

## ILSI Japan 活動報告<2023>

### 食品領域の動物実験代替推進プロジェクト (AAT プロジェクト)

#### ◆全体進捗

活動ビジョン・ゴール	年度目標
<p>&lt;活動目的&gt;</p> <p>1) 動物に依存しない、毒性発現機序に基づいた、ヒトへの予測性のより高い評価アプローチを確立し、食品の安全性および機能性評価の精緻化・効率化を進展させること。</p> <p>2) 動物愛護の世界的潮流の中で食品領域の取り組みを加速させること。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究 WG テーマ推進による評価技術基盤並びに評価戦略構築とケースレポートの作成。</li> <li>情報収集・発信（国際ワークショップ内容のレポートによる発信、シンポジウムの開催）。</li> </ul>

	進捗・課題	予定・行動計画	関連団体等
1, 2月	<ul style="list-style-type: none"> <li>1月17日 シンポジウムプログラムの内容確定に向け、シンポジウムプログラム会議を開催。「まとめ」セッションの内容について検討。</li> <li>2月6日 動物実験代替推進に向けて ILSI Japan シンポジウムを Web にて開催（詳細は WG 活動報告に記載）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3月13日 プロジェクト全体会議を開催予定</li> <li>日本毒性学会（6月）、日本動物実験代替法学会（11月）において活動内容の発表を計画</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国立医薬品食品衛生研究所、独立行政法人 製品評価技術基盤機構（NITE）、アカデミア等の専門家</li> <li>関連学会（日本動物実験代替法学会等）</li> <li>ヨーロッパ、アジア等の ILSI 支部</li> </ul>
3, 4月	<ul style="list-style-type: none"> <li>3月13日 プロジェクト全体会議を開催（Web 開催）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、全体にて承認。外部発表予定並びに演者選定について情報共有。2022 年度の活動収支（確定）並びに 2023 年度の活動予算について報告。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>次回全体会議を 6月5日に予定。</li> <li>日本毒性学会（6月）、日本動物実験代替法学会（11月）において活動内容の発表を計画。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国立医薬品食品衛生研究所、独立行政法人 製品評価技術基盤機構（NITE）、アカデミア等の専門家</li> <li>関連学会（日本動物実験代替法学会等）</li> <li>ヨーロッパ、アジア等の ILSI 支部</li> </ul>
5, 6月	<ul style="list-style-type: none"> <li>6月5日 プロジェクト全体会議を開催（秋葉原外部会議室 &amp; Web 開催）。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ILSI 台湾主催のシンポジウム（7月末）にて発表予定（ビデオ発表）。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国立医薬品食品衛生研究所、独立行政法人 製品評価</li> </ul>

