

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）  
OECD プログラムにおいて TG と DA を開発するための AOP に関する研究

令和2年度 分担研究報告書

OECD プロジェクトに関わる国内専門家の管理

研究分担者 平林 容子

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター センター長

**研究要旨**

国際機関である経済協力開発機構（OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development）の試験法開発の動向について調査し、最新の状況を把握するとともに、日本のプロジェクトを円滑に進めるためにも、OECD の大型プロジェクトに専門家を派遣し、情報を収集するとともに、開発に協力した。

**研究協力者**

稲若邦文

一般社団法人日本化学工業協会

化学品管理部長

**A. 研究目的**

化学物質の有害性やリスクを適切に評価するために、直面する課題に対し、絶えず試験法の開発あるいは改良が行われている。このような世界における動向を把握することを目的として、国際機関である OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) の試験法開発の動向について調査し、最新の状況を把握する。

また、日本のプロジェクトを円滑に進めるためにも、OECD の大型プロジェクトへの専門家を派遣し、情報を収集した。

**B. 研究方法**

**B.1 国際情報調査**

稲若協力研究者とともに、ヒト健康、生態影響、環境影響の試験法ガイドライン (TG: Test Guideline) の開発状況、並びにガイダンスドキュメント (GD: Guidance document) 及び有害性

発現経路 (AOP: Adverse Outcome Pathway) の開発状況について、調査を行った。

**B.2 OECD プロジェクトへの関与**

日本のプロジェクトを円滑に進めるためにも、OECD の大型プロジェクトへの専門家を派遣し、情報を収集した。

主な大型プロジェクトを以下に示す。

1) WNT work plan

- Project 4.97: EDTA Activity: Detailed Review Paper on Retinoid System
- Project 4.116: Guideline on Defined Approach(es) for Skin Sensitisation
- Project 4.124: New Guidance Document on Developmental neurotoxicity (DNT) in vitro assays
- Project 4.136: Two Defined Approaches for Ocular Irritation Predictions Based on in vitro Bottom-Up Approach Combined with Physico-Chemical Properties.

2) WPHA (Working Party of Hazard Assessment) work plan

- OECD Guidance Document on the Characterisation, Validation and Reporting of

## PBK Models for Regulatory Purposes

(倫理面への配慮)

本研究は動物実験の3Rsに配慮して、動物実験委員会の承認のもとに基本指針を遵守して実施し、動物使用数や動物に与える苦痛は最小限に留めた。ボランティア及びヒト組織は使用しなかった。これらのことから、倫理的問題は無いと考える。

## C. 研究結果

### C.1 国際情報調査

#### C.1.1. OECD TG開発進捗状況

- 新規TG – なし
- 改定TG – ヒト健康影響：8件
- 1) Test No. 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test
- 2) Test No. 458: Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals Test
- 3) No. 488: Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays
- 4) Test No. 491: Short Time Exposure *In Vitro* Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage
- 5) Test No. 405: Acute Eye Irritation/Corrosion
- 6) Test No. 439: *In Vitro* Skin Irritation
- 7) Test No. 442C: *In Chemico* Skin Sensitisation
- 8) Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test – 生態影響、環境影響：なし

#### C.1.2. 新たに追加されたTGあるいはGDの開発プロジェクト

- 生態系への影響 – Project 2.66: REACTIV (Rapid Estrogen Activity *In Vitro*) Assay
- 生物分解及び生物濃縮 – Project 3.18: Anaerobic Transformation of Chemicals in

## Liquid Manure

- ヒト健康影響 – Project 4.140: Inclusion of the LbL-3D Skin model skin irritation test to OECD test guideline 439 validated reference method –
- Project 4.141: Revision of Appendix II in Test Guideline 442C: Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA) for predicting sensitization potential

### C.1.3. OECDにおける試験および評価に関する出版物（2020年） 5 種類

- GD：2件
- 報告書：11件（Case Studies (8), Peer Review Report (1), Performance Assessment (1), Validation Study (1)）

詳細を表1に示した。

### C.2 OECDプロジェクトへの関与

日本発の試験法を国際的なTGにする重要な情報として、OECDの試験法公定化の最新状況について調査した。また、国際機関等でのAOPや“試験の実施と評価のための戦略的統合方式(IATA: Integrated Approaches to Testing and Assessment)”開発の関連情報を収集した。

- 1) Project 4.97: EDTA Activity: Detailed Review Paper on Retinoid System  
毒性部 栗形室長を専門家登録し、対応を依頼した。
- 2) Project 4.124: New Guidance Document on Developmental neurotoxicity (DNT) *in vitro* assays  
毒性部 栗形室長、薬理部 諫田部長を専門家登録し、対応を依頼した。彼らの活動を支えるため、JaCVAM資料編纂委員会でも内容を協議した。
- 3) Project 4.116: Guideline on Defined Approach(es) for Skin Sensitisation

C.4.2に記載した。

Project 4.136: Two Defined Approaches for Ocular Irritation Predictions Based on *in vitro* Bottom-Up Approach Combined with

#### 4) Physico-Chemical Properties

研究代表者の小島を専門家登録し、皮膚及び眼刺激性試験専門家会議において、眼刺激性分類3×3表の開発に協力している。

#### 5) OECD Guidance Document on the Characterisation, Validation and Reporting of PBK Models for Regulatory Purposes

小島、薬理部 諫田部長、崇城大学 石田教授、昭和薬科大 山崎教授、アステラス 田端所長を登録し、JaCVAM 資料編纂委員会が協力した。

日本より、山崎及び田端の作成した2例の事例報告をガイダンスに追加できた。

### D. 考察

OECDの活動の中で、日本が得意とする分野で主導権を握って、AOPやTGの公定化を円滑に進めるにあたり、各国への協力を求める。協力ばかりを求めても、支援は得られない。

そこで、他国提案のTGやAOPの採択にも協力しないとイケない。他国の提案したOECDの大型プロジェクトには積極的に関与し、必要に応じた専門家の派遣は不可欠である。ただし、情報収集のみが専門家の目的でなく、日本からの情報提供も必要となる。一専門家に任せすぎない管理システムも必要である。

また、OECDの成果を我が国の行政に反映させるため、検討を行う枠組みの構築も今後必要と考える。

### E. 結論

OECDにおけるヒト健康、生態影響、環境影響のTGの開発状況を調査するとともに、日本のプロジェクトを円滑に進めるためにも、OECDの大型プロジェクトへの専門家を

派遣し、情報を収集し、本研究班の活動を支援できた。

### F. 研究発表

#### F.1 論文発表

1) Ono R, Yoshioka Y, Furukawa Y, Naruse M, Kuwagata M, Ochiya T, Kitajima S, Hirabayashi Y. Novel hepatotoxicity biomarkers of extracellular vesicle (EV)-associated miRNAs induced by CCl<sub>4</sub>. *Toxicol Rep.* 2020;7:685-92.

2) Tsuboi I, Harada T, Hirabayashi Y, Aizawa S. Dynamics of hematopoiesis is disrupted by impaired hematopoietic microenvironment in a mouse model of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annals of Hematology.* 2020; 99(7):1515-23.

3) Oka SI, Chin A, Park JY, Ikeda S, Mizushima W, Ralda G, Zhai P, Tong M, Byun J, Tang F, Einaga Y, Huang CY, Kashihara T, Zhao M, Nah J, Tian B, Hirabayashi Y, Yodoi J, Sadoshima J. Thioredoxin-1 maintains mitochondrial function via mechanistic target of rapamycin signalling in the heart. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1742-55.

4) Yamamoto E, Taquahashi Y, Kuwagata M, Saito H, Matsushita K, Toyoda T, Sato F, Kitajima S, Ogawa K, Izutsu K-i, Saito Y, Hirabayashi Y, Iimura Y, Honma M, Okuda H, Goda Y. Visualizing the spatial localization of ciclesonide and its metabolites in rat lungs after inhalation of 1-µm ciclesonide aerosol by desorption electrospray ionization-time of flight mass spectrometry imaging. *Int. J Pharm.* 2021, 595: 120241.

#### F.2 学会発表

1) Hirabayashi Y : Radiation-induced late effects and senescence: their synergistic effects on cell-cycle related gene-expressions in the hematopoietic stem/progenitor cells, XVI Latin-

American Toxicology and Chemical Safety  
ALATOX Congress (Nov. 2020, Virtual  
meeting)

- 2) Hirabayashi Y : ICH Anniversary: Summary of  
30 Years and Future - Prospects in S Area with  
Role of Japan, 17th DIA Japan Annual Meeting  
2020 - Beyond Innovation – (Nov. 2020, Virtual  
meeting)

## G. 知的所有権の取得状況

### 1 特許取得

なし

### 2 実用新案登録

なし

### 3 その他

なし

表 1. OECDにおける試験および評価に関する出版物

種類	文書数	備考
Guidance Documents	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ナノマテリアルの水生および底質毒性試験</li> <li>• ナノマテリアルの溶解および分散の安定性試験ならびに環境および評価のためのデータ使用</li> </ul>
Case studies	8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• プロピルパラベンの経皮ばく露に関するリードアクロスにおける IATA および NAMs の使用</li> <li>• カフェインの全身毒性における IATA の使用</li> <li>• クロロベンゼン関連物質の 90 日ラット反復経口投与毒性試験における IATA の使用</li> <li>• p-アルキルフェノール類の反復投与毒性に関するリードアクロスにおける IATA の使用</li> <li>• 分岐カルボン酸類からのリードアクロスを用いた 2-エチルブチル酸の 90 日反復投与毒性試験における IATA の使用</li> <li>• メチルヘキサン酸のリードアクロスによる生殖毒性のデータギャップの補完における IATA の使用</li> <li>• デグエリンの AOP ベースの試験およびリードアクロスによるパーキンソン症候群の hazard liability の同定における IATA の使用</li> <li>• ストロビルリン類からのリードアクロスを用いたアズストロビルリンのミトコンドリア複合体 III を介した神経毒性試験における IATA の使用</li> </ul>
Validation Studies	1	<i>In vivo</i> 赤血球 Pig-a 遺伝子突然変異試験
Peer Review Report	1	<i>In vivo</i> 赤血球 Pig-a 遺伝子突然変異試験
Performance Assessment	1	<i>In vivo</i> 赤血球 Pig-a 遺伝子突然変異試験