

有害性評価（人健康影響） ～GLPとOECDテストガイドライン～

令和4年11月24日（木）

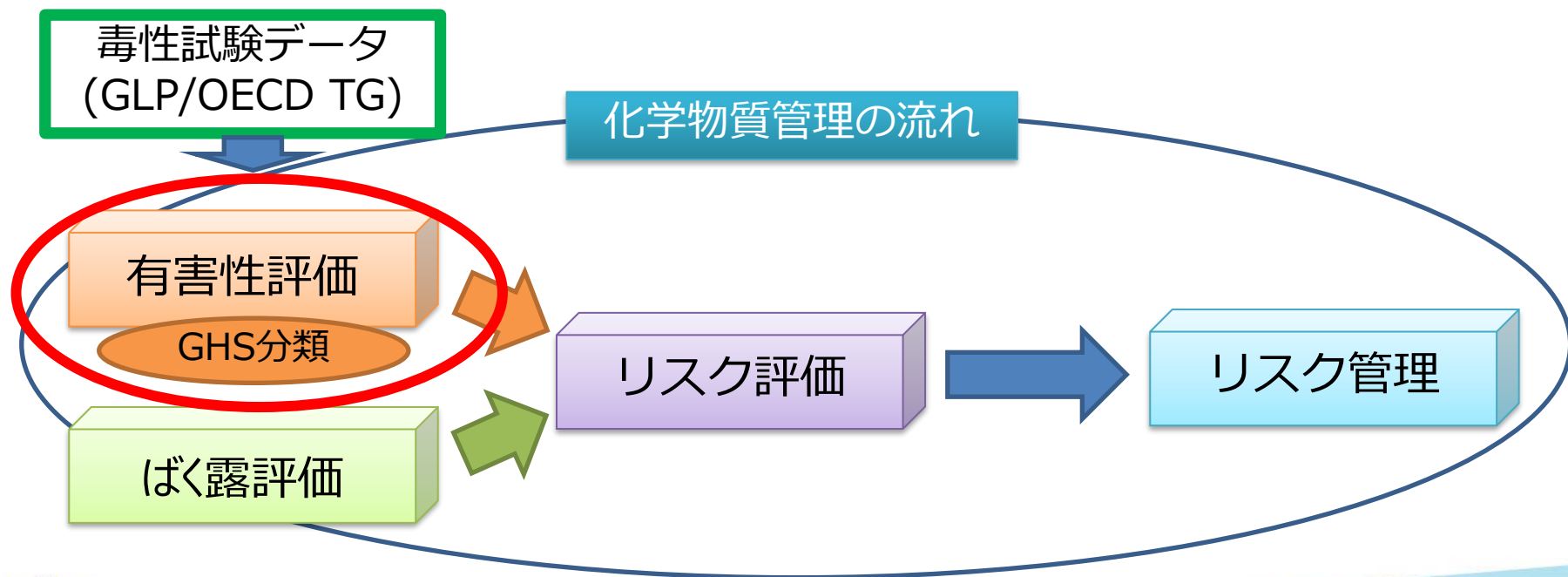
独立行政法人製品評価技術基盤機構

化学物質管理センター

森田 健

今回の講義の目的

人健康影響に関するGHS分類では、GLPならびにOECDテストガイドラインに基づいて実施した毒性試験データに重みを置いています。その理由を概説することにより、データの信頼性に関する理解を深めることを目的としています。信頼性のある毒性データとはどういうものか、に興味のある方に向けた内容です。



内容

- OECDテストガイドライン(OECD TG)とは
- GLP(Good Laboratory Practice)とは
- GHSとの関係性
- 評価における利用データの質の重要性
- OECD毒性試験ガイドラインの最新情報
(健康有害性分野)

内容

- OECDテストガイドライン(OECD TG)とは
- GLP(Good Laboratory Practice)とは
- GHSとの関係性
- 評価における利用データの質の重要性
- OECD毒性試験ガイドラインの最新情報
(健康有害性分野)

OECD TGとは

- OECDテストガイドライン(OECD TG)とは、化学物質の安全性を評価するために使われる試験方法を国際的に共通なものとして集成的なもので、国を越えて別々の試験施設でも同じように試験が実施できるようになっている。このことにより、各国における試験方法の違いをなくし国際的な調和を促進するとともに試験の重複を避けることができる。また、テストガイドラインを補うものとして、**GLP基準**が示されている。

OECD TG作成におけるWNTの役割

- **WNT**とは：**W**orking of the **N**ational Coordinators of the **T**est Guidelines Programme（各国調整官によるテストガイドライン作業部会）のこと
- その役割は：以下の作業の指揮監督
 - OECD TGの作成（テストガイドラインの開発並びに試験方法の検証の円滑化及び調和化を含む）
 - 試験の諸問題に関するガイダンス文書の作成
 - 特定の有害性領域の先端科学に関する詳細レビュー文書の作成
- ここで承認（作業の開始やガイドラインの内容）されないとガイドライン化はなされない。
- WNTの傘下に、各種バリデーション管理グループ（ほ乳類試験、生態毒性試験、非動物試験）などがある。
 - WNTによるTG作成に関する**SPSF**（**S**tandard **P**roject **S**ubmission **F**orm、標準プロジェクト提出様式）の承認をもって作業開始。

