

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。今年度は昨年度の継続として、研究代表者が先行して実施したDynaLux/cを用いて検討した9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。

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9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)

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下記に示す。

5-フルオロウラシル、ホウ酸、シメチジン、ジメチルフタラート、レナリドミド、塩化リチウム、メトトレキサート、ベンジルペニシリン、サッカリン

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。その結果を添付資料1に示した。

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

今年度は、先行してDynaLux/cにて評価した9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を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) Kenji Ohya, Shouhei Hirose, Kohei Nishikaku, Takahiro Ohnishi, Kenichi Lee, Sunao Iyoda, Akiko Kubomura, Yukihiro Akeda, Katsumi Mizukami, Tomikatsu Suzuki, Kenji Takinami, Yuhji Taquahashi, Makiko Kuwagata, Satoshi Kitajima, Takashi Inoue, Yukiko Hara-Kudo. Genomic features and pathogenicity of atypical diarrheagenic Escherichia coli from a large foodborne outbreak *International Journal of Food Microbiology* 434 (2025) 111134-
- 2) 久木友花, 関根秀一, 田村亜紀子, 中川翔太, 額田祐子, 齋藤和智, 小野 敦, 桑形麻樹子, 廣田衛彦, 豊田明美, 畑尾正人, 高橋祐次, 足利太可雄, 山田隆志. 医薬部外品申請におけるNext Generation Risk Assessment (NGRA) の活用に向けた事例研究—リードアクロスによる2-Isobutoxyethanolの発生毒性予測— 日本香粧品学会誌 Vol.49(4), 264-274 (2025)
- 3) 西村拓也, 大久保佑亮, 直田みさき, 鈴木唯, 鈴木睦, 渡部一人, 中澤隆弘, 桑形麻樹子, 小野寺博志, 平林容子. バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床安全性評価の課題と展望—本邦の承認事例に基づくICH S6ガイドライン改訂に向けた考察—

2. 学会発表

国際学会

- 1) Y. Okubo, R. Matsuura, K. Murayama, K. Sato, S. Nakamoto, A. Ishikawa, M. Kuwagata, H. Kojima, D. Sasaki, Y. Nakajima, J. Fukuda, and Y. Hirabayashi. Quantifying signaling-perturbation kinetics for in vitro developmental toxicity testing. The 65th Society of Toxicology (2026.3.23, San Diego, CA, USA)
- 2) R. Ono, M. Naruse, M. Kuwagata, Y. Yoshioka, S. Kitajima, Y. Hirabayashi, T. Ochiya, M. Ikawa, and T. Yamada. Identification of Liver-Specific Extracellular Vesicle (EV) RNAs as Biomarkers of Hepatotoxicity in CD9-EGFP Reporter Mice. The 65th Society of Toxicology (2026.3.24, San Diego, CA, USA)

国内学会

- 1) 桑形麻樹子：第 65 回日本先天異常学会学術集会 DNT 委員会企画シンポジウム：周産期甲状腺機能低下と次世代の神経発達、非臨床試験の役割「先天異常わが国における化学物質の甲状腺影響評価に関する調査報告」2025.07.25（伊勢市）
- 2) 諫田泰成、桑形麻樹子：日本動物実験代替法学会第 38 回大会シンポジウム 4：甲状腺ホルモンに関する新たな動物実験代替法の国際動向「甲状腺ホルモンと発達神経毒性」2025.11.03（横浜）

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