

第 16 回「国際的動向に対する新規安全性試験法およびその評価手法の開発の顧問会議 (通称：JaCVAM 顧問会議)」議事概要案

日 時：令和 2 年 2 月 7 日(金) 15:00~17:00

場 所：厚生労働省 専用第 12 会議室 (15 階)

出席者：奥田晴宏(座長)、坂本貢、横田篤宣、山崎恵子、池田孝則、島谷庸一、坂田信以、
金地隆志、吉田易範、沼澤 聡、戸倉新樹、三島雅之、斎藤幸一

オブザーバー：諫田泰成、高畑正浩、瀧岡 学、野坂佳伸、高橋基子、広瀬明彦

事務局：足利太可雄、小島 肇、吉川 環 (以上、五十音順、敬称略)

議題

1. 厚生労働省 吉田課長のご挨拶、出席者の自己紹介 (資料 1)

吉田医薬品審査管理課長より開会挨拶があった後、全員が自己紹介を行った。

2. 前回議事録確認 (資料 2)

司会の奥田座長より前回議事録の承認が求められ、特に意見はなかった。

3. JaCVAM における今年度の運営、成果および来年度以降の計画 (資料 3~)

事務局の足利より、資料 14 昨今の動向まとめを用いて、今年度の運営、成果および来年度以降の計画について説明した。

以下、その後に行われた質疑応答の全文を示す。

○奥田 どうもありがとうございます。事務局からは JaCVAM の役割と活動概要、国際協調の進行具合、それから令和 2 年度からスタートいたします 5 か年計画ということで、3 つのポイントでお話を頂いています。これから大体 1 時間ぐらいありますが、まず先生方から今の事務局説明のポイントについて、どのような観点からも結構ですので、御質問、御意見を賜りたいと思います。その上で、最終的にはこの活動計画というものについて先生方の御理解、御支援を頂いて、その後で、ここに書いてありますが、この JaCVAM の大きな目的である 3Rs に資する研究ということについて、先生方から忌憚のない御意見、御指摘を頂ければと思います。よろしく願いいたします。まず、戸倉先生、どうぞ。

○戸倉 私の専門は光感作、光毒性ですけど、今、いろんな代替法が特に皮膚感作に関してはたくさん出てきて、素晴らしいと思いますけど、一方ではハンドリングしているという状態もあって、たくさん出来てどれを利用するんだということになり、それって最近のコンセンサスが Key Event の 1、2、3 と言われていますけど、OECD も Key Event 1、2、3 ですね。そのどれを利用するという、その統一感と言うんですかね、新しいのがどんどんできてきて、最終的には新しいものにとって代わるのか、あるいは、こういうできたものを利用していくのか。その方向性というのが、今、ちょっと見えない感じになっているところがあります。そこら辺はどうですか。

○足利 私は以前から戸倉先生にいろいろ御指導いただいています。様々な皮膚感作に対する Key

Event に対応する試験法が、今、増えてきております。メカニズムは共通ですけれども、ちょっとずつ原理が違ったり、予測性が違うのですけれども、基本的には、今、ディファインドアプローチでは、それぞれの Key Event を適切に組み合わせましょうということになります。

ただ、同じ Key Event をダブルで評価することはないので、何を選択したらいいのかということは、多分、ポイントになると思います。そこは、これまで施設が得意とする試験とか、あとは適用限界、そういったものを基に選択されることになるかなと思います。

○戸倉 例えば、私から見て、提案しているのは、Key Event 1、2、3 で、要は LLNA が入ったら駄目です。なので、Key Event 1、2、3 ということになりますけど、DPRA と h-CLAT と KeratinoSens、今の状況ではそうするしかないなと。新しいものが入って来ても、まず使っていたものを使用して、それで一定の安心した感覚を得るとというのが大切だろうと思います。だから、それを確立しないと、なかなか新しいところに進んでいけないということもあるかなと思います。

○小島 御指摘のように、OECD では、最初に開発された 3 つの方法をもとに具体的なデータを組み合わせで予測性を検討しております。ただ、h-CLAT でなくて新しく IL-8 で評価するとなりますと、新たな組み合わせも将来検討することになります。

○戸倉 そうすると、組合せはものすごくなくて、AI とか導入したほうがいいのではないかという話になってしまうのです。そこところが、いつも評価するとき困っているなという感じです。

○足利 こういうのも、今、議論が始まったところですので、次第に整理されていくと思います。

○奥田 非常に大事なポイントだと思います。

○小島 OECD の正式名称は経済協力開発機構ですので、経済活動を活発にするためであれば、いくらでも方法は受け入れます。拒絶はできません。ただ、最終的にはユーザーがそれを選択します。1980 年代に非常に多くの遺伝毒性試験が開発され、公定化されたのですが、現在ではなくなったテストガイドラインがあります。ユーザーがそれを選んでいくことによって、使われるものが残りました。皮膚感作性に関しても同じようなことが起こると考えています。このままでは、確かに無数の組合せが出てくるわけですが、最終的にはユーザーが判断して、使いやすく予測性のいいものが残っていくと考えています。

○奥田 それはユーザーの判断になるので、そこは OECD は立ち入らないというスタンスですね。

○小島 そうですね。OECD はそこには立ち入りません。ただ、各国の行政当局が、この方法のデータを持って来なさいと言う場合はあると思いますが、そこには OECD は立ち入りません。あくまでも各国の行政的な判断には関与しません。

○奥田 どうぞ。

○三島 遺伝毒性試験の話が出たので、遺伝毒性試験が、今、小核試験と in vitro の哺乳類の試験とエームス試験に集約していったのは、ユーザーが選んだわけではなくて行政が選んだと思っております。それを選んだ S2 ガイドラインができた後に、それで全ての製薬企業がそれに従ってやっていった結果、in vitro の哺乳類の試験が、どうも sensitivity が高過ぎて specificity が低いという話が、そこで明らかになってきて、ではそのガイドラインを見直しましょうということで、適正なガイドラインに見直すということがされてきました。今、先生方がおっしゃっていた通りで、試験パッケージですね。標準テストバッテリーというものを決めて、みんな同じことをしないとデータが溜まらないと思います。それぞれのユーザーが勝手に選んでやっていると、

