

表 5-1 動物福祉を考慮して OECD で改訂/新規導入された毒性試験法ガイドライン
(例 1)

急性経口投与毒性試験	Red. : reduction
401 Acute Oral Toxicity (2002.12.20廃止)	Ref. : refinement
420 同上 Fixed Dose Method (2001.12.20改訂 : Red.)	
423 同上 Acute Toxic Class Method (2001.12.20改訂 : Red.)	
425 同上 Up-and-Down Procedure (2001.12.20改訂 : Red.)	
反復経口投与毒性試験	More inf. : more information
407 Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents (1995. 7. 27改訂 : More inf.)	
408 Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents (1998. 9. 21改訂 : More inf.)	
409 Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Non-Rodents (1998. 8. 21改訂 : More inf.)	

表 5-2 急性の皮膚腐食性試験においても、動物使用数の削減 (402) や、*in vitro* のスクリーニングも用いてなるべく動物に苦痛を与えないようにされた (404)。また、皮膚の電気抵抗の変化に適した試験系で調べることによって評価を行う方法 (430) や、ヒト皮膚モデルを使った方法 (431)、膜のバリアの能力を調べることによって皮膚腐食性を評価する方法 (435) 等の *in vitro* の方法が導入された。

眼刺激性試験についても、*in vitro* の方法を組み込むことによって強いものは排除したうえで、ある程度の刺激性のものか無刺激性のものを動物で確認するといったスキームが示された (405)。

皮膚感作性試験についても、従来の方法を改良する (406) とともに新たに Local Lymph Node Assay という、感作処置は行うが、惹起は行わず、動物に与える苦痛がより少ない方法が導入された (429)。

表 5-2 動物福祉を考慮して OECD で改訂/新規導入された毒性試験法ガイドライン (例 2)

皮膚腐食性試験
402 Acute Dermal Toxicity (1987. 2 .24改訂 : Red)
404 Acute Dermal Irritation/Corrosion (2002. 4 .24改訂 : Ref, Red, vitro screen)
430 Transcutaneous Electrical Resistance Test (TER) (2004. 4 .13)
431 Human Skin Model Test (2004. 4 .13)
435 In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion (2006. 7 .19)
眼刺激性/腐食性試験
405 Acute Eye Irritation/Corrosion (2002. 4 .24改訂 : Ref, Red, vitro screen)
皮膚感作性試験
406 Skin Sensitisation (1992. 7 .17改訂 : Red.)
429 Local Lymph Node Assay (2002. 4 .24改訂 : Ref. More inf.)

表 5-3 生殖毒性試験についても、動物使用数削減に向けた改訂がなされた(414, 421)。光毒性試験については、3T3細胞を用い、neutral red 取り込みを指標とする *in vitro* の方法が2004年に導入された (432)。

皮膚吸収性試験についても、2004年に *in vivo* 及び *in vitro* の方法が同時に導入された (427, 428)。

表 5-3 動物福祉を考慮して OECD で改訂/新規導入された毒性試験法ガイドライン (例 3)

生殖毒性試験
414 Prenatal Developmental Toxicity Study (2001. 1 .22改訂 : Red. More inf.)
421 Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test (1995. 7 .27 : Red.)
光毒性試験
432 In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test (2004. 4 .13)
皮膚吸収性試験
428 Skin absorption: In Vitro Method (2004. 4 .13)

表 5-4 表 5-5 現在も、動物の福祉を考慮した試験法の改訂が行われている。すなわち、

亜急性吸入毒性試験 (412), 亜慢性吸入毒性試験 (413), 発がん性試験 (451), 慢性毒性試験 (452), 慢性毒性試験に発がん性を組み込んだ試験法 (453), 及び眼の腐食性試験や強い刺激性を評価するための方法として *in vitro* の方法が検討されている。摘出ウシ角膜の混濁を見る方法, 摘出ニワトリ眼を用いる方法, *in vitro* の皮膚刺激性試験, エストロゲン受容体に作用する内分泌攪乱物質の評価に関する方法等も検討されている。哺乳動物細胞を用いた小核試験も検討されている。

表 5-4 OECD Draft guidelines (1)

412 : Subacute Inhalation Toxicity : 28-Day Study
413 : Subchronic Inhalation Toxicity : 90-Day Study
• 451 : Carcinogenicity studies
• 452 : Chronic Toxicity Studies
• 453 : Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies
• Ocular Corrosives and Severe Irritants :
The Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Guideline
The Isolated Chicken Eye (Ice) Test Guideline
• One-Generation Reproductive Toxicity Test Guideline
• In Vitro Skin Irritation : Human Skin Model Test
• Stably Transfected Human Estrogen Receptor- α Transcriptional Activation Assay for Detection of Estrogenic Agonist-Activity of Chemicals

表 5-5 OECD Draft guidelines (2)

• 412 : Subacute Inhalation Toxicity	(Version 3, March 2008)
• 413 : Subchronic Inhalation Toxicity	(Version 2.5, March 2008)
• 487 : <i>In Vitro</i> Mammalian Cell Micronucleus Test (MNvit)	(Version 3, 13 December 2007)
• 407 : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents ;	Updated with Parameters for Endocrine Effects (December 2007 version)
<u>Draft Test Guidelines awaiting approval or publication</u>	
• Acute Inhalation Toxicity	(October 2002)
• 433 Acute Inhalation Toxicity-Fixed Dose Procedure	(June 2004)
• 434 Acute Dermal Toxicity-Fixed Dose Procedure	(May 2004)
• 436 Acute Inhalation Toxicity-Acute Toxic Class Method	(December 2004)

表 6 一方, 新しい安全性試験法を従来の方法に替わるものとして, 本来に行政的に役に立つ方法であることを確認する必要がある。その受け入れ基準については,

1996年のOECDの会議で定められたが(表6), 少なくとも既存の方法と比べ, リスクアセスメントの目的のために, 同等以上の能力を有する必要がある. その後, この内容は正式な文書として出された(OECD Series on testing and assessment Number 34: Guidance document on the validation and international acceptance of new or updated test methods for hazard assessment, 2005).

表6 安全性評価のための新規試験法の行政的受け入れ基準要約(OECD 1996)

- 1) 関心のある毒性指標を十分に predict できるデータが提示
- 2) 新しい方法と既存の方法との関係や, 新しい方法と標的動物種との関係について記述されている
- 3) リスクアセスメントの目的のために, 既存の方法と比較し同等以上, 望むらくはそれ以上の価値を有するとのデータがある
- 4) 行政的に取り扱われる化学物質や製品の代表例についての十分なデータがある
- 5) 試験法は堅牢で移転可能
- 6) 高度に特異化された機器や物質, 専門的知識が必要な場合は, 移転性を高める努力がなされている
- 7) 経済的であり, 使用される可能性が高い
- 8) 既存の方法と比較し, 科学的, 倫理的, 経済的に優れている

表7 行政として, 新たな安全性試験法を受け入れられるかどうかということ判断するためには, 表7で示されたような基準も満たすことを適切なバリデーションを行い, 試験法の妥当性を検証する必要がある. しかし, そのようなバリデーションを実施し, 正しく評価し, 行政試験法として受け入れるための資料を整えるのは容易ではない.

表7 行政目的のための安全性評価新規試験法の最低基準要約(OECD 1996)

- 1) 試験法の適切性に関する情報がある(科学的な必要性, 行政的目的を含む)
- 2) 測定指標と毒性との関係について記述がある
- 3) 代謝能のような試験法の限界について記述がある
- 4) 正式かつ詳細なプロトコルがあり, 一般のものが入手可能
- 5) 試験法とその結果は, 独立した査読された出版物として得られる
- 6) 試験施設内外における反復性や再現性が示されている
- 7) コード化被験物質を用いて試験法の performance が示されている
- 8) 試験法の performance が既存の毒性試験と比較されている
- 9) 試験法の妥当性を評価するため全データが査読可能である
- 10) 理想的には GLP 原則に則ってデータが得られている

図1 そこで動物実験代替法を専門的に開発・評価する研究拠点が必要であるとして、EUはECVAM (European Center for the Validation of Alternative Methods) をイタリア北部のイスプラに設立し、代替法の開発と評価を開始した。また、米国はICCVAM (The Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) が中心になって代替法の評価を実施している。これらとは別に、代替法に関する研究機関として、ドイツにはZEBET (Centre for Documentation and Evaluation of Alternatives to Animal Experiments), オランダにはNCA (Netherlands Centre Alternatives to animal use), 米国にはJohn's Hopkins 大学内にCAAT (Center for Alternatives to Animal Testing), NC3Rs (National Centre for the Replacement, Refinement, and Reduction of Animals in Research), ポーランドにはVitryna (National Centre for Alternative Methods in Toxicity Assessment) が設立された。また、イギリスには民間団体としてFRAME (Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments) が設立された。

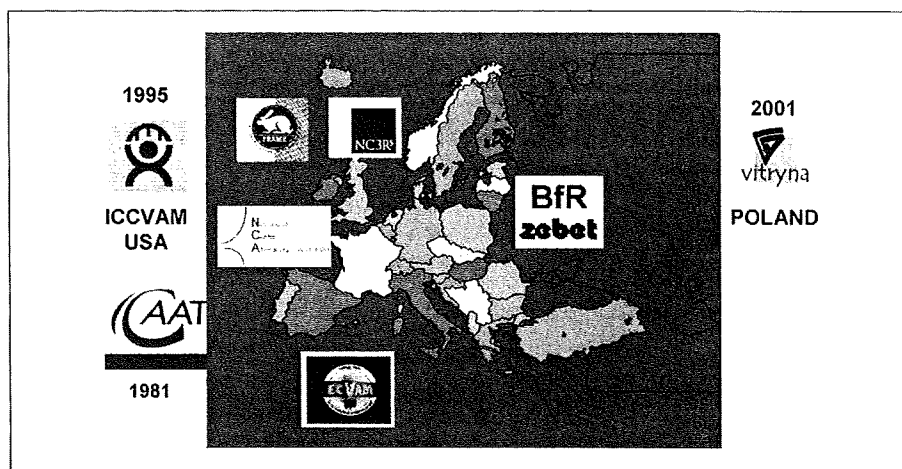


図1 世界の動物実験代替法研究拠点

表8 図2 ECVAMは、1991年にEU委員会のJoint Research Centerに属する機関として設立されたもので、それ以来多くの動物実験の代替法についてのバリデーションと評価を実施してきた。2006年までに、さらに25の方法についてバリデーションしている。現在は、化粧品の安全性評価に関するEU指令(2003年の第七改正)に基づく、化粧品の安全性評価のための動物実験を全廃するために、動物実験を伴わない評価法の開発と評価を行ってきた。最近では、2007年に出た化学物質管理に関する制度(REACH: Registration, Evaluation, Authorisation and

Restriction of Chemicals)に基づき、多くの化学物質の安全性評価が企業に課せられることとなったが、そのための動物実験を削減するための代替法開発にも関与している(後記)。

表8 ECVAMの概要

- Animal welfare directive 1986 (86/609/EEC)
- Established 1991
- 16 methods validated until 2002
- Business plan and reorganisation 2003 responding to 7th amendment of the cosmetic directive 2003
- emerging REACH legislation 2007
- 9 methods validated 2006
- 63 staff members
- Reorganisation 2007 (more drug, vaccine, food, nanotox plus CORRELATE)

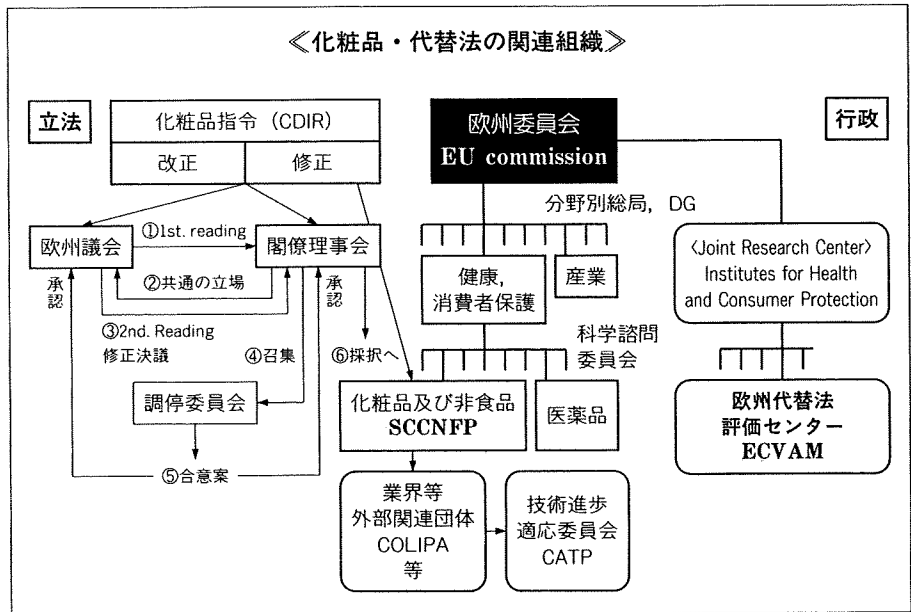


図2 欧州(EU)における規制組織

図3表9 米国では1994年に、ICCVAMを臨時委員会としてNational Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)の基に設立した。これは安全性試験代替法のバリデーションと行政的受け入れ基準を検討するために設立されたものであり、それが1997年に達成された後、NIEHSはICCVAMを常設委員会(Standing Committee)とし、新規試験の開発とバリデーション、受け入れ、及び国際調和のための作業と15省庁間の調整を開始した(表9)。また、ICCVAMの活動をサポートする機関としてNTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICEATM)を1998年に設立した。また、2000年にはICCVAM Authorization Actが認められ、NIEHS傘下の永続委員会(Permanent Committee)とされた。ICCVAMの目的は、動物を用いる安全性試験の純化と置き換えと、ヒトや動物、環境を守るために、科学的に妥当な新規及び改良安全性試験法の行政的受け入れを促進するためのガイドラインの作成や勧告、施策検討を行うことにある。なお、評価された方法を構成省庁が取り入れるかどうかは、それぞれの行政目的に基づく判断による。

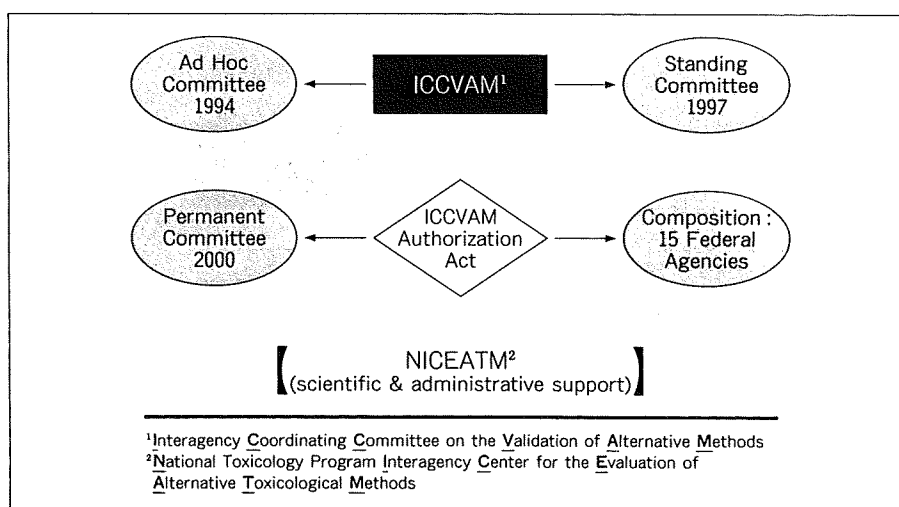
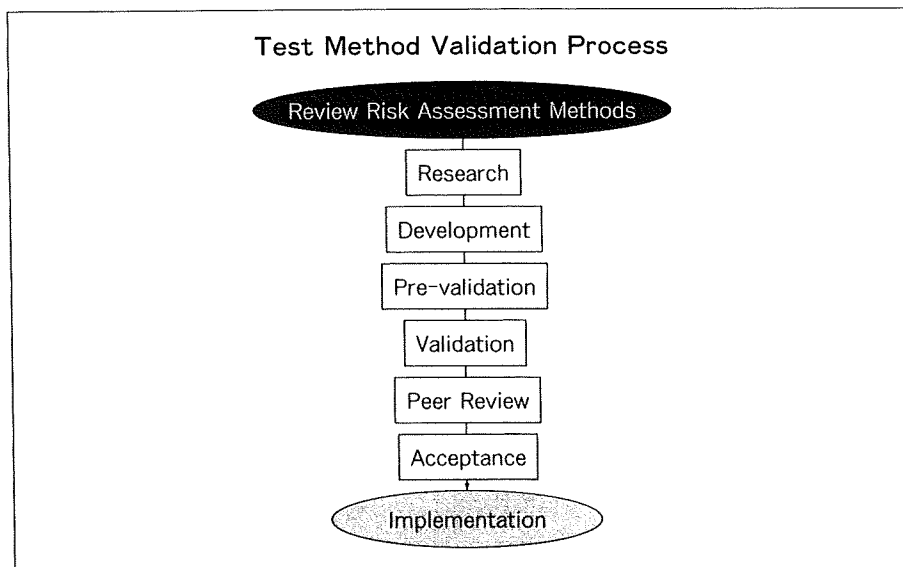


図3 ICCVAMの概要

表9 ICCVAMの組織

<i>Regulatory/Research</i>	<i>Non-Regulatory/Research</i>
■ Consumer Product Safety Commission	■ Agency for Toxic Substances and Disease Registry
■ Department of Agriculture	■ Department of Defense
■ Department of Interior	■ Department of Energy
■ Department of Transportation	■ National Cancer Institute
■ Environmental Protection Agency	■ National Institute of Environmental Health Sciences
■ Food and Drug Administration	■ National Institute for Occupational Safety and Health
■ Occupational Safety and Health Administration	■ National Library of Medicine
	■ National Institutes of Health

図4 図4は、ICCVAMで動物実験代替法の取り入れを検討するためのプロセスである。まず、リスクアセスメントのための方法をレビューし、ICCVAMの目的に添った新しい方法がないかを検討し、適切であると予想される方法があれば、それをプレバリデーションする。これでよい結果が得られれば、さらにバリデーションを進め、本格的なバリデーションの結果が得られたところで、結果をピアレビューし、受け入れるかを判断する。この報告に基づき、行政機関が最終的な受け入れを決定する。このプロセスは日本でもヨーロッパでも同じである。



(ICCVAM Guideline より)

図4 ICCVAMにおける試験法バリデーションのプロセス

- 図5 評価項目は、図5に示されたように、試験法の定義、施設内バラツキ、技術移転可能性、施設間バラツキ、目的とする毒性に対する予測能、適用範囲、行政試験法としてのパフォーマンス等であり、そのいずれにおいても問題がなければ受け入れられる。

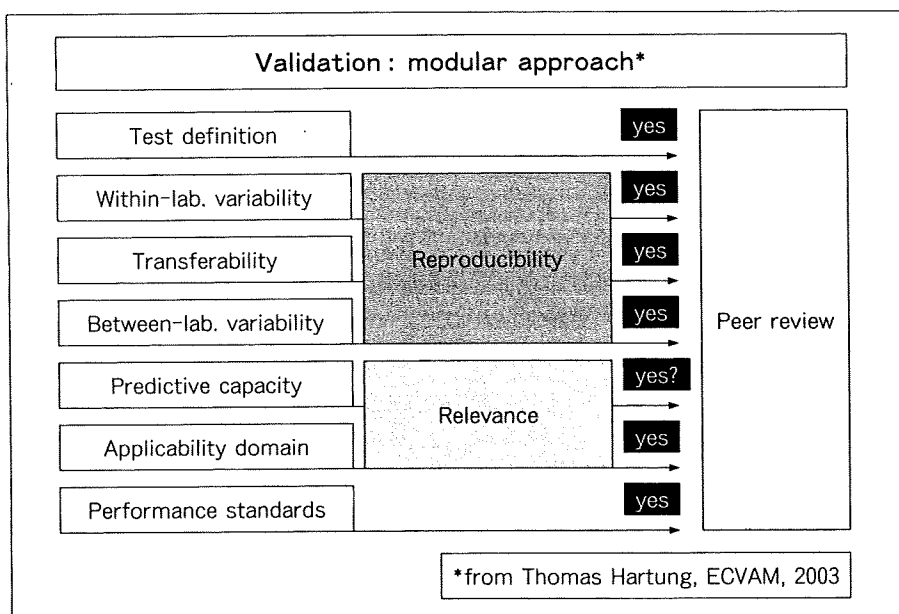
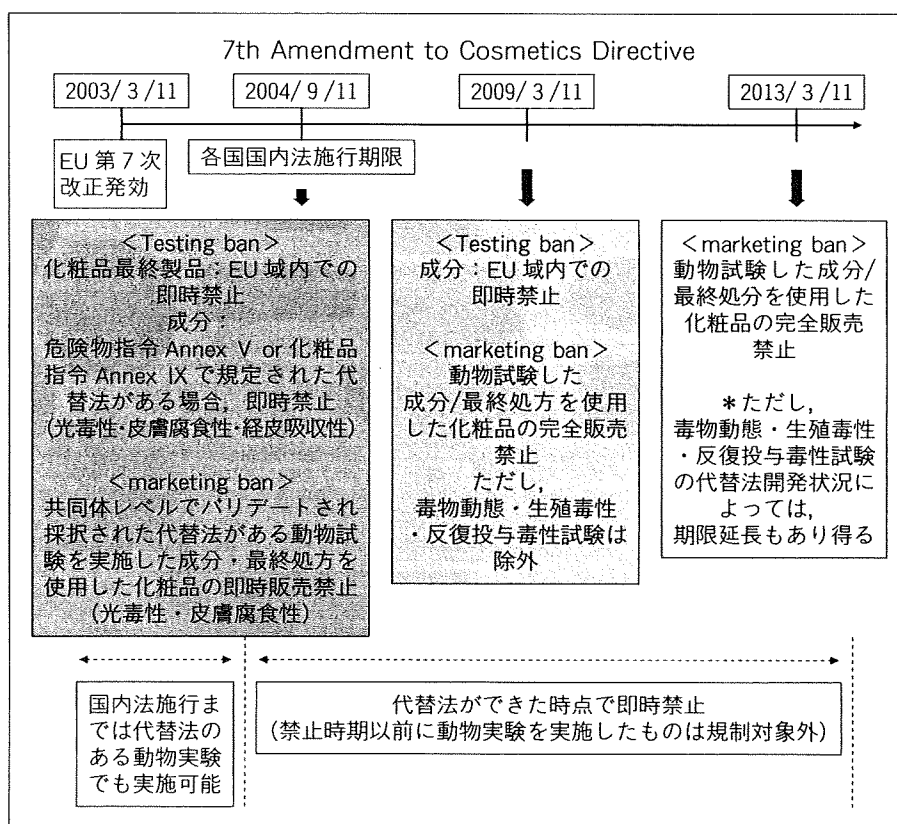