OECD TEST GUIDELINES PROGRAMME

Standard Project Submission Form

If you require further information please contact the OECD Secretariat

Return completed forms to:

Anne Gourmelon (anne.gourmelon@oecd.org) ↓

and Anna Rourke (anna.rourke@oecd.org)

PROJECT TITLE

In vivo mammalian comet assay (OECD TG 489) on gonadal cells to study germ cell specific genotoxic effects

SUBMITTED BY (Country / European Commission / Secretariat)

Norway (lead) and Denmark (Co-lead)

DATE OF SUBMISSION TO THE SECRETARIAT

15 November 2021

DETAILS OF LEAD COUNTRY/CONSORTIUM

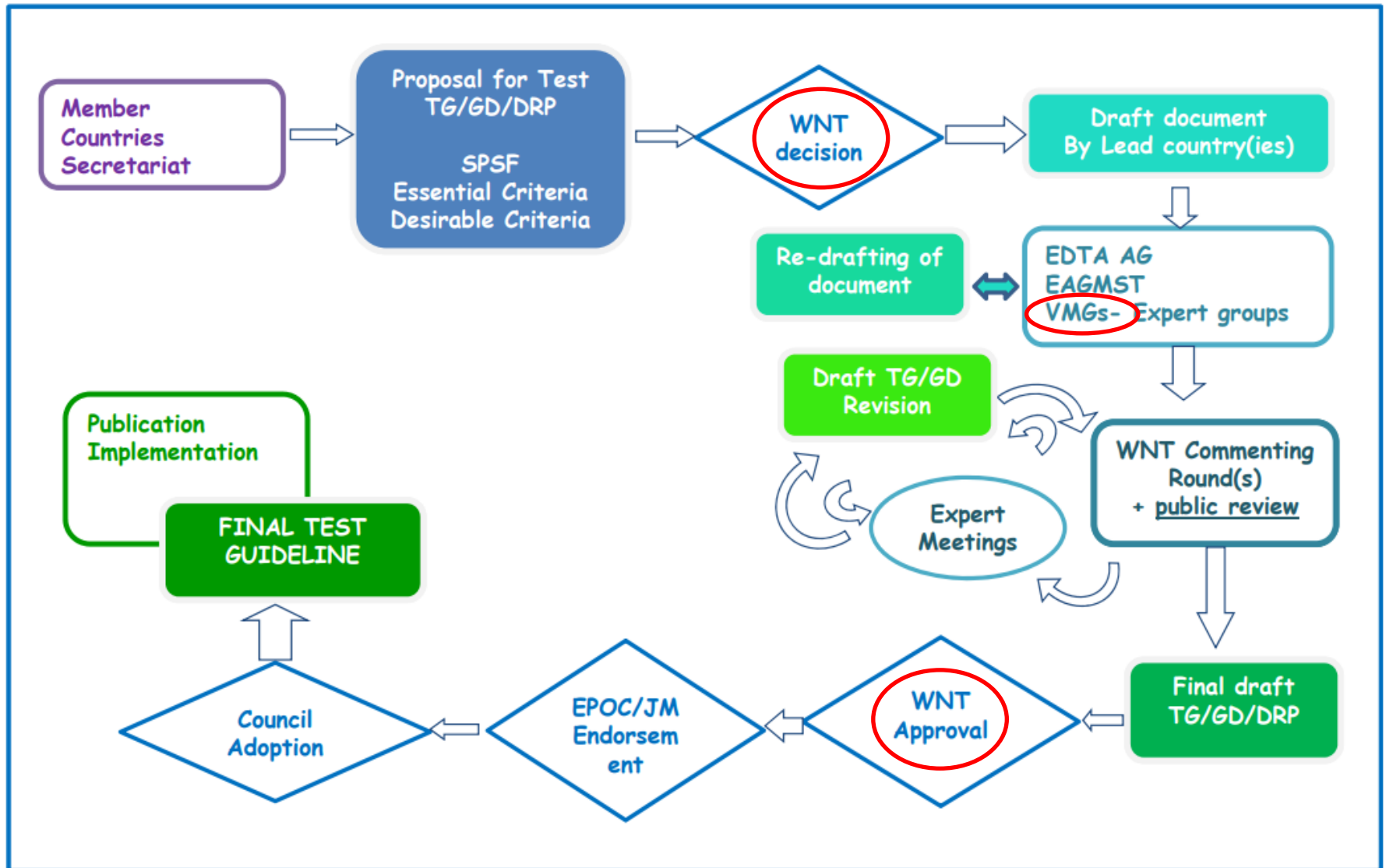
Country /Organisation:	Norway and Denmark
Agency/ministry/Other:	Norwegian Environment Agency (NEA) and Danish Environmental Protection Agency (Danish EPA) (Supported by the Norwegian Institute of Public Health (NIPH), Nordic Working Group for Chemicals, Environment, and Health (NKE), National Food Institute – Technical University of Denmark (DTU))
Mail Address:	Post box 5672 Torgarden, 7485 Trondheim, Norway ↓ Kemitorvet Building 202, 2800 Kgs. Lyngby, Denmark
	+47 73580500 (Sjur Andersen)

SPSF

(Standard Project Submission Form)

OECDにおけるTG
化の作業はSPSFの
承認を受けて開始

OECD TG開発プロセス



















バリデーション研究の重要性

- バリデーション研究とは、**試験法の再現性と妥当性（予測性と適用範囲）**を通して**標準プロトコルを開発**する研究のこと。
- まず、**技術移転性と施設内再現性**をプレバリデーション研究で、次いで、**施設間再現性と予測性**をバリデーション研究で確認する。
- バリデーション研究は主に以下で構成される：
 - 試験法開発者、参加施設、**バリデーション管理組織**（実行委員会：事務局、被験物質選定グループ、被験物質配布グループ、統計解析グループ、記録管理グループ）、第三者評価委員会
 - 種々の問題点の確認・解決のため長期に渡ることもある（in vivo コメットアッセイ[TG489]では開始から8年を要した）

OECD TGはどこで見れる？

- OECD Test Guidelines for Chemicals (<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>)
 - New, Updated, Corrected
 - All sections (Section 1: Physical-Chemical Properties, Section 2: Effects on Biotic Systems, Section 3: Environmental Fate and Behaviour, **Section 4: Health Effects**, Section 5: Other Test Guidelines)
 - https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788
- OECD毒性試験ガイドライン翻訳版
 - 国立衛研web site (<http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/oecdindex.html>)
 - Section 4: Health Effectsが対象（全TGは未カバー）
 - 試験毎に削除版および更新版

30 Jun 2022	Test No. 492B: Reconstructed Human Cornea-like Epithelium (RHCE) Test Method for Eye Hazard Identification OECD	 PDF  READ
30 Jun 2022	Test No. 470: Mammalian Erythrocyte Pig-a Gene Mutation Assay OECD	 PDF  READ
30 Jun 2022	Test No. 467: Defined Approaches for Serious Eye Damage and Eye Irritation OECD	 PDF  READ
30 Jun 2022	Test No. 442E: In Vitro Skin Sensitisation OECD	 PDF  READ
30 Jun 2022	Test No. 442D: In Vitro Skin Sensitisation OECD	 PDF  READ
30 Jun 2022	Test No. 442C: In Chemico Skin Sensitisation OECD	 PDF  READ
30 Jun 2022	Test No. 488: Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assay OECD	 PDF  READ
30 Jun 2022	Test No. 456: H295R Steroidogenesis Assay	 PDF  READ

OECD: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788

国立衛研:

<http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/oecdindex.html>

▶急性毒性試験

- [TG401](#): 急性経口毒性試験 (1981.5.12初版採択/2002.12.20削除)
- [TG402](#): 急性経皮毒性試験 (1982.5.12初版採択/1987.2.24改訂版採択)
- [TG402](#): 急性経皮毒性試験 (1982.5.12初版採択/2017.10.9改訂版採択)
- [TG403](#): 急性吸入毒性試験 (1981.5.12初版採択)
- [TG403](#): 急性吸入毒性試験 (1981.5.12初版採択/2009.9.7改訂版採択)
- [TG420](#): 急性経口毒性試験 – 固定用量法 (1992.7初版採択/2001.12.17改訂版採択)
- [TG423](#): 急性経口毒性試験 – 毒性等級法 (1996.3.22初版採択/2001.12.17改訂版採択)
- [TG425](#): 急性経口毒性試験上げ下げ法 (UDP) (1998.9.21初版採択/2006.3.23改訂版採択)
- [TG425](#): 急性経口毒性試験上げ下げ法 (UDP) (2006.3.23改訂版採択/2008.10.3改訂版採択)
- [TG433](#): 急性吸入毒性試験 – 固定濃度法 (2017.10.9初版採択/2018.6.25改訂版採択)
- [TG436](#): 急性吸入毒性試験 – 急性毒性等級法 (2009.9.7初版採択)

▶刺激性試験

- [TG404](#): 急性皮膚刺激性/腐食性 (1981.5.12初版採択/2002.4.24改訂版採択)
- [TG404](#): 急性皮膚刺激性/腐食性 (1981.5.12初版採択/2015.7.28改訂版採択)
- [TG405](#): 急性眼刺激性/腐食性 (1981.5.12初版採択/2002.4.24改訂版採択)
- [TG405](#): 急性眼刺激性/腐食性 (1981.5.12初版採択/2012.10.2改訂版採択)
- [TG405](#): 急性眼刺激性/腐食性 (1981.5.12初版採択/2017.10.9改訂版採択)
- [TG405](#): 急性眼刺激性/腐食性 (1981.5.12初版採択/2020.6.26改訂版採択)
- [TG405](#): 急性眼刺激性/腐食性 (1981.5.12初版採択/2021.6.14改訂版採択)
- [TG430](#): *In vitro*皮膚腐食性: 経皮電気抵抗試験 (TER) (2004.4.13初版採択)
- [TG430](#): *In vitro*皮膚腐食性: 経皮電気抵抗試験 (TER) (2004.4.13初版採択/2013.7.26改訂版採択)
- [TG431](#): *In vitro*皮膚腐食性: ヒト皮膚モデル試験 (2004.4.13初版採択)
- [TG431](#): *In vitro*皮膚腐食性: ヒト皮膚モデル試験 (2004.4.13初版採択/2014.9.26改訂版採択)
- [TG431](#): *In vitro*皮膚腐食性: 再構築ヒト表皮 (RhE) 試験法 (2004.4.13初版採択/2019.6.14改訂版採択)
- [TG435](#): 皮膚腐食性評価のための*in vitro*膜バリア試験法 (2006.7.19初版採択)

OECD TGの各セクションと内容

セクション	名称	内容	TG番号
1	Physical-Chemical Properties	物理化学的特性	100番台
2	Effects on Biotic Systems	生態影響	200番台
3	Environmental Fate and Behaviour	生分解性蓄積性	300番台
4	Health Effects	毒性試験	400番台
5	Other	その他 (植物代謝等)	500番台

OECD TGに基づいた試験データ

- 科学的に妥当な結果として信頼性が高く、国際的に受け入れられる。
 - TGは改訂されることに留意
- 行政利用可能である（GLPとセットで）。
- 一般的に定型的試験が対象となり、作用機序検討などの研究的試験は対象とならない。

内容

- OECDテストガイドライン(OECD TG)とは
- **GLP(Good Laboratory Practice)とは**
- GHSとの関係性
- 評価における利用データの質の重要性
- OECD毒性試験ガイドラインの最新情報
(健康有害性分野)

GLPとは

- GLP(**Good Laboratory Practice**)とは、行政提出試験データ(医薬では非臨床試験)において、試験施設の設備・機器、組織・職員、検査・手順・結果等が、**適切**であることを保証する「**優良試験所規範(基準)**」のこと。
- サリドマイド薬害事件などを契機として、試験検査の精度を確保、確認するために、1979年にFDA、1981年にOECD、1982年に日本でGLP基準が制定された。

GLPとは（続き）

- GLPは規制法律毎にあり、日本では医薬品医療機器法、農薬取締法、安衛法、化審法などのGLPがある。
- 医薬におけるGLP 適合性調査（3～5日間）は原則3年毎に実施される。
 - 施設査察と試験査察
 - 評価はA～Cで、評価C（GLPに適合しない）だと、当該施設で実施された試験は、承認申請資料として利用できない。

GLP の基本構成

ソフト面

- 職員および組織
 - 責任体制の明確化、職員の教育訓練、保健衛生管理
- 試験施設内における操作
 - SOP（標準操作手順書）の整備、動物の飼育管理
- 試験計画書および試験の実施
- 被験物質等の取扱い
 - 被験物質の分析と管理、試薬および溶液の管理
- 報告および保存
 - 最終報告書の作成、試験関係試資料の保存
- 信頼性保証体制

ハード面

- 試験施設および機器
 - 動物施設、資料保管施設、実験室、各種測定機器やコンピュータ

GLP の組織体制と責任範囲

- 運営管理者、試験責任者、信頼性保証部門責任者および資料保存施設管理責任者
 - **運営管理者**：GLP 体制を整備し、GLP 組織を運営する。
 - **試験責任者**：試験計画を立案し、試験担当者を監督・指導しながら試験を遂行し、その結果得られるデータを科学的に解析し、最終報告書を作成する。
 - **信頼性保証部門**（Quality Assurance Unit：QAU）：GLP 施設に関わるハード面およびソフト面から、当該施設で行われた試験データの信頼性を運営管理者および試験責任者に保証する。
 - **資料保存施設管理責任**：資料保存施設における生データ、試験計画書や最終報告書などの資料やスライド標本などの試料の適切な管理と保存を行う。

SOP (Standard Operating Procedure、標準操作手順書) とは

- 試験手法や機器操作などの手順をまとめ、標準化したもの。
- GLP 試験では、試験計画書とSOP に基づき試験が遂行できなければならない。
- SOP は運営管理者の責任において作成し、バージョン管理と配布を適切に実施する。
 - 利用場所になくってはならない

GLP試験の最終報告書

- 試験責任者の署名がなされている。
- 当該GLPに規定する項目が記載されている。
 - 試験計画書に記載された試験デザインに関する情報
 - 各種検査の方法、統計学的手法
 - 試験で得られたデータと考察ならびに要約
- 訂正又は追加が、明確にされ、試験責任者によって記録されている（該当する場合）。
- **生データを正確に反映**している。
- 予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったことが最終報告書に記載されている。
- 資料保存施設に保存されている。

最終報告書の例

FINAL REPORT

TITLE
Acute Oral Toxicity Study of [redacted] in Rats

TEST GUIDELINE
JMAFF 12 Nousan 8147
OECD 423, 2001
EC No 440/2008, B.1.tris

AUTHOR
[redacted]

STUDY COMPLETION DATE
[redacted], 2017

PERFORMING LABORATORY
[redacted]

LABORATORY PROJECT ID
[redacted]

PAGE COUNT
1 of 55

ラット単回経口(55ページ)

FINAL REPORT

Contents: Volume 1 of 6
Text, Figures, Summary Tables, and Appendices A-B

Study Title: A 90-Day Oral (Dietary) Toxicity Study of [redacted] in Sprague
Dawley Rats