	<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、全体にて承認。プロジェクトを代表しての外部発表予定について情報共有。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・日本毒性学会学術年会のシンポジウム（6月19日）においてプロジェクトの活動内容を発表。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・日本動物実験代替法学会（11月）のシンポジウムにて発表予定。</li> </ul>	<p>技術基盤機構（NITE）、アカデミア等の専門家</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・関連学会（日本動物実験代替法学会等）</li> <li>・ヨーロッパ、アジア等の ILSI 支部</li> </ul>
7, 8 月	<ul style="list-style-type: none"> <li>・7月28日に開催された ILSI 台湾主催シンポジウムにおいてプロジェクトの活動内容に関して発表（ビデオ発表）。</li> <li>・8月23日 プロジェクトの今後の活動方向性等に関する議論を目的に、コアメンバー会議を開催（Web）。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・9/11 に全体会議を開催予定</li> <li>・日本動物実験代替法学会（11月）のシンポジウムにて発表予定。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・国立医薬品食品衛生研究所、独立行政法人 製品評価技術基盤機構（NITE）、アカデミア等の専門家</li> <li>・関連学会（日本動物実験代替法学会等）</li> <li>・ヨーロッパ、アジア等の ILSI 支部</li> </ul>
9, 10 月	<ul style="list-style-type: none"> <li>・9月11日 プロジェクト全体会議を開催（八重洲外部会議室 &amp; Web 開催）。</li> <li>・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、全体にて承認。プロジェクトを代表しての外部発表について、今年度の実績並びに予定に関して情報共有。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・日本動物実験代替法学会（11月）のシンポジウムにて発表予定。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・国立医薬品食品衛生研究所、独立行政法人 製品評価技術基盤機構（NITE）、アカデミア等の専門家</li> <li>・関連学会（日本動物実験代替法学会等）</li> <li>・ヨーロッパ、アジア等の ILSI 支部</li> </ul>
11, 12 月	<ul style="list-style-type: none"> <li>・12月18日 プロジェクト全体会議を開催（外部会議室（新橋）&amp; Web）。</li> <li>・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、全体にて承認。プロジェクトの外部連携活動の状況について共有。2023 年度の活動収支（見込み）の報告並びに 2024 年度の活動費用と会費について説明。</li> </ul>	<p>プロジェクトの今後の活動方向性等に関する議論を目的に、コアメンバー会議を開催予定（2024 年 1 月）</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・国立医薬品食品衛生研究所、独立行政法人 製品評価技術基盤機構（NITE）、アカデミア等の専門家</li> <li>・関連学会（日本動物実験代替法学会等）</li> <li>・ヨーロッパ、アジア</li> </ul>

	・日本動物実験代替法学会学術年会のシンポジウム（11月29日）においてプロジェクトの活動内容を発表。		ア等の ILSI 支部
--	--	--	-------------

### 体内暴露予測ワーキンググループ (WG)

活動ビジョン・ゴール	年度目標
食品成分の体内暴露を、動物を用いずに予測する手法の開発推進と現場実装	① 昭和薬科大学山崎研に構築した <i>in silico</i> 動態予測モデルの実装 ② 新規腸管吸収予測ツールの適用性把握 ③ ケースレポート対象化合物の体内暴露予測

	進捗・課題	予定・行動計画	関連団体等
1, 2月	① 山崎研の最新予測モデルに基づき、食品成分の動態予測精度を再検証。過去モデルに比して予測精度が同等以上であることを確認。 ② 新規ツール市販メーカーと打合せ。食品成分への適用に向けた現状と課題、今後の取り組みを確認。 ③ 進捗無し。	① 動態予測モデルの実装に向けた適用範囲明確化とシステム整備 ② 新規ツールの適用性把握に向けた取り組み継続	・山崎浩史教授(昭和薬科大学)
3, 4月	① 山崎研の最新動態予測モデルの精度を更に検証すべく、予測モデル構築過程で活用されなかった新規ヒト動態文献データ(食品成分)を収集。 ② 今後の進め方をWG内で議論。検討①の <i>in silico</i> モデルで課題となる特徴を明確化した上で、課題解決可能な新規ツールの適用性を見極める、という手順を改めて確認。 ③ 進捗無し。	① 予測精度の更なる検証を6月中を目途に進めつつ、動態予測モデルの実装に向けた適用範囲明確化とシステム整備を実施。 ② ①の課題見極めと連動して、課題解決につながる新規ツールの選定および適用性把握の進め方を決定。	・山崎浩史教授(昭和薬科大学)
5, 6月	① 山崎研の最新動態予測モデルの精度を更に検証すべく、予測モデル構築過程で活用されなかった新規ヒト動態文献データ(食品成分)を収集。解析可能な20文献に関して予測を開始。	① 予測精度の更なる検証を7月中を目途に進めつつ、動態予測モデルの実装に向けた適用範囲明確化とシステム整備を実施。 ② ①で適用可能/困難な物質	

