

## 分担研究報告書

## In vitro-in vivo extrapolation (IVIVE)に向けた情報収集並びに評価物質の選定

研究分担者 桑形 麻樹子

帝京平成大学・健康医療スポーツ学部・医療スポーツ学科・教授

## 研究要旨

本研究は、我々が開発した化学物質のシグナルかく乱作用を基盤とした発生毒性評価法「DynaLux/c」を改良し、ヒトへの外挿性が高くリスク評価にも活用できる新たなNAM (New Approach Method)を確立するとともに、公定化を目指すことを目的としている。

分担研究として、in vitro-in vivo extrapolation (IVIVE)に向けた情報収集並びに評価物質の選定を行った。初年度の令和7年度は研究代表者が先行して実施したDynaLux/cを用いて検討した催奇形性が陽性と分類されている6種の化学物質について毒性情報を収集し、収集方法を確立するとともに入手可能な情報から内容を精査した。将来的にIVIVE検討を行う際に有用な毒性プロファイルリスト作成に着手した。

## A. 研究目的

本研究は、我々が開発した化学物質のシグナルかく乱作用を基盤とした発生毒性評価法「DynaLux/c」を改良し、ヒトへの外挿性が高くリスク評価にも活用できる新たなNAM (New Approach Method)を確立するとともに、公定化を目指す。

分担研究として、in vitro-in vivo extrapolation (IVIVE)に向けた情報収集並びに評価物質の選定を行った。

## B. 研究方法

研究代表者がDynaLux/cを用いて先行して検討した6化合物について毒性情報を収集した。

将来的にIVIVEに用いることを想定して、臨床試験および非臨床試験情報を調査した。臨床試験については臨床使用用量および薬物動態結果を、非臨床試験では薬物動態にあわせ、各種毒性試験（急性、亜急性、生殖発生毒性試験）の結果を収集した。

## 調査方法

主に下記の検索エンジンを用いて、毒性情報を調査した。

- (1) 学術論文の検索サイトである Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
- (2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品の添付文書情報 ([https://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](https://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html))

また、市販薬の添付文書、インタビューホームに記載されていた引用文献を確認した。

## (倫理面への配慮)

本研究は情報収集が主とした研究であるが、科学的及び動物愛護の配慮を十分行い、所属の研究機関が定める動物実験に関する規定、指針を遵守した。

## C. 研究結果及び考察

今年度調査した化学物質を示す。いずれも催奇形性

陽性と分類されている化合物である。

バルプロ酸ナトリウム、レチノール、ハイドロキシウレア、サルチル酸ナトリウム、サリドマイド

入手した情報から、実施された毒性試験内容（動物種、投与期間、用量）、試験結果（認められた毒性）、および無毒性量（得られなかった場合には無影響量）を精査した。その結果を表1から表6にそれぞれ示した。

一部開示されていない情報も含まれた。また、毒性試験報告書の入手は不可能のために、頻度や程度については精査ができなかった。

## D. 結論

立ち上げとなる今年度は、先行してDynaLux/cにて評価した6化合物について毒性情報を収集した。収集方法、入手可能な情報が明確になった。次年度は評価化合物数が増やす予定であるが、必要となる情報項目を精査し、将来、IVIVE検討に役立つリスト作成を目指す。

## E. 健康危険情報

特になし

## F. 研究発表

## 1. 論文発表

- (1) Kuwagata M, Doi Y, Saito H, Tsurumoto M, Igarashi T, Nishimura T, Taquahashi Y, Hirabayashi Y, Kitajima S. A 90-day repeated oral dose toxicity study of p-cymene in rats 90-days. *Fund Tox Sci*.11(4)169-181, 2024.
- (2) Ono R, Kuwagata M, Naruse M, Watanabe A, Takano M, Hasegawa T, Takashima H, Yoshioka Y, Ochiya T, Hirabayashi Y, Kitajima S: Extracellular Vesicle Small RNAs Secreted from Mouse Amniotic Fluid Induced by Repeated Oral Administration of VPA to Pregnant Mice. *Fundam. Tox*

icol. Sci. 2024;11(1): 37-56. [doi.org/10.2131/fts.11.37]