Laboratory Project ID: [redacted]

Author: [redacted]

Test Guidelines: EPA OPPTS 870.3100
OECD Guideline 408
JMAFF No. 12-Nousan-8147; 2-1-9
EC No. 440/2008 of 30 B.26

Study Completion Date: [redacted] 2016

Performing Laboratory: [redacted]

Sponsor: [redacted]

Total Number of Pages: 1792

Page 1 of 1792

ラット90日間経口(1792ページ)

イヌ1年間経口(2077ページ)

FINAL REPORT

Laboratory Project ID WIL-118096

A 12-Month Oral (Capsule) Toxicity and Toxicokinetic Study of [redacted] in
Beagle Dogs

Test Guideline: EPA OPPTS 870.4100
OECD Guideline 452
JMAFF No. 2-1-14
EC No. 440/2008 of 30 B.30

Author: [redacted]

SPONSOR:
[redacted]

PERFORMING LABORATORY:
[redacted]

[redacted] 2018

Total Number of Pages: 2077

Page 1 of 2077

医薬品におけるGLP適合性調査 逸脱事項の紹介

(<https://www.pmda.go.jp/review-services/symposia/0001.html>より)

- 物質の管理に関する事項
 - 陽性対照物質についての配布、受領、返却及び廃棄を含めた管理が被験物質と同等ではなかった。
 - 被験物質の保存用サンプルの管理が、資料保存施設管理責任者のもとで行なわれていなかった。
 - 被験物質の安定性に関する情報が入手されていなかった。
 - 被験物質と媒体との混合物の使用期限が、保管容器に表示されていなかった。

- 機器に関する事項

- 保冷庫の温度計の校正が適切に行われていなかった。また、当該校正事項がSOPに記載されていなかった。
- 試験を適切に実施するために必要な保守点検作業の記録を残していない機器があった。また、当該SOPに、保守点検作業の手順を記していなかった。
- 一部のコンピュータシステムや生データの統計解析のために作成した表計算プログラムについて検証（バリデーション）がなされていなかった。

- 試験の実施に関する事項

- 採血時刻のずれの許容範囲をSOP又は試験計画書に規定していなかった。
- 生データとなるワークシートに記録されるべき試薬の添加量が未記載で、それにもかかわらず、最終報告書にその添加量が記載されていた。
- 試験実施部門に配布された一部のSOPが、運営管理者の承諾なく廃棄されていた。
- in vitro遺伝毒性試験において、試験系への曝露操作等を記録した内容が不明確であった。
- 生データにおいて、測定担当者 را特定する情報及び試験責任者の確認が記録されていなかった。
- 試験系に対する投与記録は各個体への投与終了時にチェックを入れる手順となっていたが、調査対象試験の一部の記録で全例投与後に実施されていた。

- 最終報告書に関する事項

- 試験計画書で規定した試験の成立条件から外れた事象について、最終報告書の「予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったこと」の項に記載されていなかった。
- 試験責任者が交代した場合に最終報告書に前任の試験責任者の氏名及び任期も記載されていなかった。
- 試験責任者は、最終報告書に被験物質の安定性に関する情報を記載していなかった。
- 最終報告書に添付する帳票について、その作成過程が適切に管理されていなかったため、一部の数値に齟齬が認められた。

• 資料保存に関する事項

- 資料保存施設に必要な標準操作手順書が備え付けられていなかった。
- 保存すべき資料に不足があったにもかかわらず、試験関係資料が資料保存施設に移管されていた。
- 試験関係資料が、適切な時期に資料保存施設に移管されていなかった。
- 資料保存施設にて保存する共通資料について、移管、貸出・返却及び移動が適切に記録されていなかった。
- 資料保存施設管理責任者以外の職員が単独で資料保存施設に定期的に立ち入っていたが、資料保存施設管理責任者による許可は口頭のみであった。

GLPに基づいた試験データ

- 恣意性あるいは間違いのない信頼性のある結果として国際的に受け入れられる。
 - 科学的妥当性を保証するものではない
- 行政利用可能である。
- GLP適合証明の取得の大変さから、最近ではGLPからの撤退、あるいはGLP対象試験減少の傾向にある。

内容

- OECDテストガイドライン(OECD TG)とは
- GLP(Good Laboratory Practice)とは
- **GHSとの関係性**
- 評価における利用データの質の重要性
- OECD毒性試験ガイドラインの最新情報
(健康有害性分野)

GHSにおけるTG/GLP

- OECD TGに関する記述は各項目で認められる
 - 可能な限り分類は、OECD テストガイドラインまたは同等の方法のような、国際的に検証され受け入れられている方法により取られたデータに基づくべきである（皮膚腐食性/刺激性）。
 - ヒト健康有害性では種々TGを引用
- GLPに関する記述は「環境有害性」でみられる
 - GLP 原則に従った国際的に調和された試験方法（例えばOECDテストガイドラインまたはそれと同等なもの）を用いてデータを取得するのが望ましいが、それらと同等なもののみならず、内国的な方法などの他の試験方法も用いても構わない。