	<p>② 進捗無し。</p> <p>③ 対象化合物のラット血中濃度を <i>in silico</i> 動態予測モデルで算出。文献報告値と大きく変わらないことを確認。</p>	<p>の特徴を明確化すべく、食品以外の成分も含めた解析と考察を、8月中終了目途に実施。</p> <p>③ 必要に応じて追加の解析を実施。</p>	
7, 8月	<p>① モデル構築に使用されていない新規食品成分の動態データ（ヒト）を用いて、モデルの予測精度検証を実施。「予測精度が低いと想定される化合物群（適用限界）」の特徴を物性値などの <i>in silico</i> パラメータで予想できないか解析中。</p> <p>②、③ 進捗無し</p>	<p><i>In silico</i> 予測モデルの現場実装を目指し、適用限界の明確化を優先して行う。そのうえで、予測モデルの活用ガイダンス等の整備を年内に行う予定</p>	
9, 10月	<p>① モデル構築に使用されていない新規食品成分の動態データ（ヒト）を用いて、モデルの予測精度検証を実施。予測精度が高い、あるいは、低いと想定される化合物群（適用限界）の特徴を物性値などの <i>in silico</i> パラメータおよび化学構造から予測できないか解析中。</p> <p>②、③ 進捗無し。</p>	<p><i>In silico</i> 予測モデルの現場実装を目指し、適用限界の明確化を優先して行う。そのうえで、予測モデルの活用ガイダンス等の整備を年内に行う予定。</p>	
11, 12月	<p>② モデル構築に使用されていない新規食品成分の動態データ（ヒト）を含め、モデルの予測精度検証を実施。文献値に対して6割程度の予測精度であったこと、ならびに適用範囲を絞ることで予測精度が高まる可能性が見いだされた。</p> <p>②、③ 進捗無し。</p>	<p>モデル実装に向けた予測精度の整理とガイダンス作成、さらには対外的受け入れ性向上に向けた取り組みを行う。また、モデルで課題となる領域について、新技術での解決を図る。</p>	

## データベース WG

活動ビジョン・ゴール	年度目標
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	有害性評価支援システム統合プラットフォーム（HESS）を用いた食品成分毒性試験データベース及び使用ガイダンスを含む毒性予測手法の

討する。	AAT 参画メンバーへの公開
------	----------------

	進捗・課題	予定・行動計画	関連団体等
1, 2月	昨年までに 176 種の食品成分に関する毒性試験のデータベース化を完了し、当該データベースによる HESS を用いた Read across の予測精度向上に関する検証を計画。検証のため、NITE 様にて食品成分の Read across を実施。引き続き原著論文との比較実施のため、2 成分を対象にトライアル検証を実施した。	実施したトライアルに基づき、Read across を実施した 15 成分を対象に原著論文との比較を実施予定。	
3, 4月	昨年までに 176 種の食品成分に関する毒性試験のデータベース化を完了し、当該データベースによる HESS を用いた Read across の予測精度向上に関する検証を開始。NITE 様の協働にて実施された食品成分 15 種の Read across 結果を元に 10 種の成分について原著論文との比較検証を行うこととした。現在ステアリングメンバーにて検証作業を実施中。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・5月12日を期日として検証作業を完了予定。</li> <li>・6月1日にステアリングメンバー会議を行い、検証内容に関するディスカッションを実施予定。</li> </ul>	
5, 6月	昨年までに構築した食品成分の毒性試験データベース (176 種) の有用性検証を目的に Read across の予測結果と原著論文を用いて POD やターゲット臓器の予測の妥当性検証を実施。本検証結果を踏まえて予測における注意点等をまとめる予定。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・検証結果からみえた注意点、サポートガイド案のまとめ 1 次案作成を、8 月中を目途に作成。年内を目途にレポートとして取りまとめる。</li> </ul>	
7, 8月	昨年までに構築した食品成分の毒性試験データベース (176 種) の有用性検証を目的に Read-across の予測結果と原著論文を用いて POD やターゲット臓器の予測の妥当性検証を 6 月までに実施。本検証から得られた知見を HESS の利用ガイドとして活用できるよう、事例集を作成し、8 月にステアリングコミッティのメンバーにて内容確認	事例集は年内を目途にまとめる予定。また、並行して構築したデータベースの公開に向け、残課題となっている引用文献の登録及び ILSI 外への一般公開における課題整理及び対応を実施予定。	

