

会. 2012.5.18

11. 松永佳世子: 皮膚アレルギーテストの実際.
第 37 回和歌山県皮膚科医会学術講演会.
2012.6.23
12. 松永佳世子: プリックテスト・パッチテスト
の実際とその適応となる疾患. 第 6 回相模原
臨床アレルギーセミナー. 2012.8.4
13. 松永佳世子: ラテックスアレルギー. 第 6 回
相模原臨床アレルギーセミナー. 2012.8.
14. 松永佳世子: 加水分解小麦含有石鹼による小
麦アレルギーから学んだこと. 第 12 回喘息
Early Intervention 研究会. 2012.11.10
15. 松永佳世子: プロトピック軟膏の上手な使い
方. プロトピック軟膏小児用 発売 10 周年
記念講演会. 2012.11.17
16. 松永佳世子: 加水分解小麦末含有石鹼による
即時型小麦アレルギーから学んだこと. 皮膚
アレルギーup date . 2013.1.19

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
すべてなし

分担総合研究報告書

使用試験の情報管理統括に関する研究

研究分担者 杉浦 伸一

名古屋大学大学院医学系研究科医療システム管理学寄附講座 准教授

研究要旨

使用試験の情報管理統括の観点から、インターネットを用いた情報収集・共有、管理の可能性を検討した。2種類（Google Apps および Office365）の web アプリケーションを用いて優位性を調査したところ、セキュリティ面、サイトの構成、拡張性において Office 365 が優位であると判断した。続いて Office365 を用いて茶のしずくによる副作用情報収集サイトを構築し、運用状況を調査した。その結果、短時間で全国から情報を収集でき、データの加工・公表もスムーズ行うことができた。またサーベイランスへ応用し得ることも確認した。

インターネットによる情報収集・共有、管理は、従来の紙媒体の手法に比較して極めて優れており、今後の情報管理には欠かすことのできないシステムであると考えられる。

A. 研究目的

医薬品・医療機器は、その販売に先立ち、非臨床試験として有効性および安全性の検討、臨床試験として治験が必須であるが、医薬部外品、化粧品については治験の必要性はなく、そのため企業による市販後の調査が安全管理において非常に重要になる。しかし医薬部外品、化粧品に課せられた情報収集範囲は、学会、文献報告等およびその他からとされており、医療関係者からの情報が必要な医薬品や医療機器に比較して、収集される情報は少ない。

このような中、2011年に小麦由来成分を含む石鹸の使用者のうち約1500名にアレルギーの発現が確認され、170名以上が重篤な症状を示した。行政また販売企業の対応の遅れも重なり、事態が拡大したことが

示唆されている。この事案は医療機関から行政への情報提供により初めて明るみになったが、医師らが情報を発信・共有できるシステムを構築していれば情報が整理され、無用な混乱が抑制されることで後に当該機関が素早い対応を取りえた可能性もある。医薬品や医療機器メーカーとは異なり、化粧品・医薬部外品の販売企業が新たにその情報収集に取り組むことは容易ではなく、使用者の健康を鑑みた時、医療機関が自ら情報発信・共有するシステムを有することの意味は大きい。

本研究の目的は、インターネットを用いて化粧品・医薬部外品の副作用情報を医師間で共有するためのシステムのあり方とその構築方法について検討することである。また実際の情報収集サイトを構築し、運営

することで、様々な知見を得て、今後の ICT と医療を結んだ情報サイトの管理統括に活用するための道筋をつけることとした。

B. 研究方法

1. 副作用情報共有サイトに用いるアプリケーションの検討

インターネットを用いて副作用情報を収集するために必要な要素として、セキュリティ、アクセサビリティおよび操作性の観点から評価する必要がある。また、これらの要求事項に適合する具体的なシステムとして①新規プログラムを構築する方法、②既存のサービスを利用する方法および③既存の web アプリケーション上に構築する方法がある。①については汎用性が乏しく構築コストが莫大になる。また②については、様々な状況に対応できるサービスが提供されていない。したがって本研究では、クラウドコンピュータ上に提供されている web アプリケーションを用いた副作用情報収集サイトについて検討した。

現在提供されている web アプリケーションは Google 社による Google Apps と Microsoft 社により提供される Office365 が利用可能である。

