



ECVAM DATABASE SERVICE
ON ALTERNATIVE METHODS TO
ANIMAL EXPERIMENTATION

- Online availability since 29th October 2006
- Protocols for alternative methods
- Continuously extended data collections for all toxicological areas
- Extension to computational toxicology
- ECVAM website: <http://ecvam.jrc.it>
<http://ecvam-dbalm.jrc.it>

What you can expect from ECVAM

- Coaching of the development of alternatives, not the development itself
- (Pre-)Validation in international collaborative studies
- Support for regulatory acceptance
- International harmonization



**JaCVAM (The Japanese Centre for the
Validation of Alternative Methods)
Mission and Organisation**

Hajime Kojima,
JaCVAM, NIHS

Establishment of JaCVAM

Date	November, 2005
Affiliation	National Institute of Health Sciences (NIHS) , National Center for Biological Safety and Research, Div. of Pharmacology
Founder	Yasuo Ohno (NIHS)
Director	Hajime Kojima

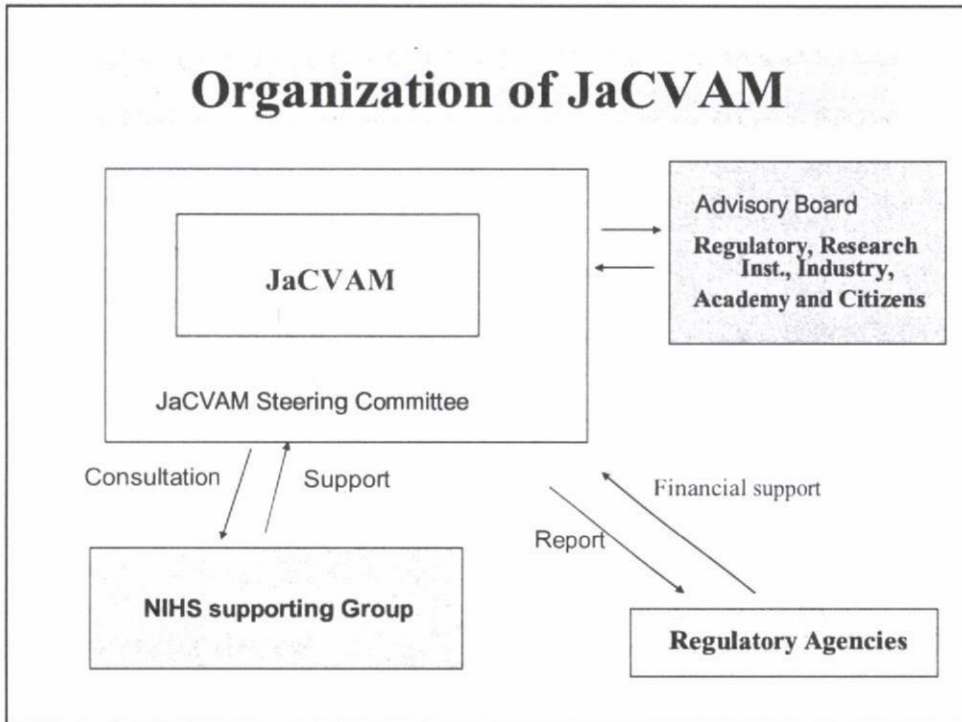
JaCVAM Mission

- 1) coordination of peer review and regulatory acceptance of new and revised test methods
- 2) support of validation work for new and revised test methods;
- 3) promotion of the 3Rs
- 4) working to promote international partnership surrounding the issue of alternative methods.



By OECD Guidance Document No.34

Organization of JaCVAM

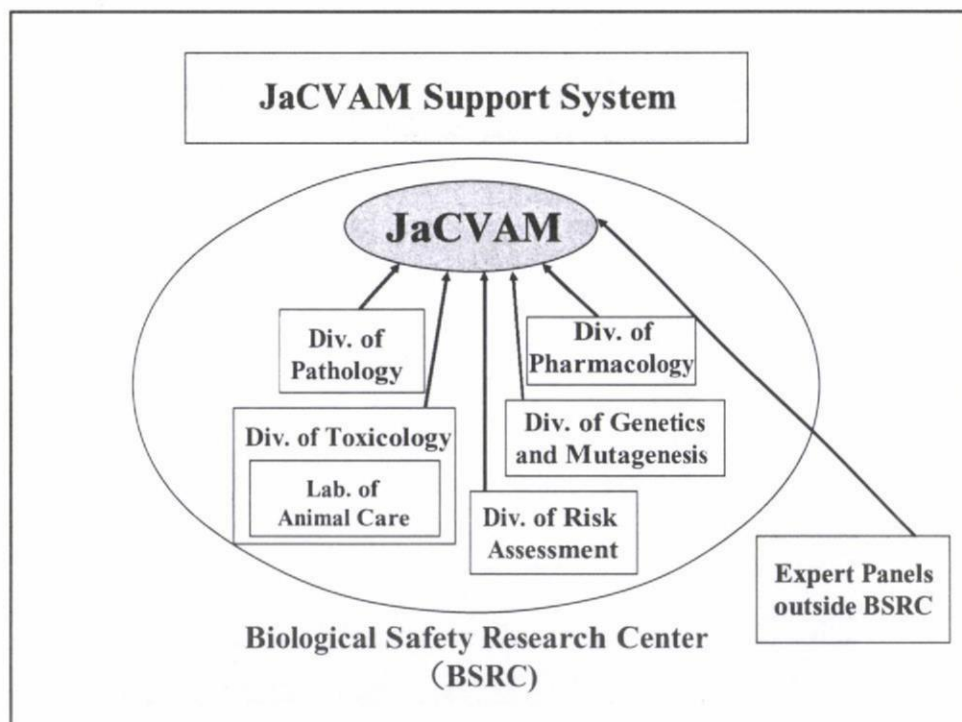
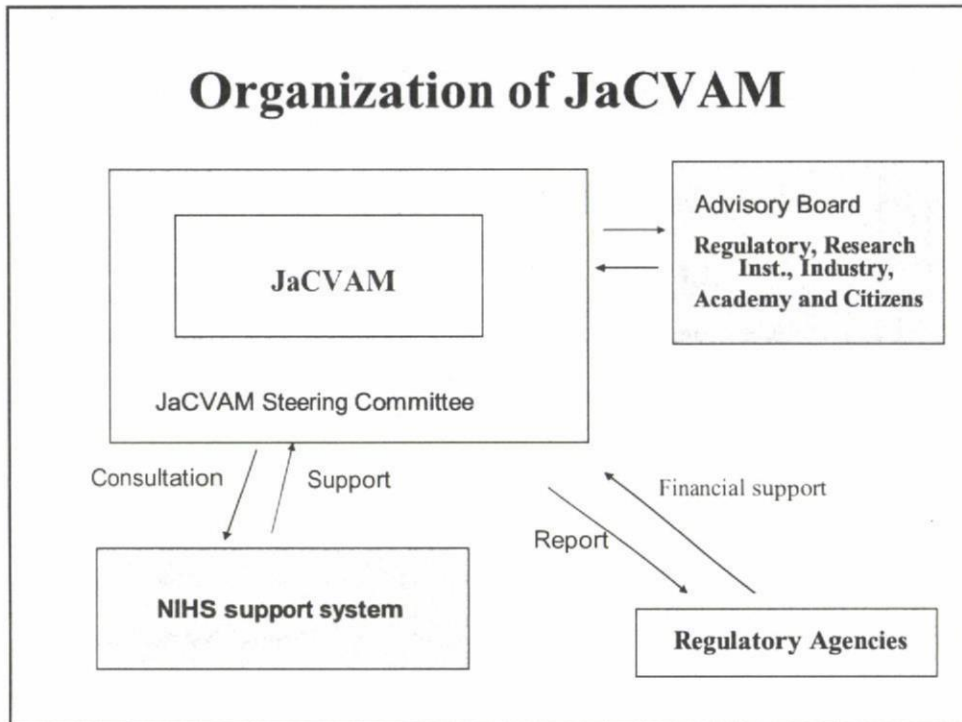


Members of Steering Committee

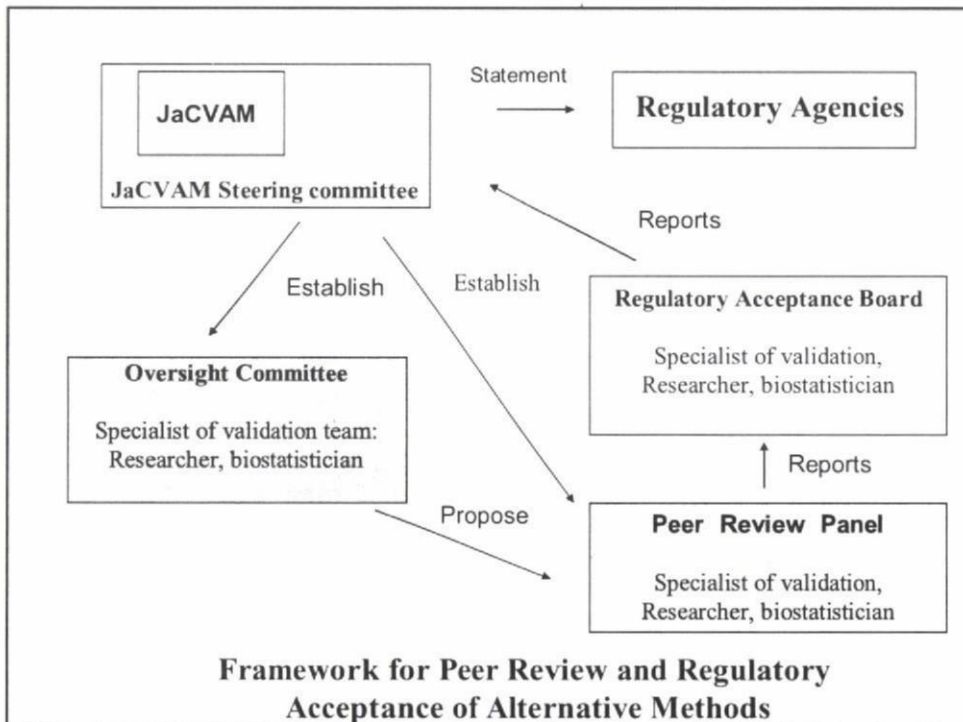
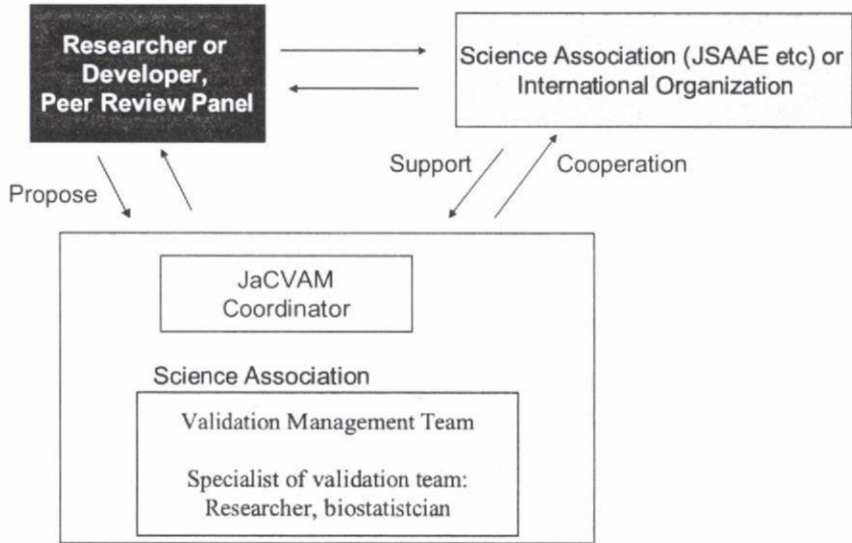
Chair