図5 ECVAMにおける試験法バリデーション

3 世界の実験動物に関する主な動向

図6 EUでは、1993年に化粧品安全性評価に関する指令において、適切な代替法があればという前提付きではあるが、1998年までには実験動物を用いて安全性を評価した化粧品原料及び最終製品の販売を禁止することに決めた。しかし、代替法の開発・バリデーションが十分でなかったことから、その施行を2000年6月30日まで延期した。その後、2002年6月末まで再度延期された。その再々延長に関する化粧品指令第7次改正の施行がEU議会で認められ、2003年3月11日付けで交付された。その内容は、① ECVAMやOECDで承認された代替法がある試験はすべて即時禁止、②2009年までに動物を用いるすべての安全性試験を全面的に禁止、及び動物実験を行った化粧品の販売禁止、ただし、③薬物動態試験や生殖発生毒性試験、反復投与毒性試験等の全身的な作用を検討する試験については2013年まで猶予する、というものである。



(豊田英一：Fragrance Journal, 2005年2月号, p.17の図1を一部改変)

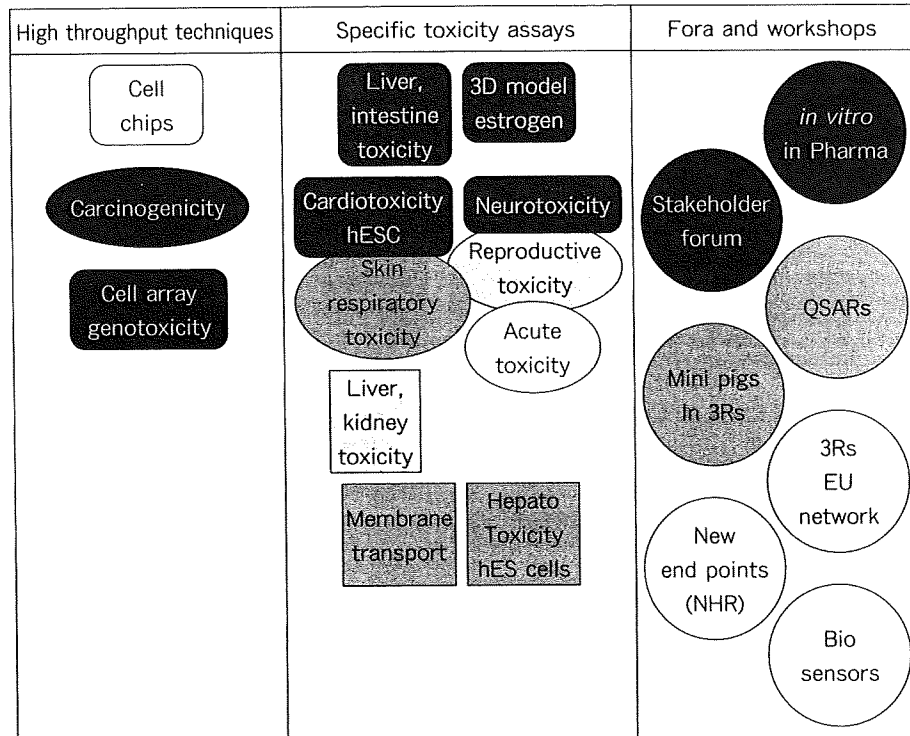
図6 欧州(EU)における化粧品規制

図7 EUは、人の健康と環境の保護、欧州化学産業の競争力の維持向上等を目的とし、新たな化学物質の総合的な登録・評価・認可・制限の制度を、2007年よりREACHとして開始した。この制度では、医薬品や農薬は対象外であるが、ヨーロッパで使われている化学物質について、安全性評価や取り扱いに関する情報の共有を強化するために、現在ある化学物質や、これから開発される化学物質の安全性に関するデータを集める仕組みである。

化学物質の安全性評価をするためには、さまざまな安全性試験を行う必要があり、そのためにはきわめて多くの動物を使うことから、なるべく動物を使わない試験方法を開発するための大きなプロジェクトが進んでいる。

ECVAMではREACHへの対応として、生殖毒性の評価のための方法や急性毒性のための方法、アレルギーの評価のための方法、遺伝毒性と発がん性を評価するための方法等について、それぞれプロジェクトを組んで検討を進めている。現在、21個の試験法についてプロジェクトを組み、6,330万ユーロを投資して検討されている。さらに次年度については、3,040万ユーロを用いる計画が立てられている。

〈代替試験戦略研究プロジェクトの主なトピックについて〉



だ円：統合されたプロジェクト 四角：特定の研究プロジェクト 丸：特定のサポート活動

図7 ECVAMにおける代替試験法

表10-1表10-2 表10-1表10-2は、ECVAMで検討している試験法が、現在どのような状況にあるのかを示している。皮膚腐食性、光毒性、皮膚刺激性、眼強刺激性については、すでに評価が終了している。前述したように、皮膚吸収/透過性試験については、すでにOECDでガイドライン化されている。

表10-1 ECVAMにおける代替試験法の状況 (1)

