

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7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、以下の会議等に参加した。

- ・2025年3月31日-4月1日 ESCA 第3回会議参加（ブローニュー/リモート）
- ・2025年4月1日 ESCA/WNT 合同会議参加（ブローニュー/リモート）
- ・2025年12月10日 iPSC ベース 3D モデルによる肝毒性に関する DRP に関する
テレカンファレンス参加（リモート）
- ・2026年1月15日 ESCA 中間期テレカンファレンス参加（リモート）
- ・各種文書案やAOP 案などのレビュー：特に「iPSC ベース 3D モデルによる肝毒性に
関する DRP」初稿
- ・ESCA フォーラムにおけるディスカッション

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。

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

本研究は、以下の会議等に参加した。

- ・2025年3月31日-4月1日 ESCA 第3回会議参加（ブローニュ/リモート）
- ・2025年4月1日 ESCA/WNT 合同会議参加（ブローニュ/リモート）
- ・2025年12月10日 iPSC ベース 3D モデルによる肝毒性に関する DRP に関するテレカンファレンス参加（リモート）
- ・2026年1月15日 ESCA 中間期テレカンファレンス参加（リモート）
- ・各種文書案や AOP 案などのレビュー：特に「iPSC ベース 3D モデルによる肝毒性に関する DRP」初稿
- ・ESCA フォーラムにおけるディスカッション

（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 第3回会議

- ・iPSC 由来肝オルガノイド DRP
- *韓国主導の WNT/ESCA 合同プロジェクト
- *草案がほぼ完成し、ESCA に回覧予定
- ・TG 407・408・422・421（毒性）・203・210・236（環境毒性）の改訂と、試料凍結保存をオプション化してオミクス解析に活用する試み
- *「オミクス解析用試料採取のベストプラクティスおよび標準化に関する OECD ガイダンス文書（欧州化学品庁（ECHA）主

導）」と連携する WNT プロジェクトで ESCA に回覧予定

・画像解析を用いた in vitro 試験法の OECD TG への導入

- *ESCA フォーラム由来
- *細胞の形態・機能・分化状態・3D 構造などを多次的に捉えることが可能であり、iPSC や Organ-on-Chip といった新技術との親和性が高い
- *規制導入上の問題点があり、さらなる検討が必要
- #バリデーション
- #品質管理
- #GLP 環境への導入
- #データ管理・アルゴリズムの信頼性
- ・発達・発生毒性（DART）分野の NGRA への移行

- *韓国ケーススタディ（フタル酸エステル類）：NAMs 特定から NGRA 枠組み構築へ
- ・ゼブラフィッシュ胚モデル
- *発生毒性・内分泌かく乱評価に有望
- *高い遺伝的相同性、ハイスループット
- *内部被曝量評価や、神経毒性評価での非特異的影響との区別が困難

・AOP

- *アンドロゲンシグナル攪乱と尿道下裂に関する AOP（デンマーク）：支持
- *生物医学データのための AOP 報告標準（米国 EPA・JRC）：支持
- *AhR 活性化と子宮内膜症：重要性は認識するが、現時点では成熟度不足

・AOP の発展的展開

- *遺伝毒性および成人神経毒性に関する AOP ネットワーク開発
- *定量的 AOP（qAOP）の定義
- *ガイダンス整備

・オミクス

- *オミクスデータの規制利用目的の明確化、

曝露条件、データ解釈枠組みの重要性

#OECD Omics Reporting Framework (OORF) の拡張

#プロテオミクス、エンリッチメント解析用モジュールの開発

#ICCS Toxicogenomics Tool による OORF 自動入力支援

・AI4AOP 構想・Omics2AOP プロジェクト

*AOP-Wiki を学習データとして活用する AI4AOP 構想と、オミクスデータと AOP を結び付ける Omics2AOP プロジェクトへの参加者募集

2. ESCA/WNT 合同会議のトピック

・OECD 試験ガイドライン・プログラム (TGP) において、オミクス技術および AI を活用し、遺伝毒性評価をどのように高度化・効率化できるかを検討することが目的
・遺伝毒性は多くの化学物質評価で共通基盤となるエンドポイントであり、新興技術の有用性を示す題材として位置づけ

・技術的課題、標準化、規制当局の理解促進といった観点から議論が行われ、将来的に TG へ組み込まれ得る具体的なアプローチが紹介された。

・エラー補正次世代シーケンシング (ecNGS) プロジェクト

*詳細レビュー文書 (DRP) がすでに TGP 作業計画に含まれており、本技術の性能、適用範囲、規制上の有用性を体系的に整理
*短期 in vivo 遺伝毒性試験に適用可能である。

*TG 488 における突然変異測定 of 代替手法として利用できる可能性がある。

*28 日・90 日反復投与試験など既存の一般毒性試験と統合可能である。

*既存 TG に「差し込める」標準プロトコルとして設計可能である。

*試料凍結保存をオプションとして組み込む OECD TG 改訂プロジェクト (TG 407、408、422、421、ならびに TG 203、210、236)

が TGP 作業計画に新たに含まれ、WNT 第 37 回会合で改訂 in vivo TG が承認された。

*OECD Omics Reporting Framework (OORF) についても、ecNGS データ報告を可能とする改訂作業が進められている。

*がんドライバー突然変異のクローン増殖が発がん早期バイオマーカーたり得るについて検証中 → 遺伝毒性・非遺伝毒性発がん物質検出に利用できるか？

・トランスクリプトミクス・バイオマーカーを用いた有害性評価

*既知の参照化学物質に曝露した細胞や動物の遺伝子発現データを用い、機械学習などの手法により、毒性応答や作用様式を予測する遺伝子セットを同定

*GARDskin：皮膚感作試験法：トランスクリプトミクス・バイオマーカーを用いて開発・検証され、OECD に正式採択された初の試験法で、オミクスデータが規制用途で受容され得ることを示す重要な前例

*肝毒性・遺伝毒性・発がん性・内分泌かく乱などのエンドポイントに関する有望なトランスクリプトミクス・バイオマーカーが開発段階にある。

*TGx-DDI、GENOMARK：遺伝毒性試験法を用いる遺伝子群は異なるにもかかわらず、判定結果が非常に類似

*トランスクリプトミクス・バイオマーカーが、作用機序に基づく頑健な指標となり得、動物実験削減や試験効率化への貢献が期待される。

#さまざまな組織・細胞型で測定可能

#in vitro・in vivo 試験への統合が可能

#過去に取得された試料の再解析が可能

3. iPSC ベース 3D モデルによる肝毒性に

関する DRP に関するテレカンファレンス
・iPSC 章（第 1 章）は肝毒性章（第 2 章）から成る「肝毒性に関する iPSC ベース 3D モデルの DRP」初稿に対する専門家グループ・ESCA メンバーのコメントと、今後の文書作成の方向性についての助言を纏めることを目的とした。

・第 1 章は完成度が比較的高いため、議論の大半は第 2 章に集中

・iPSC の使用については国際幹細胞研究学会（ISSCR）による国際的に合意された強力な勧告がすでに存在する一方、非医薬品化学物質による肝毒性を NAMs で評価する試みは、依然として探索的段階にあることが指摘された。

・韓国で開発された肝オルガノイドモデルを基にしたケーススタディを DRP に組み込む提案

*第 1 章と第 2 章をつなぐ役割を果たすものとし支持を得た。

*医薬品についてはバリデーションが完了しており、20 種類の化学物質について現在検証が進行中

*ISO にも提案されているため、OECD に提案されるモデルとの違いを明確にし、重複や著作権問題に注意する必要がある。

#ISO への提案は 肝オルガノイドモデルの品質管理および品質保証 に関するものであり、肝毒性予測への使用 を目的としたものではないとの説明があった。

・肝毒性章の課題

*既存文献の肝毒性モデルはほとんど医薬品を対象とし、副作用探索や治療目的で開発されており、規制毒性学の観点でのレディネス情報が不足している。

*肝毒性は多様な毒性経路を含むため、広範な総論的整理よりも、TGP（試験ガイドラインプログラム）のニーズに即した、焦点を絞った DRP の方が有用

*代謝関連については、毒性動態や CYP 誘導など、すでに 既存または開発中の OECD TG でカバーされているものがあるので整理して、当該部分を外すことを検討

*薬物性肝障害（DILI）への注目は重要だが、DRP の対象は医薬品ではないため、DILI は本来「薬物誘発性の有害影響」である点に留意すべき

*iPSC 由来オルガノイドに限定すべきではなく、他の有望な 3D モデルも含めるべき。実際、初代細胞由来オルガノイドの方が iPSC 由来よりも広く使用されている。

*細胞生存率とアルブミンは、特に重要な評価指標として測定・重視すべき。

*DRP は医薬品開発の視点から、非医薬品化学物質を対象とする規制毒性学の視点へ転換することが必要。

4. ESCA 中間期テレカンファレンス

・OECD における新興科学（emerging science）を規制目的の化学物質評価にどのように実装していくかを議論する ESCA の活動の一環として開催

・ESCA は、WNT および WPHA を科学的観点から支援し、将来の試験ガイドライン（TG）やガイダンス文書（GD）、詳細レビュー文書（DRP）につながる論点整理を担っている。

・ESCA フォーラムの活用が十分ではないことが指摘され、フォーラムでの議論が次回会合の議題設定に直結するため、メンバーの積極的な参加が強く求められた。

・WPHA 関連プロジェクトの進捗報告

*OECD Omics Reporting Framework（OORF）関連モジュールの開発は順調に進行中

*Omics2AOP プロジェクトは 2025 年 10 月にキックオフ会合を実施

報告書は 2026 年第 2 四半期に公表予定

現在は下記を実施中

#注釈付け手法のレビュー

#Omics2AOP 注釈アプローチ案の作成

#AOP の分類体系注釈

*オミクス解析用試料採取のグッドプラクティスおよび標準化に関するガイダンス文書：2025 年 9 月に公表され、実装するために 2025 年 4 月に 7 つの試験ガイドライン（生態毒性 3 件、ヒト健康 4 件）が改訂され、6 月に公表

*化学物質グルーピングに関する OECD ガイダンス第 3 版：2025 年 10 月に公表

*規制評価のための研究データの生成・報告・利用に関する OECD ガイダンス文書：2025 年 10 月に公表され、11 月にウェビナーを開催

*非 TG 研究データ報告用調和テンプレート（OHTR）：2026 年 4～5 月に IUCLID へ実装予定で、形式の最終決定やケーススタディによるフィードバック収集を計画

・WNT 作業計画の進捗報告

*2025 年 6 月に以下の試験ガイドライン（TG）が採択

#TG 254：マルハナバチ（*Osmia* 属）を用いた急性接触毒性試験

#オミクス解析用組織採取を可能とする 7 件の TG 改訂

#皮膚感作性に関する TG 497 における Skin Sensitization Risk Assessment - Integrated Chemical Environment Model（SARA-ICE）定義アプローチの採択

#ベイズ統計を用いた、OECD 初の完全 in silico 定義アプローチ

*既存 TG に計算論的手法（QSAR 等）をどのように評価・追加するかについて議論が進行中で、今後 ESCA にも進捗が報告される。

・WNT-ESCA 共同プロジェクトの進捗報告

*ecNGS による遺伝子突然変異評価に関する

る DRP

*iPSC および肝オルガノイドを用いた肝毒性評価に関する DRP

・新規 AOP プロジェクト提案（ノルウェー（NIVA））

*過剰 ROS 生成による慢性環境毒性に関する AOP

*内分泌かく乱物質による代謝機能障害関連脂肪性肝疾患（MASLD）進行に関する AOP

いずれも規制上の重要性は高いものの、既存 AOP との関係整理やメカニズムの補強が必要と指摘した上で、作業部会提出に向けて前向きに支持

・2025 年に公表された AOP の紹介

・ESCA による AOP レビュー手続きの改善提案

・OECD の新出版戦略により、AOP は今後 Series on Testing and Assessment（MONO）として公表され、OECD が著者扱いとなる点が説明された。可視性低下を補うため、学術誌での AOP 公表促進が重要とされた。

・SAAOP からは、組織体制強化、レビュー支援、コーチング、AOP-Wiki 3.0 支援などの活動報告が行われた。

・2026 年 6 月 ESCA 会合に向けた検討テーマ

*各国 NAMs ロードマップの共通点と相違点（特に韓国の取組）

*オミクスを用いた in vitro 規制毒性評価

*定量的 AOP（qAOP）

*定義、表現方法、IATA や NGRA への実装

*複数の既存プロジェクトをケーススタディとして活用

*他イニシアチブ（特に PARC）との連携と重複回避の重要性も指摘された。

D. 考察

1. ESCA 第 3 回会議

- ・議論を具体的成果につなげる。
- *ESCA フォーラムでの継続的議論
- *ウェビナー開催
- *ガイダンス文書やDRPのプロジェクト化

2. ESCA/WNT 合同会議

- ・オミクスや AI を規制評価に導入する上では下記が不可欠。

- *データの標準化
- *報告様式の統一（OORF）
- *品質管理および透明性
- *規制当局が技術を理解し、判断できる環境整備

- ・オミクスと AI が遺伝毒性評価をより機能的で情報量の多いものへと進化させ得ることを示され、今後は DRP 作成・TG 改訂・報告枠組み整備を通じて、段階的かつ現実的に TGP へ統合していくことが期待される。

3. iPSC ベース 3D モデルによる肝毒性に関する DRP に関するテレカンファレンス

- ・コメントおよび TC での議論を踏まえて章を改訂
- ・ケーススタディを追加
- ・改訂版 DRP は、2026 年 3 月に専門家グループへ再提示され、さらなる議論が行われる予定

4. ESCA 中間期テレカンファレンス

- ・ESCA は、新興科学の情報共有の場にとどまらず、規制実装を見据えた論点整理と方向付けのハブとしての役割を一層強めていく必要があることが再確認された。

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える。

次回 ESCA 会合は韓国・ソウルで開催予定である。

当初は 2026 年 6 月 24-25 日の ESCA 会合と翌 26 日の国際シンポジウムがアナウンスされたが、年度が変わってから日程が変更され、2026 年 10 月 14-15 日の ESCA 会合と翌 19 日の国際シンポジウムということになった。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

なし

F.2 学会発表

なし

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