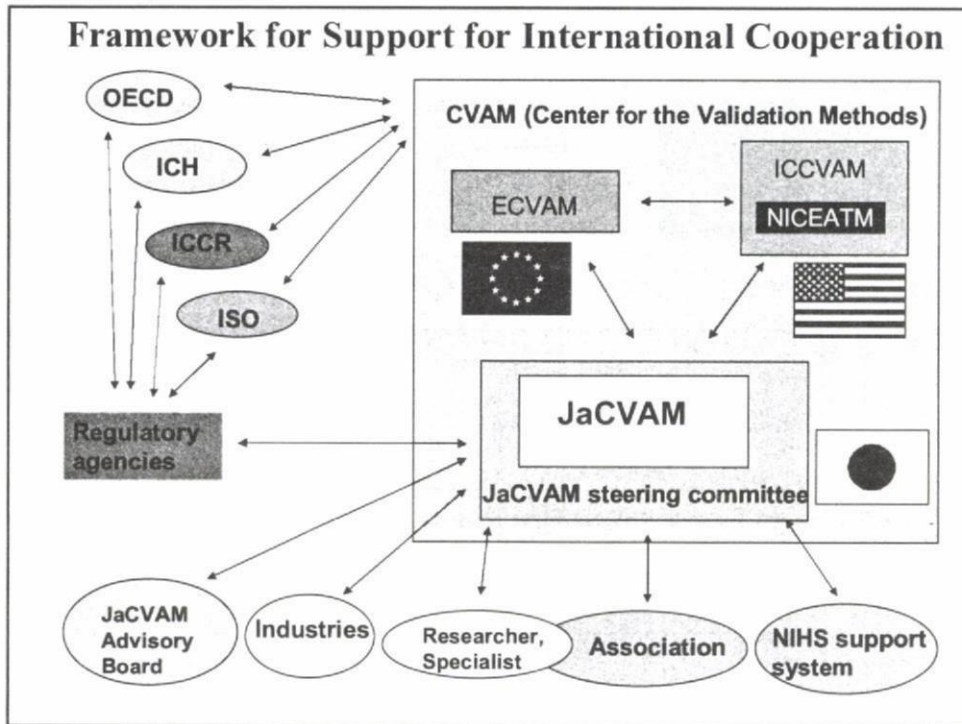


Organization of JaCVAM



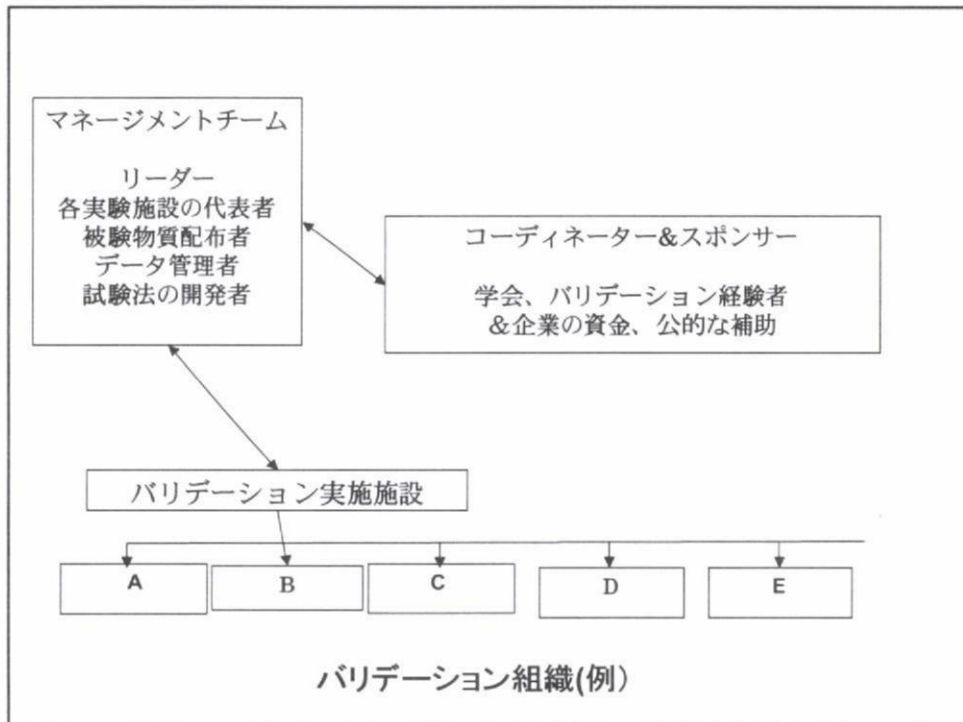
Framework to Validate Alternative Methods





Current validation and peer review correlated by JaCVAM

Division	Method	Current activities
Phototoxicity	Yeast-RBC	Peer Review in progress
Skin sensitization	LLNA-DA	Peer Review in progress
	LLNA-BrdU	Validation in progress
	h-CLAT	Planning
Corrosivity	Culture model	Regulatory acceptance in progress
Skin irritation	Culture model	Planning on Peer Review
Endocrine disrupter	Lumi-cell, CER-estrogen reporter assay	Validation in progress
Mutagenicity	Comet assay (in vivo or in vitro)	Validation in progress



<バリデーションの基準>

- ◆ 科学的小よび規制上の合理性
- ◆ 指標の生物学的な意義
- ◆ 詳細な試験計画
- ◆ 再現性（施設内、施設間再現性）
- ◆ 対照物質の存在
- ◆ 適性を見極められる情報とデータ
- ◆ GLP (Good Laboratory Practical) に準拠したデータ
- ◆ すべてのデータおよび詳細な試験計画が公開され、利用できること

バリデーションと共同研究の違い

項目	バリデーション	共同研究, プレバリデーション
再現性	施設間、施設内	施設間、施設内
適性(<i>in vivo</i> との対応)	試験法の性能を 評価できる複数 物質	参加施設が選んだ 適切な物質
被験物質	ブラインド化で 配布	ブラインドなし
頑健性	試験法に精通し た少数施設	試験法を導入した い施設

バリデーションや第三者評価の課題

- ◆ 新規試験法を公定化するための手段である
(トレーニングは別に行うべきである)
- ◆ 多数物質を小規模の参加施設が試験する傾向にある
- ◆ GLPやその精神が重視されつつある
- ◆ バリデーション実行委員と評価者は別である
- ◆ ガイドライン化が最終ゴールである
- ◆ 国際的なハーモナイズ化の動きがある

JaCVAM第1回ワークショップ
2008年3月11日

OECDテストガイドラインの概要、手続、 規制における活用、最近の動向

戸田英作
環境省環境保健部化学物質審査室長
OECDテストガイドライン作業グループ議長

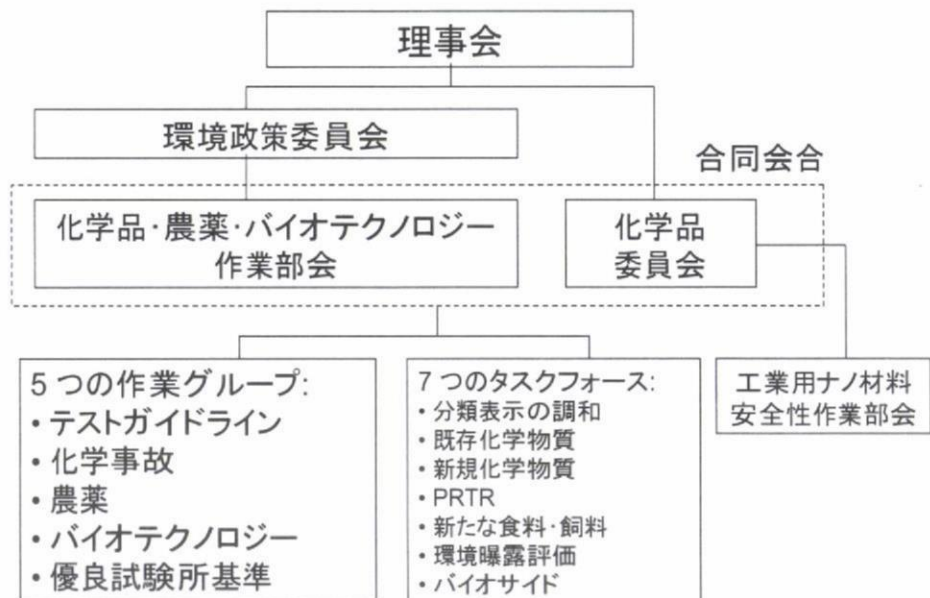
経済協力開発機構 (OECD)とは...

- 市場経済の先進国30カ国からなる国際機関
- 経済政策、開発協力、環境保全等を含む幅広い政策を展開するためのフォーラム
- 加盟国代表よりなる理事会及びその下部機関(委員会、作業部会、作業グループ等)により意思決定がなされる

OECD環境保健安全プログラム

- 目的
 - 実験動物愛護の精神を考慮に入れた上での高品質な化学物質の試験および評価方法の確立
 - 化学物質管理の効率性、有効性の向上
 - 化学物質および化学製品の取引における非関税障壁の最小化
- 経緯
 - 1971 化学品プログラムの設立
 - 1970年代 特定の有害化学物質の情報の共有・リスク管理
 - 1981 データの相互受け入れに関する理事会決定
 - 1982 上市前最小データセットに関する理事会決定
 - 1987 既存化学物質の体系的点検に課する理事会決定・勧告
 - 1996 PRTRに関する理事会勧告
 - 2002 内分泌攪乱物質の試験評価に関する概念的フレームワーク
 - 2004 (定量的)構造活性相関((Q)SAR)の検証に関する原則
 - 2007 化学物質ポータルサイト「eChem Portal」一部運用開始
(<http://webnet3.oecd.org/echemportal/>)
- 参加国
 - OECD加盟30カ国
 - イスラエル、スロベニア及び南アフリカがデータ相互受入に参加。
 - 中国、インド、ブラジル等についても交渉中

OECD環境健康安全プログラムの組織



データの相互承認

(Mutual Acceptance of Data、MAD)

- 1981年のデータの相互承認に関する理事会決定により、加盟国政府は、化学品の規制において、テストガイドラインと優良試験所基準(Good Laboratory Practice、GLP)に合致して他の国で得られた試験データを受け入れなければならないとされている。
- テストガイドラインは、化学物質の物理化学的特性、分解・濃縮性、生態毒性、人への毒性(哺乳類試験)に関し、国際的に調和した試験法を定めたもの
- GLP原則への適合は、国際的に調和された手法により、各国により監視されている
- 加盟国政府及び化学産業において、化学物質の試験の重複を避けることにより、少なくとも年間6000万ユーロの経費節約効果があると見積もられている。

新規化学品プログラム・既存化学品プログラム

◆新規化学品プログラム

●MAN(Mutual Acceptable Notification:届出の相互承認)に向けた作業

- ・用語の定義の統一
- ・届出の標準フォーマットの作成
- ・届出の免除要件の統一 等

◆既存化学品プログラム

●高生産量(HPV)化学物質の初期評価

いずれかのOECD加盟国1カ国で少なくとも年間1000t以上生産されている高生産量(HPV)化学物質に関して、OECD加盟国間で分担してスクリーニング評価

●eChem ポータル

各種化学物質の有害性等について各国が持っているデータを検索できるポータルサイト

OECD高生産量化学物質(HPV)プログラム

- 1カ国で1000トン以上生産されている化学物質(ただしEU域内は一カ国として数える)約5000物質について、各国が協力して有害性評価を行い、評価結果レポートを作成
- データ収集項目
 - 物理化学性状(融点、沸点、相対密度、蒸気圧、分配係数、水への溶解度、解離定数)
 - 環境中運命(光分解性、加水分解性(水中安定性)、好氣的生分解性、環境媒体中の移動・分配)
 - 生態毒性(魚類急性毒性、ミジンコ急性遊泳阻害、藻類生長阻害)
 - 毒性(急性毒性(経口・経皮又は吸入)、変異原性(一般には点変異と染色体異常)、反復投与毒性、生殖毒性(繁殖、発達毒性含む))
 - 必要に応じて実施すべき試験又は既存データがあれば提出を求められる情報:人への暴露の経験、必要に応じてミジンコ繁殖毒性、陸生生物への毒性
- これまでに約500物質の初期評価を終了。2010年までに、さらに1000物質の初期評価を行うことが、次なる目標

OECDテストガイドライン

- 1981年の理事会決定に約50種のガイドラインを附属書として添付。19回にわたり改正され、現在は約100種
 - 第1部 物理化学的特性
 - 第2部 生態毒性
 - 第3部 残留性及び蓄積性
 - 第4部 哺乳類への毒性
 - 第5部 その他の試験法
- OECD事務局が有料で頒布していたが、2007年1月より無料でダウンロード可能となった。
→ <http://www.oecd.org/env/testguidelines/>

哺乳類毒性試験に関するテストガイドライン

- 401 急性経口毒性試験(2002/12/20削除)
- 402 急性経皮毒性試験(1987/2/24改正)
- 403 急性吸入毒性試験(1981/5/12制定)
- 404 急性皮膚刺激性／腐食性試験(2002/4/24改正)
- 405 急性眼刺激性／腐食性試験(2002/4/24改正)
- 406 皮膚感作性試験(1992/7/17改正)
- 407 げっ歯類における28日間反復経口投与毒性試験(1995/7/27改正)
- 408 亜慢性経口毒性－げっ歯類：90日試験(1998/9/21改正)
- 409 亜慢性経口毒性－非げっ歯類：90日試験(1998/9/21改正)
- 410 反復投与経皮毒性：90日試験(1981/5/12制定)
- 411 亜慢性経皮毒性：90日試験(1981/5/12制定)
- 412 反復投与吸入毒性：28日又は14日試験(1981/5/12制定)
- 413 亜慢性吸入毒性：90日試験(1981/5/12制定)
- 414 催奇形性試験(2001/1/22改正)
- 415 一代繁殖毒性試験(1983/5/26制定)
- 416 二世繁殖毒性試験(2001/1/22改正)
- 417 毒物動態(生体内運命)試験(1984/4/4改正)
- 418 有機リン化合物の急性避発性神経毒性試験(1995/7/27改正)
- 419 有機リン化合物の急性避発性神経毒性：28日間反復投与試験(1995/7/27改正)
- 420 急性経口毒性試験－固定用量法(2001/12/17改正)
- 421 生殖／発生毒性スクリーニング試験(1995/7/27制定)
- 422 反復投与／生殖・発達毒性スクリーニング複合試験(1996/3/22制定)
- 423 急性経口毒性試験－固定用量法(2001/12/17改正)
- 424 げっ歯類神経毒性試験(1997/7/21制定)
- 425 急性経口毒性試験－アップダウン法(2006/3/23改正)
- 426 発達神経毒性試験(2007/10/16制定)
- 427 皮膚吸収性試験－in vivo法(2004/4/13制定)
- 428 皮膚吸収性試験－in vitro法(2004/4/13制定)
- 429 皮膚感作性試験－局所リンパ節試験(2002/4/24制定)

哺乳類毒性試験に関するテストガイドライン

- 430 in vitro皮膚腐食性試験－Transcutaneous Electrical Resistance (TER)試験(2004/4/13制定)
- 431 in vitro皮膚腐食性試験－ヒト皮膚モデル試験(2004/4/13制定)
- 432 in vitro 3T3 NRU光毒性試験(2004/4/13制定)
- 435 皮膚腐食性のためのin vitro Membrane Barrier試験(2006/7/19制定)
- 440 げっ歯類子宮肥大試験－エストロゲン作用短期スクリーニング試験(2007/10/16制定)
- 451 癌原性試験(1981/5/12制定)
- 452 慢性毒性試験(1981/5/12制定)
- 453 慢性毒性／発癌性複合試験(1981/5/12制定)
- 471 遺伝毒性：Salmonella typhimurium／復帰変異試験(1997/7/21改正)
- 472 遺伝毒性：大腸菌／復帰変異試験(1997/7/21削除)
- 473 遺伝毒性：in vitro系での哺乳動物の細胞遺伝学的試験(1997/7/21改正)
- 474 遺伝毒性：小核試験(1997/7/21改正)
- 475 遺伝毒性：in vivo系での哺乳動物の骨髄細胞毒性試験－染色体試験(1997/7/21改正)
- 476 遺伝毒性：in vitro系での哺乳動物細胞の遺伝子突然変異試験(1997/7/21改正)
- 477 遺伝毒性試験：ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験(1984/4/4制定)
- 478 遺伝毒性：げっ歯類動物を用いた優勢致死試験(1984/4/4制定)
- 479 遺伝毒性：哺乳動物細胞を用いたin vitro姉妹染色分体交換試験(1986/10/23制定)
- 480 遺伝毒性：Saccharomyces cerevisiae, (酵母)を用いる遺伝子突然変異試験(1986/10/23制定)
- 481 遺伝毒性：Saccharomyces cerevisiae, (酵母)を用いる体細胞組替え試験(1986/10/23制定)
- 482 遺伝毒性：DNA損傷と修復／哺乳動物細胞を用いるin vitro不定期DNA合成(UDS)試験(1986/10/23制定)
- 483 遺伝毒性：哺乳動物の生殖細胞を用いた細胞遺伝学的試験(1997/7/21改正)
- 484 遺伝毒性：マウススポット試験(1986/10/23制定)
- 485 遺伝毒性：マウスでの相互転座試験(1986/10/23制定)
- 486 in vivo哺乳類肝細胞不定期DNA合成(UDS)試験(1997/7/21制定)

化審法に基づく試験項目

	1~10t	10t以上	OECD試験法
分解度試験	○	○	301C, 301D, 302C
濃縮度試験	○ ¹⁾	○ ¹⁾	305
哺乳類28日間反復投与毒性試験		○ ¹⁾	407, 412, (408, 413)
細菌復帰突然変異試験		○ ¹⁾	471等
哺乳類培養細胞染色体異常試験		○ ¹⁾	473等
哺乳類慢性毒性試験、生殖能・後世代影響試験、催奇形性試験、変異原性試験、がん原性試験、生体内運命試験、薬理学試験		△ ²⁾	414, 416, 417, 451, 452, 453等
藻類成長阻害試験		○ ¹⁾	201
ミジンコ急性遊泳阻害試験		○ ¹⁾	202
魚類急性毒性試験		○ ¹⁾	203
鳥類繁殖試験等		△ ²⁾	206

- 1) 良分解性物質については分解度試験以外の試験結果は不要。
- 2) これらの試験は第一種特定化学物質に指定するための人又は高次捕食動物への長期毒性を判断するためのものであり、新規化学物質については難分解性・高濃縮性の場合のみ必要。

哺乳類試験に関するガイダンス文書等

- | | |
|--|--|
| No.1 OECDテストガイドラインの作成のためのガイダンス文書 | No.59 試験ラットにおける28日間反復経口投与試験TG407の改訂のバリデーション報告 |
| No.19 人道的なエンドポイントに関する臨床的兆候の認知、評価及び使用に関するガイダンス文書 | No.62 ラット・ハーシュバーガー試験のバリデーション・フェーズ1報告 |
| No.20 神経毒性試験に関するガイダンス文書 | No.65 げっ歯類子宮肥大試験のバリデーション・フェーズ1報告 |
| No.21 詳細レビュー文書：性ホルモンかく乱化学物質の試験法の評価 | No.66 げっ歯類子宮肥大試験のバリデーション・フェーズ2報告 |
| No.24 急性経口毒性試験に関するガイダンス文書 | No.67 子宮肥大試験ガイドラインに関する追加データ |
| No.26 急性経口毒性試験におけるデータ要求に関するアンケート調査結果の分析 | No.68 子宮肥大試験のバリデーションのピアレビュー報告 |
| No.28 皮膚吸収性試験の実施に関するガイダンス文書 | No.69 QSARのバリデーションに関するガイダンス文書 |
| No.31 発がん性の検出のための細胞変異試験に関するガイダンス文書 | No.71 子宮肥大試験に関するガイダンス文書－反エストロゲン作用の試験 |
| No.32 反復投与毒性試験の分析・評価に関するガイダンスノート | No.73 ラット・ハーシュバーガー試験のバリデーション・フェーズ3報告 |
| No.34 有害性評価のための新規又は改正試験法の検証及び国際的な受け入れに関するガイダンス文書 | No.80 化学物質のグルーピングに関するガイダンス |
| No.35 慢性毒性及び発がん性試験の分析・評価に関するガイダンスノート | No.81 改正TG407のバリデーションのピアレビュー報告 |
| No.38 子宮肥大試験に関するバックグラウンドレビュー | No.83 Stably Transfected Transcriptional Activation Assayのバリデーションのピアレビュー報告 |
| No.57 甲状腺ホルモンかく乱試験に関する詳細レビュー文書 | No.85 ハーシュバーガー試験のバリデーションのピアレビュー報告 |

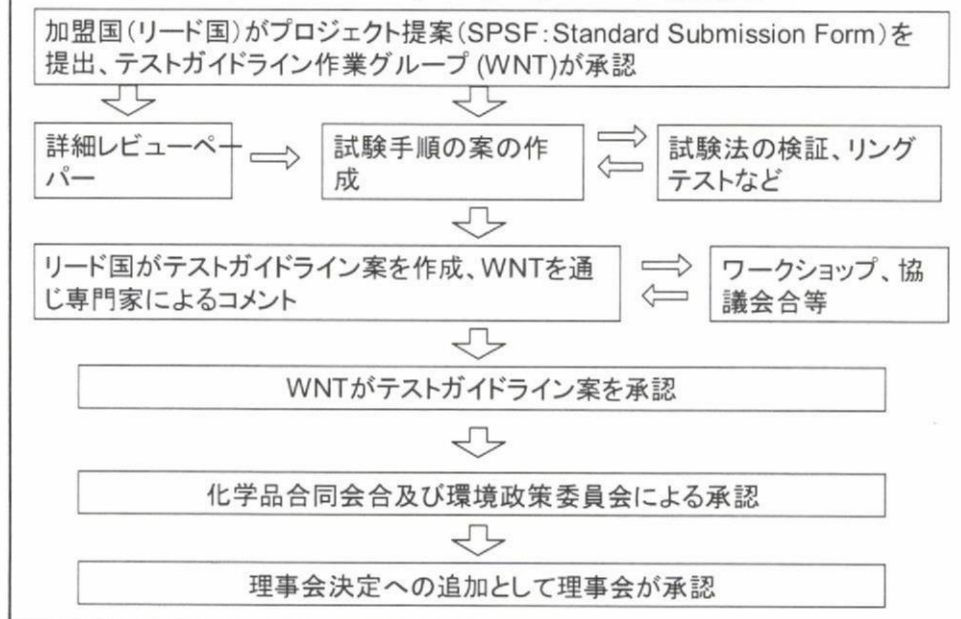
OECD 内分泌かく乱物質試験評価 特別プログラム

- 1996年に開始
- 以下を目的とする
 - 加盟国への情報提供及び活動の調整
 - 内分泌かく乱作用の試験のためのテストガイドラインの作成・改定
 - 有害性・リスク評価のためのアプローチの国際調和
- 2002年、内分泌かく乱物質の試験評価のための概念的枠組みについて合意
 - 内分泌かく乱作用を通じた有害性の検出のための情報を得る手段となるさまざまな試験法を位置づけた工具箱
 - 試験手順を定めるものではない

内分泌かく乱作用の試験・評価に関する概念的枠組み

- レベル1: 既存の情報による順位付け
 - 物理化学的特性、入手可能な毒性データ等
- レベル2: 作用メカニズムに関する情報を示す試験管内試験
 - ホルモン受容体結合性
 - レポーター遺伝子試験(試験法検証報告書のピアレビュー中)
 - 構造活性相関等
- レベル3: 単一の内分泌作用に関するデータを示す動物試験
 - 子宮肥大試験(ガイドライン制定済み)
 - ハーシュバーク試験(試験法検証報告書のピアレビュー済み)
 - 魚類スクリーニング試験(試験法検証報告書のピアレビュー中) 等
- レベル4: 複数の内分泌作用に関するデータを示す動物試験
 - 改良OECD 407試験(試験法検証報告書のピアレビュー済み)
 - 魚類生殖腺組織病理試験等
- レベル5: リスク評価のための内分泌作用及びその他のメカニズムを通じた有害性データを示す動物試験
 - 哺乳類における一世代試験・二世代試験、魚類・鳥類・両生類・無脊椎動物におけるパーシャルライフサイクル・フルライフサイクル試験

テストガイドラインの開発



テストガイドラインの検証(バリデーション)

- OECDテストガイドラインの開発に当たっては、試験法の妥当性の検証(validation)を経ることとされている。
- 試験法の検証に関するガイダンス文書では、以下のとおりの検証の原則が定められている。
 - 試験法の根拠が入手可能であること(科学的根拠、規制目的、試験の必要性等)
 - 試験法のエンドポイントと関心のある生物学的現象との関係が記述されていること
 - 試験法の詳細な手順が入手可能であること
 - 試験施設内及び試験施設間の再現可能性が実証されていること
 - 試験法が対象とする代表的な参照物質を対象とする試験において、試験法のパフォーマンスが実証されていること
 - 関心のある生物種と、関連する毒性データにより、試験法のパフォーマンスが評価されていること
 - 理想的には、試験法の有効性を示すデータはGLP原則に従って得られたものであること
 - 試験の有効性を示すすべてのデータが、専門家によるレビューのために入手可能であること
- 試験法とその検証のためのデータは、独立のピアレビューを経るべきとされている。

OECDにおけるバリデーシヨンの例 —TG407の改訂—

1999 フェーズ1:プロトコルの確立

— リードラボ+6つのラボ、6つの物質で試験を実施

2000-2001 フェーズ2:複数ラボによる確認

— 13のラボ、10の物質を試験

2006年4月 バリデーシヨン報告書が内分泌攪乱試験
評価タスクフォース及びWNTに提出

2006年 ピアレビュー実施

2007年3月 WNTでテストガイドライン改訂案審議

現在 テストガイドライン改訂案再検討中

On-going projects related to mammalian tests

- 4.1: Development of the ATC method as alternative to TG 403
- 4.5: New TG for in vitro SHE Cell Transformation Assay
- 4.6: Development of a DRP on Transgenic Mice
- 4.7: New Test Guideline (487) In vitro Micronucleus Test
- 4.8: Development of a Guidance Document on Reproductive Toxicity Testing and Assessment
- 4.10: Revision of Test Guideline 417 on Toxicokinetics
- 4.11: Revision of TG 412: Repeat Dose Inhalation Toxicity
- 4.12: Development of a Guidance Document on Acute Inhalation Toxicity
- 4.13: New Guideline on Transgenic Rodent in vivo Gene Mutation Assays
- 4.16: EDTA Special Activity: Development of a Background Review Document to Support the Hershberger Assay
- 4.17: New TG 426: Developmental Neurotoxicity Testing
- 4.18: Development of a Guidance Document on Dose Selection in Life-Span Bioassays
- 4.19: Revision of TG 451, 452, and 453 on Chronic Toxicity and Carcinogenicity
- 4.22: EDTA Special Activity: Validation of the Hershberger Assay: Juvenile Male Model
- 4.23: EDTA Special Activity: Validation of the Updated TG 407
- 4.24: EDTA Activity: Update of TG 407
- 4.25: EDTA Activity: New TG for the Hershberger Assay
- 4.26: Cell Transformation Assay using Balb/c 3T3 cell line
- 4.27: Guidance Document for a single dose study for the derivation of an Acute Reference
- 4.28: Extended 1 Generation Reproductive Toxicity Study
- 4.29: EDTA Activity: New TG/ Stably Transfected Transcriptional Activation Assay
- 5.2: EDTA Special Activity: Development of a DRP on Non-Animal Assays for Metabolism Assessment
- 5.3: EDTA Special Activity: Information Exchange on (Q)SAR Methods for ED Assessment

New projects to be discussed at the 20th WNT meeting in April 2008

- Stably Transfected Transcriptional Activation (TA) Assay for Detection of Androgenic and Anti-Androgenic Activity of Chemicals
- Stably Transfected Transcriptional Activation (TA) Assay for Detection of Anti-Estrogenic Activity of Chemicals
- Comet Assay in Genotoxicity Testing
- Development of a Test Guideline and associated Guidance document for assessing Residues in Processed Commodities: Magnitude of the Residues in Processed Commodities
- Development of Test Guideline and associated Guidance document for Field Crop Trials
- Guidance Document on the Evaluation of the Efficacy of Antimicrobial treated Articles with Claims for External Effects
- New Guideline for Bioaccumulation: Soil Test using Terrestrial Oligochaetes
- Chironomid Life-Cycle Toxicity Test
- 21 day female Stickleback Endocrine Screening Assay
- Fish Short-term Reproduction Assay
- Fish Testing Framework
- Detailed Review Paper on Mollusc Life-Cycle Toxicity Testing
- Revision of the OECD 305 Guideline, including new guidance on the conduction of fish dietary bioaccumulation study
- Efficacy test methods for swimming pool and spa pool sanitisers (disinfectants)
- In vitro skin irritation testing with a human skin model test
- Guidance Document on the Determination of the Toxicity of a Test Chemical to Dung Beetles (Scarabaeidae): *Onthophagus taurus* and *Aphodius constans*
- Human Recombinant Estrogen Receptor Alpha Binding Assays
- Stably Transfected Transcriptional Activation Assay for the Detection of Estrogen Receptor Agonists and Antagonists
- Revision of OECD TG 413 - Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study (original guideline adopted 12 May 1981)

Chemicals Testing - Guidelines

Organisation for Economic Co-operation and Development

Chemicals Testing - Guidelines

Home | Publications & Documents | Information by Country

The OECD Guidelines for the Testing of Chemicals are a collection of the most relevant, internationally agreed testing methods used by government, industry and independent laboratories to characterise potential hazards of new and existing chemical substances and chemical preparations/products.

What's new

Past Review Packages Available
04-Oct-2006
The past review packages for the updated Test Guideline 407, the Benchmark Assay and the Stably Transfected Transcriptional Activation Assay are now available.

New and Revised Test Guidelines Published
05-Jul-2006
The OECD Guidelines for the Testing of Chemicals are a collection of the most relevant international agreed test methods used by government, industry and independent laboratories to determine the safety of chemicals and chemical preparations, including pesticides and industrial chemicals. They cover tests for the physical, chemical properties of chemicals, human health effects, environmental effects, and degradation and accumulation in the environment. The 16th Addendum to the Guidelines consists of four new and two revised Test Guidelines and a revised Introduction to Section 3.

OECD focuses session on integrated approaches to testing and assessment
15-Mar-2006
Member countries are beginning to share experiences on using integrated approaches to fulfil information requirements for testing and assessment in different regulatory frameworks. A Joint Session will be held during the 20th WNT Meeting of the Chemicals Committee and Joint Task Force on Chemicals, Pesticides and

Don't miss

- OECD Guidelines for the Testing of Chemicals
- OECD Harmonised Templates
- Overview of adopted and draft Guidelines
- Guidance and Review Documents
- Endocrine Disruptors: Testing, Assessment
- Endocrine Disruptors: Sharing the Work
- Activities on QSARs
- Activities on Toxicokinetics
- Contact Us
- Site Map