

13. 免疫毒性

- 全ての新規の医薬品については、標準的な毒性試験や、その試験で認められた免疫に関連する変化の重要性を踏まえて追加実施される免疫毒性試験によって、免疫毒性を引き起こす可能性を評価する。
- 追加の免疫毒性試験が必要とされた場合、試験は大規模な臨床試験(例えば第Ⅲ相試験)の投与前に完了しておく。

14. 光安全性試験

試験実施の妥当性及び試験実施のタイミングは、以下の項目を考慮して決定する。

- 1) 化合物分子の光化学的性質(例えば、光吸収性と光安定性)
- 2) 化学的に関連する化合物の光毒性情報
- 3) 組織分布
- 4) 光毒性を示唆する臨床又は非臨床所見。

光安全性試験(続き)

- リスクが強く懸念される場合には、外来患者を用いた臨床試験では適切な保護対策をとる。また、ヒトでのリスク及び追加試験の必要性に関する情報を得るために、非臨床での皮膚や眼への分布を検討する。
- 光毒性に関する実験的評価(インビトロ又はインビボの非臨床試験あるいは臨床試験)が適切な場合には、大規模臨床試験(第Ⅲ相試験)の開始前に実施する。
- 非臨床又は臨床試験において光毒性を直接評価することも可能である。結果が陰性ならば、開発早期における眼/皮膚への分布の評価や臨床における保護対策は必要ない。
- 光ががん原性のリスクが示唆された場合でも、リスクは、ICや添付文書での警告などによって、通常、適切に管理できる。

光安全性試験は大規模臨床試験(第Ⅲ相試験)前までに実施

- 光毒性は事前に化学構造や類薬の情報である程度予測可能
- 光毒性が懸念される場合であっても少数の被験者での試験の間は防護措置を徹底できる。
- OECDの3T3-NRU光毒性試験法は採用されず。

3T3-NRU光毒性試験の感度、特異性、一致率、陽性予測力、陰性予測力一覧表

	vs. Human		vs. Animal		vs. Human (or animal)	
	PIF	MPE	PIF	MPE	PIF	MPE
Sensitivity	91.3 (21/23)	94.4 (17/18)	100 (19/19)	100 (15/15)	91.7 (22/24)	94.7 (18/19)
Specificity	90 (9/10)	87.5 (7/8)	71.4 (10/14)	66.7 (8/12)	78.6 (11/14)	75 (9/12)
Positive predictivity	95.5 (21/22)	94.4 (17/18)	82.6 (19/23)	78.9 (15/19)	88 (22/25)	85.7 (18/21)
Negative predictivity	81.8 (9/11)	87.5 (7/8)	100 (10/10)	100 (8/8)	84.6 (11/13)	90 (9/10)
Accuracy	90.9 (30/33)	92.3 (24/26)	87.9 (29/33)	85.2 (23/27)	86.8 (33/38)	87.1 (27/31)

括弧の中の数字はそれぞれ該当する被験物質数

15. 薬物乱用に関する試験

- 中枢神経系作用薬については、評価の必要性を検討する。
- 非臨床試験は、臨床評価のデザイン、薬物分類、製品情報に役立つもので、開発初期に得られるPK/PDプロファイル、化学構造、受容体結合プロファイル、行動/症状観察所見も有用であり、通常ヒトに最初に投与する前までに入手可能。
乱用の可能性なし—さらなる試験は不要
乱用の可能性あり—大規模臨床試験(例えば、第Ⅲ相試験)の前に、追加非臨床試験を推奨。
- なるべく、げっ歯類を用いる。霊長類は、ヒトでの乱用性を予測し得ると考える明確な根拠があり、げっ歯類のモデルは不適切である場合に利用。
追加非臨床試験:
● 薬物弁別試験、薬物自己投与試験、退薬症状。
● 最高用量は、予測臨床治療用量での暴露の数倍相当量まで。

16. 配合剤のための非臨床試験

状況

- (1) 後期開発ステージにある被験薬の2つ以上の組み合わせ
後期開発ステージとは、十分な臨床経験があるステージ(第Ⅲ相臨床試験中あるいは市販後)と定義
- (2) 後期開発ステージにある1つ以上の被験薬と早期開発ステージにある1つ以上の被験薬との組み合わせ
早期開発ステージとは、限定された臨床経験しかないステージ(第Ⅱ相あるいはそれ以前)と定義
- (3) 2つ以上の早期開発ステージにある被験薬の組み合わせ。

(1) 後期開発ステージにある被験薬の組み合わせ

- 臨床での十分な併用投与経験があり、毒性学的に大きな懸念(例えば、毒性標的器官の類似)がない場合は、一般的に臨床試験あるいは販売のための配合剤としての毒性試験は必要ない。
- 毒性学的に重要な懸念があり、試験を実施する場合は、一般的に配合剤の臨床試験が実施される前に完了する。
- 臨床での併用投与の経験が十分ではないが、得られているデータに基づく毒性学的懸念がない場合は、通常、小規模かつ比較的短期間の臨床試験(例えば、3ヶ月までの第Ⅱ相臨床試験)を実施するためには、配合剤の非臨床試験は必要ない。大規模あるいは長期間の臨床試験前や販売前には試験の実施が推奨される。

(2) 後期開発ステージにある被験薬と早期開発ステージにある被験薬との組み合わせ

- 毒性学的に有意な懸念がなければ、1ヶ月までのPOC臨床試験を実施するためには、配合剤の毒性試験は必要ない。
- 配合剤の臨床試験は、個々の被験薬について過去に実施された臨床試験期間より長くなってはならない。
- より後期の開発ステージあるいはより長期間の臨床試験を実施するためには、配合剤の非臨床毒性試験を実施する。

(3) 早期開発ステージにある被験薬同士の組み合わせ。

- 臨床試験の前に、配合剤の非臨床毒性試験を実施。
- 個々の被験薬についての非臨床試験が既に完了しており、配合剤の非臨床毒性試験が必要な場合、毒性試験の期間は、最長を90日として臨床試験期間に相当する期間とする。
- 販売のためには、90日間の配合剤の毒性試験が必要であるが、予定されている臨床使用期間によっては、90日より短くともよい。
- 適切な動物種1種について実施する。予期せぬ毒性が確認された場合には、追加試験が必要な場合がある。
- 個々の被験薬について開発のための非臨床試験が実施されておらず、個々の薬剤が配合剤としてのみ用いられる場合は、非臨床毒性試験の全てを配合剤のみを用いて実施することが適切な場合がある。

(3) 早期開発ステージにある被験薬同士の組み合わせ(続き)

- 遺伝毒性、安全性薬理、がん原性について、個々の成分を用いた試験が実施されている場合には、臨床試験の実施や販売承認のための配合剤を用いた試験の実施は必要ない。
- 個々の成分を用いた試験で胚/胎児発生へのリスクが示されている場合には、ヒト発生への有害影響の可能性がすでに同定されており、配合剤を用いた試験は推奨されない。
- いずれの成分についてもヒト発生へのリスクがないことが示されている場合には、配合剤とすることでヒトに有害影響を生じる懸念がない限り、配合剤を用いた胚/胎児発生への影響評価は不要。
- 配合剤を用いた胚/胎児発生毒性試験が必要と考えられる場合には、配合剤の試験を販売承認申請前に実施する。

ご静聴ありがとうございました。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成21年度分担研究報告書

動物実験の3Rsに関する研究

研究分担者：小島 肇（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 薬理部 新規試験法評価室）

研究要旨

動物実験代替法（以後、代替法と記す）に関する国際協力組織として、日米欧カナダの4局により、2009年4月代替法協力国際会議（International Cooperation on Alternative Test Methods：ICATM）が設立された。化粧品規制協力国際会議（International Cooperation on Cosmetics Regulations：ICCR）の本年度会議においてICATMの活動状況を報告した。

キーワード：動物実験の3Rs、化粧品、動物実験代替法、ICCR（International Cooperation on Cosmetics Regulations）、ICATM（International Cooperation on Alternative Test Methods）

研究分担者及び協力研究者の氏名・所属機関名及び所属機関における職名

研究分担者

小島 肇 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 薬理部 新規試験法評価室 室長

協力研究者

井上 達 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 センター長

大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

中澤 憲一 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 薬理部

佐神 文朗 日本製薬工業会 基礎部会長

委員会企業産業総局により2007年9月に設立された「化粧品規制協力国際会議」（International Cooperation on Cosmetics Regulations：ICCR）の中で、その具体的な議題の一つとして、「化粧品成分の安全性評価と代替法」が挙げられ、討論が始まった³⁾。

2008年、ICCRは、動物実験の3Rs（削減、洗練、代替）についての協力を推進するためのワーキンググループである代替試験法協力国際会議（International Cooperation on Alternative Test Methods：ICATM）の設立を提案した⁴⁾。ICATMの設立により、化粧品の安全性確保のための代替法確立という各国の枠を超えた国際協力が進むと予想される。

本研究では、ICATMの設立と活動について紹介するとともに、本年度におけるICCRへの関与について言及する。

A. 研究目的

EUでは化粧品における動物実験の規制¹⁾及びREACH（Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals）における安全性の再評価への*in vitro*試験の利用が明示され²⁾、国際市場における化粧品の製造販売に混乱が生じている。

このような状況に対応するため、厚生労働省、米
国医薬食品庁（FDA）、カナダ厚生省、欧州（EU）

B. 研究方法

B-1) ICATMのメンバー

米 国 NICEATM（National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods） / ICCVAM（Interagency

Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods)、EUのECVAM (European Center for the Validation of Alternative Methods) /ESAC (ECVAM Scientific Advisory Committee)、カナダ厚生省及び新規試験法評価室を中心とする活動団体JaCVAM (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods) である。

B-2) ICATMの設立

2009年4月27日、米国衛生研究所(メリーランド州ベセズダ、米国)にて、ICATM設立のための調印式が開催された。

B-3) ICATMに関する会議

- ①2009年6月 SACATM (ICCVAM顧問会議) 終了後(ワシントンD.C.、米国)
- ②2009年7月 30th ESAC終了後(イスプラ、イタリア)
- ③2009年9月 第7回国際動物実験代替法会議期間中(ローマ、イタリア)
- ④2010年3月 第49回米国毒科学会終了後(ソルトレークシティ、米国)

B-4) ICCRへの報告

2009年9月に東京で開催されたICCR-3に、ICATMからAlternative Test Methods Updateを提出した。

(倫理面への配慮)

倫理的な問題が生じる実験を実施しておらず、特に配慮すべき問題はない。

C. 研究結果

C-1) ICATMの設立と合意

ICATMの設立に当たり、調印式(添付資料1)で交わされた合意書(添付資料2~4)には、それぞれのバリデーション組織間の国際的な協力、共同研究、交流を促進するため、次の重要な分野の協力が言及されている。

- 1) 適切な計画を立案し、バリデーション研究を運営

行政の規制試験として提案される代替法の国内及び国際規制の決定事項を支援する。

- 2) 科学的な第三者評価システムの確立

透明性及び利害関係者のための機会を供給する。

- 3) 代替法の正式な試験法勧告の策定

代替法の迅速な国際的採択及び多大なる努力と手段により成される資源に限定された成果及び影響力の重複を避ける。

この合意以降、4回の会議が開催され、より詳細な国際協調について意見交換がなされた。また、9月に開催された第7回国際動物実験代替法会議においては、ICATMのセッションが企画され、幅広く協力内容が公表された⁵⁾。ただし、2009年9月の会議議事録(添付資料5)に示すように、検討されている内容は新しい加入メンバー選定基準、情報交換の場としてのweb siteの立ち上げに過ぎず、国際協調の具体的な手順については明確にされていない。そのような状況の中、ECVAMが主催する眼刺激性試験、皮膚感作性試験、トキシコキネティクスに関するバリデーション研究実行委員会にICATMメンバーが参画するなどの具体的な協力が始まっている。

C-2) ICCRへの報告

ICCRからの要請を受け、化粧品の安全性評価に係る各代替法の進捗報告書を作成した。まず、JaCVAMでたたき台を作成し、ICCVAM及びECVAMの代表が加筆し、ICCR-3までにAlternative Test Methods Update(添付資料6)を提出した。

報告書には、組織毎の皮膚刺激性、皮膚感作性、眼刺激性、急性毒性、遺伝毒性、発癌性、トキシコキネティクス及び生殖毒性試験それぞれの代替法開発の進捗が記載されている。

D. 考察

2008年、ICCRがICATMの設立を提案した。しかし、2009年に設立されたICATMの合意書(添付資料2~4)には化粧品の安全性確保における代替法の利用という目的は記載されておらず、ICATMは化学物質全般の安全性評価を意識とした組織になりつつある。

これらの事情から、ICCR-3ではICATMからの報告を受け、その活動への協力、調整、支援を継続することを約束した。ICCR-4では、ICCRとICATMのメンバー間で相互に意見交換がなされ、本分野における行政的な国際協調が進むことを期待したい。

ICATMにおいても枠組みの議論が中心で、具体的な手順の確立に関する議論が始まっていない。今後予定されているICATM会議において、細部の枠組みに関する議論及びOECDガイドラインとの関係に関する意見交換がなされないとICATMは形骸化する恐れがあると感じている。

一方で、情報の共有化という点で、種々の試験法において具体的な国際的な協調が進みつつあり、日本への協力要請数も増している。JaCVAMの正式な組織への昇格なども含め、早急な国内の協力体制の整備が必要と考えている。

E. 結論

代替法における国際協力組織として、日米欧カナダの4局により、2009年ICATMが設立された。具体的な試験法開発において、国際協力が進んでいる。その一環として、ICCRにICATMの活動状況を報告した。

F. 参考文献

- 1) Commission Staff Working Documents (2004) Time Tables for the phasing-out of animal testing in the framework of the 7th Amendment to the Cosmetics Directive (Council Directive 76/768/EEC); EN, SEC82004,1210
- 2) ECB, [http://ecb.jrc.ir/REACH/\(2007\)](http://ecb.jrc.ir/REACH/(2007))
- 3) 厚生労働省 ホームページ, <http://www-bm.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/keshouhin/iccr03.html>
- 4) ICCVAM, <http://iccvam.niehs.nih.gov/about/icatm.htm>
- 5) Status report on ICATM, ALTEX, 26, Special Issue, 171-173.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小島肇夫：動物実験代替法の現状と展望、J.Environ Dermatol Cutan Allergol,3 (1)、1-6 (2009)
- 2) 小島肇夫：動物実験の3Rsにおける国内外の動向、城西大学生命科学研究センター報告第7号、p37-50 (2009)
- 3) 小島肇夫：動物実験データなしで新規医薬部外品の申請はどこまで可能か？、BIO INDUSTRY,26 (8) 42-49 (2009)
- 4) 小島肇夫：皮膚・粘膜毒性、新版 トキシコロジー、日本トキシコロジー学会教育委員会編集、pp.246-254 (2009)
- 5) 小島肇夫：医薬部外品と化粧品、GLP/非GLP試験の具体的実施ポイント、技術情報、東京、pp.425-433 (2009)
- 6) 小島肇夫：REACHにおける環境影響試験、フレグランスジャーナル 2009-8、46-51 (2009)
- 7) 小島肇夫、新井晶子、北條麻紀：再構築培養表皮モデルを用いた遺伝毒性の評価、コスメトロジー研究報告、17、57-62 (2009)
- 8) 小島肇夫：現在の動物実験代替法の状況について、LABIO21、38、17-20 (2009)

2. 学会発表

- 1) 小島 肇：バリデーション研究とは何か？&国際動向、JaCVAM第2回ワークショップ、東京 (2009)
- 2) 小島 肇：培養皮膚モデルバリデーション研究、JaCVAM第2回ワークショップ、東京 (2009)
- 3) 小島 肇：動物実験代替法に関する国内外の動向、JALAMシンポジウム
「安全性試験における動物実験代替法—国内外の動向と代替法開発の現状—」、大宮 (2009)
- 4) 小島 肇：動物実験代替法における培養細胞の利用：合同追悼シンポジウム「黒田行昭先生を偲んで」、日本組織培養学会第82回大会、栃木 (2009)
- 5) 小島 肇：バリデーション試験の今後の予定について、コメットアッセイ国際バリデーション試験進捗報告、日本環境変異原学会 MMS研究

- 会 第54回定例会、熱川 (2009)
- 6) 小島 肇、安藤洋子、山口能宏、小坂忠司、鈴木民恵、湯浅敦子、渡邊幸彦、篠田伸介、出原賢治、吉村 功、宮岡悦良、石山賢也、加藤雅一、大森 崇：培養皮膚モデルLabCyte EPI-MODEL24を用いた皮膚刺激性試験代替法のバリデーション研究、第36回日本トキシコロジー学会学術年会、盛岡 (2009)
 - 7) 小島 肇：OECD Test Guideline掲載モデルとしてのLabCyte EPI-MODLの可能性、皮膚基礎研究クラスターフォーラム、東京 (2009)
 - 8) Kojima, H. : 3D comet assay, JaCVAM experience, 5th International Workshop on Genotoxicity Testing, Basel (2009)
 - 9) Kojima, H., Yamakage, K., Burlinson, B., Escobar, P., Pant, K., Kraynak, A., Hayashi, M., Corvi, R., Uno, Y., Schechtman, L., Tice, R. and Honma, M.: International validation study of the *in vitro* alkaline comet assay, 8th International Comet Assay Workshop, Perugia (2009)
 - 10) Nakajima, M., Masumori, S., Tanaka, J., Hayashi, M., Uno, Y., Kojima, H. and Tice, R.: An atlas of comet images: JaCVAM initiative International Validation trial for the *in vivo* comet assay, 8th International Comet Assay Workshop, Perugia (2009)
 - 11) Kojima, H. : Validation of innovative methods for safety testing: drawbacks and advantages of Japanese validation studies, 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
 - 12) Kojima, H., Matsui, T., Kohara, A., Yoshida, A. and Nakamura, Y.: GCCP initiatives in Japan, 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
 - 13) Ono, A., Takeyoshi, M., Bremer, S., Jacob, M., Laws, S., Sozu, T. and Kojima, H.: The International validation study for the ER alpha STTA antagonist assay using HeLa9903, 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
 - 14) Allen, D., Deal, F., Ceger, P., Gordon, J., Pazos, P., deLange, L., Bremer, S., Nakamura, M., Kojima, H., Ono, A., Tice, R. and Stokes W.: Testing of coded substances for a multi-phases international validation study of an estrogen receptor (ER) transcriptional activation (TA) assay, 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
 - 15) Kojima, H., Iijima, M., Matsunaga, K., Sasa, H., Itagaki, H., Okamoto, Y., Nishiyama, N., Mita I., Washida, J., Masuyama, K., Onodera, H., Masuda, M., Ohno, Y.: Review of an alternative to animal testing for safety evaluation of cosmetic ingredients using Quasi-drug, 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
 - 16) Wind, M., Blakey, D., Kojima, H., Kreysa, J. and Stokes, W.: What is the international cooperation on alternative test methods (ICATM) and what is its role?, 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
 - 17) Kojima, H.: JaCVAM's role in the 3Rs and ICATM, 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
 - 18) Kojima, H. : Recent progress and future directions at JaCVAM, 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
 - 19) Inoue, T., Masuda, M., Akita, M., Kojima, H. and Ohno, Y.: JaCVAM statement on new alternative to animal testing, 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
 - 20) Takeyoshi, M., Kojima, H., Omori, T., Sozu, T. and Yoshimura, I.: Validation study for non-radioisotopic local lymph node assay based on BrdU incorporation (LLNA-BrdU), 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
 - 21) Kojima, H., Ando Y., Yamaguchi Y., Kosaka T., Suzuki T., Yuasa A., Watanabe Y., Shinoda S.,

- Idehara K., Yoshimura I., Miyaoka E., Ishiyama K., Kato M., Omori T. : Validation of LabCyte EPI-MODEL24, an *In Vitro* Assay for Detecting Skin Irritants, 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
- 22) Yamamoto, N., Hirano, K., Kato, M., Hata, K., Horiguchi, M., Taniguchi, K. and Kojima, H.: Cell surface marker of corneal epithelium stem cells and culture, 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
- 23) Lowther, D., Wind, M., Stokes, W., Barroso, J., Zuang, V., Amcoff, P., Kojima, H., Prinsen, M., Tice, R., Allen, D. and McCall, D.: International acceptance of *in vitro* alternative ocular safety testing methods: the isolated chicken eye (ICE) test method (Draft OECD TG 438), 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
- 24) Merrill, J., Wind, M., Stokes, W., Barroso, J., Zuang, V., Amcoff, P., Kojima, H., Jacobs, A., McCall, D., Allen D. and Tice, R.,: International acceptance of *in vitro* alternative ocular safety testing methods: bovine corneal opacity and permeability (BCOP) test method (Draft OECD TG 437), 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
- 25) Hayashi, M., Uno, Y., Honma, M., Schechtman, L., Tice, R., Corvi, R., Morita, T., Asano, N. and Kojima, H.: *In vivo* Comet Assay: Update on the on-Going international validation study, 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
- 26) Honma, M., Kojima, H., Morita, T., Uno, Y., Asano, N., Nakajima, M., Corvi, R., Tice, R., Schechtman, L. and Hayashi, M.: International validation study of the *in vitro* alkaline comet assay, 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
- 27) Kojima, H., Arai S. and Hojo M.: Adequate conditions for performance of comet assay using 3-dimensional human epidermal model, 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
- 28) Stokes, W., Wind, M., Matheson, J., Jacob., A., Casati, S., Kojima, H., Allen, D., Burns, T., Salicru, E., Strickland, J. and Tice, R., Internationally harmonized performance standards (PS) for the murine local lymph node assay (LLNA), 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, Rome (2009)
- 29) Honma, M., Kojima, H., Morita, T., Uno, Y., Asano, N., Nakajima, M., Corvi, R., Tice, R., Schechtman, L. and Hayashi, M.: International validation study of the *in vitro* alkaline comet assay, 25th ICEM, Florence (2009)
- 30) Uno, Y., Kojima, H., Honma, M., Schechtman, L., Tice, R., Corvi, R., Morita, T., Asano, N. and Hayashi, M.,: *In vivo* Comet Assay: Update on the on-Going international validation study, 25th ICEM, Florence (2009)
- 31) 小島 肇 : 動物実験代替法における国内外の動向、日本薬学会関東支部大会、埼玉 (2009)
- 32) 小島 肇 : *In vitro*安全性・機能性評価及び作用メカニズム・新規物質探索研究の最前線、第22回動物細胞工学シンポジウム、東京 (2009)
- 33) 小島 肇 : 医薬部外品の承認申請における安全性に関する資料のあり方検討会、日本産業皮膚衛生協会 秋季研修会、京都 (2009)
- 34) Kojima, H.: Japanese views in the 3Rs in the 21st century, ZEBET's 20th Anniversary Symposium, Berlin, Germany (2009)
- 35) Kojima, H.: Organization of JaCVAM and its activity, KoCVAM International Symposium and 6th Congress of KSAAE, Seoul (2009)
- 36) Kojima, H.: Utilization of an alternative to animal testing for safety evaluation of cosmetic ingredients using Quasi-drug, The 17th ICDS (International Contact Dermatitis Symposium) and the 10th APEODS (Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium), Kyoto

- (2009)
- 37) Kojima, H.: Japanese approach to regulatory acceptance of new skin sensitization testings with considerations to animal welfare and 3Rs, The 17th ICDS (International Contact Dermatitis Symposium) and the 10th APEODS (Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium), Kyoto (2009)
- 38) 小島 肇、安藤洋子、山口能宏、小坂忠司、鈴木民恵、湯浅敦子、渡邊幸彦、篠田伸介、出原賢治、吉村 功、宮岡悦良、石山賢也、加藤雅一、大森崇：培養皮膚モデル LabCyte EPI-MODEL24を用いた皮膚刺激性試験代替法のバリデーション研究、第22回日本動物実験代替法学会総会・学術大会、大阪 (2009)
- 39) 小島 肇、飯島正文、松永佳世子、佐々 斉、板垣 宏、岡本裕子、西山直宏、小野寺博志、見田 活、鷺田 淳、益山光一、増田光輝、大野泰雄：医薬部外品の承認申請における安全性に関わる資料のあり方検討委員会報告、第22回日本動物実験代替法学会総会・学術大会、大阪 (2009)
- 40) 小島 肇、井上 達、増田光輝、秋田正治、大野泰雄：動物実験代替法公定化のためのJaCVAM提案書、第22回日本動物実験代替法学会総会・学術大会、大阪 (2009)
- 41) 小野 敦、武吉正博、Susanne Bremer、Miriam Jacob、Susan C. Laws、寒水孝司、小島 肇：HeLa9903細胞を用いたエストロゲン受容体転写活性化試験によるアンタゴニスト検出法の国際バリデーション、第22回日本動物実験代替法学会総会・学術大会、大阪 (2009)
- 42) 本間正充、山影康次、Burlinson, B.、Escobar, P.、Pant, K.、Kraynak, A.、林 真、中嶋圓、鈴木雅也、Corvi, R.、宇野芳文、Schechtman, L.、Tice, R.、小島 肇：In vitroアルカリコメットアッセイ国際バリデーション研究、第22回日本動物実験代替法学会総会・学術大会、大阪 (2009)
- 43) 小島 肇、笠松俊夫：IWGT報告 トピックス 3：予測性の高いin vitro試験の提案、日本環境変異原学会第38回大会、清水・静岡 (2009)
- 44) 中嶋圓、小島 肇、宇野芳文、本間正充、林 真：コメットアッセイの国際バリデーション、日本環境変異原学会第38回大会、清水・静岡 (2009)
- 45) 小島 肇、北條麻紀、新井晶子：3次元培養表皮モデルを用いるコメットアッセイと細胞毒性の関係、日本環境変異原学会第38回大会、清水・静岡 (2009)
- 46) JaCVAM：コメットアッセイ国際バリデーションプロジェクトチーム：インビボコメットアッセイ：JaCVAM国際バリデーション試験の進捗状況報告、日本環境変異原学会第38回大会、清水・静岡 (2009)
- 47) 伊藤正俊、関東裕美、鷺崎久美子、松永佳世子、矢上晶子、中川真美子、加藤則人、河合恵一、滝脇弘嗣、吉村 功、小島 肇：パッチテストによる皮膚一次刺激性評価(2)、第39回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、京都 (2009)
- 48) 中村昌文、半田洋士、小野 敦、小島 肇：Lumi-cell ERアッセイ法の国際バリデーション(第二報)、第12回環境ホルモン学会研究発表会、東京 (2009)
- 49) 小島 肇、飯島正文、松永佳世子、佐々 斉、板垣 宏、岡本裕子、西山直宏、小野寺博志、見田 活、鷺田 淳、益山光一、増田光輝、大野泰雄：あり方検討会設立の経緯及び動物実験代替法の現状、医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関わる資料のあり方検討委員会報告、東京 (2009)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Attendee List (as of 4-24-09)
Signing of Memorandum of Cooperation
April 27, 2009, 11:00 am, Natcher Conference Center
Room E1-E2, Campus of NIH

ICCVAM Agency Representatives:

Dr. Suzanne Fitzpatrick, FDA Principal Agency Representative and Senior Science Policy Officer, Office of the Commissioner, Food and Drug Administration

Dr. Jeanne Goshorn, National Library of Medicine Alternate Agency Representative and Chief, Biomedical Information Services Branch, National Library of Medicine

Dr. Jodie Kulpa-Eddy, Co-chair, ICCVAM, Department of Agriculture Principal Agency Representative and Staff Veterinarian Animal Care, Department of Agriculture

Dr. Harry Salem, Department of Defense Agency Representative and Chief Scientist, Edgewood Chemical Biological Center

Dr. Maggie Snyder, National Institutes of Health Principal Agency Representative and Director, Office of Scientific Affairs, National Institutes of Health

Dr. Marilyn Wind, Chair, Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods and Consumer Product Safety Commission Principal Agency Representative and Deputy Associate Executive Director, Directorate for Health Sciences, Consumer Product Safety Commission

NTP and NIEHS Staff:

Dr. Linda Birnbaum, Director, National Toxicology Program and National Institute of Environmental Health Sciences

Dr. John Bucher, Associate Director, National Toxicology Program

Dr. William Stokes, Director, NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods and Executive Director, Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods and NIEHS Principal Agency Representative to ICCVAM

International Validation Agency Representatives:

Dr. Elke Anklam, Director, Institute for Health and Consumer Protection, Joint Research Centre, European Commission of the European Union

Dr. Hajime Kojima, Director, Japanese Center for the Validation of Alternative Methods

Dr. David Blakey, Director, Environmental Health Science and Research Bureau, Safe Environments Programme, Health Canada

Other Government Officials:

Dr. Linda Katz, Director, Office of Cosmetics and Colors, Food and Drug Administration

Dr. Michelle Limoli, Staff Director, European Harmonization and Multilateral Affairs, Office of International Programs, Food and Drug Administration

April 24, 2009

ICCVAM LLNA Peer Review Panel Members (Public Panel Meeting on April 28-29, 2009):

Dr. Michael Luster, Chair, Local Lymph Node Assay Peer Panel, Consultant, National Institute of Occupational Safety and Health

NICEATM Staff:

Ms. Debbie McCarley, Assistant to the Director, Deputy Project Officer

NICEATM/ILS. Inc. (Contractor Supporting NICEATM-In Bethesda to support the LLNA Peer Review Panel Meeting):

Dr. Dave Allen
Mr. Greg Moyer
Ms. Linda Litchfield
Dr. Judy Strickland
Dr. Eleni Salicru
Mr. Tom Burns
Mr. Frank Stack

MEMORANDUM OF COOPERATION

Between the
Japanese Center for the Validation of Alternative Methods
National Institute of Health Sciences
Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan

and the
National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative
Toxicological Methods
National Institute of Environmental Health Sciences
National Institutes of Health
Department of Health and Human Services
The United States of America

and the
European Centre for the Validation of Alternative Methods
Institute of Health and Consumer Protection
Joint Research Center, European Commission of the European Union

and the
Environmental Health Science and Research Bureau
Safe Environments Programme
Healthy Environments and Consumer Safety Branch
Health Canada of Canada

Regarding

International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM)

The participants to this Memorandum of Cooperation (“ICATM Validation Organizations”) seek to establish an International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM) in order to expand and strengthen cooperation, collaboration, and communications among national validation organizations on the scientific validation and evaluation of new alternative testing methods proposed for regulatory health and safety assessments.

I. Participants / ICATM Validation Organizations

The Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM), within the National Institute of Health Sciences, coordinates validation studies on proposed alternative methods and peer review of test methods, and provides recommendations to regulatory authorities.

Memorandum of Cooperation

The National Toxicology Program (NTP) Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM), a component of the National Institute of Environmental Health Sciences, administers the U.S. Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM). ICCVAM evaluates the validation status of new, revised, and alternative test methods, provides recommendations on test method validity to U.S. federal agencies for regulatory acceptance consideration, and coordinates cross agency issues on test method development, validation, and national and international harmonization. NICEATM also coordinates validation studies and independent scientific peer review of proposed alternative test methods.

The European Center for the Validation of Alternative Methods (ECVAM), within the Institute of Health and Consumer Protection, Joint Research Centre, European Commission, coordinates validation studies on proposed alternative methods and evaluates the results by peer review and provides recommendations to the European Union National Coordinators for regulatory acceptance of the methods validated.

The Environmental Health Science and Research Bureau within Health Canada coordinates activities relevant to health-related test method validation and acceptance issues.

II. Purpose

The purpose of the ICATM is to promote consistent and enhanced voluntary international cooperation, collaboration, and communication among national validation organizations in order to

1. Further the optimal design and conduct of validation studies to support national and international regulatory decisions on the usefulness and limitations of alternative methods.
2. Further high quality independent scientific peer reviews of alternative test methods that incorporate transparency and the opportunity for stakeholder involvement.
3. Enhance the likelihood of harmonized recommendations by validation organizations on the usefulness and limitations of alternative test methods for regulatory testing purposes.
4. Achieve greater efficiency and effectiveness by avoiding duplication of effort and leveraging limited resources.
5. Support the timely international adoption of alternative methods.

III. Objectives and Key Aspects

This Memorandum of Cooperation addresses the following objectives and key aspects for three critical areas:

Memorandum of Cooperation

1. Validation studies. The objective is to share information and develop consensus when feasible on critical aspects, prior to the conduct of validation studies, regarding:
 - Study objectives
 - Specific regulatory testing purpose
 - Proposed validation study design
 - Detailed study protocols
 - Substances to be tested
 - The basis for the selection of test substances
 - Participating laboratories

2. Independent scientific peer review meetings and reports. The objective is to organize and conduct when feasible independent scientific peer review meetings and develop reports that meet the needs of all ICATM Validation Organizations. Key aspects include, when feasible:
 - Seeking input from the other ICATM Validation Organizations during preparation of review documents and draft recommendations.
 - Providing public availability of review documents and draft recommendations when provided to peer review panel(s).
 - Developing peer review panels with international composition, including nominations solicited from ICATM Validation Organizations.
 - Holding public peer review meetings and/or providing other opportunities for stakeholder and/or public comment.
 - Making peer review panel reports available to the public and to ICATM Validation Organizations to consider in developing final recommendations.

3. Development of test method recommendations for regulatory consideration. The objective is development when feasible of harmonized test method recommendations by each of the ICATM Validation Organizations that can then be forwarded to other national and international organizations for regulatory consideration. Key aspects include, when feasible:
 - Efforts by ICATM Validation Organizations to cooperate in the preparation of draft final recommendations, taking into consideration peer review panel report(s) and other relevant documents and information.
 - Sharing of draft final recommendations among the ICATM Validation Organizations to be considered along with the peer review panel report(s) and other supporting documents.
 - Notifying the other ICATM organizations of each ICATM Validation Organization's draft position. In cases where all of the ICATM Validation Organizations mutually consent, each organization may finalize and forward their recommendations to their respective regulatory authorities to the extent authorized by applicable law.
 - Discussing unresolved disagreements to reach resolution among all of the ICATM Validation Organizations. If no resolution is reached within a reasonable timeframe, the scientific rationale for any disagreements may be documented and provided by the ICATM Validation Organizations to

regulatory authorities with their respective recommendations, to the extent authorized by applicable law.

IV. Meetings

Coordination meetings among the ICATM Validation Organizations should be held regularly as frequently as necessary to promote effective cooperation. ICATM Validation Organizations should communicate and discuss high and urgent priorities and seek ways to assist each other on expediting progress in these areas.

V. Involvement in ICATM by Non-member Validation Organizations

Non-member governmental organizations that perform validation activities and seek limited involvement with ICATM (*e.g.*, observing meetings, sharing information) may do so when feasible upon application to ICATM and unanimous consent of the ICATM Validation Organizations. Non-member governmental organizations that perform validation activities and seek full membership in ICATM may do so upon application to ICATM, unanimous consent of the ICATM Validation Organizations, and execution and adoption of this Memorandum of Cooperation.

VI. Representatives

The participants intend for the responsible Directors of the ICATM Validation Organizations, or their authorized designees at the Institutions that are signatory to this Memorandum of Cooperation, to serve as the organizational representatives on the ICATM and represent their signing institutions in all activities related to ICATM.

VII. Information, Specific Plans, and Participants' Understanding

Any exchange of information or other activity under this Memorandum of Cooperation are to be performed in accordance with applicable laws and regulations. As the need arises with regard to the objectives and key aspects described in Section III, the participants may when feasible develop specific plans of cooperation which may be incorporated in written arrangements and procedures.

Participants understand that this Memorandum of Cooperation does not establish legally binding obligations on the part of any of its participants. All cooperative activities undertaken by the participants are subject to the availability of appropriated funds, personnel, and other resources. The participants are signing this Memorandum of Cooperation with the express understanding that the Memorandum of Cooperation itself does not give rise to a claim for compensation for services against any of the respective participants.

Memorandum of Cooperation

Signed in the English language.

Signed this _____ day of _____, 2009.

Masahiro Nishijima, Ph.D.
Director General

For the National Institute of Health Sciences
Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan

Signed this _____ day of _____, 2009.

Linda S. Birnbaum, Ph.D., D.A.B.T., A.T.S.
Director

For the National Toxicology Program and the National Institute of
Environmental Health Sciences, National Institutes of Health,
Department of Health and Human Services

Signed this _____ day of _____, 2009.

Elke Anklam, Ph.D.
Director

For the Institute of Health and Consumer Protection
Joint Research Center, European Commission of the European Union

Signed this _____ day of _____, 2009.

David H. Blakey, D.Phil.
Director

For the Environmental Health Science and Research Bureau
Safe Environments Programme
Healthy Environments and Consumer Safety Branch
Health Canada

Protocole DE COOPÉRATION

entre le

Japanese Center for the Validation of Alternative Methods
National Institute of Health Sciences
Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être du Japon

et le

National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative
Toxicological Methods
National Institute of Environmental Health Sciences
National Institutes of Health
Ministère de la Santé et des Services aux personnes
Des États-Unis d'Amérique

et le

Centre européen de validation des méthodes alternatives
Institut de santé et de protection des consommateurs
Centre commun de recherche, Commission européenne de l'Union européenne

et le

Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche
Programme de la sécurité des milieux
Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs
Santé Canada

portant sur la

Coopération internationale relative aux méthodes de tests de remplacement (ICATM)

Les participants au présent Protocole de coopération (organismes de validation de l'ICATM) cherchent à établir une Coopération internationale relative aux méthodes de tests de remplacement (ICATM) dans le but d'élargir et de renforcer la coopération, la collaboration et les communications entre les organismes nationaux de validation en matière de validation et d'évaluation scientifiques des nouvelles méthodes de tests de remplacement proposés.

I. Organismes de validation de l'ICATM / participants

Le Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM), qui relève du National Institute of Health Sciences, coordonne les études de validation sur les méthodes de remplacement proposées et l'examen par les pairs des méthodes de tests. Il formule également des recommandations à l'intention des autorités réglementaires.

Le National Toxicology Program (NTP) Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM), qui fait partie du National Institute of Environmental Health Sciences, gère les activités du U.S. Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM). L'ICCVAM évalue l'état de validation des tests de remplacement nouveaux, revus et proposés, fait des recommandations sur la validité des méthodes de tests aux organismes fédéraux américains qui les examinent aux fins d'approbation réglementaire, et coordonne les dossiers d'élaboration, de validation et d'harmonisation nationale et internationale des méthodes de tests relevant de plusieurs organismes. Le NICEATM coordonne également les études de validation et les examens scientifiques indépendants par les pairs des méthodes de tests de remplacement proposées.

Le Centre européen de validation des méthodes alternatives (CEVMA), de l'Institut de santé et de protection des consommateurs du Centre commun de recherche de la Commission européenne de l'Union européenne, coordonne les études de validation sur les méthodes de remplacement proposées, soumet les résultats à l'évaluation des pairs et formule des recommandations à l'intention des coordonnateurs nationaux de l'Union européenne aux fins d'approbation réglementaire des méthodes validées.

Le Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche de Santé Canada coordonne les activités liées aux questions de validation et d'approbation des méthodes de tests ayant trait à la santé.

II. Objectif

L'objectif de L'ICATM est de favoriser une coopération, une collaboration et des communications internationales rehaussées et soutenues sur une base volontaire entre divers organismes nationaux de validation de manière à :

1. Favoriser la conception et la mise en oeuvre optimales des études de validation à l'appui des décisions réglementaires nationales et internationales sur l'utilité et les contraintes des méthodes de remplacement.
2. Encourager la tenue d'examens scientifiques par les pairs indépendants et de haute qualité axés sur la transparence et la participation des parties intéressées.
3. Accroître la probabilité que les organismes de validation harmonisent leurs recommandations sur l'utilité des tests de remplacement proposés aux fins des tests réglementaires.
4. Devenir plus efficaces et efficients en évitant des doublons d'efforts et en exploitant le mieux possible les ressources limitées.
5. Appuyer l'adoption rapide de méthodes de remplacement à l'échelle internationale.