GHS改訂9版でのOECD TG利用（健康有害性）

対象項目	記載	追加関連TG
第3.1章 急性毒性	「OECD TG」とのみ記載	402, 403, 420, 423, 425, 433, 436
第3.2章 皮膚腐食性/刺激性	404, 430, 431, 435, 439	—
第3.3章 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性	405, 437, 438, 460	467, 491, 492, 492B, 494
第3.4章 呼吸器感作性または皮膚感作性	406, 407, 429, 442A, 442B	442C, 442D, 442E
第3.5章 生殖細胞変異原性	471, 474, 475, 478, 485, 486, 488, 489, 486	470, 473, 476, 483, 487
第3.6章 発がん性	—	451, 453
第3.7章 生殖毒性	414, 415, 416, 443, 421, 422	—
第3.8章 特定標的臓器毒性 単回ばく露	—	402, 403, 420, 423, 425, 433, 436
第3.9章 特定標的臓器毒性 反復ばく露	—	407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 452
第3.10章 誤えん有害性	—	—
（他の毒性：神経毒性試験）	—	418, 419, 424, 426
（他の毒性：内分泌攪乱試験）	—	440, 441, 455, 457, 458, 493

なぜ、行政はGLP/TGに基づく試験を 求めるのか

- GLP：データの信頼性確保のため
 - 試験計画書：恣意的なデータの選択や解釈を許さない
 - SOP：定められた手順による間違いない操作
 - 記録：試験の再現
 - QA：施設内独立組織による信頼性保証
 - データの科学的信頼性サポート
 - 飼料や飲水の分析、落下細菌検査、機器の校正
- TG：試験の適切な実施の保証のため
 - バリデーションされ、国際的に認知された方法
 - 都合のよい方法を認めない（たとえば、感度100%だが特異度0%）

GLPに基づく試験では、例えば、

- 試験実施者の教育訓練記録が整備され、一定の技能が確保されている。
- 試験機器が校正され、適切性が確認されている。
- 動物飼育においては、飼育室の温湿度・衛生環境、水や飼料の成分分析による管理がなされ、実験結果への悪影響が務めて排除されている。
- 試験物質の動物への投与やin vitro試験での処理においては、投与液の濃度及び安定性（必要に応じて均一性）の測定が求められており、暴露量が明確である。
- すべてが記録され、試験操作過程が検証できる。
- QAUにより内部信頼性保証がなされている。

データの質の評価

規制科学においては、OECD TGに基づいた試験やGLPで実施した試験であることが、データの質の確保の重要な要素となる。TG/GLP試験を対象毒性項目に対して利用する場合は、データの妥当性や適切性も確保される。

項目	内容	評価例
信頼性 (Reliability)	実施試験は標準的方法（テストガイドライン/国際的認知手法）やGLPに準拠しているか（科学的に明確な証拠を十分に提示しているか）	TG&GLP試験 >研究目的試験
妥当性 (Relevance)	用いた試験法や得られたデータは、ヒトにおける有害性評価への利用に妥当か	経口投与>腹腔内投与
適切性 (Adequacy)	用いた試験法や得られたデータは、目的とする有害性/リスク評価に利用可能か	3カ月試験は 発がん性評価 には不適切

Klimischらの信頼性評価基準

信頼性スコア	内容
信頼性スコア1 Reliable without restriction (信頼性あり)	有効性が確認された、または国際的に認められたTG（GLPが望ましい）に従った試験。または試験項目が特定のTGに基づく、あるいはTGに関連性が強く同等のものに基づいた試験。
信頼性スコア2 Reliable with restrictions (制限付信頼性あり)	試験項目は特定のTGと完全には一致していないが、十分許容されるもの（ほとんどは非GLP）、またはTGに含まれていないが十分な記述がなされ、科学的に許容されるもの。
信頼性スコア3 Not reliable (信頼性なし)	測定系と試験物質の間に問題がある、用いた試験系への暴露が妥当ではない、許容できない方法に基づく、記述が不十分など、専門家判断には説得力のないもの。
信頼性スコア4 Not assignable (評価できない)	十分な実験の記述のない短い要約または二次文献（本、総説等）にリストアップされているだけのデータ。

内容

- OECDテストガイドライン(OECD TG)とは
- GLP(Good Laboratory Practice)とは
- GHSとの関係性
- 評価における利用データの質の重要性
- OECD毒性試験ガイドラインの最新情報
(健康有害性分野)

評価における利用データの質の重要性

- 情報収集対象ならびにその利用内容によって評価が異なる場合がある。
 - グリホサートの発がん性/遺伝毒性
 - あり：IARC（国際がん研究機関）
 - なし：EPA（米国環境庁）/ECHA（欧州化学物質庁）/専門家パネル等
 - 二酸化チタンの遺伝毒性
 - あり：EFSA（欧州食品安全機関）
 - なし：UK COM（英国変異原性諮問委員会）/Health Canada（カナダ保健省）/専門家パネル等

