岡山大學、2019年1月31日

毒性評価系の
国際標準化に向けた戦略

国立医薬品食品衛生研究所
小島　肇

本発表は、個人的な見解であり、必ずしもOECDや国立衛研の公式見解ではありません。
また、発表に利益相反はありません。

昨今の国際動向

The NTP Roadmap are consistent with the recent NAS Report

- **2007 NRC Report:**
  - Calls for transforming toxicology: *"from a system based on whole-animal testing to one founded primarily on in vitro methods that evaluate changes in biologic processes using cells, cell lines, or cellular components, preferably of human origin."*
  - Envisions pathway-based toxicology, where pathway perturbations are used to predict adverse effects
- **2009 NRC report**: *"the realization of the promise [of the 2007 report] is at least a decade away"*

National Research Council. 2007. Toxicity Testing in the Twenty-first Century: A Vision and a Strategy. Washington, DC: National Academy of Sciences. Available: http://books.nap.edu/catalog.php?record_id=11970

Vision

1） to provide broad coverage of chemicals, chemical mixtures, outcomes, and life stages

2) To reduce the cost and time of testing

3) To use fewer animals and cause minimal suffering in the animals used

4)To development a more robust scientific basis for assessing health effects of environmental agents

TABLE 2-1 Options for Future Toxicity-Testing Strategies

Option I In Vivo	Option II Tiered In Vivo	Option III In Vitro and In Vivo	Option IV In Vitro
Animal biology	Animal biology	Primarily human biology	Primarily human biology
High doses	High doses	Broad range of doses	Broad range of doses
Low throughput	Improved throughput	High and medium throughput	High throughput
Expensive	Less expensive	Less expensive	Less expensive
Time-consuming	Less time-consuming	Less time-consuming	Less time-consuming
Use of relatively large numbers of animals	Use of fewer animals	Use of substantially fewer animals	Use of virtually no animals
Based on apical end points	Based on apical end points	Based on perturbations of critical cellular responses	Based on perturbations of critical cellular responses
	Some screening using computational and in vitro approaches; more flexibility than current methods	Screening using computational approaches possible; limited animal studies that focus on mechanism and metabolism	Screening using computational approaches

Computational Toxicology: physicochemical and reactivity profiling of compounds/metabolites

CRAFT - Chemical Reactivity And Fate Tool

Toxmatch – Chemical grouping

Endocrine-Active Chemicals Database

Toxtree – Hazard estimation

High throughput testing

Compound management

Large datasets using the standard metabolic competent system

Liquid handling robot

Cell culturing

Compound Repository

A Strategic Roadmap for Establishing New Approaches to Evaluate the Safety of Chemicals and Medical Products in the United States
Utilization
Technology
Confidence
January 2018

FDA
U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION
FDA'S PREDICTIVE
TOXICOLOGY ROADMAP

ＥＵ化粧品における動物実験規制

2003/3/11 — EU第7次改正発効

2004/9/11 — 各国国内法施行期限

2009/3/11

2013/3/11

＜Testing ban＞
化粧品最終製品：EU域内での即時禁止
成分：
危険物指令Annex V or 化粧品指令Annex IX で規定された代替法がある場合，即時禁止
（光毒性・皮膚腐食性・経皮吸収性）

＜marketing ban＞
共同体レベルでバリデートされ採択された代替法がある動物試験を実施した成分・最終処方を使用した化粧品の即時販売禁止
（光毒性・皮膚腐食性）

＜Testing ban＞
成分：EU域内での即時禁止

＜marketing ban＞
動物試験した成分／最終処方を使用した化粧品の完全販売禁止
＊ただし，毒物動態・生殖毒性・反復投与毒性試験は除外される

＜marketing ban＞
動物試験した成分／最終処分を使用した化粧品の完全販売禁止

＊ただし，毒物動態・生殖毒性・反復投与毒性試験の代替法開発状況によっては，期限延長もあり得る

- 国内法施行までは代替法
- のある動物実験でも
- 実施可能

- 代替法ができた時点で即時禁止
- （禁止時期以前に動物実験を実施したものは規制対象外）

Fragrance journal, 2005-2

11 March 2013 Last updated at 17:23 GMT

Share

EU bans sale of all animal-tested cosmetics

A complete ban on the sale of cosmetics developed through animal testing has taken effect in the EU.

