議体や開催方式について情報を共有し、開催へ向けての準備を進めている。</p>
5, 6 月	<p>【概要】2021 年 10 月に開催した国際 WS の論文化とシンポジウムの開催準備を進めている。</p> <p>【進捗】国際 WS の論文化については、アドバイザーの先生の校閲が完了次第に最終の英文校正と著者校正を経て投稿予定。WG 定例会議を 5/13、6/3 に開催した。論文投稿の進捗とシンポジウムプログラム会議での議論内容を共有し、シンポジウム開催に向けて発生する作業を抽出し、一部の担当者が決定した。ILSI 関係者のみで開催した国際 WS とは異なり、公開のシンポジウムとなることから、開催案内の送付先が多岐にわたる等、WS とは異なる業務が発生することを WG メンバーと共有し、準備を進めている。</p>
7, 8 月	<p>【概要】2021 年 10 月に開催した国際 WS の論文化とシンポジウムの開催準備を進めている。</p> <p>【進捗】国際 WS の論文化については、アドバイザーの先生の校閲が完了しコメント及び修正点を反映中である。最終の英文校正を経て投稿予定。WG 定例会議を 7/6、8/4 に開催し、論文投稿の進捗とシンポジウムプログラム会議での議論内容を共有した。シンポジウム開催に向けては必要準備項目を抽出し、進める手順を決めると共に各項目の担当者を決定した。また、これまでに ILSI Japan が主催したシンポジウムで使用された各種資料を WG メンバーに共有した。参考にしながら準備を進める。</p>
9, 10 月	<p>【概要】2021 年 10 月に開催した国際 WS の論文化とシンポジウムの開催準備を進めている。</p> <p>【進捗】国際 WS の論文化については、アドバイザーの先生からのコメント及び指摘事項に対応し、英文校正を経て代替法の学術誌 ALTEX に Workshop Report として投稿し、10/20 に Accept された。WG 定例会議を 9/1、10/11 に開催し、論文投稿の進捗とシンポジウムプログラム会議での決定事項を共有した。さらにシンポジウム開催に向けて、講演依頼や協賛依頼、広報依頼、プレスリリース、フライヤーの草案の作成を進めている。シンポジウムの 2 か月前を目途に Web ページをオープンして参加の受付を開始する予定である。</p>
11, 12 月	<p>【概要】2021 年 10 月に開催した国際 WS の論文化とシンポジウムの開催準備を進め</p>

	<p>ている。</p> <p>【進捗】国際 WS の論文化については、代替法の学術誌 ALTEX に Workshop Report として投稿し、10/20 に Accept された。現在、掲載前の最終修正を依頼中である。WG 定例会議を 11/1、12/6 に開催し、論文投稿の進捗とシンポジウムプログラム会議での決定事項を共有した。さらにシンポジウム開催に向けて、演者や協賛・後援団体が確定し、シンポジウム Web サイトをオープンして参加受付を開始した。また、関連団体にシンポジウム案内の提供に関する広報を依頼しホームページやメルマガに順次掲載されている。講演要旨は全て提出され、1月上旬に Web サイトから閲覧できるよう準備を進めている。当日は関係者が集合して運営すべく、東京の会議室に運営本部を設置した。</p>
--	---

◆体内暴露予測ワーキンググループ

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。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。2022 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 論文で公開された python による血中濃度予測モデル (ラット) の活用を検討。動態パラメータを代入することで、論文の血中濃度をほぼ再現できることを確認した。今後は動態パラメータの算出方法理解や食品成分での予測性把握、ヒト予測モデルの活用を検討。② 既存の腸管吸収モデル (Caco-2) で精度よく予測することが難しいと考えられる食品成分の特徴を、輸送体や代謝酵素の観点から整理した。3~4 月に具体的な食品成分リストを整理する予定。</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。2022 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 進捗なし。② 既存の腸管吸収モデル (Caco-2) で評価困難と考えられる食品成分を整理。iPS 腸管上皮細胞の市販メーカーと打合せし、iPS で評価可能な成分の絞り込みを検討。③ 評価対象物質である Riddelline に関して、<i>in silico</i> 動態予測と実測値の乖離原因を考察。腸管吸収を過大評価している可能性示唆。ケースレポートでの記載方法等今後議論。</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。2022 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 腸管吸収の <i>in silico</i> 予測が、食品成分の血中濃度予測に与える影響を検証。腸管吸収性が低いと想定される成分で血中濃度予測の精度が低下する傾向を確認した。② 新規ツール市販メーカーと打合せ実施。ツールの特徴や他モデルに対する優位</p>