Toxicological endpoints for which methods are ready before 2009 and 2013

Toxicological endpoint	ESAC statement	Accepted in the Guidelines
Skin corrosion	Already validated ECAC 1998	Reference number : -B.40 in Annex V of Council Directive 67/548/EEC, TG 430, 431 OECD Guidelines
Phototoxicity	Already validated ESAC 1997	B.41 in Annex V of Council Directive, 67/548/EEC ; -TG 432 in OECD Guidelines
Skin irritation	ESAC 2007	Regulatory acceptance pending
Eye irritation for severe irritant	ESAC 2007	Regulatory process started
Eye irritation (mild irritants)	ESAC 2009-2010 (to be expected)	
Skin absorption/penetration	ESAC 2008-2009 (ongoing validation of skin models)	OECD TG 428
Photogenotoxicity	ESAC likely in 2010	
Acute toxicity, A-Cute-tox	ESAC likely in 2012	
Skin sensitisation	ESAC likely in 2012	
Genotoxicity and mutagenicity (micronucleus and COMET test)	ESAC likely in 2009-2011	

表10-2 ECVAMにおける代替試験法の状況 (2)

Toxicological endpoints for which methods are not ready
before 2009 and 2013

Toxicological end points	Estimated ESAC statement	Acceptance in the Guidelines
Subacute and subchronic toxicity, repeated-dose toxicity	No tests developed yet Not before 2013	
Toxicokinetics and metabolism	Not before 2012	
Carcinogenicity	ESAC, 2009 Needs more efforts, as partial replacement only	
Reproductive and developmental toxicity -embryotoxicity -strategies from ReProTect project	ESAC 2002, does not fully cover the animal test Not before 2013, probability for full replacement very little (about 10% only)	

4 日本における代替試験法

日本には、最近まで ECVAM や ICCVAM のような安全性試験評価のための常設組織は存在せず、事例ごとに研究班が組織され、検討されてきた。このため、わが国独自の試験法のバリデーションや評価は遅れがちであった。また、バリデーションに関するノウハウも継承・蓄積されて来なかった。そこで、*in vitro* 新規試験法の開発研究と、それによって得られた専門的知見を基礎に新規代替法のバリデーションと評価、及び国際対応を行う日本における代替法研究の中心となる機関として JaCVAM (Japanese Center for Validation of Alternative Methods) が、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 薬理部内に新規試験法評価室として設立された(2005年11月)。欧米の機関と比較すると、きわめて小規模であるが、まず第一歩を踏み出したと考えている。

JaCVAM の活動の目的は、3R の促進のための代替法の開発と評価、試験法の公定化、日本発の新規試験法のプロモーション、国際協力である。広範囲にわた

る JaCVAM 業務であるが、新規試験法評価室の正職員は室長一人という状況であり、数人の非常勤職員が手伝っている。また、国立医薬品食品衛生研究所（以下、「国立衛研」という）、学会や業界、行政機関のサポートの基で業務を行っている。

その活動目的は、化学物質等の安全性評価における(1)動物実験の3Rsの促進、特に削減や置き換えの促進のための研究及びバリデーションを行い、(2)国際協力を重視した新規動物実験代替法の公定化に向けて、それらの評価を行い、(3)日本発の新規試験法をプロモーションし、(4)代替法にかかわる国際協力を目指すことにある。

図 8-1 図 8-2 JaCVAM 活動を支援及び助言するため、JaCVAM 運営委員会、JaCVAM 支援組織、顧問会議を設置した。

JaCVAM 運営委員会は、新規試験法又は既存試験法の改訂法（新規・改訂試験法）に関する評価及び公定化に向けての検討を行う。その手順は、公募、評価決定、ワーキンググループ（WG）による評価文書の作成、評価委員会による評価、評価会議による評価、行政機関への提案である。

JaCVAM 支援組織は、国立衛研に属する安全性生物試験研究センター内の各部の代表者から構成されている。

顧問会議は、国立衛研以外のトキシコロジー、動物実験、及び動物実験代替法の専門家、業界団体からの推薦者、臨床医師、一般生活者の代表、行政官等、8名程度により構成されている。

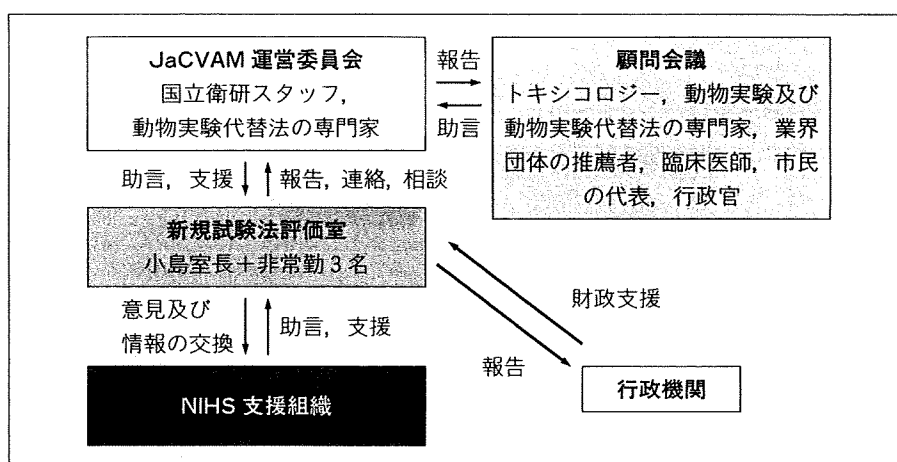


図 8-1 JaCVAM 活動の支援及び助言組織（2008年現在）

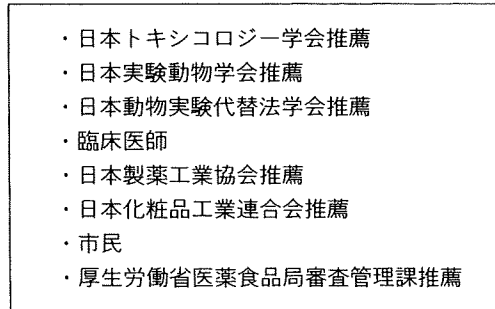


図 8-2 顧問会議の構成

図 9 新規・改訂試験法の評価にかかわる組織としては、試験法ごとのワーキンググループ (WG)、評価委員会、評価会議がある。

WG は、新規試験法評価室が評価を決定した新規・改訂試験法に関する資料とバリデーション結果等を基に評価文書を作成する。必要に応じ新規・改訂試験法の改良、追加実験について助言し、バリデーション実施に協力する。