The search for alternatives to animal testing goes on

The ban applies to all new cosmetics and their ingredients sold in the EU, regardless of where in the world testing on animals was carried out.

The 27 EU countries have had a ban on such tests in place since 2009. But the EU Commission is now asking the EU's trading partners to do the same.

Animal rights lobbyists said EU officials had "listened to the people".

The **anti-vivisection group BUAV and the European Coalition to End**

Related Stories

UK retains strict animal test law

化粧品の安全性評価と動物実験における各国の状況

国名	状況	補足説明
EU	禁止	化粧品製品とその原料
イスラエル	禁止	化粧品製品とその原料
インド	禁止	2014年より輸入も禁止
中国	動物実験の廃止	2014年より一般化粧品に限る
ブラジル	禁止法案提出	サンパウロ州は禁止
米国	禁止法案提出	
オーストラリア	禁止法案提出	
韓国	一般品の動物実験の要求なし	機能性化粧品においても代替法の受入れを表明
日本	一般品の動物実験の要求なし	医薬部外品においても代替法の受入れ

SHISEIDO
NEWS RELEASE

2013-2

資生堂、化粧品・医薬部外品における動物実験の廃止を決定

資生堂は、動物実験代替法（以下、代替法）に基づく安全性保証体系を確立し、これにより2013年4月から開発に着手する化粧品・医薬部外品における社内外での動物実験を廃止します。なお、社会に対して安全性の説明をする必要が生じた場合※1は除きます。本件については、2013年2月28日開催の取締役会において決定しました。

※1 市場にある製品の成分に関して、改めてその安全性を証明する必要が生じ、そのための選択肢が動物実験しかない場合や、一部の国において化粧品の安全性保証に動物実験が不可欠となっている場合。

動物実験に対する考え方

マンダムは、動物実験を行わない方針で、化粧品開発を進めています。

マンダムは、生活者の安全の確保を第一に考えて商品を開発しております。製品等の安全性確認は基本的にヒトを用いた試験（パッチテスト、スティンギングテスト等）および動物実験代替法を活用しており、外注委託を含めて動物実験は実施しておりません。今後も動物実験を行わない方針です。

これからもステークホルダーの皆様の貴重なご意見を参考にさせていただき、安全で環境にやさしい商品開発を進めてまいります。

Seurat-1 Research Initiative

First step in long term goal : „Towards the replacement of *in vivo* repeated dose systemic toxicity testing“

- Joint funding by the European Commission and a specific industrial sector (cosmetics industry / Colipa)

- € 25 million EC & € 25 million Colipa

- OBJECTIVES
- Development of an **innovative concept for repeated dose systemic toxicity testing**.

- **Proof of concept** for a future full implementation of a **mode-of-action** strategy.

- Development of **innovative testing methods** more predictive than existing testing procedures.

More information and access to SEURAT-1 Annual Report : www.seurat-1.eu

EUTOXRISK

A European Union Horizon 2020 Research and Innovation Project • February 2017, No. 1 • http://www.eu-toxrisk.eu

The Project Turns One

I am proud to introduce to you the first issue of the *EU-ToxRisk Newsletter.* After a highly dynamic first year the EU-ToxRisk project just entered already its second year. As coordinator of the project it has been an exciting year where the various aspects of the project have started. This included aligning technologies as well as testing novel advanced model systems. These different technologies and model systems will ultimately cluster together in integrated testing strategies. In particular, we have been working in the last six months to initiate the different case studies that will ultimately drive the selection of technologies and models that are fit-for-purpose for regulatory decision making. I am particularly proud that we have received highly positive responses from various regulatory authorities that will provide advice to the case studies during the project. The experimental work within these case studies have now started intensively. Also, our collaboration with our US Tox21 partners is taking shape. With this regular *EU-ToxRisk Newsletter* we want to keep you up to date on the development of the project and the successes we achieved. In this first issue, I am happy to introduce you to the overall project concepts, strategies. and models that make and (will) shape EU-ToxRisk.

Bob van de Water, Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR), Leiden University (The Netherlands), and coordinator of the EU-ToxRisk project

The Transatlantic Divide

Top-down development of new toxicological tools

Tox-21c

3Rs

Bottom-up support to alternative methods and legislative pressure

© 2009, Johns Hopkins University. All Rights Reserved.

小括

- 動物実験3Rsの国際的な浸透に加えて、実験動物とヒトとの種差等の克服のために、既存の毒性試験法の見直しが進んでいる。
- 規制に関わるICH(医薬品規制調和国際会議)、ICCR(化粧品規制協力国際会議)、OECD(経済協力開発機構)等の国際機関においても、医薬品・化粧品等の安全性評価のために動物を用いない代替法による開発・評価が進んでいる。

OECDのTG

OECD加盟国および関係国

Numbers of OECD Test Guideline (2018)

Section	Project	Numbers
1	**Physical-Chemical properties**	24
2	**Effects on Biotic Systems**	44
3	**Degradation and Accumulation**	20
4	**Health Effects**	68 (*in vitro* 23)
5	**Other Test Guidelines**	10
Total		166

表1. 動物実験代替法(置き換え）が関与したOECDのヒト健康評価に寄与するTG(2018)

TG No.	TG名称	含まれている試験法またはモデル
皮膚腐食性試験		
430	*In vitro*皮膚腐食性：経皮電気抵抗試験 (TER)	1
431	*In vitro*皮膚腐食性：ヒト皮膚モデル試験	4 （EpiSkin, EpiDerm, SkinEthic RHE, EpiCS)
435	皮膚腐食性評価のための*in vitro*膜バリア試験法	1
皮膚刺激性試験		
439	*In vitro*皮膚刺激性：再構築ヒト表皮試験法	4 （EpiSkin, EpiDerm, SkinEthic RHE, LabCyte EPI-MODEL24)
光毒性試験		
432	*In vitro* 3T3 NRU光毒性試験	1
眼刺激性試験		
437	i) 眼に対する重篤な損傷性を引き起こす化学品、およびii) 眼刺激性または眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、ウシ角膜を用いる混濁度および透過性試験法	1
438	i) 眼に対する重篤な損傷性を引き起こす化学品、およびii) 眼刺激性または眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、ニワトリ摘出眼球を用いる試験法	1(改定2018）
460	眼腐食性物質および眼に対する重篤な刺激性物質を同定するためのフルオレセイン漏出試験法	1
491	i) 眼に対する重篤な損傷性を引き起こす化学品、およびii) 眼刺激性または眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、*In vitro* 短時間曝露法	1
492	眼刺激性または眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、再構築ヒト角膜試験法	3 （EpiOcular, SkinEthic HCE, LabCyte CORNEA-MODEL)

表2. 動物実験代替法（置き換え）関与したOECDのヒト健康評価に寄与するTG(2018)

TG No.	TG 名称	含まれている試験法またはモデル
皮膚感作性試験		
442C	*In Chemico*皮膚感作性：ペプチド結合性試験（DPRA)	1
442D	*In vitro*皮膚感作性：角化細胞株レポーターアッセイ	2 （KeratinoSens, Lu-Sens)
442E	*In vitro*皮膚感作性：ヒト細胞株活性試験	3（h-CLAT, U-SENS, IL-8 Luc assay）
内分泌スクリーニング		
455	性能基準TG 化学物質のエストロゲンアゴニスト活性の検出を目的とした、安定に形質移入されたヒトエストロゲン受容体-αの転写活性化（STTA)試験	2(STTA assay, VM7Luc ER TA assay)
456	H295R細胞ステロイド生合成アッセイ法	1
458	アンドロゲン受容体（AR）作動・拮抗剤検出安定トランスフェクトトランス活性化（STTA）試験	1
493	性能基準TG 化学物質のヒト組み換えエストロゲンレセプター(hrER) in vitro法 ER結合アフィニティ	2(FW *In Vitro* ER Binding Assay, CERI *In Vitro* ER Binding Assay)
遺伝毒性試験		
471	細菌復帰突然変異試験	1
473	哺乳類の*in vitro*染色体異常試験	1
476	Hprt遺伝子とxprt遺伝子を用いる哺乳類細胞の*in vitro*遺伝子突然変異試験	1
487	哺乳類細胞を用いた*in vitro*小核試験	1
490	チミジンキナーゼ遺伝子を用いた哺乳類細胞の*in vitro*遺伝子突然変異試験	1
経皮吸収試験		
428	*In vitro*皮膚吸収試験法	1

