

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
発生毒性リスク評価に資するシグナル伝達かく乱作用を基にした NAMs の開発
令和6年度 研究成果報告書

コンソーシアムの設立、国内外の合意形成

研究分担者 小島 肇
国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物部 客員研究員

研究要旨

ヒト iPS 細胞を用いた発生毒性評価法(DynaLux/c)は、高いヒトへの外挿性と網羅性と正確性を有し、高スループット故に低コストで化学物質のハザード評価が可能な *in vitro* 生殖発生毒性代替法に値する試験法である。本研究では、DynaLux/c を有害性評価値の導出に寄与できる定量的な指標を得ることが可能な試験系として確立し、最終的にリスク評価可能な OECD の TG として公定化することを目標とする。この試験法が開発されることにより、申請者の負担を少なくした上で、化審法の審査に有益な情報が提供可能となる。その結果、適切なリスク管理の下、有用な新規化学物質の迅速な上市に資する。本研究班の中で、DynaLux/c の公定化に向けて、業界団体等の意見反映及び国際的な合意形成を目指した。

本年度は、業界団体の意見を反映させるため、コンソーシアムを設立した。2回の会議を経て、技術移転性のための共同研究を念頭に置いた体制を構築し、データ解析の方法を検討するなど、今後の方向性を明確にした。

研究協力者

正田卓司 国立医薬品食品衛生研究所
有機化学部

A. 研究目的

ヒト iPS 細胞を用いた発生毒性評価法 (DynaLux/c) は、高いヒトへの外挿性と網羅性と正確性を有し、高スループット故に低コストで化学物質のハザード評価が可能な *in vitro* 生殖発生毒性代替法に値する試験法である。本研究では、DynaLux/c を有害性評価値の導出に寄与できる定量的な指標を得ることが可能な試験系として確立し、最終的にリスク評価可能な経済協力開発機構 (OECD) の試験法ガイドライン (TG) として公定化することを目標とする。この試験法が開発されることにより、申請者の負担を少なくした上で、化審法の審査に有益な情報が提供可能となる。その結果、適切なリスク管理の下、有用な新規化学物質の迅速な上市に資する。

本研究班の中で、DynaLux/c の公定化に向けて、業界団体等の意見反映及び国際的な合意形成を目指した。

B. 研究方法

B-1 コンソーシアムの設置

発生毒性試験代替法 DynaLux/c の OECD における国際標準化及び医薬品規制調和国際会議 (ICH) における当該試験を用いたリスク評価法の認知を目的に、本研究班の中に業界団体等の意見反映及びプロトコルの技術移転性を確認するためのコンソーシアムを設立した。

第一回コンソーシアム会議を令和 6 年 7 月 25 日 (木) 国立医薬品食品衛生研究所で開催され、班員に加え、厚生労働省、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 及び業界団体の専門家が参加した。

第二回コンソーシアム会議は、令和 7 年 1 月 28 日 (火) に国立医薬品食品衛生研究所で開催し、

上記の方々が参加した。

B-2. 解析データの収集

協力研究者の正田とともに、これまで生殖発生毒性物質に関するデータベースの作成に務めた。

倫理面への配慮

実験を伴わないことから、倫理的問題は無いと考える。

C. 研究結果

C-1. コンソーシアムの設置

第一回コンソーシアム会議には、班員 6 名、厚生労働省から 3 名、PMDA から 3 名、大学関係者 6 名、日本製薬工業協会から 2 名、一般社団法人日本安全性試験受託研究機関協議会から 7 名、一般社団法人日本化学工業協会から 1 名、日本化粧品工業会から 3 名及びクロップライフジャパン (旧 JCPA 農薬工業会) から 2 名、合計 32 名が対面または web で参加した。参加者を別表 1 に示した。

会議では、技術移転に向けた共同研究に関する提案及びリスク評価を目指したデータベース作成に必要な被験物質に関する情報収集への協力要請がなされ、参加者と種々の意見交換がなされた。

第二回会議は、令和 7 年 1 月 28 日に開催された。DynaLux/c の追加データ情報が紹介されるとともに、共同研究への参画や被験物質情報について議論した。また、技術移転に向けた共同研究に関する今後の予定が紹介された。

C-2. 解析データの収集

正田より、ICH S5 (R3) の参照物質リストおよび欧州代替法評価センター (ECVAM) のバリデーションで用いられた被験物質に関する構造式、物性、分類分析などの解析結果などの結果をまとめた。物性の結果も合わせ、毒性を協議していくこ

とになった。

小島より、他の代替法に関する入力結果が紹介された。今後の組み合わせを考えると、他の代替法で検出できない物質を評価できるなどの本試験法の特徴を明確にする必要があると説明した。

D. 考察

DynaLux/c を用いることにより、生殖発生毒性のステージ毎の有害性を明確にすることが期待される。一方で、リスク評価のためには、DynaLux/c の結果に加え、曝露評価などの情報も必要となる。正田やコンソーシアム参加者の協力を得て、*in silico* を組み合わせてリスク評価手法の開発に寄与していきたいと考えている。

一方、DynaLux/c の技術移転性や再現性を共同研究を通して明確にしていくこともコンソーシアムの目的である。来年度には、技術移転性の検討を始められるよう覚書や同意書の準備を進めていきたいと考えている。

E. 結論

業界団体との試験を反映するため、コンソーシアムを設立した。2回の会議を経て、DynaLux/c の技術移転性を確認するための共同研究を念頭に置いた体制を構築し、データ解析の方法を検討するなど、今後の方向性を明確にした。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 小島肇夫: 動物実験代替法の歴史、Cosmetic Science、2024、10、56-63.
2. Mathisen GH, Bearth A, Jones LB, Hoffmann S, Vist

GE, Ames HM, Husøy T, Svendsen C, Tsaion K, Ashikaga T, Bloch D, Cavoski A, Chiu WA, Davies HG, Giusti A, Hartung T, Hirabayashi Y, Hogberg HT, Joglekar R, Kojima H, Krishnan K, Kwon S, Osborne OJ, Roggen E, Rooney AA, Rousselle C, Sass JB, Sepai O, Simanainen U, Thayer KA, Tong W, Wikoff D, Wright F, Whaley P: Time for CHANGE: system-level interventions for bringing forward the date of effective use of NAMs in regulatory toxicology, Arch Toxicol, 2024 Jun 14. doi: [10.1007/s00204-024-03802-6](https://doi.org/10.1007/s00204-024-03802-6).

2. 学会発表

1. 小島肇: 動物実験代替法から New Approach Methodologies (NAM) への変遷, 第14回レギュラトリーサイエンス学会 (2024.9.13, 東京)
2. 小島肇: JaCVAM の成果と今後の課題, 日本動物実験代替法学会 第37回大会 (2024.11.30, 栃木)

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