評価会議は、新規・改訂試験法の評価文書を科学的な観点で検討し、報告書を作成するもので、WG が作成した新規・改訂試験法に関する評価文書、及び Peer Review Panel が作成した報告書の内容を検討し、新規・改訂試験法の行政的利用及び社会的普及の観点から議論し、報告書を事務局に提出する。

バリデーションや専門家により評価された試験法がすべて行政に受け入れられるわけではない。規制受け入れのためには、行政的な受け入れに関する評価が必要である。このため、より行政との密接な連絡の基で評価をし、その結果を行政に報告するといった形で作業が進められている。

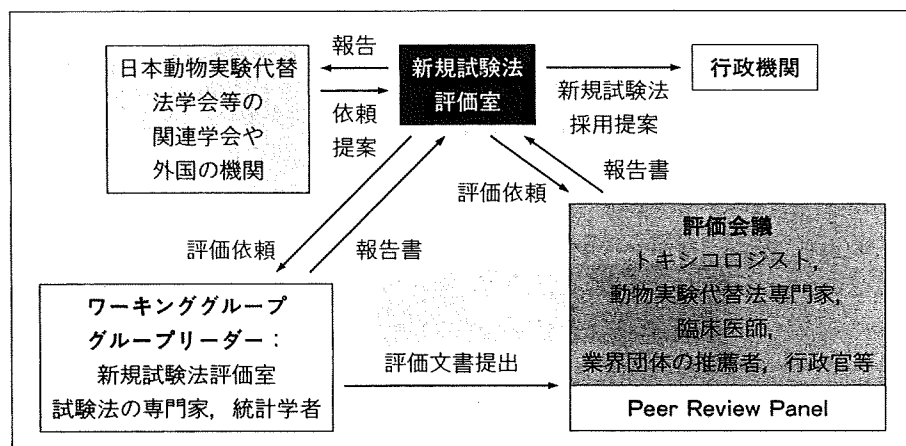


図 9 新規・改訂試験法の評価及び公定化

表11表12 評価会議における試験法評価は、OECDの指針に従い、表11に示した項目について審議する。また、行政試験としての適合性、目的とする毒性を予測する指標としての適切性、リスク評価への有益性、試験法の適用可能範囲、頑健性や簡易性、コスト、動物福祉への配慮等を確認し、受け入れられるかどうかを評価する。

表11 WGによる試験法評価にあたって最低限必要な情報及び項目

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 試験法の科学的、規制のうえでの妥当性 2. 試験プロトコルの構成の妥当性 3. バリエーションに用いられた物質の分類 4. 試験法の正確性を評価する物質の <i>in vitro</i> 及び参照データ 5. データと結果の利用性 6. 試験法の正確性（再現性、頑健性） 7. 試験法の信頼性 8. データの質 9. 他の科学的な報告との比較 10. 3Rsへの関与（動物福祉面からの妥当性） 11. 試験法の有用性と限界（コスト、時間からの妥当性等） 12. その他（特許の有無等） 13. 文献 14. 別添資料 |
|--|

表12 評価会議における新規試験法の行政的受け入れ基準

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・行政試験としての適合性 ・目的とする毒性を予測する指標としての適切性 ・リスク評価への有益性 ・試験法の適用可能範囲 ・頑健性と簡易性 ・経済性（試験時間、コスト） ・動物福祉への配慮 |
|---|

図10 試験法のバリデーションにおいては、動物実験代替法学会や環境変異原学会等に協力を依頼し、新しい試験法を評価してもらい、その報告書を受けて、評価会議で評価を行っている。

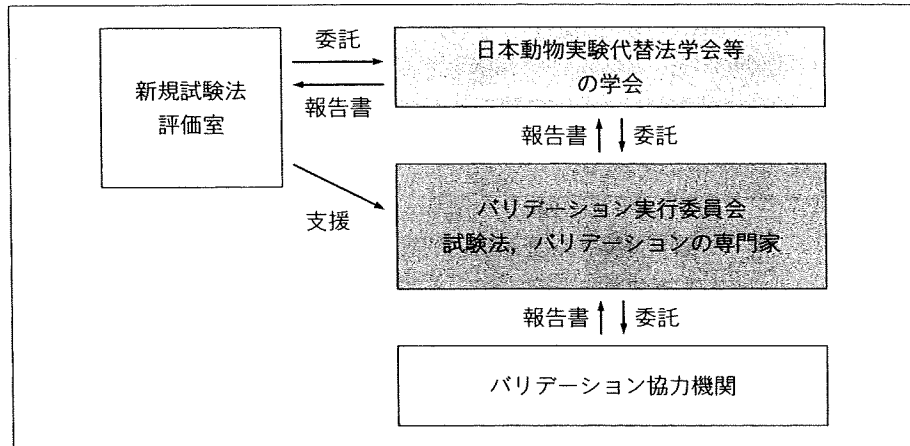


図10 新規・改訂試験法バリデーション

また、JaCVAMはOECD、ECVAM、ICCVAM等に専門家の推進や支援を行い、国際協力をしている。

表13-1 表13-2 表13-3 現在、JaCVAMで検討中の試験には、表13-1 表13-2に示したように腐食性試験・光毒性試験・皮膚感作性試験、皮膚刺激性試験・眼刺激性試験とコメットアッセイ、また、表13-3に示したように遺伝毒性試験・経皮吸収試験・急性毒性試験、内分泌攪乱試験、セルトランスフォーメーション試験とバイロジェン試験がある。