合計36試験法

日本発のOECD TGまたはGD（2018）

- ✓ Skin sensitization assay, LLNA：DA, TG 442A (2010)
- ✓ Skin sensitization assay, LLNA：BrdU-ELISA , TG 442B (2010)
- ✓ *In vivo* comet assay TG 489 (2014)

- ✓ Skin irritation assay with LabCyte EPI-MODEL 24, TG 439 (2013)
- ✓ Performance-based Test Guideline for stably transfected transactivation *in vitro* assays to detect estrogen receptor agonists and antagonist, Revised TG 455 (2015)
- ✓ Short time exposure (STE) assay for eye irritation testing, TG490 (2015)
- ✓ Bhas 42 cell transformation assay (2016) Guidance document
- ✓ h-CLAT assay for skin sensitization testing, TG442E (2016)
- ✓ Stable transfected transcriptional activation (STTA) assay for androgen disruptor screening (AR-Ecoscreen), TG458 (2016)
- ✓ IL-8 Luc assay for skin sensitization testing, TG442E (2017)
- ✓ Eye irritation assay with LabCyte CORNEA-MODEL, TG492 (2018)

国際標準化された我が国発の試験法

OECD作業計画にある日本発の試験法

- 光毒性スクリーニング　ROSアッセイ
- 眼刺激性試験　Vitrigel-EIT
- 発生毒性スクリーニング　Hand1-Luc EST
- 皮膚感作性試験　ADRA
- 皮膚腐食性試験　LabCyte EPI-MODEL24
- 眼刺激性試験　BCOPの病理評価

Arch Toxicol. 2011 May;85(5):367-485. doi: 10.1007/s00204-011-0693-22011 May 1.

Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects-2010. Adler S, et al.,

In summary, the experts confirmed that it will take at least another 7-9 years for the replacement of the current in vivo animal tests used for the safety assessment of **cosmetic ingredients** for skin sensitisation.

For toxicokinetics, the timeframe was 5-7 years to develop the models still lacking to predict lung absorption and renal/biliary excretion, and even longer to integrate the methods to fully replace the animal toxicokinetic models.

For the systemic toxicological endpoints of repeated dose toxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity, the time horizon for full replacement could not be estimated.

Historical Accuracy of Animal Tests Against Human Data

LLNA

Hazard	Potency (GHS)
72%-82%	54% - 60%

GPMT / Buehler

Hazard	Potency (GHS)
~72%	~60%

ICCVAM. 1999. NIH Publication No. 99-4494
ICCVAM. 2010. NIH Publication No. 11-7709
Urbisch et al. 2015. Reg Tox Pharm 71:337-351.
Hoffmann et al. 2017 in preparation

AOP(Adverse Outcome Pathway)の概要

Figure 1: Flow diagram of the pathways and the intermediate steps associated with skin sensitisation (adapted from OECD, 2012a).

OECD
BETTER POLICIES FOR BETTER LIVES

OECD/OCDE

442E
Adopted:
29 July 2016

化学物質の試験に関する OECD ガイドライン

In vitro 皮膚感作性：ヒト細胞株活性化試験（h-CLAT）

OECD　TG翻訳サイトより

最初に考慮すべき事項および限界

8. 皮膚感作性物質は、DC の活性化に伴い細胞膜マーカーの発現を誘発すると報告されている（2）。そのため、DC の活性化に関連する単球活性のマーカーを測定する h-CLAT のような試験法は（20）、化学物質の皮膚感作性の評価に適していると考えられる。ただし、DC 活性化は皮膚感作性 AOP の 1 つの主要な事象のみを示すため、DC 活性化のマーカーを測定する試験法により得られる情報は、それ自体で、化学物質の皮膚感作性がないと結論づけるには十分ではない。したがって、h-CLAT により得られたデータは、IATA などの統合的アプローチに照らした他の補足情報（例えば、皮膚感作性 AOP の別の主要な事象を対象とした *in vitro* 試験の情報や、類似化学物質からの推定などの試験を伴わない情報）との組み合わせで検討すべきである。

9. 本試験法ガイドライン記載の試験法を用いることにより、IATA に照らして皮膚感作性物質（すなわち、UN GHS におけるカテゴリー1）と非感作性物質を識別することができる。本試験法ガイドラインを単独で用いて、皮膚感作性物質を当局が UN GHS （1）で定義したサブカテゴリーである 1A および 1B に分類することはできず、安全性評価に際し、皮膚感作性の強さを予測することもできない。ただし、特定の規制の枠組みによっては、h-CLAT での陽性結果を単独で用いて、化学物質を UN GHS におけるカテゴリー1 に分類できる場合がある。

OECD　TG翻訳サイトより

全身毒性を非動物で評価するためのDefined Approach(DA)開発へ

OECD
BETTER POLICIES FOR BETTER LIVES

まとめ

- 動物実験を用いないTGが増えている。
- ただし、その範囲は遺伝毒性や局所毒性試験に限られる。
- 全身毒性の代替法開発を目指し、AOPおよびIATA開発の重要性が叫ばれている。

バリデーションと論文の予測性が異なる

相関性と予測性は別ものである

	n	正確度	感度	特異度
ECVAM　validation study	24	76%	81.3%	65.6%
Ashikaga（2010）	100	84%	87%	75%

結果として、論文の100物質はバイアスが掛かっていた（適用しやすい物質：水溶性が高い物質）を用いていたことが判明。

開発者の論文は信頼性に欠ける。
やはりバリデーションは必要？

OECDの基本指針

- 動物実験の３Rsを念頭に試験法ガイドライン（TG）を承認する。
- TGの開発には、バリデーションを必須とする。
- 適用限界を明確にし、偽陰性が限りなく少ないTGを開発する。

Test Method Evolution and Translation Process: Concept to Implementation

Stage	*Objective*
Review Risk Assessment Methods	**Identify need for new, improved and/or alternative test methods**
Research	**Investigate toxic mechanisms; identify biomarkers of toxicity**
Development	**Incorporate biomarkers into standardized test method**
(Pre) Validation	**Optimize transferable test method protocol**
Validation	**Determine relevance and reliability**
Peer Review	**Independent scientific evaluation of validation status**
Acceptance	**Determine acceptability for regulatory risk assessment**
Implementation	**Effective use of new methods by regulators and users**

バリデーションで明らかにすべき試験法の条件

- 科学的な意義付けと必要性
- 順調に増殖し、安定な指標を発現する生物材料の存在
- 機能的で安定供給できる試験材料（素材）の存在
- 試験経験のない施設が実施可能なプロトコルの存在

↓

- 試験経験のない施設(実験者)への高い技術移転性
- 3施設以上における施設内・施設間再現性
- コード化物質を用いた予測性
- 有用性と適用限界

試験法の科学的意義

- 目的の明確化
  行政的な必要性、創薬スクリーニング、
  国際合意
- 指標の科学的妥当性
- 最先端の科学に起因
- 既存法方法の改良
- 動物実験の３Rs

バリデーション計画

- 客観的な評価が可能な組織の構築

  被験物質管理グループ、記録管理グループ、統計処理グループ

  できれば、国際的な組織構築
- バリデーションの目標値設定

これらを含む計画書がまず重要

[a]*Several Quality Assurance units might be involved in a multi-study trial.*

Dashed lines indicate assurance staff involvement.

プロトコル

- 詳細な手法を記載
  記録用紙も含む
- 試験法の限界やコツ（ノウハウ）を記載
- 予測モデル（陽性基準）を記載
- データの受け入れ基準を記載
- バリデーションを経て改定されることが前提

施設内再現性および施設間再現性の低さ

施設内再現性および施設間再現性の低さ
陽性基準の設定による差

基準A

	Lab.		
	A	B	C
No.	Judge(AVE)	Judge(AVE)	Judge(AVE)
08	SSS	SNS	NNS
12	SSS	NSS	SSS
19	NNN	NNN	NNN
21	NNN	SSS	NSS
22	NSN	NNN	NNN

基準B

	Lab.		
	A	B	C
No.	Judge(AVE)	Judge(AVE)	Judge(AVE)
08	SSS	SSS	SSS
12	SSS	NSS	SSS
19	NSN	SNN	NNN
21	SSN	SSS	SSS
22	NSN	NNN	NNN

被験物質の種類と数

- 施設内再現性のために最低12物質、施設間再現性のために最低20物質必要とされている。ただし、この場合、予測性は評価不可。
- 最適なスケールは再現性と予測性で40物質以上である。
- 毒性強度・物性・偽評価物質などを考慮してバランスよく選択する。
- バリデーションと名乗るなら、コード化した物質を使うべきである。