	を実施。		
9, 10 月	昨年までに構築した食品成分の毒性試験データベース (176 種) の有用性検証を目的に Read-across の予測結果と原著論文を用いて POD やターゲット臓器の予測の妥当性検証を 6 月までに実施。本検証から得られた知見を HESS の利用ガイドとして活用できるよう、事例集を作成中。合わせてプロジェクト内、及び一般への展開に向けた各種課題対応 (有料論文の著作権課題、HESS へのアップロード/更新の方法等の確認) を実施。	各種課題について関係各所との確認を進め、年内完了予定。	
11, 12 月	昨年までに構築した食品成分の毒性試験データベース (176 種) の有用性検証を目的に Read-across の予測結果と原著論文を用いて POD やターゲット臓器の予測の妥当性検証を 6 月までに実施。本検証から得られた知見を HESS の利用ガイドとして活用できるよう、事例集を作成。12 月の全体会議にて今後の公開範囲について議論。合わせて 176 種のデータベースの公開をもって本 WG の活動を一旦完了とすることで合意した。	データベースの公開に向け、改めて知財の課題について確認を行う。 HESS への登録に向け、NITE 様を訪問し、登録に際しての調整を進める。	

### ケースレポート WG

活動ビジョン・ゴール	年度目標
NAMs (New Approach Methodologies) を用いた食品成分の安全性評価戦略を具体化させ、体内曝露予測 WG とデータベース WG の活動と協力し、in vitro assay 系を加えたリスク評価戦略を作成し、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」をテーマとし、ラット肝細胞を用いた試験から in vitro PoD を求め、評価スキームの妥当性を検証する。

	進捗・課題	予定・行動計画	関連団体等
1, 2 月	ヒトでの有害事象報告があり、ラット経口投与試験にて肝細胞壊死が報告され、また、毒性発現機序	BRL-3A では、凍結肝細胞を用いた文献報告値と比べて毒性発現濃度に関きがみられたた	

	<p>が明らかであるピロリジジナルカロイドのリデリンを評価対象として選択した。細胞系には、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、試験系の妥当性を検証中。</p>	<p>め、再現性を確認すると共に、リデリンの毒性発現に関与する薬物代謝酵素 (CYPs およびグルタチオン) の活性を確認中。さらに、選択した BRL-3A の毒性評価における限界を確認すべく、検討内容を WG で議論中。</p>	
3, 4 月	<p>ヒトでの有害事象およびラットでの肝細胞壊死の報告があり、毒性発現機序が明らかなピロリジジナルカロイドのリデリンを評価対象とした。細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) 選択し、in vitro assay 系における毒性発現を、凍結肝細胞を用いた文献報告と比較した。その結果、細胞間で毒性発現濃度に違いが確認され、薬物代謝酵素活性の違いが示唆。</p>	<p>今後の方針を WG で議論し、BRL-3A の毒性評価における限界の確認と併せて、設定した評価戦略の妥当性を検証することとした。In vitro assay 系では試験のどの値を PoD とするか、in vivo assay 系ではどの試験 (投与期間) の値を PoD とするのかについて、文献報告を確認しながら WG で議論中。</p>	
5, 6 月	<p>ヒトでの有害事象およびラットでの肝細胞壊死の報告があり、毒性発現機序が明らかなピロリジジナルカロイドのリデリンを評価対象とした。</p> <p>不足データを補うことを目的とし、動物実験代替の観点から選択したラット肝株化細胞では、文献報告のラット肝初代培養と比べて代謝酵素活性に違いがあり、評価に十分なポテンシャルを有しないことが確認された。そこで、株化細胞の毒性評価における限界の確認と併せて、上記文献報告の情報を活用し、設定した評価戦略の妥当性を検証することとした。</p>	<p>In vitro assay 系における有害反応レベル (BMR) を、文献情報を基に設定し、PoD を統計学および数理モデルを利用して算出する検討を開始した。in vivo assay 系においては、単回あるいは短期反復投与試験の LO(A)EL 値を BMR とし、動態予測モデル (体内曝露予測 WG) にて算出した血中濃度を PoD とした。これら in vitro および in vivo PoD を比較することで、評価戦略の妥当性の検証を計画している。</p>	
7, 8 月	<p>設定した評価戦略の妥当性の検証を実施中。In vitro assay 系では、ラット肝細胞を用いた文献報告を活用し、ベンチマークドーズ (BMD) 法にて in vitro PoD を算出する検討を開始。US EPA の BMDS を用い、ソフトウェアの使</p>	<p>ラット評価系では、in vitro PoD と in vivo PoD とを比較することで、in vitro から in vivo の予測性の検証を進める。今後、ヒト評価系についても同様な手順で検証を進め、課題を確認・抽出しながら評価戦略の妥</p>	



