OECD テストガイドライン対応

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長

研究要旨

化学物質による発生毒性評価において、動物実験の代替法開発が国際的に求められている中で、本研究では、シグナルかく乱作用に着目した試験法「DynaLux/c」の OECD などにおける国際ガイドラインへの収載に向けた改良を進めている。本分担課題では、本試験法の公定化に資するため、NAM (New Approach Method) の行政的受け入れに関する国内外の状況の把握を目的として、OECD や米・EU の国際会議、国内関連学会に参加し、試験法の標準化・ガイドライン化に関する議論や、行政的受け入れ状況、新興技術の適格性認定制度等の情報収集を行った。また、DynaLux/c を認知させるための情報発信を実施した。

A. 研究目的

化学物質による胚・胎児発生への影響は、ヒトと実験動物の種差が大きいことが知られている。そのため、従来の発生毒性試験では複数の動物種を多数用いた動物実験によってヒトへの外挿性を高めてきた。しかしながら、このような試験系は高コストであるうえ、動物福祉の観点からも動物実験代替法の開発が強く求められている。一方で、受精卵から胎児に至るまでの複雑な発生過程を細胞レベルで正確かつ網羅的に再現することは非常に困難であり、現在のところ実用に耐える *in vitro* 試験系は確立されていない。

そこで、研究代表者らは、胚・胎児発生が少数のシグナル伝達相互作用によって制御される点に注目し、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」を開発してきた。本研究の

目的は、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発生毒性を評価する NAM (New Approach Method) の試験法として確立するとともに、その公定化を目指している。

本分担研究では、この改良される試験法の確立・公定化に資することを目的として、試験法の国際標準化や OECD などにおける試験法ガイドラインとしての公定化に必要な国内外の NAM の開発状況やその適格性認定などを含む情報収集を行った。

B. 研究方法

米・EU を中心に、化学物質等の安全性やリスク評価において、試験動物を使用しない評価法へのパラダイムシフトが加速されつつある現状と、その行政的受け入れに関する国内外の状況の把握を目的として、規制関連国際会議（OECD Working Group

of National Co-ordinators of the Test Guidelines Programme (WNT)-36 (4/16-19、パリ)、OECD Working Party on Hazard Assessment (WPHA) (6/24-26、パリ)、OECD Advisory Group on Emerging Science in Chemicals Assessment (ESCA) (6/25-27 (うち6/25PM~6/26AMはWPHAとの合同会議)、パリ)、Global Coalition for Regulatory Science Research (GCRSR) & Global Summit on Regulatory Science (GSRS)24 (9/17-19、アーカンソー)や、国内関連学会(日本実験動物学会(5/29-31、京都)、レギュラトリーサイエンス学会(9/13-14、東京))に参加し、それぞれの発表の聴講や、意見交換を通じて、必要な情報の収集を行った。

C. 研究結果及び考察

OECDでは、WNTが主体となり、一昨年度には新興技術の試験法への取り込みに関するワークショップ、昨年度は、そうした新たな試験法の公定化に関するワークショップが開催されており、本年度はそれらを踏まえ、OECD試験法の公定化に関するガイダンスドキュメント(GD34、2005年発布)の改訂作業が行われている。即ち、従来一つの試験法が開発されてガイドラインとして認証されるまで10年ほどの時間を要しているところ、信頼性を損なうことなく、諸々の必要とされるリソースを最小化するための改訂を目指している。行政利用に耐える信頼性確保のための試験法の評価手法そのものの議論もさることながら、

必要な経費も無視できない課題であり、包括的なガイダンスが期待されている。

GCRSRは各国の規制当局関連機関の年次連絡会議であり、付随してセミクロードで開催されるシンポジウムGSRSの今年GSRS24のテーマは“Digital Transformation in Regulatory Science”であった。内容としては人工知能(AI)の利活用に関するケースレポート的な発表が過半ではあったものの、昨年GSRS23のテーマは“Emerging Technologies for Food and Drug Safety”、来年GSRS25のテーマは“Building a Strong Regulatory Science with Tomorrow’s Technologies”であり、一貫して新興技術の動向を把握することに主眼がおかれている。引き続き情報の収集に努めたい。

米国でもEUでも、こうした新興技術を適用した新規試験法の行政利活用に向けた適格性認定システムが構築されており、本邦でも相応のシステムの早期の導入が望まれている。

国内学会では、いずれもシンポジストとして、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 日本動物実験代替法評価センター(JaCVAM)における、所内外機関が開発した新たな試験法の公定化支援や、新たに公定化されたOECDガイドラインの本邦での行政受入提案といった活動を基軸として、収集した国際状況を含めた発表を行い、DynaLux/cの紹介にも努めた。

D. 結論

米・EUを中心に、化学物質等の安全性やリスク評価において、試験動物を使用しな

い評価法へのパラダイムシフトが加速されつつある現状と、その行政的受け入れに関する国内外の状況の把握を目的として、関連集会などに参加し、DynaLux/cをリスク評価に適用可能な試験法として認知させるための情報収集や情報発信を実施した。

E. 研究発表

論文発表

1. Mathisen GH, Bearth A, Jones LB, Hoffmann S, Vist GE, Ames HM, Husøy T, Svendsen C, Tsaïoun 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. Y. Okubo, Y. Hirabayashi, J. Fukuda. Advances in Genomic Toxicology: In vitro Developmental Toxicity Test based on Signal Network Disruption Dynamics. Current Opinion in Toxicology 2024; Volume 39, 100489.
3. 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 Fundamental Toxicological Sciences, 2024;11:37-56.

学会発表

1. 平林容子: 経済協力開発機構 (OECD) が進める New Approach Methods を用いたリスクアセスメント 第 71 回 日本実験動物学会総会、京都、2024 年 5 月 31 日
2. Y. Hirabayashi: Recent Initiatives of JaCVAM for Regulatory Acceptance of Safety Evaluation of NAMs including MPS. Singapore International Food Forum, Singapore, Aug. 1, 2024
3. 平林容子. 代替法の行政的受け入れにかかる JaCVAM の役割 第 14 回 レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2024.9.13)
4. Y. Hirabayashi: Initiatives for the regulatory use of alternative methods to animal testing. Next generation nonclinical safety evaluation- Alternatives to animal testing in drug discovery and development -Nonclinical toxicology related event, Shonan, Nov. 13, 2024
5. Yusuke Okubo, Kasu Mizota, Rieko Matsuura, Yoko Hirabayashi, Yoshihiro Nakajima, Junji Fukuda: in vitro developmental toxicity testing based on real-time monitoring for signal disruption. EUROTOX 2024, Copenhagen, Denmark, (Sep. 9th, 2024).
6. Yusuke Okubo, Kasu Mizota, Rintaro Ohara, Rieko Matsuura, Yoko Hirabayashi, Yoshihiro Nakajima, Junji Fukuda: Developmental toxicity testing in human iPS cells through disruption of signal interaction. The 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists, Jun. 19, 2024. Kyoto.
7. 大久保 佑亮、溝田 華柊、大原 凜太郎、松浦 利絵子、平林 容子、中島 芳浩、福田 淳二: リアルタイム発光法を用いたシグナルかく乱を基にした in vitro 発生毒性評価法の開発. 第 64 回日本先

- 天異常学会学術集会 (2024 年 7 月 27 日) 東京
8. Rieko Matsuura, Rintaro Ohara, Kashi Mizota, Yoko Hirabayashi, Yoshihiro Nakajima, Junji Fukuda, Yusuke Okubo: Developmental Toxicity Assessment Using Human iPSCs Based on the Wnt Signal Disruption. 第 51 回日本毒性学会学術年会. 2024 年 7 月 3 日
 9. Kashi Mizota, Rintaro Ohara, Rieko Matsuura, Yoko Hirabayashi, Yoshihiro Nakajima, Yusuke Okubo, Junji Fukuda: Developmental Toxicity Assessment Using Human iPSCs by Automated Measurement of FGF Signaling Disruption. 58th Congress of the European Societies of Toxicology (2024.9.9)
 10. 溝田華柊、大原凜太郎、松浦利絵子、平林容子、中島芳浩、大久保佑亮、福田淳二: ヒト iPS 細胞を用いた FGF シグナルかく乱の自動測定による発生毒性評価. 第 51 回日本毒性学会学術年会 (2024 年 7 月 3 日)
 11. 村山航己、溝田華柊、松浦利絵子、平林容子、中島芳浩、大久保佑亮、福田淳二: ヒト iPS 細胞を用いたシグナルかく乱作用を基にした発生毒性評価法における補完的なシグナル経路の検討. 日本動物実験代替法学会 第 37 回大会 宇都宮
 12. 溝田華柊、村山航己、松浦利絵子、平林容子、中島芳浩、大久保佑亮、福田淳二: ヒト iPS 細胞を用いた FGF シグナルかく乱作用の自動測定による発生毒性評価. 日本動物実験代替法学会 第 37 回大会 宇都宮
 13. 溝田華柊、村山航己、松浦利絵子、平林容子、中島芳浩、大久保佑亮、福田淳二: ヒト iPS 細胞を用いた FGF シグナルかく乱を指標とした発生毒性評価. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2024 仙台

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし