

第 14 回研究室紹介

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部第二室

室長 足利 太可雄



写真 1 安全性予測評価部第二室メンバー (2021 年 10 月時点)

【研究所紹介】(写真 2, 3)

国立医薬品食品衛生研究所 (以下、国立衛研) は、医薬品・医療機器及び再生医療等製品や食品のほか、生活環境中に存在する多くの化学物質について、その品質、安全性及び有効性を正しく評価するための試験・研究や調査を行い、それらの成果を、厚生行政をはじめとした国の施策に反映させ、国民の健康と生活環境を維持・向上させることに役立てることを使命としています。

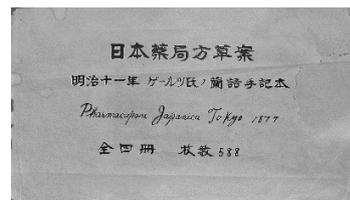
国立衛研は、明治 7 年 (1874 年) に 医薬品試験機関としての官営の東京司薬場として発足した、わが国で最も古い国立試験研究機関です。その後、明治 20 年 (1887 年) に東京衛生試験所と改称されました。昭和 13 年 (1938 年) に厚生省の発足に伴い、厚生省の所管となり、昭和 21 年 (1946 年) には、神田和泉町の庁舎から用賀に移転し、昭和 24 年 (1949 年) には国立衛生試験所と改称され、さらに平成 9 年 (1997 年)、現在の名称である国立医薬品食品衛生研究所となりました。平成 29 年に、世田谷区用賀より、ライフサイエンス・環境分野における最先端研究施設が集結する川崎市殿町の「キングスカイフロント」エリアに移転しました (写真 2)。アクセスは、京急川崎駅から京急大師線の小島新田駅から約 15 分歩くか、川崎駅からキングスカイフロントまでのバスとなります。医薬品関係の方はご存知の方も多いと思いますが、日本薬局方第一版の草稿を作成されたアントン・ヨハネス・ゲールツの功績を顕彰する碑が正面入り口にあります (写真 3)。



写真2 国立医薬品食品衛生研究所



写真3 ゲールツ博士の碑と日本薬局方草案



日本薬局方草案（1877）：
国立医薬品食品衛生研究所蔵書

【研究部紹介】

安全性予測評価部は、化学物質の安全性を確保するために実施される様々な安全性試験結果や毒性情報をもとに、生活環境中で曝露されるあらゆる化学物質（食品・医薬品・化粧品・水道水・家庭用品等の中に含まれる化学物質）のヒト健康影響に対する安全性評価研究を行い、この研究業務を通して、安全性評価と行政管理の妥当性検討、毒性情報・データベースなどの情報基盤の構築などの行政支援を行っています。さらに、定量的構造活性相関（QSAR）などを用いた *in silico* 評価手法などの新規の予測評価手法の開発研究も行っています。また、これらの研究業務は、経済開発協力機構（OECD）や国際化学物質安全性計画（IPCS）の活動と密接に連携をとることにより国際貢献を果たしています。

【研究室紹介】

私たち安全性予測評価部第二室には10月時点で4名が在籍（足利太可雄、小島肇、吉川環、山影康次）しており、多くの研究機関と協力して様々な動物実験代替法（以下、代替法）研究に積極的に取り組んでいます（図1）。皆様ご存知のように、近年、代替法研究は *in silico* 評価法、次世代リスク評価法、全身毒性代替法の開発など新しい動きが大きくなっています。対象分野も、従来の化粧品、化学物質から、医薬品、医療機器、農薬、食品、ナノマテリアルなどに広がりつつあり、こうした動きに対応するためにも、日本動物実験代替法学会の皆様をはじめとして国内外の多くの研究者と連携し、代替法の開発に取り組んでいきたいと考えています。



図1 第二室で取り組んでいる主な応用および基礎研究

また、第二室の大きな役割の一つが日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM）の事務局です。JaCVAMの目的は、国立衛研安全性生物試験研究センター（以下、安全センター）の組織規定に示された化学物質等の安全性評価のうち、国民の安全を確保しつつ、動物実験に関する3Rs（Reduction：削減、Refinement：苦痛の軽減、Replacement：置き換え）の促進に資する新規代替法の行政試験法として、可能な範囲での導入に貢献することです。これにより、我が国の医薬品等の製造販売承認申請資料の作成及び審査、化粧品基準の改正等並びに化学物質、農薬の適正な規制にも寄与しています。また、JaCVAMは、化学物質等の安全性に係る代替法の有用性とその限界及び行政試験法としての妥当性についての評価と、それに必要なバリデーションを実施するとともに、関連分野における国内及び国際協力並びに国際対応に携わっています。

JaCVAMは、国立衛研安全センターの平林容子センター長を委員長とし、安全センター内各部、厚生労働省、国立感染症研究所、独立行政法人医薬品医療機器総合機構から組織される運営委員会により運営されています（図2）。適正な運営を図るために、運営委員会の他、顧問会議、ステークホルダ

一会議、バリデーション実行委員会、第三者評価委員会、資料編纂委員会及び評価会議を設けており、それぞれ所内外の多くの方々にご活躍頂いています（図2、3）。

その成果物として、様々な代替法の評価書を作成し、行政活用できるよう厚生労働省に提言を行っています（表1）。この評価書は AATEX-JaCVAM に掲載させて頂いています。

さらに、これまで多くの関係者のご協力のもと、2005年11月の JaCVAM 発足以来、日本で開発された16の代替法が OECD テストガイドラインまたはガイダンスに記載されており、国際的にも高く評価されています。こうした活動も日本動物実験代替法学会より多大なサポートを受けております。

以上のような JaCVAM の活動については、JaCVAM の HP (<https://www.jacvam.jp/>) に詳細に記載しており、随時アップデートしていますので、是非ご覧頂ければと思います。また、新規代替法のバリデーション提案も随時受け付けています。

最後に、顧問会議及びステークホルダー会議に酒井会長、藤堂副会長にご参加頂くとともに、日本動物実験代替法学会の沢山の研究者の方々に試験法の評価にご協力頂いています。こうした日本動物実験代替法学会のご協力に対し、この場をお借りして感謝申し上げます。

JaCVAM 運営組織

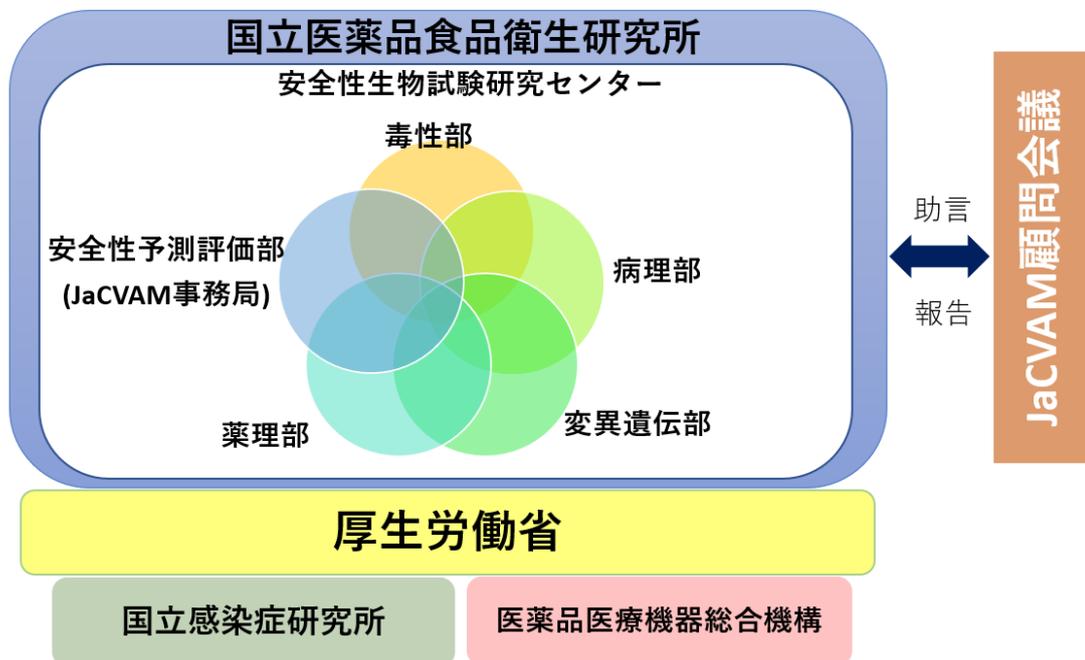


図2 JaCVAM の運営組織

JACVAMの試験法評価業務

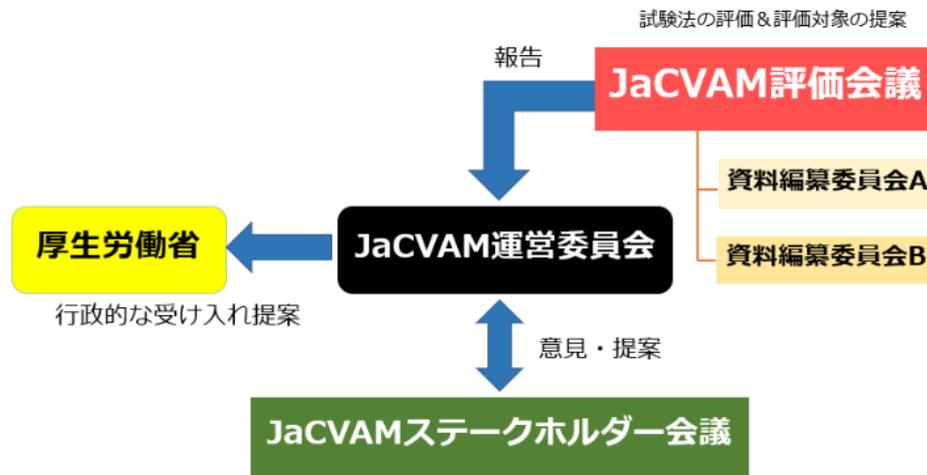


図3 JaCVAMの試験法評価業務

表1 JaCVAMが行政に受入れを提案した代替法

	試験法		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	
7	単回投与毒性試験代替法	2011年6月	
8	皮膚刺激性試験代替法 EpiDerm™ および SkinEthics™	2013年1月	ガイダンス
9	皮膚感作性試験代替法 (LLNA-DA 法)	2013年1月	ガイダンス
10	皮膚感作性試験代替法 (LLNA-BrdU-ELISA 法)	2013年1月	ガイダンス
11	皮膚感作性試験代替法 (rLLNA 法)	2013年1月	ガイダンス
12	眼刺激性試験代替法フルオレセイン漏出試験法	2013年1月	
13	皮膚刺激性試験代替法 LabCyte EPI-MODEL24	2013年11月	ガイダンス
14	改訂 OECD TG No.437 牛摘出角膜の混濁および透過性試験法 (BCOP 法: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test)	2014年1月	ガイダンス
15	改訂 OECD TG405: ウサギを用いる眼刺激性試験法	2014年1月	留意事項
16	ヒトエストロゲン受容体結合による活性化・拮抗作用物質を検出する BG1 Luc ER TA 法	2014年1月	
17	In vitro 皮膚透過試験	2014年1月	ガイダンス
18	2013年改訂 OECD TG 438 ニワトリの摘出眼球を用いた眼刺激性試験 (ICE 法: Isolated Chicken Eye Test)	2015年1月	ガイダンス

19	皮膚感作性試験代替法 Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA): ペプチド結合性試験	2015年3月	ガイダンス
20	皮膚感作性試験代替法 角化細胞株レポーターアッセイ	2015年8月	ガイダンス
21	光安全性評価法 ROS アッセイ	2016年1月	ICH-S10
22	眼刺激性試験代替法 In vitro 短時間暴露法 (STE 法)	2016年3月	ガイダンス
23	ER STTA 法 (hER α -HeLa-9903 細胞を用いたエストロゲン受容体 恒常発現系転写活性化試験法)	2016年12月	
24	眼刺激性試験代替法 再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (Reconstructed Human Cornea-like Epithelium Test Method: RhCE 法)	2017年1月	ガイダンス
25	皮膚感作性試験代替法 human Cell Line Activation Test (h-CLAT)	2017年3月	ガイダンス
26	皮膚腐食性試験代替法 ヒト表皮モデル法	2017年6月	劇物毒物の判 定基準の改定
27	経皮電気抵抗試験を用いた皮膚腐食性試験代替法	2017年10月	劇物毒物の判 定基準の改定
28	In vitro 膜バリア試験を用いた皮膚腐食性試験代替法	2017年10月	
29	再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (RhCE 法) SkinEthic TM HCE EIT	2018年3月	ガイダンス
30	皮膚感作性試験代替法 U937 Cell Line Activation Test (U-SENS TM)	2018年11月	
31	AR STTA 法 (AR-EcoScreen TM 細胞を用いたアンドロゲン受容体恒 常発現系転写活性化試験法)	2019年2月	
32	眼刺激性試験代替法 再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (LabCyte CORNEA-MODEL24 Eye Irritation Test)	2019年2月	ガイダンス
33	急性経口毒性を予測するための in vitro 細胞毒性試験	2019年4月	ガイダンス
34	2018年改定 OECD TG438 ニワトリ眼球を用いた眼刺激性試験 (ICE 法: Isolated Chicken Eye Test)	2019年11月	ガイダンス
35	皮膚感作性試験代替法 ARE-Nrf2 luciferase (LuSens) test method	2019年11月	
36	皮膚感作性試験代替法 Interleukin-8 Reporter Gene Assay (IL-8 Luc assay)	2020年12月	
37	Bhas 42 細胞形質転換試験法 (Bhas 42 CTA)	2020年12月	
38	エストロゲン受容体 (ER) 結合親和性化学物質の検出のため の、ヒト組み換えエストロゲン受容体 (hrER) in vitro 試験法に 関する性能準拠試験法ガイドライン (TG493)	2020年12月	