

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）

国内外で開発されOECDで公定化されるNAMを活用した試験法の行政的な 受け入れに対応するための研究

令和6年度分担研究報告書

OECD ESCAプロジェクト対応

研究分担者 中江 大

帝京平成大学健康医療スポーツ学部

医療スポーツ学科動物医療コース 教授

研究要旨

本研究は、OECDのESCAプロジェクトに参画し、OECDにおける試験法開発の現状を把握すると共に、当該プロジェクトに貢献することである。

本研究では、2024年7月のESCA/WPHA合同会議およびESCA会議と2025年1月のESCAリモート会議に出席し、議論に参加した。

会議では、WPHA、WNTなどによる各種作業の進捗状況報告に対してESCAの立場から議論が行われた。また、ESCAとしてWPHAおよびWNTとの協力関係を深化させることが有意義であるとし、その方法論や具体的な協力テーマが示された。

ESCAの活動は多岐に渡り、WPHAやWNTほか各種の関連組織との連携により、新たな試験法開発に資するものである。NAMsの開発と実用化は各方面で進められているが、バリデーションなどの点で様々な課題があり、拙速な進め方は歪みを生むおそれがある。AOPやIATAの構築についても同様である。この問題についてはESCAの会議においても危惧されており、関係機関に慎重な対応が求められ、ESCA内部でも十分に議論した上で該当機関に助言すべきであると指摘されていた。

以上より、ESCAプログラムは、OECDの活動の中で今後重要な役割を果たすものと考えられた。新しい試験法の開発を進めるに当たっては、第三者による科学的で客観的な査読・助言が必要である。ESCAは、その主体として有効な組織であると考えられる。

A. 研究目的

本研究の目的は、OECDのWorking Party on Hazard Assessment（WPHA）やWorking Group of National Co-ordinators of the Test Guidelines Programme（WNT）において進められている新しい試験法開発に対する諮問への対応や、OECDが取り組むべき課題に関する提言を行うべく設けられたAdvisory Group on Emerging Science in Chemicals Assessment（ESCA）プロジェクト

に参画し、OECDにおける試験法開発の現状を把握すると共に、当該プロジェクトに貢献することである。

B. 研究方法

1. ESCA 会議

2024年7月25日から27日に開催されたESCA/WPHA合同会議およびESCA会議と2025年1月16日に開催されたESCAリモート会議に出席し、議論に参加した。前者

はパリで開催されたが、大学本務の関係でリモート参加した。

なお、2025年3月31日から4月1日にパリで開催された ESCA/WNT 合同会議および ESCA 会議にもリモート出席したが、年度を跨ぐので、次年度に報告する。

2. SPSF 査読

「Validation of Cell Proliferation test methods as a Key Event in Non-Genotoxic Carcinogenicity」と題する SPSF の査読を行った。

3. 国内情報収集

付属する活動として2024年8月20日から22日に米子で開催された第37回発癌病理研究会と、2024年9月19日から21日に福岡で開催された第83回日本癌学会学術総会に出席し、国内における新しい評価手法（New Approach Methodologies、NAMs）の状況について情報を収集した。

（倫理面への配慮）

会議出席であるので、倫理面への配慮を必要としなかった。

C. 研究結果

1. ESCA 会議

7月の ESCA/WPHA 合同会議では、2024年第2四半期に ESCA および WPHA で実施された、新たな科学的手法の国際的な規制適用に関する科学的課題についてのアンケートの結果について議論され、NAMs の開発やバリデーションに関する複数の課題が提示された。また、ハザードアセスメント(HA)プログラムの現在の作業計画、新しい IATA フレームワーク・テンプレート、HA 作業計画に追加された新規プロジェクト、将来の潜在的な作業領域に関するブレ

ーンストーミングの結果などが示された。まだまだ課題は多いが、変異原性分野におけるエラー訂正次世代シーケンシングに関する論文にみられるように科学的知識のギャップを埋めて科学者と規制当局の間の共通理解を構築するための重要な取り組みが行われていることも報告された。IATA については、研究データと試験ガイドラインにギャップがあるため、それをカバーする方法が必要で、発達神経毒性（DNT）で成功している非ガイドライン試験法の Defined Approaches（DA）が有用であるとの指摘があった。そのほか、多くの課題が示され、議論された。