	<p>用方法、各種設定について確認すると共に、適切なモデル選択に対する議論を実施中。</p> <p>In vivo assay 系では、ラットの単回および短期反復投与試験の文献報告を活用し、肝障害に対する LO(A)EL 値を BMR とし、動態予測モデル（体内曝露予測 WG）にて算出した血中濃度を PoD とすることとした。</p>	<p>当性についての検証を計画している。</p>	
9, 10 月	<p>In vitro assay 系では、ラット肝細胞を用いた文献報告を活用し、ベンチマークドーズ（BMD）法にて in vitro PoD を算出。In vivo assay 系では、文献報告のあるラット単回および短期反復投与試験の肝障害 LO(A)EL から曝露濃度予測値（in vivo PoD）を算出。</p> <p>BMD 解析における課題を抽出すると共に、in vitro および in vivo PoD を比較することで、設定した評価戦略の妥当性の検証を実施中。</p>	<p>ラット評価系に続き、同様な手順にてヒト評価系での検証を実施し、課題を確認・抽出しながら評価戦略の妥当性について検証を進める。</p> <p>BMD 解析における課題については、有識者への相談を計画している。</p>	
11, 12 月	<p>In vitro assay 系では、ラット肝細胞を用いた文献報告を活用し、ベンチマークドーズ（BMD）法にて影響を検出できる反応レベル（BMR）を設定してベンチマークドーズ信頼限界下限値（BMDL）を推定（in vitro PoD）。In vivo assay 系では、文献報告のあるラット短期反復投与試験の肝障害 LO(A)EL から曝露濃度予測値（in vivo PoD）を算出。両者を比較することで、設定した評価戦略の妥当性を検証中。</p> <p>In vitro assay 系でのデータセットの取扱いや、PoD 算出に適切な BMR の設定など、BMD 解析における課題を抽出した。</p>	<p>観察データを使って固定値を推定する BMD 法は、サンプルの平均値に左右され、サンプルの数や性質によって推定値も変化する。BMDL の推定には、近年その解析方法が確立された分布を利用して確率変数を求める「ベイズモデル平均化法（Baysian BMD）」が有利であり、今後は主流になるとの情報を得た。</p> <p>2024 年度は、ベイズモデル平均化法の検討を行った後、BMD 法との違いを確認することとする。また、解析における課題については、あらためて有識者への相談を計画する。</p>	

国際ワークショップ&シンポジウム WG ⇒ 企画運営 WG (5-6 月度より名称変更)



活動ビジョン・ゴール	年度目標
動物実験代替法における各国の技術・規制動向に関する情報を発信することにより、食品業界における代替法の開発や取り組みの推進を促す。	(1-2 月度) 2021 年の国際ワークショップに続き、公開シンポジウムを開催する。
	(3-4 月度より変更) 評価技術に関する情報を収集しプロジェクト内へ共有すると共に、プロジェクトの活動内容を学会やワークショップ等を通じて発信する。

	進捗・課題	予定・行動計画	関連団体等
1, 2 月	<p>「ILSI Japan シンポジウム 食品領域の動物実験代替-現状と動向、未来に向けた取り組み」を 2023 年 2 月 3 日に Zoom webinar 形式で開催した。産官学および個人から 305 名が参加した。セッション 1 では、ILSI Japan より 2021 年 10 月に開催された ILSI 国際ワークショップの話題を中心に食品領域における動物実験代替に関する現状と国際動向について報告した。セッション 2 では、動物実験代替に関する最新技術および研究動向についてアカデミアの第一線で活躍されている先生方（東北大学 神崎先生、名市大 松永先生、静岡県大 吉成先生）からご講演いただくと共に、ILSI Japan から食品の安全性評価に関連する当機構の研究の進捗や今後に向けた取り組みを報告した。最後に、関連する学会にご所属の 3 名の有識者（日本抗加齢協会 細山先生、日本動物細胞工学会 大政先生、日本動物実験代替法学会 諫田先生）より、食品領域の動物実験代替推進についてコメントをいただき、今後の取り組みについて展望した。</p>	<p>シンポジウムの概要については「イルシー」誌 No.155 (2023 年 8 月) にフラッシュ・リポートとして掲載する予定である。また、今後のワークショップ・シンポジウムの開催に向けた議論を開始した。</p>	
3, 4 月	<p>2021 年 10 月に開催された ILSI 国際ワークショップの内容をまとめたワークショップレポートが動物実験代替法の国際誌である ALTEX に Meeting Report として掲載された (doi:10.14573/altex.2209262/vol.40 No.2, 2023)。</p>		

	<p>また、2023年2月3日に開催された「ILSI Japan シンポジウム 食品領域の動物実験代替・現状と動向、未来に向けた取り組み」の内容をフラッシュレポートとしてまとめた。本稿は2023年8月発刊の「イルシー」誌 No. 155 に掲載される予定である。</p>		
5, 6月	<p>2023年2月3日に開催された「ILSI Japan シンポジウム 食品領域の動物実験代替・現状と動向、未来に向けた取り組み」の内容をフラッシュレポートとしてまとめた。編集部および著者による最終確認が完了し、校了となった。本稿は2023年8月発刊の「イルシー」誌 No. 155 に掲載される予定である。</p> <p>WGの活動内容をワークショップやシンポジウムの開催運営のみならず、専門家の先生による講演会や内閣府食品安全委員会との勉強会等の企画運営も担うこととした。これに伴ってWG名をAATプロジェクトメンバーの承認を経て「企画運営WG」に変更した。</p>		
7, 8月	<p>2023年2月3日に開催した「ILSI Japan シンポジウム 食品領域の動物実験代替・現状と動向、未来に向けた取り組み」の内容をまとめたフラッシュレポートが、2023年8月発刊の「イルシー」誌 No. 155 に掲載。専門家の先生による講演会や内閣府食品安全委員会との勉強会等を企画するために、プロジェクトメンバーにアンケートを実施。希望分野や講演いただきたい先生等をリストアップした。また、プロジェクトメンバーの専門性等もヒアリングしてリスト化した。</p>	<p>講演会演者候補の選定とスケジュールの決定。アンケート結果の共有によるコミュニケーションの強化。</p>	
9, 10月	<p>食品の機能性評価における動物実験代替法の活用について、専門家の先生による講演会を企画している。プロジェクトメンバーの意見の取りまとめとWGメンバーによる調査により、7名の先生が演者候補として挙げられた。最初に講演いただく先生の</p>		

	決定に向けて、研究内容や研究領域を調査中。参画企業の興味や社会実装の可能性等を考慮して決定する。		
11, 12 月	食品の機能性評価における動物実験代替法の活用について、専門家の先生による講演会を企画している。参画企業の関心度や評価法の社会実装段階の観点から、第1回目の講演会の講師は熊本大学の首藤先生に決定した。講演会の日程や会場、開催方式についてWG内で検討を進めている。また、ILSI-AATプロジェクトとしての外部発表履歴の整理及び新規参加メンバーへの専門性に関するアンケートを実施した。これらの情報は、より多くのプロジェクトメンバーに外部発表の機会を創出するために活用する。		