## 2. 学会発表 国際学会

- (1) Kuwagata M and Horimoto M. Key toxicological findings related to developmental neurotoxicity caused by pesticides. The 64<sup>th</sup> Society of Toxicology (2025.3.16., Orlando, Florida, USA)
- (2) Naota M, Nishimura T, Okubo Y, Suzuki Y, Suzuki M, Kinoshita K, Watanabe K, Nakazawa T, Onodera H, Kuwagata M, Hirabayashi Y. Survey on safety profile of general toxicity Studies using non-human primates for Antibody drugs approved in Japan after revision of ICH-S6. The 64<sup>th</sup> Society of Toxicology (2025.3.17, Orlando, Florida, USA)
- (3) Taquahashi Y, Morita K, Suga K, Tsuji M, Kuwagata M, Aisaki K, Kitajima S. Development of a telemetry unit for measuring rat biopotential: easy to attach, less invasive by using carbon nanotube yarn as a surface electrode. The 64<sup>th</sup> Society of Toxicology (2025.3.18, Orlando, Florida, USA)
- (4) Ono R, Naruse M, Kuwagata M, Yoshioka Y, Hirabayashi Y, Ochiya T, Ikawa M, Kitajima S. Evaluation of CD9-EGFP Reporter Mice for Organ-Specific EV Detection The 64<sup>th</sup> Society of Toxicology (2025.3.17, Orlando, Florida, USA)
- (5) Ono R, Naruse M, Kuwagata M, Yoshioka Y, Hirabayashi Y, Ochiya T, Ikawa M, Kitajima S. International Society for extracellular vesicles annual meeting2024 (2024.5.12, Melbourne, Australia)
- (6) Ono R, Kuwagata M, Naruse M, Watanabe A, Takano M, Hasegawa T, Takashima H, Yoshioka Y, Ochiya T, Hirabayashi Y, Kitajima S: Extracellular Vesicle Small RNAs Secreted from Mouse Amniotic Fluid Induced by Repeated Oral Administration of VPA to Pregnant Mice. Annual Conference of the International Federation of Placenta Associations (IFPA2024) (2024.9.4., Montreal, Canada)
- (7) Ono R, Naruse M, Kuwagata M, Yoshioka Y, Hirabayashi Y, Ochiya T, Ikawa M, Kitajima S. Detection of extracellular vesicles (EVs) in Hepatotoxicity Using CD9-EGFP Reporter Mouse. 58th Congress of the European Societies of Toxicology (2024.9.20., Copenhagen, Denmark)

## 国内学会

1. 五十嵐智女、安彦行人、小野竜一、高橋雄、桑形麻樹子、北嶋聡:ゲノム編集によるノックインマウス作製時に生じた、オンターゲット部位の多様な変異とその次世代伝達、第 71 回日本実験動物学会総会、京都、2024 年 5 月 29 日
2. 小野竜一、桑形麻樹子、成瀬美衣、渡邊章仁、鷹野正生、長谷川拓郎、高島宏昌、吉岡祐亮、落谷孝広、平林容子、北嶋 聡:バルプロ酸(VPA)の妊娠マウスへの反復投与により誘導される羊水由来の細

胞外小胞 Small RNA、第 51 回日本毒性学会学術年会、福岡、2024 年 7 月 5 日

3. 桑形麻樹子、堀本政夫:農薬における発達神経毒性と関連のある毒性所見の検討 第 51 回日本毒性学会学術年会、福岡、2024 年 7 月 5 日
  4. 三ヶ島史人、真木一茂、小島肇、桑形麻樹子、大久保佑亮、星野裕紀子、片桐龍一、石黒司、渡部一人、角崎英志、下村和裕:医薬品の生殖発生毒性試験及び生殖発生毒性評価代替法に係る状況調査。第 51 回日本毒性学会学術年会、福岡、2024 年 7 月 5 日
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし