

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、NAMs (New Approach Methods) 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、この DynaLux/c を改良することで、有害性評価値の導出を可能にし、最終的にはヒトへの外挿性が高く、リスク評価が可能な *in vitro* 生殖発生毒性代替法を、新たな NAMs (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、昨年度に引き続き、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 NAMs 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 Advisory Group on Emerging Science in Chemicals Assessment (ESCA) (3/31-4/1、パリ (うち 4/1PM は WNT-37 との合同会議)、OECD Working Group of National Coordinators of the Test Guidelines Programme (WNT)-37 (4/1-4、パリ)、OECD Working Party on Hazard Assessment (WPHA) (6/24-26、web)、Global Coalition for Regulatory Science Research (GCRSR) & Global Summit on Regulatory Science (GSRS)25 (9/15-17、ローザンヌ)) や、国際毒性学会 (10/15-18、中国)、国内関連学会 (日本実験動物学会 (5/21-23、名古屋)、日本毒性学会 (7/2-4、沖縄)、レギュラトリーサイエンス学会 (9/5-6、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。

(倫理面への配慮)
該当なし。

C. 研究結果及び考察

OECD では、WNT が主体となり、現在 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。これまで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。in vitro 試験については、OECD への提案までに準備すべき点 (readiness criteria) を明確化することで、OECD での議論の時間の短縮が期待される一方、試験法開発から公定化までの総時間の短縮は開発者側の取組に委ねられること、in silico 試験法については、FDA における原案作成が遅延しているものの、当該試験法の記述要領としての QMRF が制定されたことから、このものの利活用が図られるであろうこと、などの進捗があった。なお、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、validation に必要とされる経費も無視できない課題であり、包括的なガイダンスの成立が期待されている。

GSRS は各国の規制当局関連機関の連絡会議であり、GSRS 25 のテーマは“Building a Strong Regulatory Science with Tomorrow’s Technologies”として、これまで以上に規制利用を念頭に置いた AI の利活用に関する発表が多く見受けられた。昨年度 GSRS24 のテーマは“Digital Trans-formation in Regulatory Science”、次年度 GSRS26 のテーマは“Emerging Technologies and Intelligent Regulation”であり、一貫して新興技術の動向を把握し、如何に規制への利活用を図るかという点に主眼がおかれている。引き続き情報の収集に努めたい。

国際毒性学会並びに国内学会については、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、海外状況、国内対応状況や導入に向けた今後の課題など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. Matsushita K, Tsuji G, Akane H, Ishii Y, Takasu S, Ogawa K, Ito T, Yokoo H, Sennari G, Iwatsuki M, Hirose T, Hanaki H, Demizu Y, Hirabayashi Y, Saito Y, Honma M, Toyoda T: A 28-day subacute toxicity study of puberulic acid in CrI:CD(SD) rats. J Toxicol Pathol 2025, 38:223-36.
2. Inoue K, Hirabayashi Y, Azuma K: Detailed hazard assessment of ethylbenzene to establish an indoor air quality guideline in Japan. Environ Health Prev Med 2025, 30:34.

学会発表

1. 平林容子：非臨床安全性評価の国際動向と抗体医薬品評価における新規評価法 (NAMs) 活用への展望 第 146 回日本薬学会 (2026.3.27) 大阪
2. 平林容子：抗体医薬品の非臨床試験：NAMs 利用に関する現状と課題 第 4 回日本抗体学会学術大会 (2025.12.1) 大宮
3. 平林容子：NAMs 導入に向けた国内外の動向 (2025.10.31) 東京 PMDA 主催シンポジウム 国民が必要とする医薬品/医薬部外品への速やかなアクセスに向けて—NAMs の明日について考える—
4. Yoko Hirabayashi: Perspective on qualification of the microphysiological systems for regulatory use. IUTOX 17th ICTXVII (Beijing) 2025.10.16
5. 平林容子：日本における医薬品開発ツールの適格性認定策定に向けた取り組みについて

第 15 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 (2025.9.5) 東京

6. Yoko Hirabayashi: NAMs in the safety assessment of chemical substances in Japan 第 52 回日本毒性学会学術年会 (2025.7.3) 沖縄
7. 平林容子: 動物試験代替法利活用の現状と展望 第 72 回日本実験動物学会総会 (2025.5.22) 名古屋
8. 松下 幸平, 辻 巖一郎, 赤根 弘敏, 石井 雄二, 高須 伸二, 小川 久美子, 伊藤 貴仁, 横尾 英知, 出水 庸介, 平林 容子, 齋藤 嘉朗, 本間 正充, 豊田 武士: プベール酸のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験 第 52 回日本毒性学会学術年会 (2025.7.2) 沖縄
9. 西村 拓也, 平林 容子, 小川 久美子, 角田 聡, 鈴木 睦, 佐藤 玄, 豊田 武士, 高橋 祐次: 毒性試験用語集の改訂と利活用可能なデータベースの構築の取り組み 第 52 回日本毒性学会学術年会 (2025.7.4) 沖縄
10. Okubo Y, Mizota K, Murayama K, Matsuura R, Mootha A, Kitajima S, Hirabayashi Y, Nakajima Y, Fukuda J: Continuous Monitoring of Signal Disruption in Human iPSCs for Developmental Toxicity Assay. 20th INTERNATIONAL CONGRESS OF DEVELOPMENTAL BIOLOGY (2025.6.18)
11. Okubo Y, Murayama K, Matsuura R, Mootha A, Hirabayashi Y, Nakajima Y, Fukuda J: Real-time Monitoring of Signal Disruption in Human iPSCs for Toxicity Assay. Joint Meeting of JSCB 77th & JSDB 58th (2025.7.16-17)
12. 村山航己, 佐藤 花音, 松浦利絵子, Archana Mootha, 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指標による精巢毒性物質の評価、第 52 回日本毒性学会学術年会 (2025.7.2)
13. 佐藤花音, 村山航己, 松浦利絵子, Mootha Archana, 平林容子, 中島芳浩, 大久保佑亮, 福田淳二: ヒト iPS 細胞を用いた新型コロナウイルス感染症治療薬のシグナルかく乱を基

にした発生毒性評価、第 52 回日本毒性学会学術年会 (2025.7.2)

14. 大久保佑亮, 松浦利絵子, 村山航己, 佐藤 花音, 石川亜佐美, 中元颯馬, 平林容子, 中島芳浩, 福田淳二: シグナルかく乱に着目した in vitro 発生毒性試験とそのリスク評価への展開、第 65 回日本先天異常学会学術集会 (2025.7.27)
15. 村山航己, 佐藤 花音, 松浦利絵子, 石川亜佐美, 中元颯馬, 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指標による精巢毒性物質の評価、第 65 回日本先天異常学会学術集会 (2025.7.25)
16. 村山航己, 佐藤 花音, 松浦利絵子, 石川亜佐美, 中元颯馬, 平林容子, 中島芳浩, 大久保佑亮, 山田隆志, 福田淳二: ヒト iPS 細胞を用いたシグナルかく乱指標による生殖毒性物質の評価、日本動物実験代替法学会 第 38 回大会 (2025.11.1)
17. 佐藤 花音, 村山航己, 松浦利絵子, 中元颯馬, 石川亜佐美, 平林容子, 中島芳浩, 大久保佑亮, 山田隆志, 福田淳二: ヒト iPS 細胞を用いたシグナルかく乱に基づく新型コロナウイルス感染症治療薬の発生毒性評価、日本動物実験代替法学会 第 38 回大会 (2025.11.1)
18. 中元颯馬, 村山航己, 佐藤花音, 松浦利絵子, 石川亜佐美, 平林容子, 中島芳浩, 福田淳二, 大久保佑亮, 山田隆志: ヒト iPS 細胞を用いた PFAS のシグナルかく乱作用を基にした発生毒性評価: PFAS への適用性と信頼性の検証、日本動物実験代替法学会 第 38 回大会 (2025.11.1)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録・その他

なし