III. Objectifs et aspects clés

Le présent Protocole de coopération tient compte des objectifs et des éléments clés propres aux trois grands secteurs suivants :

1. Études de validation.
L'objectif consiste à mettre en commun l'information et à atteindre, dans la mesure du possible, un consensus sur les éléments clés avant la tenue des études de validation en rapport avec ce qui suit :
 - Objectifs de l'étude
 - But spécifique des tests réglementaires
 - Concept proposé pour l'étude de validation
 - Protocole détaillé de l'étude
 - Substances devant faire l'objet de tests
 - Raisons du choix des substances devant faire l'objet de tests
 - Laboratoires participants

2. Réunions et rapports liés à l'examen scientifique indépendant par les pairs.
L'objectif consiste à organiser et tenir, dans la mesure du possible, des réunions pour les examens scientifiques indépendants par les pairs, et à produire des rapports qui répondent aux besoins de tous les organismes de validation de l'ICATM. Les éléments clés comprennent, dans la mesure du possible, :
 - La sollicitation des points de vue des autres organismes de validation de l'ICATM pendant la préparation des documents d'examen et de l'ébauche des recommandations.
 - L'occasion donnée au public de consulter les documents et l'ébauche des recommandations au moment de les soumettre à l'examen des pairs.
 - La mise sur pied des comités d'examen par les pairs composés de membres de divers pays, y compris des nominations sollicitées auprès des organismes de validation de l'ICATM.
 - La tenue de réunions publiques d'examen par les pairs ou offre d'autres occasions qui permettent aux parties intéressées et au public de faire part de leurs commentaires.
 - LA soumission des rapports des comités d'examen par les pairs à l'attention du public et des organismes de validation de l'ICATM aux fins de commentaire au moment de rédiger les recommandations finales.

3. Formulation de recommandations sur les méthodes de tests pour l'examen réglementaire.
L'objectif consiste à mettre au point, dans la mesure du possible, des recommandations harmonisées sur les méthodes de tests venant de chacun des organismes de validation et qu'on peut ensuite acheminer à d'autres organismes nationaux et internationaux à des fins d'examen réglementaire. Les éléments clés comprennent, dans la mesure du possible:

- Les efforts déployés par les organismes de validation de l'ICATM pour collaborer à la préparation de l'ébauche des recommandations finales, tenant compte des rapports des comités d'examen par les pairs et d'autres documents et renseignements pertinents.
- La mise en commun de l'ébauche des recommandations finales parmi les divers organismes de validation pour qu'ils en prennent connaissance, ainsi que des rapports des comités d'examen par les pairs et d'autres documents à l'appui.
- Les avis aux autres organismes de l'ICATM chaque fois qu'un organisme de validation de l'ICATM produit la version provisoire d'un énoncé de position. Lorsque tous les organismes de validation de l'ICATM ont donné leur consentement mutuel, chaque organisme peut finaliser ses recommandations et les acheminer à ses autorités réglementaires, conformément aux lois applicables.
- Les discussions portant sur les différends non réglés pour trouver une solution applicable à tous les organismes de validation de l'ICATM. Si une résolution n'est pas atteinte dans un délai raisonnable, la justification scientifique de toute mésentente peut être documentée et les organismes de validation de l'ICATM peuvent la présenter à leurs autorités réglementaires à l'appui de leurs recommandations respectives, conformément aux lois applicables.

IV. Réunions

Les réunions de coordination entre les organismes de validation de l'ICATM devraient avoir lieu régulièrement et à la fréquence requise pour promouvoir une coopération efficace. Les organismes de validation de l'ICATM devraient communiquer entre eux pour discuter de leurs priorités élevées et urgentes, et pour chercher des moyens de s'entraider en vue d'accélérer leur progrès à ce chapitre.

V. Participation d'organismes de validation ne faisant pas partie de l'ICATM

Les organismes gouvernementaux qui ne sont pas membres de l'ICATM, qui s'adonnent à des activités de validation et qui désirent participer de façon limitée aux activités de l'ICATM (p. ex., observation des réunions, partage d'information) peuvent ce faire, dans la mesure du possible, en présentant une demande à l'ICATM, du moment que les organismes de validation de l'ICATM approuvent unanimement la demande. Les organismes gouvernementaux qui ne sont pas membres de l'ICATM, qui s'adonnent à des activités de validation et qui désirent devenir membres à part entière de l'ICATM peuvent ce faire en présentant une demande à l'ICATM, du moment que les organismes de validation de l'ICATM approuvent unanimement la demande et suivant l'entrée en vigueur et l'adoption du présent Mémoire de coopération.

VI. Représentants

Les participants entendent que les directeurs responsables (ou leurs remplaçants désignés) des organismes de validation de l'ICATM signataires du présent Protocole de coopération siègent à titre de représentants organisationnels à l'ICATM et représentent leurs institutions signataires dans le cadre de toutes les activités de l'ICATM.

VII. Information, plans spécifiques et compréhension des participants

Tout partage d'information ou toute autre activité engagée dans le cadre de ce Protocole de coopération doit se conformer en tous points aux lois et règlements applicables. À mesure que des besoins émergent en rapport avec les objectifs et éléments clés décrits à la Section III, les participants peuvent, dans la mesure du possible, élaborer des plans de coopération particuliers qui pourront se greffer aux ententes et procédures écrites.

Les participants sont conscients que le présent Protocole de coopération n'impose aucune obligation juridiquement exigible aux participants. Toutes les activités de coopération engagées par les participants dépendent de la disponibilité des fonds alloués, du personnel et d'autres ressources. Les participants qui signent le présent Protocole de coopération comprennent clairement qu'en soi, ce Protocole n'ouvre pas droit à une demande d'indemnité pour services rendus à tout participant.

Signé en langue française et anglaise.

Signé le _____ jour de _____ 2009.

Masahiro Nishijima, Ph.D.
Directeur général

Au nom du National Institute of Health Sciences
Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être du Japon

Signé le _____ jour de _____ 2009.

Linda S. Birnbaum, Ph.D., D.A.B.T., A.T.S.
Directrice

Au nom du National Toxicology Program et le National Institute
of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health,
Department of Health and Human Services