	性などを確認した。③ 進捗無し。
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。2022 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 <i>in silico</i>での血中動態予測値が実測値と3倍の範囲内かを指標とした際に、予測結果が過大、あるいは過小に評価される食品成分それぞれに関して考察。過小評価成分は過大評価成分に比べ少なく、一部の成分を適用外とした場合本モデルの実運用上の過小評価リスクは小さいものと考えられた。② 新規ツール市販メーカーと打合せ実施。ツールの特徴や他モデルに対する優位性などを確認した。③ 進捗無し。</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。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。2022 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 <i>in silico</i>での血中動態予測値が実測値と3倍の範囲内かを指標とした際に、予測結果が過大、あるいは過小に評価される食品成分それぞれに関して考察中。実測時の投与量が極端に少ない場合、予測値が過小評価されやすいなどの特徴が見いだされてきた。② 新規ツール市販メーカーと打合せ実施。食品成分への適用に向けた今後の取り組み方針を議論した。③ 進捗無し。</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。2022 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 <i>in silico</i>での血中動態予測値が実測値と3倍の範囲内かを指標とした際に、予測結果が過大、あるいは過小に評価される食品成分それぞれに関して考察中。腸肝循環など、<i>in silico</i>で未反映な要素が過小評価に影響する可能性が見いだされてきた。② 新規ツールの有用性検証に用いる物質群を選定中。数種の候補化合物が見いだされてきた。③ 進捗無し。</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。22年2月までにさらに40化合物を登録した。残る約45化合物について、追加登録の必要性を検討中。また、当該データベースの実用化に向け、使用目的として安全性評価を実施する対象成分の毒性情報検索、あるいは毒性ポテンシャル確認（初期スクリーニング）を仮設定した。このうち後者の目的に対し、当該データベースを有害性評価支援システム統合プラットフォーム（HESS）に搭載した際の毒性</p>
--------	---

	予測への寄与を検証する方法について検討を実施中。
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】2022年2月まで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、105化合物を登録済。現在新たに21化合物の登録作業中。3月の全体会議にて現状の登録候補化合物の調査完了時点で新たな登録化合物の検索は完了することとしたため、最終的な登録数は126化合物となる見込み。また、当該データベースの実用化に向け、使用目的として①安全性評価を実施する対象成分の毒性情報検索及び、②毒性ポテンシャル確認（初期スクリーニング）を暫定的に設定した。このうち②の目的に対し、当該データベースをHESSに搭載した際の毒性予測への寄与を検証する方法について検討を継続実施中。</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】HESSフォーマットで追加登録実施予定のデータベース（150化合物）について、2022年6月までに126化合物を登録した。3月の全体会議にて決議した通り新たな登録化合物の検索は完了することとした。また、当該データベースの実用化に向け、使用目的として①安全性評価を実施する対象成分の毒性情報検索及び、②毒性ポテンシャル確認（初期スクリーニング）を暫定的に設定した。このうち②の目的に対し、当該データベースをHESSに搭載した際の毒性予測への寄与を検証する方法について検討した。毒性の標的臓器および毒性を示す用量が報告されている化合物を当該データベースより15～20個選定し、これらの毒性試験情報を搭載する前後のHESSを用いて毒性を予測し、その予測結果と既存試験情報との比較を行うこととした。現在、検証を行う対象となる化合物を当該データベースより選定中。</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】食品成分176種の毒性試験情報を有害性評価支援システム統合プラットフォーム（HESS）フォーマットにまとめた。HESSを用いて当該データベースの有用性検証を実施するため、検証方法の策定を実施中。HESSは構造類似性から毒性予測を実施するため、類似構造を有する化合物の有無、またその数を有用性検証の指標の一つとして設定する（①）。また予測精度の検証としてターゲット臓器及びNOEL値の妥当性確認を行う（②）。①の検証は2020年に実施した検証と同じ検証成分を用いて行うこととし、②の検証には毒性を有する食品成分15種を選定した。</p> <p>また、当該検証に向け、データベース構築の支援を頂いた食品安全委員会プロジェクトの山田先生（国立医薬品食品衛生研究所）、山崎先生（昭和薬科大学）にWGの進捗報告を行うとともに今後の化合物情報を使用したWGの研究活動の実施に関して了承を得た。</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】これまでの活動の成果として、食品成分176種の毒性試験情報を有害性評価支援システム統合プラットフォーム（HESS）フォーマットにまとめた。HESSを用いて当該データベースの有用性検証を実施するため、検証方法を策定した。2020年検証時と同様、（独）製品評価技術基盤機構（NITE）様にて検証化合物の予測を実施頂くため、NITE様を訪問し、当WGのこれまでの活動共有とともに、検証への協力依頼を実施した。現在、NITE様にて実施可能であるかの確認をいただいている。</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】HESS を用いて当該データベースの有用性検証を 2020 年検証時と同様、(独)製品評価技術基盤機構 (NITE) 様にて検証化合物の予測を実施頂くこととなり、2023 年 1 月中を目途に作業を実施中。さらに Read across の予測結果と原著論文との比較実施に向け、比較方法の検討（予測精度の高さの指標検討、原著論文の確認方法等）を継続実施中。</p>
----------	--

◆ケースレポートワーキンググループ

1, 2 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> <p>ヒトへの予測の前段階として、NAMs を用いた評価戦略の妥当性確認のため、まずはラットに対する毒性予測性を検証中。ラット <i>in vivo</i> データを有する Riddelliine について文献調査を実施し、<i>in vitro</i> 細胞毒性試験データから、IC50=6.3μM を暫定的なラット肝毒性 PoD と仮設定。血中濃度については、AI-SHIPS (AI-based Substance Hazard Integrated Prediction System) プロジェクトとの連携のもとで、AI-SHIPS モデルにより予測値を算出した。モデルの開発段階のバージョンを用いており、予測値については文献値との比較、場合によっては山崎研究室との連携も視野にいれ、検討を進めている。</p>
3, 4 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とし、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> <p>ヒトへの予測の前段階として、NAMs を用いた評価戦略の妥当性確認のため、ラットに対する毒性の予測性を検証中。そこで、ラットにて肝障害の報告がある Riddelliine について文献調査を実施し、<i>in vitro</i> 細胞毒性試験データから、IC50 値の 6.3μM を暫定的なラット肝毒性 PoD と設定した。また、AI-SHIPS モデルにて <i>in vivo</i> 血中濃度予測値を算出した。<i>In vitro</i> 試験データからの PoD 設定及びモデルによる血中濃度予測について現時点での課題を抽出し、体内暴露 WG とデータベース WG と協働して検討を進めている。</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とし、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> <p>ヒトへの予測の前段階として、NAMs を用いた評価戦略の妥当性確認のため、ラットに対する毒性の予測性を検証中。そこで、ラットにて肝障害の報告がある Riddelliine</p>

	<p>について文献調査を実施し、<i>in vitro</i> 細胞毒性試験データから、IC50 値の 6.3 μM を暫定的なラット肝毒性 PoD と設定した。また、AI-SHIPS モデルにて <i>in vivo</i> 血中濃度予測値を算出した。現時点での課題として、AI-SHIPS での血中濃度予測値が高く算出されていること、エンドポイントとして細胞障害から細胞死に至る各過程のいずれが適切か、また、その指標として何が適切か、等が挙げられる。体内暴露 WG とデータベース WG と協働して検討を進める。</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とし、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】 第 1 弾のケーススタディは「肝障害」をテーマとし、NAMs を用いた評価戦略の妥当性を確認するため、ラット肝細胞を用いた評価スキームを策定中。文献報告からラット単回・反復投与試験にて肝細胞壊死の報告があるピロリジジナルカロイドのリデリンを評価対象物質とし、評価系構築に先立ってラット細胞系について検討した。代替法および評価戦略構築の観点から、ラット株化細胞を選択し、親化合物の潜在的な毒性が評価でき、さらに、代謝物の毒性を検出することができる実験条件であることを必須要件として検討中。既存（文献）情報を最大限利用するとの観点から、市販ラット肝由来株細胞 (BRL-3A) を用いて、リデリンの細胞毒性を評価し、初代培養細胞を用いた既存情報と比較することで、選択した細胞の妥当性の検証を進める。今後、適切な試験条件やエンドポイントの確認、慢性曝露を想定した評価方法について検討を続ける。</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とし、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】 第 1 弾のケーススタディは「肝障害」をテーマとし、NAMs を用いた評価戦略の妥当性を確認するため、ラット肝細胞を用いた試験により <i>in vitro</i> PoD を求め、活用する評価スキームを策定中。文献報告からラット単回・反復投与試験にて肝細胞壊死の報告があるピロリジジナルカロイドのリデリンを評価対象物質とし、評価系構築に先立ってラット細胞系について検討した。動物実験代替および評価戦略構築の観点から、市販のラット株化細胞 (BRL-3A) を用いた試験計画を立案し、親化合物の潜在的な毒性及び代謝物の毒性を検出することができるか否かの検証を予定。本試験結果と初代培養細胞を用いた既存文献における情報を比較することで、選択した細胞の妥当性の検証を進める。それと共に、適切な試験条件やエンドポイントの確認、慢性曝露を想定した評価方法について検討を続ける。</p>
11, 12 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とし、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】 第 1 弾のケーススタディは「肝障害」をテーマとし、NAMs を用いた評価戦略の妥当性を確認するため、ラット肝細胞を用いた試験から <i>in vitro</i> PoD を求め、活用する評価スキームを策定中。</p> <p>評価対象物質にはラット経口投与試験にて肝細胞壊死の報告があり、代謝物が毒性本体であることが確認されているピロリジジナルカロイドのリデリンを選択し、細</p>

	<p>胞系には動物実験代替および評価戦略構築の観点から、ラット肝株化細胞 (BRL-3A) を選択した。選択した細胞系の妥当性を検証するため、BRL-3A 細胞が <i>in vitro</i> 評価において十分な代謝活性を有するか否かについて、通常のグルコース培養系とクラブツリー効果を回避したガラクトース培養系を設定し、ラット凍結肝細胞を用いた文献報告と比較する確認試験を実施中。得られた試験結果を基に、適切な試験条件やエンドポイントの確認、慢性曝露を想定した評価方法についての検討を計画している。</p>
--	---