有用性と適用限界

バリデーション終了後

・有用性を再確認

・予測性を高める適用限界を記載

・安全性評価への使い方を提案

偽陽性と偽陰性のバランス

Figure C-1 **Performance of the LLNA: BrdU-ELISA for 43 Substances with SI Compared to the Traditional LLNA Using the Most Prevalent Outcome for Substances with Multiple Tests**

Independent Peer review (merit review)

- バリデーション後は、国内外の専門家による報告書のIndependent peer reviewが重要である。Reviewerは最低でも3名以上。
- 国内施設のみのバリデーションでは、国際信用度は低くなるので、必ず、国際的な専門家に座長を任せるべきである。

バリデーションの一例

１９９０年代以降の日本における動物実験代替法に関する経緯

1991年　　厚生科学研究“新規化粧品原料配合化粧品の安全性評価のための試験法の研究”の開始

↓

ドレイズ眼刺激性試験への対応

- 文献調査、情報収集
- バリデーション研究の開始

参加機関

- NIHS毒性部、薬理部、変異原性部
- 横浜市立大学医学部
- 昭和大学薬学部
- 理化学研究所細胞銀行
- 東京理科大学工学部
- JCIA傘下企業
  花王、カネボウ、コーセー、資生堂、ライオン
  メナードなど　　計29機関

実施された代替試験方法

1. 受精鶏卵試験（CAM）
2. 赤血球試験
3. 蛋白変性
   ヘモグロビン変性試験、EYTEX™
4. 培養真皮モデル
   Skin2™(ZD1100)、MATREX™
5. 細胞毒性試験
   1）正常ウサギ角（CornePack™）
   2）細胞株
      SIRC（ウサギ角膜由来）
      HeLa（ヒト 子宮癌由来）
      CHL（ﾁｬｲﾆｰｽﾞ ﾊﾑｽﾀｰ肺由来）

進行内容

第一次バリデーション
界面活性剤 9点＋生理食塩水

結果解析

第二次バリデーション
広範な種類の被験物質15点

結果解析

第三次バリデーション
刺激性がやや強い被験物質14点

計39物質を動物実験結果と比較

結論

- SIRCまたはHeLa細胞を用いる細胞毒性試験は、ドレイズスコアとの対応も良い。
  刺激性の有無の識別が可能である。

- その他の細胞毒性試験および人工皮膚モデルの中にも、刺激性の有無の識別が可能な方法もある。

評価スキーム

第一段階

物理化学的性状に基づき代替法か、動物実験か選択

↓

第二段階

代替法により、概略の刺激性を評価

↓

第三段階

動物実験で評価

使用できる代替法にかけられた制限

SIRCまたはHeLaを用いる細胞毒性試験

- 刺激性物質と無刺激性物質との識別
- ある程度の刺激性強度の識別可能
  （陽性対照との比較）

Peer reviewerの指摘を受けての最終結論

- These results demonstrated that the test method:

1) Was easily transferable to technically proficient laboratory technicians,

2) Has excellent intra-laboratory reproducibility (100%, 20/20) and inter-laboratory reproducibility (90%, 27/30),

3) Has a low predictive capacity for distinguishing non-irritants from irritants per UN GHS categories in a bottom-up approach,

For high predictive capacity, the VMT could not finally find a valid applicability domain within the technical limitations such as poor water solubility, volatility, color and so on of the test chemicals.We therefore concluded that the SIRC-CVS:TEA test method has excellent intra- and inter-laboratory reliability and that it may be difficult to use this test method as the alternative test method to the Draize test for distinguishing test chemicals that are ocular irritants from those that are non-irritants.

まとめ

日本で開発された方法を国際的な場で標準化するためには、バリデーションが必須である。

バリデーションを行う場合、国際的なバリデーション実行委員会にプロトコルの確認と被験物質の選択を委託すべきである。

さらに、International peer reviewもバリデーションの一環として実施すべきである。

いかに短期間かつ効率的に国際的な合意を取るか？

ICHガイドラインと OECD試験法ガイドライン、プロトコルの相違点

ICHガイドライン	OECD試験法ガイドライン	プロトコル
医薬品のある毒性検出のために行われる安全性評価の望ましい実施方法を示す	化学物質等のある毒性検出のための試験法の特徴、適用限界を示す	試験実施者に対して試験法をどのように実行するかを、明確に段階を追って記述した文書
試験法の複数記載あり	類似した一～複数試験法の記載あり	各試験法毎
具体的な手順の説明はなし	プロトコルなしでは実施はできない	これをもとにSOPが作成される
試験法は公定化されていなくともよい	公定化にはバリデーションが必要	バリデーションで改良される