表13-1 JaCVAMで検討中の試験 (1)

No.	試験法	試験法の概要	欧米の動向	現 状	関係機関
1	腐食性試験	培養皮膚モデルを用いた方法	代替法を用いた腐食性 OECD ガイドライン430, 431又は435	行政機関に提案書を提出	
2	光毒性試験	酵母膜破壊と赤血球の溶血試験	Balb3T3細胞を用いた細胞毒性試験 OECD ガイドライン432	評価委員会 (Peer Review Panel) にて評価中	
3		Balb3T3細胞を用いた細胞毒性試験		医薬部外品の安全性評価のためのあり方検討会 光毒性関連分科会で検討中	日本化粧品工業連合会
4	皮膚感受性試験	LLNA-DA: マウスリンパ節中の ATP 量の変化を指標とする方法	OECD ガイドライン429	評価会議にて評価終了	
5		LLNA-BrdU: マウスリンパ節中の BrdU の取り込みを指標とする方法	OECD ガイドライン429	評価委員会 (Peer Review Panel) にて評価中	
6		LLNA 改良法	ICCVAM が評価を予定 JaCVAM も協力	評価委員会にて検討予定	
7		h-CLAT: 培養細胞を用いた感受性物質のスクリーニング	ECVAM, COLIPA を中心に共同研究計画中	ECVAM との共同バリデーション決定	
8		LLNA		医薬部外品の安全性評価のためのあり方検討会 感受性分科会で検討中	日本化粧品工業連合会

腐食性試験については、先日、評価会議を開催し、その結果を基に厚生労働省・医薬品医療機器総合機構等にバリデーションの結果と評価の結果、並びに JaCVAM としての提案書を送付した。

表13-2 JaCVAM で検討中の試験 (2)

No.	試験法	試験法の概要	欧米の動向	現 状	関係機関
9	皮膚刺激性試験	培養皮膚モデルを用いた方法	OECD ガイドライン案	評価委員会にて EPISKIN 法の検証評価中	
10		日本製の培養皮膚モデルを用いた方法		J-TEC モデル (LabCyte) のバリデーション研究実施中	日本動物実験代替法学会
11		培養皮膚モデルを用いた方法		医薬部外品の安全性評価のためのあり方検討会、皮膚刺激性分科会で検討中	日本化粧品工業連合会
12	眼刺激性試験	摘出眼球試験, 摘出角膜試験	OECD ガイドライン案	評価委員会にて摘出眼球, 摘出角膜試験の検証中	
13		細胞毒性試験 (短時間処理法)		バリデーション研究実施中	日本動物実験代替法学会
14		細胞毒性試験, 摘出眼球試験, 摘出角膜試験		医薬部外品の安全性評価のためのあり方検討会, 眼刺激性分科会で検討中	日本化粧品工業連合会
15	コメットアッセイ	<i>in vitro</i> 試験法	日本を中心にバリデーション進行中	バリデーション Phase II 実施中	日本環境変異原学会
16		<i>in vivo</i> 試験法	日本を中心にバリデーション進行中	バリデーション Phase III 実施中	日本環境変異原学会

光毒性試験については、現在、Peer Review を行っている。ATP 量の変化を指標とする皮膚感作性試験法 Local Lymph Node Assay の変法である LLNA-DA 法については、評価会で評価を終了して最終的な提案書を作成した。

BrdU の取り込みを指標とする Local Lymph Node Assay (LLNA-BrdU 法) については、現在、評価中である。

なお、日本で開発された THP-1 細胞を用い、CD86 と CD54 の発現を指標とする試験法 (h-CLAT 法) は完全な *in vitro* の感作性試験として有望であり、現在、JaCVAM とは別に、欧米との共同による最終バリデーションに向けて準備中である。

表13-3 JaCVAMで検討中の試験 (3)

No.	試験法	試験法の概要	欧米の動向	現 状	関係機関
17	遺伝毒性試験	<i>in vivo</i> 試験の利用有無		医薬部外品の安全性評価のためのあり方検討会、遺伝毒性分科会で検討中	日本化粧品工業連合会
18	経皮吸収試験	<i>in vivo</i> 試験法		医薬部外品の安全性評価のためのあり方検討会、皮膚透過性・経皮吸収分科会で検討中	日本化粧品工業連合会
19	急性毒性試験	<i>in vivo</i> 試験法		医薬部外品の安全性評価のためのあり方検討会、急性毒性分科会での検討を開始予定	日本化粧品工業連合会
20	内分泌攪乱物質スクリーニング	HeLaレポーター遺伝子アッセイ	AgonistのOECDガイドライン	antagonistバリエーション実施中	CERI
21		Lumi-cellアッセイ	NICEATMを中心に国際バリエーション研究	Phase IIa終了	日吉
22	セルトランスフォーメーション試験	培養細胞を用いた発がん性物質のスクリーニング (Bhras assay)	NEDOを中心に共同研究	ECVAM, ICCVAMの協力決定、来年からバリエーション研究開始	NEDO
23	パイロジェン試験	<i>in vitro</i> 試験法	欧米では第三者評価が終了	評価委員会 (Peer Review Panel) にて評価中	

5 代替実験法における国際協調

図11 このような JaCVAM の活動を行い、OECD や ECVAM、ICCVAM の会議に協力した結果、その実績が国際的に認められてきた。一方、代替法の開発と評価には膨大な時間と費用がかかる。また、試験の重複を避けるためには、安全性試験法は国際的に協調されたものであるべきである。そこで、カナダ、EU、日本、米国、この4極で協調し国際協力しながら代替法を開発し、評価をする枠組み、ICATM (International Cooperation on Alternative Test Methods) を構築した (2009)。