グリホサート：経緯

- 2012年9月：ラット発がん性ありとする論文発表
(Food Chemical Toxicology誌→後日取下げ)
- 2012年11月：欧州食品安全機関は「研究には欠陥があり、発がん性は問題ない」と結論。食安委（食品安全委員会）/BfR（ドイツ連邦リスク評価研究所）/Health Canada/豪州・ニュージーランド食品基準機関（FSANS）も同様の見解を公表。
- 2015年：IARCがグループ2A（ヒトに対する発がん性がおそらくある）に分類。
 - 発がん性に対するヒトでの限定的証拠及び動物での十分な証拠、加えて遺伝毒性の強い証拠
- 2015～2016年：EFSA/ECHA/JMPR（FAO/WHO合同残留農薬専門家会議）/EPA/食安委等も発がん性、遺伝毒性を否定。
- 2016年：専門家パネルも論文にて発がん性、遺伝毒性を否定。

グリホサート：経緯（続き）

- 2021年6月：EFSA作業部会が発がん性、遺伝毒性、生殖毒性を否定。
- 2022年5月：ECHA/EFSAの再評価も発がん性否定（EUの使用承認は2022年12月まで）。EPAも同様の結論。
- 2023年7月：EFSA最終報告書発表予定

見解相違の要因

- データ収集対象
 - IARC：公表学術論文
 - 66の非公表行政試験をも含めた遺伝毒性に関する総説(Kier & Kirkland, 2013)は、原報告書が入手不可であり、IARCの利用基準に合致しない ⇒ 学術論文でも利用しないケースがある
 - 政府機関等：公表学術論文および行政対応提出文書 (GLP/TG準拠)
 - IARCは動物発がん性について8試験、EPAは15試験を利用
- データ評価方針
 - IARC：公表論文を精査
 - 政府機関等：試験の質や証拠の重み付け (WOE) に基づき精査



- 利用データの質に差 (出版バイアス*を含む)

* 影響の認められた結果が論文化されやすい。

二酸化チタン：経緯

- 2016年9月：EFSA の専門家は、食品中の二酸化チタン（E171）は健康上の懸念を示さないと結論。
- 2018年7月：新規入手の4 試験（発がん性、in vitro遺伝毒性、人工ナノ粒子の影響、ナノ粒子の経口暴露リスク検討）を評価したが、不確実性が大きく、既存の見解の再考を促すには値しないと結論。

二酸化チタン：経緯（続き）

- 2021年5月：EFSAは二酸化チタン粒子摂取後の遺伝毒性の懸念が排除できず、食品添加物として安全とはいえないと結論。
- 2021年5月：厚生労働省が国立衛研の専門家に意見を求めたところ、EFSA が評価したデータセットから遺伝毒性の懸念が排除できないと結論することは困難であり、更なるデータ収集と検討が必要との見解。

二酸化チタン：経緯（続き）

- 2021年6月：UK COMは、EFSAの結論に合意せず、より信頼性が高く、頑強なデータセットが必要とした。また、閾値のある間接的な作用機序（活性酸素種、ストレス等）が関与しているとした。
- 2021年7月：UK COT（英国毒性諮問委員会）は、証拠の重みはEFSAによって導かれた結論を支持していないとした。
- 2022年6月：Health Canadaは食品添加物としての二酸化チタンに遺伝毒性を含む健康懸念を示す決定的な科学的証拠はないとした。

二酸化チタン：経緯（続き）

- 2022年8月：EUでは二酸化チタンの食品添加物としての利用が全面的に禁止。
- 2022年8月：独立した遺伝毒性専門家パネルにより、より信頼性が高い、頑強な34のデータセットに基づくWOE評価では、ナノまたはマイクロ二酸化チタンの直接的なDNA損傷機構は支持されず、十分に特性化された製剤を用い、OECD TGに基づいた試験が実施されれば、より確かな結論に至るだろうとした（Regulatory Toxicology Pharmacology誌で印刷中）。

見解相違の要因

- 使用データの質
- WOEに基づく評価

Table 6: Datasets reviewed by study type/endpoint and those achieving moderate or higher weight.

Study type	Nº. of datasets reviewed	Nº. achieving moderate or higher weight after WoE assessment
<i>In vitro</i>		
Bacterial reverse mutation (Ames test)	15	0
Mammalian cell gene mutation	16	2
MN or CA	62	12
<i>In vivo</i>		
Gene mutation	9	2
MN or CA	35	13
Comet	51	3
8-OHdG adducts	4	2
Totals	192	34

二酸化チタンの評価では、192のデータセットのうち、34が遺伝毒性評価に信頼性と妥当性があるとされた。

内容

- OECDテストガイドライン(OECD TG)とは
- GLP(Good Laboratory Practice)とは
- GHSとの関係性
- 評価における利用データの質の重要性
- OECD毒性試験ガイドラインの最新情報
(健康有害性分野)