今回我々は、これらの両システムによる化粧品および医薬部外品の副作用症例の収集サイトについてアクセサビリティ、セキュリティおよび保存性の観点から評価した。

2. 副作用情報共有サイトの構築と運営

サービスを利用し症例情報収集システムを構築した。グループウェアは Share point 2010 を用い、症例登録用のポータルサイトを作成した。データ入力、手書きの症例

登録用紙と同形式のテンプレートを作成した。データは全て匿名化し、必要に応じて SSL 通信を利用した。入力者自身の登録情報以外の閲覧ができないような権限管理を行い、2 名の ID 取得者のみが全てのデータを閲覧およびダウンロード可能とした。事務局では毎月全ての報告結果をエクセルファイルにダウンロードして集計し、Share Point 上に作成された一般公開サイトに公表した。さらに、日本アレルギー学会のホームページ (HP) からリンクし情報を開示した。

ID 管理は、既存のフリーメールアドレス (ホットメール) を利用することで、ID およびパスワードの管理を簡略化した。サイト入力が困難な施設に対しては、メールもしくは Fax を利用し、事務局でシステムに入力した。

調査対象：日本アレルギー学会の会員の内、「旧茶のしずく」石鹼に含まれる加水分解小麦による皮膚アレルギーおよび小麦関連アレルギー疾患患者の診療を経験した医師とした。

診断基準：日本アレルギー学会に設置された特別委員会において診断基準を策定し HP 上で公開した。

3. サーベイランスへの応用

日本アレルギー・接触皮膚炎学会との協働により行う予定である接触皮膚炎症例の調査として、接触皮膚炎症例調査サイトを試験的に作成した。従来は手書きで作成した用紙を回収し、事務局で入力作業をしていたが、インターネット上に設置した入力フォームから直接入力できる様に設定した。また、鈴鹿医療科学大学との協働により

Cardio Toco Gram (CTG:胎児心拍陣痛図)の判定について、既に臨床応用が始まっている GE 社製自動判読装置 Trium®と医師による判読、評価との乖離について、インターネットを用いた多施設共同研究にてその可能性を検討した。具体的には 38~41 週の正常産婦 28 人の分娩経過中の胎児心拍数波形記録 (CTG 図) をサイト内にリスト化した。医師が判別結果を回答する場合、web システムからすべての症例の CTG 図を呼び出し、結果のみを入力できるよう操作性に配慮した。結果は 5 段階レベル分類判読とし、多施設の評価者間での回答の一致率および機械判定との差を検討した。

C. 研究結果

1. 副作用情報共有サイトに用いるアプリケーションの検討

両社ともクラウドコンピュータ上に存在するソフトウェアを用いて情報を共有する仕組みであり、利用する機器は携帯電話、スマートフォン、タブレット端末、デスクトップ PC で利用が可能であった。

操作性については、Office 365 では手書きの書類をそのまま利用して入力フォームを作成でき、サイト内のスペースを有効に活用した画面構成を設定することができた。また、入力した情報は 1 被験者 1 ファイルとしてライブラリに保存されているため、そのライブラリを呼び出すことで入力者自身が容易に修正することが可能であった (図 1)。一方、Google Apps によるサイトの作成では、入力項目を並行して配置できず、入力項目が多い場合は画面をスクロールして入力を行う必要があった。サイトの修正を行う場合は、入力した内容をそのま

ま修正することは不可能であった。

自動集計・グラフ化においては、Office 365 は目的に応じて抽出した内容をグラフ化することができた (図 2)。Google Apps においても予め規定された集計フォームのみをグラフ化することが可能であったが、設定が複雑で利用者が容易に表示グラフを作ることが困難であった。

画像のアップロードに関するセキュリティについては、Office 365 ではサイトの同一領域内に情報が保存されるため、他の者が閲覧することは不可能であった。Google Apps を利用した場合、見かけ上、作成したサイトで画像のアップロードを行うことはできるが、画像は Google 社のファイル管理サイト : Picasa (<http://picasa.google.com/>) に保存される設定となっていることが明らかとなった。

一般サイトとグループサイトの階層化 (ID、Pass など) については、Office365 の ID およびパスワードは有料の専用アドレスを用いる必要があったが、閲覧者にはホットメールといわれるフリーメールアドレスを提供することで利用可能であり、拡張性を考慮した Office Soft (word、Excel、Power point など) のライセンス利用が可能であった。一方、Google Apps では、サイトの ID およびパスワードは無料の g-メールアドレスを用いていた。