7月の ESCA 会議では、WPHA および WNT との協力関係を深化させることが有意義であるとした。その方法論として、①プロジェクトを支援するために専門家グループが設立された場合、プロジェクトの初期段階から専門家グループに参加する；② DNT やオミックスなど、すでに設立されている専門家グループに参加する；③成熟したドラフト文書の専門家レビューに参加する；④現在作業計画にないプロジェクトについて、WPHA によるレビューのための提案書を作成する；などが提案された。具体的な協力テーマとしては、①非標的分析；②最終製品を通じた化学物質の追跡；③暴露の優先順位付け戦略の指針；④リスクアセスメント（RA）に適用する人工知能（AI）に対する信頼性の構築などが挙げられた。WPHA からは、以下のトピックが提案されている。

- IATA から DA へのパイプライン
- MoA/エンドポイントによってサポートされるグループ化+RA
- 化学物質管理システム-環境保護の欠如
- ヒトの健康と生態毒性との関連

- 内分泌かく乱作用のギャップ-GHS 作業へのリンク
- AOPs が支援するその他のタイプの NAMS
- 経済分析／情報の価値
- 保護／予測フレームワーク
- 機械可読データ
- 機械学習／AI
- 挑戦的な化学物質

一方、ESCA が化学物質評価のための新たな科学に関心を持っているのに対し、WNT はすでに十分に検討され、妥当性が確認された方法に重点を置いているため、ESCA が WNT と協力するのに困難があるが、以下のテーマでの協力はあり得るとされた。

- 遺伝子変異評価のためのエラー補正次世代 DNA シーケンス (ecNGS) の応用に関する DRP
- TG における人工多能性幹細胞 (iPSC) および iPSC ベースのモデルの使用に関する DRP
- 肝臓オルガノイドを用いた特定標的臓器毒性 (肝臓) 試験法に関する DRP

そのほか、AOP プログラムに関する各種の報告や、ESCA ビューローおよび ESCA フォーラムの設置についての報告があった。

1 月の ESCA リモート会議では、OECD Omics Reporting Framework (OORF) によるオミックス由来データによる評価プログラムの進行状況や、WNT のプロジェクト進行状況が報告された。また、心毒性と雌性不妊に関するものを含む AOP の提案や進行報告などが為された。

2. SPSF 査読

非遺伝毒性発がん性評価における細胞増殖をキーイベントとする SPSF については、種々の問題があると評価し、それらを指摘

する報告を行った。

3. 国内情報収集

発癌病理研究会の演題の中には新規評価モデルを用いた演題もあり、たとえば受精鶏卵漿尿膜移植腫瘍モデル (CAM モデル) などは動物福祉に貢献でき、安価で迅速な抗がん剤の効果を評価できる NAM として有用なものと考えられた。また、がん細胞の糖代謝における解糖系振動を 1 細胞レベルで計測・解析し、数理モデルを構築する演題があり、がんの悪性度を評価できる可能性を示した。

癌学会学術総会において、NAMs の開発や普及を直接の主題として論じる演題はほとんどなかったが、動物を用いない研究手法による報告は多く、特にオルガノイドを用いた研究が目立った。また、AI の利用に関しても広く議論されていた。

D. 考察

ESCA の活動は多岐に渡り、WPHA や WNT ほか各種の関連組織との連携により、新たな試験法開発に資するものである。NAMs の開発と実用化は各方面で進められているが、バリデーションなどの点で様々な課題があり、拙速な進め方は歪みを生むおそれがある。AOP や IATA の構築についても同様である。この問題については ESCA の会議においても危惧されており、関係機関に慎重な対応が求められ、ESCA 内部でも十分に議論した上で該当機関に助言すべきであると指摘されていた。

E. 結論

ESCA プログラムは、OECD の活動の中で今後重要な役割を果たすものと考えられた。新しい試験法の開発を進めるに当たっては、第三者による科学的で客観的

な査読・助言が必要である。ESCA は、その主体として有効な組織であると考え
る。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

該当なし

F.2 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし