

日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) 平成 28 年度報告書

小島肇夫、西川秋佳

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

要旨

2016 年、JaCVAM (日本動物実験代替法評価センター) はその評価会議が認めた以下の 3 つの試験法を行政機関に提案した。

- 1) ER STTA 法 (in vitro ヒトエストロゲン受容体転写活性化試験法)
- 2) 再構築ヒト角膜様上皮モデル法(Reconstructed Human Cornea-like Epithelium Test Method: RhCE 法)
- 3) 皮膚感作性試験 human Cell Line Activation Test (h-CLAT)

一方、JaCVAM は経済協力開発機構 (OECD) の試験ガイドライン (TG) として、日本で開発された以下の試験法の成立に寄与した。

- 1) Test No. 442E: In Vitro Skin Sensitisation, Human Cell Line Activation Test (h-CLAT)
- 2) Test No. 458: Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals

この他、OECD の作業計画では、日本は以下の 2 試験を提案しており、2017 年度以降の成立を目指している。

- 1) 皮膚感作性試験代替法 IL-8 Luc アッセイ
- 2) 光安全性試験 Reactive Oxygen Species (ROS) アッセイ

さらに、JaCVAM では国際協調を通して、複数の試験法のバリデーションや第三者評価を進めている。それらには、免疫毒性スクリーニング Multi-ImmunoTox assay (MITA)、皮膚感作性試験代替法、Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA)、発生毒性スクリーニング Hand1-Luc EST (Embryonic Stem Cell Test)、眼刺激性試験代替法 SIRC-CVS (Crystal Violet Staining)、Vitrigel-EIT (Eye Irritation Testing) および LabCyte Cornea-model24- EIT が該当する。

1. 緒言

日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM : Japanese Center for the Validation of Alternative Methods) の平成 28 年度の成果を年次報告としてまとめた。

2. 成果

JaCVAM では、バリデーションや第三者評価を通じて評価された代替法について、行政的受入れの適否及びその適用可能な範囲を明確にし、公表している。一方で、代替法国際協調 (ICATM : International Cooperation on Alternative Test Methods) の協力を得て、日本で開発された眼刺激性、皮膚感作性試験な

どの代替法について、バリデーションや第三者評価を経て、経済開発協力機構（OECD：Organisation for Economic Co-operation and Development）等の試験ガイドラインを目指してきた。これらの情報は JaCVAM ホームページで逐次更新しており、興味のある方は最新情報を入手してほしい¹⁾。

2-1 JaCVAM 評価会議報告書¹⁾

以下の試験法の評価を実施し、厚生労働省医薬食品局審査管理課および医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室に提案書を報告した。

- 1) ER STTA 法 (in vitro ヒトエストロゲン受容体転写活性化試験法)
- 2) 再構築ヒト角膜様上皮モデル法(Reconstructed Human Cornea-like Epithelium Test Method: RhCE 法)
- 3) 皮膚感作性試験 human Cell Line Activation Test (h-CLAT)

2-2 OECD 試験ガイドライン (TG: Test Guideline)

2016 年 OECD はヒト健康に関する 15 の TG を採択させた (400 番台の TG)²⁾。このうち、13 は遺伝毒性試験等の既存 TG の改訂であり、新規は 2 件のみであった。JaCVAM は、新規の 2 件にあたる日本で開発された以下の TG の開発に深く関与した。

- 1) TG442E: In Vitro Skin Sensitisation, Human Cell Line Activation Test (h-CLAT)
- 2) Test No. 458: Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals

この他、OECD 作業計画には、日本から以下の 2 試験を提案している。1)皮膚感作性試験代替法 IL-8 Luc アッセイおよび 2)光安全性試験 Reactive Oxygen Species (ROS)アッセイである³⁾。

2-3 国際的な第三者評価

JaCVAM 主導による以下の試験法について、国際的な第三者評価が実施された。

- 1) 住友化学株式会社が開発した生殖発生毒性スクリーニング Hand1-Luc EST (Embryo Stem cell Test)
- 2) 眼刺激性試験代替法 細胞毒性試験 SIRC-CVS (Crystal Violet Staining)、Vitrigel-EIT (Eye Irritation Test) および LabCyte Cornea-model-EIT.

2-4 国際的なバリデーション

JaCVAM 支援による以下の試験法について、国際的なバリデーションが実施された。

- 1) 東北大にて開発された免疫毒性スクリーニング MITA (Multi-ImmunoTox assay)
- 2) 富士フィルム株式会社が開発した皮膚感作性試験代替法、ADRA (Amino acid Derivative Reactivity Assay)

2-5 ICATM 対応

平成 28 年 5 月にイスプラ(イタリア)に開催された ECVAM peer review に国立衛研 代謝生化学部 安達玲子氏が協力した。

平成28年8月18日にソウル(韓国)で開催された韓国動物実験代替法評価センター(KoCVAM: Korean Center for the Validation of Alternative Methods)との協力会議に小島が出席した。韓日のバリデーションセ

ンターの現状が報告され、課題などについて話し合った。

平成28年9月27日にノースカロライナ(米国)で開催された代替法科学諮問委員会(SACATM:Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological Methods) 会議に小島が出席した。省庁間代替法バリデーション連絡会議 (ICCVAM : Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) の活動報告を聴講した。翌28日に、米国動物実験代替法評価センター(NICEATM: NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods) との協力会議にも小島は出席した。日米のバリデーションセンターの現状が報告され、課題などについて話し合った。

平成28年10月4日～5日にイスプラ(イタリア)で開催された「ICATM ワークショップ 化学物質の皮膚感作性評価に対する動物実験代替法の利用」に小島が参加した。また、翌6日、ICATM 会議にてワークショップの成果をOECDのTGに反映させるため、各国が協力することの合意がなされた。

2-6 化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンスについて⁴⁾

JaCVAM評価書をもとに検討された「In vitro 皮膚透過性試験 (In vitro 経皮吸収試験) を化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するためのガイダンスについて」について(平成28年11月15日薬生審査発1115 第1号)の作成に協力した。

3. JaCVAM の外部評価

JaCVAMの運営とその計画および成果について、1年に1回以上の頻度で運営委員会から報告を受け、それらについて審議し、助言する顧問会議を持った。

4. 総括

本年度は、JaCVAM 評価会議にて3つの試験法の評価を終了するとともに、JaCVAM が主導で評価を進めてきた試験法の中で、OECDにて2つのTGの採択に貢献することができた。今後も本年度のような成果を継続していく予定である。

謝辞

すべてのJaCVAM 協力者の皆様にこの場をお借りして感謝します。本活動は、厚生労働本省試験研究所試験研究費「健康安全確保のための研究費：国際的動向に対応する新規安全性試験法およびその評価手法の開発」の支援を受けて実施された。

参考文献

1) JaCVAM (2017) Available at: <http://jacvam.jp/>

2) OECD test guideline (2017) Available at:

http://www.oecd.org/document/40/0,3746,en_2649_34377_37051368_1_1_1_1,00.html

3) OECD WORK PLAN FOR THE TEST GUIDELINES PROGRAMME (2017) Available at:

[http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/TG\(2014\)47&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/TG(2014)47&doclanguage=en)

4)独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (2017)

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyakubugai.html>