過去2年間に採択されたTG

発行日	毒性項目	状況	番号	タイトル
2022/6/30	急性毒性	改訂	TG 425	Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure
〃	眼刺激性	改訂	TG 492B	Reconstructed Human Cornea-like Epithelium (RHCE) Test Method for Eye Hazard Identification
〃	〃	新規	TG 467	Defined Approaches for Serious Eye Damage and Eye Irritation
〃	皮膚感作性	改訂	TG 442E	In Vitro Skin Sensitisation
〃	〃	改訂	TG 442D	In Vitro Skin Sensitisation
〃	〃	改訂	TG 442C	In Chemico Skin Sensitisation
〃	〃	改訂	TG 406	Skin Sensitisation
〃	遺伝毒性	新規	TG 470	Mammalian Erythrocyte Pig-a Gene Mutation
〃	〃	改訂	TG 488	Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays
〃	内分泌攪乱	新規	TG 456	H295R Steroidogenesis Assay
2021/6/22	皮膚感作性	新規	TG 497	Defined Approaches on Skin Sensitisation
2021/6/17	皮膚刺激性	改訂	TG 439	In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method
〃	眼刺激性	改訂	TG 494	Vitrigel-Eye Irritancy Test Method for Identifying Chemicals Not Requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage
〃	眼刺激性	改訂	TG 405	Acute Eye Irritation/Corrosion
〃	内分泌攪乱	改訂	TG 455	Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation In Vitro Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists and
2021/6/14	光毒性	新規	TG 498	In vitro Phototoxicity - Reconstructed Human Epidermis Phototoxicity test method

最近のOECD TGの傾向

- 新規よりも改訂が多い
 - 科学的要件に加え、社会的・編集的要件による改定
 - 新規TGは採択まで時間を要す
- 新規TGは非動物試験が主流
 - In vitro試験やin chemico試験
 - 刺激性試験（皮膚・眼）や感作性試験
- 施設の習熟度に言及するケースも
 - 試験の実施には一定の水準が必要（特にGLPで実施）
- GHSテキストへの新規TGの記載
 - GHS改訂に合わせて必要に応じ

OECD TG等の日本における行政受け入れ

- JaCVAM（日本動物実験代替法評価センター）による行政受け入れ評価(<https://www.jacvam.jp/test-methods.html>)
 - JaCVAMは2005年11月に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内に設置
 - 試験法の有用性とその限界及び行政試験法としての妥当性を評価
 - OECD TG化されていない試験を含む主にin vitro試験が対象
 - 行政に受け入れを提案した試験法：38
 - 行政に受け入れを提案しなかった試験法：3

JaCVAMが評価した試験法			
JaCVAMが行政に受け入れを提案した試験法			
No.	試験法	年月	各種関連通知
1	腐食性試験法Vitrolife-Skin™ 	2008年8月	
2	皮膚感作性試験代替法（LLNA-DA法） 	2008年11月	
3	ニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法（ICE法:Isolated Chicken Eye Test） 	2009年12月	ガイダンス 
4	牛摘出角膜を用いた眼刺激性試験代替法（BCOP法:Bovine Corneal Opacity and Permeability Test） 	2009年12月	ガイダンス 
5	ヒト皮膚モデル（3次元皮膚モデルEPISKIN）を用いた皮膚刺激性試験代替法 	2010年3月	ガイダンス 
6	皮膚感作性試験代替法（LLNA-BrdU法） 	2010年5月	

OECD TG化の進捗状況

- JaCVAMの「進行中の試験一覧」が参考となる
(<https://www.jacvam.jp/list.html>)
 - TG化を図る各試験について、バリデーション研究、専門家による第三者評価、プロトコル、テストガイドライン、JaCVAMからの行政への提案の内容を提示

JaCVAM : 進行中の試験一覧

分類	試験名	バリデーション研究	専門家による第三者評価	プロトコル	テストガイドライン	JaCVAMからの行政への提案	
眼刺激性試験	07 ヒト角膜試験 (LabCyte CORNEA-MODEL24 EIT)	JaCVAM 	JaCVAM 		OECD TG No. 492 	2019年2月 	
	08 ヒト角膜試験 (MCTT)	KoCVAM 	OECD 				
	09 ヒト角膜試験 (SkinEthics™ HCE TTT)	L'Oreal 	Independent peer reviewer 		OECD TG No.492B 		
	10 Vitrigel-EIT法	JaCVAM 	JaCVAM 		OECD TG No. 494 		
	11 CM法	EURL ECVAM 	EURL ECVAM 		OECD 		
	12 マクロモレキュラアッセイ	InVitro International 	EURL ECVAM 		OECD TG No. 496 		
	13 SIRC-CVS:TEA法	JaCVAM 	JaCVAM 			2021年7月 	
	終了		進行中		保留または中断		未着手

もっと知りたい方へ

論文

- 永見、GLPとは何か（2007）
 - https://www.jstage.jst.go.jp/article/fpj/130/5/130_5_403/article/-char/ja/
- 藤川、非臨床試験の信頼性確保に向けた企業の取り組み（2019）
 - https://www.jstage.jst.go.jp/article/yakushi/139/6/139_18-00193-2/article/-char/ja
- 小島、新規毒性試験法の評価と行政的提案（2020）
 - <http://www.nihs.go.jp/library/eikenhoukoku/2020/016-027.pdf>

シンポジウム資料

- 小島、OECDにおける化学物質およびバイオセーフティ活動に対する日本の対応（2019）
 - https://www.j-lri.org/files/002-4_8/LRI2019_1620-1640_kozima.pdf

ご清聴ありがとうございました

お疲れ様でした。

GLPとOECD TG、データの信頼性とはどういうことか、また、最近のOECD TGの状況を御理解いただけましたでしょうか？