10 年経とうが 20 年経とうが、結局、まだよく分からないということになり、その間にもどんどん新しい試験法が開発されてしまうことになると思いますので、そこは JaCVAM は標準テストバッテリーを提案してもいいのではないかと私は考えています。

○小島 ありがとうございます。日本発のテストガイドラインが 11 あるという話をしましたが、組合せの選択肢は日本としては選ぶことができます。日本で開発された方法を行政的な利用の形で押し進めることができれば、データが溜まっていきます。ですから、例えば皮膚感作性で言えば Key Event 1 では ADRA があり、Key Event 2 はちょっと今はないですが、Key Event 3 に関しては h-CLAT と IL-8 があります。どちらが残っていくか。今のところ何とも言えませんけれども、このどちらかを選択してデータを溜めていけばデータベースは充実して、AI が使えるような時代になってくると思います。

○戸倉 ちょっと細くなるけど、DPRA を選ぶか、ADRA を選ぶかという、それはあまり大きな問題ではないのです。それは同じものであって、ある程度コンセンサスができる。ただ、h-CLAT を選ぶか、IL-8 を選ぶかというのは、それはかなり違ってしまいますので、システムとしてはね。だから、そういうところを整理していったほうがいいかなと。

○小島 システムとしてはそうですが、個人的には、たかが in vitro のデータと思っております。LuSens を使おうが KeratinoSens を使おうが、h-CLAT を使おうが IL-8 を使おうが、in vitro の試験法としては、どれでも同じような予測性です。物質の適用方法もほとんどあまり変わりません。これに DPRA か ADRA があり、あとは T cell の増殖系の新しい in vitro 法が作られるかということが、実は皮膚感作性を正しく評価する鍵ではないかと思っています。まだ、その方法は先生がおっしゃるように開発されておられません。

○奥田 ある程度絞っていったほうが、同じ土俵でデータを突き合わせることができると思います。

○奥田 大変大事な御指摘、ありがとうございます。確認ですが、ユーザーというのは規制当局もユーザーではないかと思ったのです。

○小島 先程、三島先生もおっしゃいましたように、規制当局が遺伝毒性の三点セットを決めた段階でデータベースが溜まることは決まってしまう。規制当局の取決めは非常に大きいのです。

○坂田 コメントと言いますか、お礼と言いますか、昨年 6 月、富士フィルムの笠原氏が、OECD の TG、テストガイドライン化に成功したと言いますか、やりまして、この ADRA 法の試験は日化協がやっております長期研究支援での 20162014 年か 15 年から、2 年間支援させていただき、今、継続して御検討いただいたものということで、国衛研の先生方のお蔭でテストガイドライン化に漕ぎ着けて大変有り難いと思っております。引き続き日化協は、こういった代替法に関わる OECD の試験の支援と、それからテストガイドライン化までのフォローですね、成果のフォローもやってまいりますので、引き続き、よろしくお願いします。

○小島 こちらこそ、ご支援、どうもありがとうございます。引き続き、開発者の励みになるような支援を、是非、よろしくお願いいたします。

○山崎 まとめの所で、欧米を中心に動物実験代替法の開発及び行政適用提案拡大が続いているということは正にそのとおりで、今回、皆様にお配りした資料集の中には、もちろん、全ての国を網羅することは無理なのですが、一応、幾つか代表的な国の法整備等の状況に関しまして、ヒューマン・ソサエティ・インターナショナルにまとめてもらったものの翻訳バージョンが載っております。見てみますと、例えばブラジルなんかはこの提案を基に、ノーマティブ・レゾリューションというので 2014 年からどんどん出してきております。そのノーマテ

イブ・レゾリューションというのは、要するに義務付けですね。そこで指摘された代替法に関しましては義務付けるという法整備は、結構、いろいろな国で、今、着々と進んでいるという中、日本がこれだけ貢献をして OECD テストガイドラインが 11 個も日本発というか、日本がやっているということを誇りに思っておられることは大変素晴らしいことであると思いますが、同時に、それが日本国内の普及とか、それから法制化にどうやって入って行くかということを見ていく必要があるのではないのでしょうか。国際協調等、欧米と今後、ICATM の会議などもございますから、そういった中での日本の立場を更に明確にしていく必要性というのがあるのではないかと考えております。

○小島 ありがとうございます。御指摘のとおり、せっかく作った試験法でもありますし、きちんと受け入れて利用していかないと先生方の努力が無駄になってしまいます。

○島谷 国際協調という中で、我々、化粧品産業の中では中国という市場は非常に大きな市場です。中国の場合は化粧品の場合は全て動物実験を伴う、今は実はそうなのですが、昨年、それを改正して免除規定を作ろうかという話がありました。その中でこの ICATM という中に、中国の方の参加もあったということですが、この中に中国の動物実験代替法に関する位置付けというか、この ICATM という中ではどういう位置付けになっているかということをお教えいただけますか。

○小島 私どもの ICATM の中でも、中国にも入って頂きたいと思っています。もう 5 年以上にわたって中国の参加を促しているのですが、そうこうしているうちにブラジルが入ったり、あるいはシンガポールが入るかもしれないと言われていました。なかなか中国の特に北京の行政当局が動いてくれません。中国の研究所はそれなりに前向きですが、中国の行政当局が動かないという点で予算がつかないようです。中国は御存じのように、北と南のほうでは少し違った考え方をしておち、南部では代替法のトレーニングに関するセッションを繰り返して行っており、化粧品の規制に代替法を用いる普及を順次広げているのですが、北と南の分断がなかなか埋まらずに、代替法の普及が進んでいない現状です。引き続き、ICATM としてはメンバーに入るように働きかけていきたいと思っています。先ほど足利先生から紹介がありましたが、中国の方も私たちの活動にお呼びして、加わっていただくことによって、僭越ではございますが、国際的なルールを普及していきたいと考えております。

○山崎 今年、ICATM は日本で開催ということですが、そういったところも中国は参加されるのですか。

○小島 はい。一応、今の研究所の所長はにも声を掛けてお呼びしたいと思っていますが、何せ中国の上層部の方は年に 2 回しか国際出張ができません。もう既に決めているので日本に来てくれないことが多く、少し日程を早めに決めて御招待したいと考えています。

○奥田 ありがとうございます。

○奥田 私からコメントします。ICH の代替試験法の記載にはキーワードが入って、一般化しやすいと思うので、このことによってグッと物事が進むのかもしれないと思っています。その ICH の記載の中で、今、ちょうどスライドに出ている 4 行目で qualified(Note2) alternative assays と書いてありますが、クオリファイされる条件というのは、何か ICH で Note2 という所を見ておけばよかったのですが、何か具体的に記載されているのですか。単に形容詞ですか。

○小島 大事な質問をありがとうございます。qualified は非常に重要な単語です。ただ、ICH のガイドラインの中では validate という言葉が出てきません。あくまでも ICH が進めているのは、データを出す企業の

中で qualified をチェックしなさい。生殖毒性では、特にサリドマイドのような毒性が明らかな物質が明確になっていますので、それをリスト化して、その中から試験を行い、適正なメカニズムに基づいた方法を明らかにしてください。その場合に明らかにネガティブであれば、one species の試験を省略できる。できれば本当はラビットを削減したいのですが、そういう試験の削減を認めるかもしれないというような書き方をしています。実際には最終的なステップにまだ行っていないのですが、今年中にステップ 5 に行くと思います。

○奥田 あるリストの化合物について試験をして、ある一定以上の予測性なり何なりが満たされれば qualified と言っている。

○奥田 ありがとうございます。そういうふうにかかれたものは、そうすると、これからそういうデータがあれば規制当局は受け入れていくということになるわけですね。

○小島 そのように考えております。ICH 中での代替法の扱いは、これがベースになっていくと思います。今後、発がんでも 1 種類の毒性を減らす方向で話が進んでいます。

○奥田 マイクロ試験をやったりしていますね。

○小島 はい。各製薬企業で申請資料を出される場合は、qualified alternative assays のデータを持ってくださいということになると思います。

○奥田 そうすると、受入れ可能性というのは、ずっと進んでくる話ですね。

○小島 はい。

○山崎 先ほど御紹介いただいた 21 世紀の毒性試験、Tox-21c ですが、現在、アメリカでは Tox-21c コラボレーションと言って、EPA、FDA、それから NIH の研究施設などという所でのいわゆる行政間のコラボレーションで、この Tox-21c を目指していこうとっています。ただ単純に 1 つ 1 つがロードマップを作るといよりも、Tox21 コラボレーションというのが創設されて注目されていますけれど、日本の場合はどうでしょう。そういった意味での衛研もそうですけれど、厚労省、農水うんぬんといった所での、そういったコラボレーション的なステークホルダー会議というか、そういった情報交流、コミュニケーションなどということはやられているのか。それとも、やる展望があるのかどうか、ちょっとお聞きしたいなと思います。

○小島 当事者という立場ではないですけど、答えさせていただきます。アメリカの各省庁が協力し合う中で、実はジョイント・リサーチセンターというヨーロッパの専門家も入っています。私たちが思う以上に、欧米の方たちはその連携を密にしております、アメリカが動くときは必ずジョイント・リサーチセンターが呼ばれ、EU-Tox Risk が動くときも必ずアメリカの専門家が呼ばれるという連携ができています。欧米間の綿密な環境に入り込んで行くには、かなりの力、要するに日本の特徴を明確にしていけないと入り込めないと思います。もちろん、彼らがインターナショナルという言葉を使うときには必ず日本を呼んでくれますが、とはいえ、扱いというのは第三者的な立場でございます。いかに日本の特徴を生かしながら、そういう集まりに切り込んで行くのは実はなかなか難しい状況でございます。

○山崎 Tox-21c コラボレーションというのは、私が今指摘しているのは、アメリカの FDA、NIH、それから EPA などのコラボレーションのパターンというのが、今、出来上がってきている。日本ではそういったことがあり得るのかどうかというのを、今日は行政の方もお見えになっておられるので、お聞きしてみたいなと思いました。

○吉田 初めての参加なので話が見えてこないのですが、基本的に私が所管している医薬品等の関係ですと、今回、御紹介があります、いわゆる ICH の世界で、いろいろなテストガイドラインについての国際的な

状況を見ながら、我が国も対応を進めています。その際、ベースになっているのは正に OECD のガイドラインだと思っています。それで、この場合、OECD のガイドラインというのは、他の化学物質であるとか化粧品等々もそれがベースになっておりますので、積極的に領域を跨って何かやるというよりも、元が OECD のガイドラインを引っ張ってきますので、結果的に同じような感じになっているのではないかと思います。若干、その辺は縦割りのなところはあかなと思います、一方で、OECD を元にしていきますので、そんなに大きな違いはないのではないかと思います。他の分野ではまた違つかもしれませんが、私の認識はそんなところです。

○奥田 省庁横断的なプラットフォームというのは元来、今、山崎先生から御指摘を頂くと、瞬間的に思い浮かばないです。研究者同士はいろいろな所でコミュニケーションがなされているんだと思いますけど、確かに御指摘のことはこれから考えたほうがいい。案外、この会議が貴重な場所なのかもしれないと思ったりもします。

○吉田 扱う物が違ってきますと、必要な毒性試験の種類が違ってくるのは仕方ない部分もあるのですが、私もアメリカでやっているコラボレーションというのは、どういうイメージなのか分かりませんが、やはり必要な毒性試験というのは、扱う物のリスクとベネフィットを勘案する際に、ベネフィットに対するリスクとしてどの辺まで許容できるのか、どの辺までマネージメントしなければいけないのかということが、変わってくると思いますので、それを担保するための試験というのは必要になると思いますから、微妙に反復投与毒性試験とかでも求められるその種類が変わってくるのは、それはそれなりの合理性があるのだろうと思います。すべからく同じであるというわけではないことについては、一定の合理性があるのではと思っています。アメリカでやっているものがどうなのかというのを承知していませんので、的外れであればすみません。

○小島 アメリカの動きは、課長がおっしゃったように、それぞれの行政機関で規制を担当していますので、むしろ新しい方法であるコンテンツアナライズとか、NAM と言われている new approach methodologies とか、の開発を一緒にやっとうと思っているようです。試験法開発で手を結び合っているだけで、いざ、行政になると縦割り、それぞれ縦割りだと思っています。実際にヨーロッパでいけば、EFSA とか ECHA と EMA の連携が必ずしもうまくいっているかという、そういうわけではありません。行政当局は、それぞれの分野での新しい方法の利用というのが真摯に検討されています。日本の場合にも各行政機関から本会にお越し頂いているように、新しい方法を使わなければいけないという認識は同じだという点が重要です。ただ、実際にそれぞれの規制になったときには、それぞれの規制当局がその方法が本当に使えるかどうかを真摯に検討していただくのが重要だと思っています。こういった場を是非、共有の場にしていただいて、省庁横断的な情報交換ができればいいと考えています。

○山崎 そのとおりだと思います。Tox-21c そのものは本当に具体的なものというよりも、今の代替法というところからも、だいぶ欧米は考え方が離れていって、ヒト基盤のヒューマンベースモデルに投資をしていこうという動きが出ているわけです。だから、動物実験を必ずこっちに変えましょうということよりも、新たな道標を見つけるという形の投資が行われている。そういった動きそのものは実際の行政領域の問題というよりも、未来図としては動物実験が管轄にある部署はいろいろな省庁に跨っているわけですから、そういう未来図を作るような何かがあってもいいのではないかなという意味で、お聞きしました。

○奥田 ありがとうございます。

○斎藤 御参考になるかわかりませんが、また、少し的外れなことになるかもしれませんが、私は代替法学

会の代表で今日は来ておりますけれども、以前、例えば経済産業省のお金を頂いて、代替法の開発を実施したことがございます。その中でも当然、JaCVAM も関わりますので、厚労省の関係の方も参加されておりました。このように、経済産業省の方が関与する法律が化審法であっても、将来関連する厚労省の方は会議等には参加いただいておりますので、完全に縦割りというわけではないのではないかという感じが私はしています。

○金地 おっしゃるとおり微妙な部分でございますが、化学物質管理という意味では、経済産業省と厚生労働省と関係省庁が連携しながら、化学物質の審査を行っているという状況の中で、なかなか難しい部分もありますけれども、QSAR であるとか、そういうふうなものを少しずつ取り入れていくためには、どうしたらいいかという議論も行いながら検討を進めているところです。冒頭、私の自己紹介のときに申し上げましたように、AI-SHIPS

プロジェクトを私どもで進めていたりする状況もございますので、少しずつではございますけれども、連携をしながら前に進めて行けるように、そんな形でやっていくという状況です。

○小島 経済産業省の宣伝をしますと、先ほどの 11 のテストガイドラインが日本から出ているという話をしました。実はそのうちの半分は経済産業省の支援を受けて開発された方法です。TG455 の住友化学で開発された ER-STTA にしても、あるいは大塚製薬が開発した AR-STTA にしても、経済産業省の助成で開発されたものです。それから、東北大学の IL-8 のアッセイもそうです。あるいはテストガイドラインにはなりませんでしたが、Bhas42 という細胞形質転換試験も経済産業省のサポートを受けて開発された方法です。そういう点では安全性評価の基礎となる方法が経済産業省のお蔭で開発されているということは、関係者としてお礼を申し上げたいと思っています。ありがとうございます。

○奥田 他人事みたいな言い方になってしまうかもしれませんが、個々の試験法では真面目に日本は努力している。ただ、それに対して大きなビジョンの打ち出しをどういうふうにするか。そこがないから国際的というときにだけ、ちょっと声を掛けてもらえるみたいなことになってしまう。これは、よくいろいろな所でありがちな日本のケースだと思います。そういう場を JaCVAM なのか、どこなのか分からないのですけれども、どこかできちんと、JaCVAM もそのうちの 1 つだと思いますが、そういうプラットフォームがあれば、そういう所から何か情報を発信していければと思うので、そういったこともこれからの活動の 1 つかなというふうに、今、山崎先生の御発言に少し答えになると思います。

○小島 JaCVAM というわけではないですけども、住友化学で開発された Hand1-Luc EST 法は、生殖毒性のスクリーニング系です。この方法は必ずしもオリジナリティが高いというわけではなく、ヨーロッパで開発した方法の改良法です。先ほどスライド 32 番でお話がありましたように、日本からこの Hand1-Luc EST をテストガイドラインに提案しています。この発生毒性試験の主導権は日本が握っています。OECD の中でも発生毒性試験をどうするかという点は重要な問題です。す免疫毒性試験、これも先ほど経産省の支援を受けて開発された方法だというお話がありました。この件に関しても今、日本が主導権を握っています。

全身毒性の中で特に一番大きな問題は生殖毒性試験です。また、免疫毒性という特別な分野ではありますが、免疫毒性は肝毒性にも関わっていますし、あるいは生殖毒性も関わっている試験法ですから、その重要な部分の主導権実は日本が握っているのです。今後皆さんの協力を頂きながら、OECD の中で存在感を示せるかが重要であり、ターニングポイントを迎えているかもしれないのです。日本の研究者がどれぐら

い存在感を示せるかが、今、問われていると思います。こういったところで頑張っていれば、全身毒性の中で、ある程度世界の中で日本の存在感を示せるのではないかと期待しているところです。斎藤先生、何か補足はありますか。

○斎藤 何しろ全身毒性は複合的ですから非常に難しい分野でして、個人的には 1 つの試験で解決は難しく、いわゆるバッテリーの部分が大切かと思えます。私は生殖毒性の 1 つの部分に着目した試験を開発しておりますが、それだけでも生殖毒性の代替法試験として貢献できるのではないかと、今、提案しています。しかし、どうしてもまだ、この分野でガイドラインがないので、まだ壁も大きく、小島先生には非常に御尽力いただいているのが現状で、感謝しています。この先、どうなるか若干心配ですけれども、何とか進めていきたいなとは思っています。ちょっと今日は代替法学会の代表ですけれども、これに関して、私、個人の意見を述べさせていただきます。

○金地 先ほど過分なお言葉を頂きまして、ありがとうございました。実は我々の一番の悩みというか考えているところが、いろんなシステムを開発する。これは産業界あるいは大学の先生、研究者の方と協力しながらシステムを開発することはできるのですが、それを実際に行政のほうで審査とかに使っていくという話とか、あるいは現場で使っていただくという話まで成長させていくためには、データの積重ねと実績がないと、なかなか信頼性につないでいけない部分がございます。システムを開発した後、できるだけいろいろな所、産業界であるとか研究の現場であるとか、そういう所で使っていただいてデータを積み上げていただく。そういうふうなデータの積上げをもって国際社会に訴えていくという形に持っていけないと、なかなか使えるものになっていかないのかなという問題意識を持っています。そういう意味では、是非、皆様方の御協力を頂きながら、いろいろ作ったシステムを育てていくところに御協力を頂けると非常に有り難いかなと思っているところです。そこを御理解いただければと思います。よろしくお願いします。

○三島 今の点に関しまして、日本は堅過ぎるのかなという印象をすごく持っています。常にまだ十分バリデーションがない、もっと情報が必要だということになって、いつまでたっても使わない。日本で開発した手法がアメリカでもヨーロッパでもやっているけど、日本の行政だけはまだ受け入れないとか、これが実を言うと、産業界にどれほどダメージを与えているかということを考えていただきたいです。最初に開発したのに、それを海外で使う。海外でアレンジして、どう使うかも彼らが先に行政に取り入れていく。そうすると、彼らの産業活動にとって都合いいように使うわけです。日本の産業界は後になって国際ガイドライン化とかをしたために、それに対してコストを掛けて合わせて、フィッティングしていかなければいけないということになっています。国際ガイドラインができたときに、そんなにバリデートされてすばらしく確実なものになっているかという、なっていないのです。

例えば、ICH-M7 で QSAR で毒性評価しましょうという話などは典型的ですが、QSAR ができましたとイギリスのメーカーが言ったわけです。そしたら早速、ヨーロッパではそれを使っているよ、QSAR でいいよと言いだしたわけです。ヨーロッパではそれを使ってガイドライン化するとアメリカが追随し、アメリカが追随したときに今度はアメリカのメーカーが作った製品を、これも使えと言いだしたわけです。国際ガイドラインになったときには、そのイギリスとアメリカの両方のシステムを使うガイドラインになっているわけです。

日本のメーカーも、そういうことはやっていたのですが、富士通の ADME ワークスとか、でも、海外で先にガイドラインになってしまって、日本のメーカーも今や海外に輸出しないと食っていけないから、そっちに先にフィットさせてしまうので、富士通のシステムを使う前に海外のものをみんな入れてしまうわけです。今、日本の国内

で国産のものを使っている会社はほとんどないと思います。そういう状況になってしまうので、ある程度の見切り発車でもいいので、覚悟を決めて早く行政側で取り入れてほしいというのが私の願いでもあります。あまり、失敗したらどうしよう、失敗できないと思うと、どうにもならなくなってしまうと思うのですが、世界で最初にやることは必ず失敗は、ある程度の確率で付き物なので、それを許容する社会にならないと難しいのかもしれないのですけれども。

○奥田 途中で両方を見ていると、逆に今度は産業界の方は、これで絶対に大丈夫ですよと言ってほしいというところもあるし、その辺の加減が、すごく難しいなと思って、この議論になると、いつも思うのです。

産業界も規制側も、それぞれのリスクを取らなければいけないのだと思うのですが、その辺のリスクの取り方が、お互いに下手だというように、自戒を込めて思うところではあります。

○三島 それは非常に感じます。産業界も、厚労省が何と言うかというのは、すごくそこばかり気にしているところもあって。

○奥田 それでは遅れてしまう。お互いが見合っている。

○奥田 他になければ、1つは、この会議の目的の1つは、これから JaCVAM の5年間の具体的な手ということで、5年計画ということで、これは、実は予算が付いてやる部分で、こういったことをこれからやりますということですので、令和2年度、こういうことをこれからやっていきたいというように思いますので、一応、先生方にこの方針を御理解いただきたいということと、もし、これに何かあれば、また可能な範囲でそれを入れていきたいと思いますが、一応このように考えているということと、先生方の御承認を頂ければと思うところですが、これも個別の試験法の話になって、今の話とは、相違部分があるのですが。

○小島 一つだけ追加させていただくと、光毒性の IATA ガイドラインの開発を日本は OECD に提案しております。これは、戸倉先生が研究されている、光に関係する光感作とか、光毒性の問題を総合的に評価するものです。日本には戸倉先生、尾上先生という専門家がいられて、こういった先生方の御協力で、世界的にイニシアチブを取ろうとしています。全ての分野で日本が勝つという訳にはいきませんが、一つ一つ勝てる分野は勝っていききたいと思います。資金的な問題もありますので、難しい問題はありますが。このほか、口腔粘膜試験もそうなのですが、日本の行政だけが世界的には要求している試験でありますので、日本特有のところはしっかりと世界的なイニシアチブをpushしながらやっていきたいと思っています。

○戸倉 光毒性と光アレルギー性のところなのですが、私もよく分からなかったのですが、アメリカの RIFM という化粧品の香料の安全性を調べている研究所があって、そこで光毒性、光アレルギー性の評価方法というのは、いまだに吸収波長だけなのです。何とかしないといけないと思っていたのですが、それで、フォト DPRA とフォト KeratinoSens とフォト h-CLAT、その3つを導入することにしました。それで、実はフォトが付いたものというのは、OECD のガイドラインになっていません。ですけれども、それをやるということで、RIFM というのは、なかなか動物から離れられない世界ではあるのですが、何度か言っているうちに、プレゼンして、やっと言うことを聞いてくれたのです。

それで、今、日本で一番やっているのは資生堂なのです。アメリカに IIVS という外注ができる会社があるのですが、そのところと、RIFM と IIVS と資生堂と、アグリーメントを作りまして、もうじき承認されます。ですので、OECD のガイドラインになっていないのだけれども、そこから始めてしまうという、そういう道筋を作って、それが日本でやっている IATA の光毒性ガイドラインと、どのように整合性があるのかは、私もよく分かりません

けれども、取りあえず、それで光アレルギー性も含めて、特にフォトアラジェニシティというのは、化粧品などでそういう物質がアメリカで出ると、禁じられているものですから、全部市場から除かないといけなくなります。すぐアメリカは光アレルギー性に関しては敏感な国で、その試験を入れざるを得ないというように思います。ですので、光毒性のところは、恐らくどこかで整合性を合わせないといけなかなと思うのですが、私はできていないので、日本とのすり合わせと言うか、そういう機会があればいいかなと思います。

○足利 実は、その光感作については、私は資生堂時代に戸倉先生と、先ほどの3つの試験を組み合わせるといふ総説を書いたことがありまして、今、お伺いして、随分進んだなと思っておりますので、そういったこともJaCVAMとしてもいろいろ議論をしたいと思います。

○戸倉 1つ、向こうの温度差があるところは、ROSアッセイです。日本は、尾上先生がやられているROSアッセイというのは、すぐスクリーニングに適しているという、私も賛成しますが、向こう側は何度説明しても、駄目なんです。それというのは、光の波長とどう違うのというような話になってしまっています。アレルギー性を調べられるわけではないので、スクリーニングとしてはいいのですが、それから前に進めるのかどうかというと、ほんの入り口だという、多分そういう感覚なのだと思うのです。そこのところも温度差があるという、日本とそこで違っていると思います。

○奥田 どうもありがとうございました。是非、そういうガイダンスが採択されると、先ほどの行政の受入れとか、そういったことが進むと思いますので、是非日本にとってもwin-winになるような形で進んでいただければと思います。

残りの時間がありますので、ここで3Rsに関する意見ということで、議題に上がっていますので、そういった方面にも議題を移して、先生方から御意見を賜ればと思います。先ほどの2035年を含めて、あと15年ぐらいの話であるわけですが。

○沼澤 関係ないのですが、最近気になっているのが、ナチュラルプロダクトで、そのエッセンシャルオイルとか、漢方薬でもいいのですが、その評価法というのは、どうなのでしょう。何か開発されているのでしょうか。in vitroの、動物を用いない。

○小島 基本的には、mixture、混合物という扱いです。そういう混合物に関しては、一部のガイドラインの中では使えると書いてあります。mixtureや混合物の動物実験の結果が少ないのですが、in vitroの結果を用いた混合物の評価はガイドラインの中には書かれています。

○沼澤 オイルを最初にかけるという、それが非常に何と言うか、余り適さないのかなと。

○小島 そうですね。培養液に直接入れるようなものは、向いていないわけです。皮膚感作でいくと、花王がEpiSensAという方法を開発して、3次元モデルにオイルをかけるというような方法を研究しており、いろいろな方法の改善は進んでいます。

○奥田 3Rsに対して個別なコメント等があればお願いします。

○吉田 直接3Rsと関係あるのか分からないのですが、先ほどの国際的な活動の中で、国際協力されてきたので、いわゆるビルドアップのワーキンググループのときに、参加されている関係で付き合っている、ICATMとしてやっているという話ですが、リードアクロスという、似たような類似化合物から別の毒性を評価するというか、言わば究極の3Rsになると思うのですが、非常に難しい面もあるというように認識していますが、これの進捗状況、どれぐらいの可能性と言いましょうか、どれぐらい評価に使えるぐらいになるとするのか、その辺が

多少お分かりになるのでしたら教えてください。

○広瀬 この ICCVAM の活動の中で言うと、最初アメリカのほうで、そういうリードアクロスのケーススタディというか、出しあっていたようなのですが、かなり人数が多くなって、話が少し散漫になっていたというのは、会議自体の実態はそういうところですよ。

ただ、一方で、さっきの EU-Tox Risk のところでも、実はリードアクロスの問題が起きていまして、そこでケーススタディというのを積み上げていこうということで、ワークショップが、今年の 6 月ぐらいにありまして、そのときに、いろいろなケーススタディという話をして、課題はこういうところにあると。そのときでも、背景に生物学的な理由というのを求めていかないと難しいということも少しあって、単に構造がとか、そういう話というのは、大変かなというところがあって、そういう意味では、もっと構造も含めて、いろいろな情報を集めて、単にリードアクロス、リードアクロスも IATA という概念を入れながらという方向にきているというのが実情ですよ。

ただ、そういう意味では、現状でどう使っていくというのは、ヨーロッパのほうでも、まだ難しい状況かなと、感触としては。

○奥田 どうもありがとうございます。もし、特段この件についての御発言、コメントがありませんでしたら、提案なのですが、まだ御発言されていない先生もいらっしゃると思いますが、最後に 15 分ぐらいあるので、先生方から一回り、簡単にコメント、期待を頂けたらと思いますが、山崎先生からお願いします。

○山崎 では、3Rs に関して一言、今年、去年かな、Russel&Burch 60 周年で、3Rs の、いわゆるランク付けというか、優先順位に関しては、まだ科学者の先生方の中でも、徹底普及されていないと思います。あえてここで申し上げたいのは、一番ランクが高いのが Replacement なのです。Russel&Burch が言っていたのは、とにかく Replacement に心血を注ぎ、動物の数を少なくしていこう、実験の数を少なくしていこう、それから Reduction、つまり、絶対的な動物の数を減らすというプロジェクト、計画を立てよう。そして、最終的に、どうしてもこれだけの動物を使わなければいけない分野は当然残るであろうと。そこでは Refinement をして、苦痛を軽減していこうという。そういう順列で Russel&Burch が述べているわけですから、本来、やはり我が国としては、一番投資、研究者の奨励というのは、オルタナティブのところで行っていかなければいけないというのが、本来の姿であると思います。

もう 1 つは、環境省では、実は動物実験に関しては自主管理を基本としての適正化を図る仕組みとなっている、これは愛護法の基本指針ですよ。ただ、基準の遵守・指導等を円滑に行うための体制整備が十分にされていない施設が一部あるということが問題であると思います。動物愛護法は、まだ 3Rs の原則は入れているにしても、作業動物、実験動物には手を出せない状況にありますけれども、新たな改正法が昨年成立し、今年の 6 月から施行になりますが、付則の中には動物実験の分野もちゃんと明記されておりますので、そういった意味では、これから本当の意味でのステイクホルダーミーティングで、日本がこの分野に関して、それぞれの参加者がどういう立場をきちんと表明し、どこを目指すかというところを明確化しなければいけない時代が来たなと思っています。

○坂本 今日、いろいろな皆さんの御意見を聞いて、安研協、研究受託機関としては、非常に耳の痛い話というか、これはもっと改めなければいけないなと正直言って感じております。あと 15 年で動物実験ができなくなるということは、私どもの企業がなくなるということを表していまして、それでは、それに対して黙って見ているかという、決してない訳でありまして、皆さんの情報を得ながらやっていくとは思っております。ただ、私どもこの

10年、CROは非常に様変わりしております。今日は製薬協の池田さんもいらっしゃいますが、製薬協の研究の開発の仕方も大きく変わっています。それに対しては、私ども受託機関のような会社も大きく変わってくる。あと、アカデミア、小さなベンチャーからの問合せも増えているのも事実です。ただ、試験の全体を見ると、10年前の試験の本数よりは、実は減っております。ですから、各CRO、安研協でも毎年アンケートを取っているのですが、業績は右肩下がりです。その中で、どう安全性試験受託研究機関協議会がやっていくかという、今、山崎先生がおっしゃったように、これはもう代替法でいくべきだろうと。動物を使わないで、どうやったら私どもは毒性の評価ができるか。そこだと思います。それに対して、私どもはもっともっと勉強しなければいけないと思っていますので、それこそホールボディの評価というのは一番難しいと思います。それでまた、皆さん御存じのように、医薬品がものすごく数が増えて、それこそ再生医療とは全く違う領域になりますので、それに対して私どもは対応しなければいけないということがありますので、私は安全性試験受託研究機関協議会の代表としていろいろな会議に出させていただいておりますので、それを総合して、安全性試験受託研究機関協議会の理事会の中で打合せをして、それを各CROにやっていこうということも考えていますので、是非皆さんの御意見を求めているというのが本音です。受託機関ということがありまして、私どもはどうしても受身なのです。変な言い方をすると、下請なのです。実は衛研の配島先生から怒られたことがありまして、安全性試験受託研究機関協議会はいろいろと会議に出てくれるけれども、一向に意見を言わないということでお叱りを受けました。どうしても下請根性が浸み付いている会社ですので、ただ、それでは私どもは、あと15年たつたらなくなるということは目に見えていますので、是非こういう会に出させていただいて、皆さんの意見、今後の方針、やはりCROとしても意見が言える、このように持っていきたいと思っていますので、是非よろしく願いいたします。今日は本当にありがとうございました。参考になりました。

○横田 今日初めて参加させていただきまして、ありがとうございます。最初にお話させていただいたとおり、農薬の登録に関する試験成績は、従来のin vivoの試験から一部ですがin vitroという方向にどんどん変わってきているのは事実かと思っています。農薬で見えますと、繰り返しになりますが、今までがin vivoを中心に見てきていました。今後、それを代替法に置き換えた場合、メーカーとしてはこのデータが出てきたときに、今までの動物実験との同等性をどのように評価できるのか、あるいはそれに足りないところがあったらどう対応していくべきかということを考えていくことになるかと思っています。この辺り、こういったデータが出たときには、これは動物で考えるとどうなるのかということが明確になっていたり、あるいはこういった毒性を持っているときはこういった試験法がいいというような提案的なものがあると、メーカーとしても動きやすいのかなと思いました。先ほどもあったとおりに、産業界ということから言われると、代替試験法の利用としては、登録試験および予備試験（剤の選別を含む）があるかと思っています。剤の選別については、多分メーカーも費用もかかるし、登録試験においてもCROの考え方からして、代替法というのは1つの考え方になっていくと思います。この辺り、今後、目的がうまく合致していけるようになっていけばいいのかなと思います。また今後ともよろしくお願い致します。

○池田 私も今回初めて出させていただきました。今回来て、ちょっとびっくりしたのが、急性経口毒性をin vitro試験で代替するという報告書を見ますと、急性毒性が全てLD50が基準値となって評価されてきました。既に、医薬品では致死性、LD50を基準にして急性毒性を見てはいけなくなっているのです。なぜ、急性毒性、致死性の代替法が、今必要なだろうと考えると、まだ劇薬・毒薬の急性毒性の基準が、致

死性なのです。劇薬・毒薬が致死量のもと分類するような形になっていのがおかしいのです。こういう規制をなくしていただければ、これも多分必要がなくなのでは、と思いました。感想です。

○島谷 今日、産業と行政の関係とか、結構深い話、踏み込んだ話が出たと思っています。そういう部分で、我々化粧品産業というのは、動物実験を何としても避けなければいけない、代替法で、安全性を保証しなければいけないということで、そうは言えども、日本には医薬部外品という動物実験が必要なものがございます。この辺りが、動物実験を使わないでも、承認が取れるところを実現したいと思います。そのディスカッションの中で、お互いのスタンスというのもあったのですが、もう一步踏み込んだ進め方というのが、今後どこかで求められるだろうなということを感じました。是非とも、行政の方々ともいろいろな点で意見を交換しながら、進めていきたいと思っています。よろしくお願いします。

○坂田 2点です。OECDの試験の成果のテストガイドライン化、今回のADRA法は、比較的早くテストガイドライン化されて、それでも3年ぐらいはかかっております。引き続き、途中で気力を失わないように、早めのテストガイドライン化で御支援をよろしくお願いいたします。

もう1つは、化学品は臨床ができなくて、最後にヒトで確認することができません。ですから、いかに、動物実験の代替法に移っていくとしても、それで精緻な安全性評価をしていくかということが課題になり、そこに先ほど三島先生がおっしゃいましたように、最初に欧米で枠が決まった評価法と言うか、そこに後から付いていくというところは、なかなか厳しいところもありますし、更に一步、もっと精緻なところを日本が考えたとしても、もう先に欧米のもので評価がどんどん進んでしまうと、後から継ぎ足しても、なかなか難しいことになると思います。なので、ここは1つ、日本も思いきって早く新しい評価手法を規制の審査等でも取り入れていただけたらと思っています。よろしくお願いします。

○金地 繰り返しになるのですが、AI-SHIPSという予測プロジェクトを進めておりますので、結局、産業界で、今、既にお持ちの毒性のデータとかをどんどん提供いただければ、このシステムの精度を更に上げていくこともできるのかなということで考えておりますので、また、ちょうど事業の5年計画の3年目で、来年度から後半に入っていくわけですが、皆様方の御協力を頂きながら、進めていきたいと思っていますので、よろしくお願いいたします。

○吉田 同じような話になりますが、先ほど来の議論で、ルールを決めてもデータがなければダメだと。だけれども、ルールにないデータは集まらない。いちごっここのところはあるのだらうと思います。そういう意味では、やはり新しい方法、実はそれを裏付けるデータをどうやって集めるのかということで、それは産業界と行政と一緒になった取組というのが重要なのだらうなと思います。そういった意味では、薬の世界とかICHとかもそうですが、ECVAMとかJaCVAMもそうなのだらうなと思いますが、そういった取組を強化しつつ、あと先ほど来の話ですと、ヨーロッパ、アメリカはさらにそれを行政的に受け入れてもらえるというような話でしたが、そこはまた我々も勉強させていただいて、どういう説明、どういうデータでどの患者でやったのかということ、もし取り入れることがあるのであれば、こういったような場も活用しつつ、できるだけ合理的な毒性の評価というのはされるべきであると思います。

○高橋 農薬については、令和3年度から農薬既登録のものについて、再評価が始まります。15年かけて一回りしようというのが目標で、先ほど15年後には動物実験をやめようという動きがある中、新たなこういう場を借りながら、いろいろ情報収集してやっていきたいと思っています。今日はありがとうございました。

○沼澤 私はふだんは大学で研究しているのですが、今日はアカデミックな話は余り出ませんでした。実は、大学等のアカデミック領域での 3Rs というのは、つまり動物の削減が一番問題になっていると、全く削減できていないというような話を聞いたことがありまして、今日の EPA の話というのは、非常に衝撃的で、いずれそういった形で、全体の研究費に枠が掛かる、つまり実験動物を使った場合は、あまり研究費が取れないということに将来的になっていくということになると、これは非常にアカデミック領域にも 3Rs の、今は 3Rs と言え、承認を得るための形だけということが大学の中では、比較的幅を利かせているのですが、そういった研究費に絡めた形でいけば、かなり浸透していく可能性があるなというように今日の話伺いました。また、情報を大学等、あるいは学会等で広めていきたいと思えます。今日はどうもありがとうございました。

○奥田 定時退庁日ですが、もうちょっと 10 分ぐらいいただいて、皆さんから御意見をお伺いできたらと思えます。

○戸倉 今日はありがとうございました。私は JaCVAM に対する何々ということではないのですが、これだけ代替法ができてくると、私は皮膚科医ですが、皮膚科学会でも、今までパッチテストばかりやっていたところがありまして、何が問題になっているかと言うと、安全性を全体的に評価するような素地がなかなかできないということで、それは我々医師にとっても問題があるというように考え始めていて、そういう教育の場と言いますか、エデュケーションというのか、いろいろな勉強をした後、それを認証するようなシステムというのが必要ではないかと思ひ始めまして、これは学会主導、あるいはどこが主導していいのかわかりませんが、そういうところを考え始めています。

それをすれば、より代替法に対する理解も深まっていくのではないかと考えています。

○奥田 ありがとうございます。三島先生。

○三島 行政の方がいらっしゃるの、レギュレーションは外国よりも早く、より厳しいものを先に入れてしまったほうが、実は産業の育成には大変いいのではないかと思いますので、その辺りを是非御考慮いただいて、よろしく願いいたします。

○斎藤 私は代替法学会代表ということで、代替法学会としての考えを述べさせていただきます。代替法学会はホームページにもありますように、3Rs を推進する研究開発とか、教育であるとか調査を推進する団体になります。

学会員はアカデミアの先生、産業界も医薬品、農薬、化学、食品、化粧品と、様々な、要するに動物実験が必要な業界が入っております。

今日もお話しが出ましたように、それぞれの業界で特質があって、例えば医薬品は動物実験は前臨床で、いわゆる臨床に上げるために実験をする。農薬等はヒトで実験はできませんのでそれが最後の試験となる。そういうことで、いろいろニーズが違います。その点から、非常に難しいところがありますが、ニーズとバランスをうまく考えながら、3Rs を推進していきたいと思っています。

やはり学会を見ていますと、研究はリプレイスの研究が非常に多いです。また、特に最近では MPS 等で、工学、薬学等いろいろな領域の先生が入ってきています。ですので、我々はある意味では非常に脚光を浴びている領域であると思っておりますので、関連の研究開発等をこれからもどんどん推進していきたいと考えています。

○奥田 事務局から何かありますか。

○足利 今日貴重な御意見をたくさん頂きまして、JaCVAMとしても、これから5か年、社会のために努力していきたいと思っておりますので、引き続き御指導をよろしくお願いいたします。

○奥田 どうもありがとうございます。これからもいろいろな形で先生方の御意見を受け止めるプラットフォームの1つにここがなればいいと思っています。いろいろな省庁の方が集まる機会はあるようでないので、非常に貴重な場の1つだと思っていますので、今後ともこの活動に、先生方の御協力を頂きたいと思っております。今日はありがとうございました。お疲れ様でした。

以上

配布資料一覧

- 1) JaCVAM メンバーリスト 2019
- 2) 2018 年度第 15 回「国際的動向を見据えた先端的安全性試験の開発と評価に関する研究の顧問会議」議事概要
- 3) 第 24 回 JaCVAM 運営委員会議事概要
- 4) 第 25 回 JaCVAM 運営委員会議事概要
- 5) 第 49 回 JaCVAM 評価会議議事概要
- 6) 第 50 回 JaCVAM 評価会議議事概要
- 7) 第 51 回 JaCVAM 評価会議議事概要
- 8) 第 52 回 JaCVAM 評価会議議事概要
- 9) 第 53 回 JaCVAM 評価会議議事概要
- 10) 急性経口毒性を予測するための in vitro 細胞毒性試験報告書
- 11) 皮膚感作性試験代替法 ARE-Nrf2 Luciferase LuSens Test Method (LuSens test method)試験報告書
- 12) 眼刺激性試験代替法 2018 年改訂 OECD TG 438 (ICE 法 : Isolated Chicken eye Test) 試験報告書
- 13) OECD Work plan for the Test Guidelines Programme (TGP)
- 14) 昨今の動向まとめ
- 15) HP アクセス数
- 16) 設置規則 改正 150801
- 17) 細則 改正 150801
- 18) JaCVAM 運営提案 2019
- 19) H30 年度 JaCVAM 報告書
- 20) 試験法一覧