真に試験法の標準化を目指すなら、OECD　TGが最適

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

DRAFT ICH HARMONISED GUIDELINE

DETECTION OF TOXICITY TO REPRODUCTION FOR HUMAN PHARMACEUTICALS

S5(R3)

Current *Step 2* draft version
dated 5 July 2017

3. EFDの代替法を組み込んだフローチャートの概略

例：*Late-life Onset* の疾患に対する薬剤のような場合

+ : Teratogenic and or embryofetal lethal (TEFL) 陽性
- : TEFL 陰性

本試験の削減の可能性

千葉科学大学堀本教授の資料より借用

Goal of ARCH-Tox

Tox-in Vitro

Cell Culture system

- Speedily
- Low cost
- High specificity
- High–throughput

Development of multi-color system

New Biomarker

Screening

Tox-Omics

Hepatotoxicity

Liver

Neurotoxicity

Brain

Nephrotoxicity

Kidney

Spleen

Bone Marrow

Gene expression analysis

Prediction system

More another testings: carninogenicity, Long reputed dose testing, etc.

Our project has received funding from the METI in Japan.

未来投資戦略2017
Society 5.0の実現に向けた改革

１．健康・医療・介護

III)日本発の優れた医薬品・医療機器等の開発・事業家

・医薬品候補の安全性等の評価方法の開発

・革新的な医療機器・再生医療等製品の評価方法等を世界的に先駆けて提案し、国際標準の獲得を図る。

２．規制改革、行政手続の簡素化、IT化の一体的推進

III)技術改革に合わせた行政手続の改革

・化学物質の審査について、事業者の試験に要する負担を軽減するため、これまで申請されたデータ等のAI分析を本年度より開始し、動物試験に係るスクリーニング試験の不要化を目指す。

科学技術イノベーション　総合戦略2017

②プラットフォームを支える基盤技術の強化

III)社会実装に向けた取組

・社会実装に向け、材料や製品の安全性・環境影響を適切に評価する技術の開発及び評価基準の策定、国際標準化や国際連携策を戦略的に検討する。

試験法公定化の重要性

開発者しかわからないノウハウがある

標準化はボランティアではない

今後の課題

- 先にルールを作ったものがゲームを支配する。
- 新しい技術(organ-on-chips, toxicogenomics)のバリデーションはこの手法でよいのか。
- 特許が絡む方法をどう守るか。
- 全身毒性の代替は、有害性の同定でなく、リスク評価が主流である。LOAEL、NOAELに代わるものを*in vitro*でどう評価するか。
- 動物実験データベースが乏しい全身毒性の代替法をどう開発すべきか。

ページ(P)

JaCVAM

Japanese Center for the Validation of Alternative Methods

Office : New Testing Method Assessment, Division of Pharmacology,
National Biological Safety Research Center (NBSRC),
National Institute of Health Sciences (NIHS)

日本語 English Google Search www jacvam.jp

About JaCVAM | Update on JaCVAM | Academic activities | Submission of Alternative Methods to JaCVAM | International Cooperation

御静聴ありがとうございました

Policy and Mission: JaCVAM's policy and mission is to promote the 3Rs in animal experiments for the evaluation of chemical substance safety in Japan and establish guidelines for new alternative experimental methods through international collaboration.

the 3Rs in animal experiments---Reduction (of animal use)
Refinement (to lessen pain or distress and to enhance animal well-being)
Replacement (of an animal test with one that uses non-animal systems or phylo-genetically lower species)
(OECD GD34)

News

- 【NEW】news texts dummy texts news texts dummy texts news texts dummy texts(2009.7.16)
- news texts dummy texts news texts (2009.7.3)
- news texts dummy texts news texts dummy texts news texts dummy texts (2009.7.3)

Contents

- About JaCVAM
  Message from JaCVAM / Policy and Mission of JaCVAM / Organization of JaCVAM / Glossary / Proposal for Engagement Rules
- JaCVAM Activities