サイトの階層化については、両者に大きな差はみられなかった。

2. 副作用情報共有サイトの構築と運営

2012年4月のサイトの公開から半年間で 1,540 の確定症例を得た。現在までに、全国 47 都道府県の施設より 1769 名の確実例

が登録された（2013年1月20時点）。内訳は女性1694例（95.8%）、男性75例（4.2%）であった。発症年齢は1歳男児から93歳女性までであり、40歳代にピークが示された。

都道府県別陽性症例数を図3に示した。横軸を県単位の登録患者数別に並べた棒グラフに、各都道府県の石鹼販売個数を重ねた結果、登録患者数は福岡県がトップで214例、次いで広島県106例、第3位は東京都101例、第4位は愛知県97例であった。この結果から、販売個数が多いに関わらず症例数の少ない県が見受けられ、潜在的な患者が存在することが示唆された。月別の登録件数では、登録開始時に310症例を記録し、その後6か月後である8月にピーク（366症例）を迎え、その後は減少傾向を示した。

登録システムの利用状況は、登録症例数がピークとなった2012年8月時点では51%の施設が自己施設内で登録したが、残りの49%で事務局が代行登録した（図4）。しかし、事務局に登録を依頼した施設の殆どは症例数が少なかったため、全体の72%の症例は各施設によって登録されたことが明らかとなった（図5）。

3. サーベイランスへの応用

日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会との協働による症例の調査では入力フォーマットを決定し、データ収集が可能であることを確認した（図6）。これらのデータの多くはネガティブである場合が多いため、デフォルト値をネガティブにすることで入力手間が削減できた。

鈴鹿医療科学大学との協働によるCTG図の判読の調査では、CTG図の判定は一人

当たり400枚を超えるチャートに回答する必要があった（図7）。18人の回答者が7200枚ものチャートを2週間で入力し結果は自動集計された。ただし、今回利用したシステムでは一つのフォルダーで5000件程度しか表示できないことが判明した。

D. 考察

使用試験の情報管理統括を行う上で、インターネットを用いた手法は管理、データ収集および加工の容易さ、ネット環境があれば世界のどこからでもアクセスが可能な広域性などの点において、これまでの紙媒体による収集に比較して十分な利点がある。我々は使用するアプリケーションの選抜から実際の副作用情報共有サイトの構築と運営、さらにサーベイランスへの応用を通して、インターネットを用いた使用試験の情報管理統括の可能性を模索した。

現在使用可能なアプリケーションとしてGoogle社のGoogle AppsとMicrosoft社のOffice 365を比較したところ、Google AppsはIDおよびパスワードの取得は無料であったが、セキュリティ面、サイトの構成、拡張性においてOffice 365が優位であると我々は判断した。この結果は、奇しくも茶のしづく石鹼の副作用情報収集のためのサイト構築に利用され、運用面でのデータも得ることができた。

この副作用情報共有サイトでは、公開から僅か6ヶ月で1,540の副作用の確定症例の情報を得ることができた。2013年1月までで、全国の47都道府県すべてから情報が寄せられ、その参加施設数は243施設にも上った。従来の紙媒体あるいは電話を用いた情報収集と比較して、非常に簡便であり、

労力も必要としない。また電子データとして情報を得られるため、データを加工し、結果を公表することも容易であった。データ入力などは不慣れな者にとっては難解である可能性もあり、事務局が代行しての入力方法も採用したが、2012年8月までの調査では実に72%が各施設にて症例登録を行ったことが明らかとなった。これは、インターネットの活用やPC操作がすでに浸透していることの現れであると考えられる。また、入力データは個人毎に管理できるため、被験者の発生時に入力が可能となった。その結果、入力期日に一括してデータを入力する必要がなくなり、日常業務の中での情報収集が可能となることが示唆された。

さらに、今回クラウドアプリケーションを利用することで開発時間を短縮することが可能となった。また、入力が始まる前からシステムの改変を行いながらチームサイトを入力ツールとして活用することができた。このことは、例えば茶のしずく石鹸に関するサイトでは、全国243施設の専門医がIDを取得したことで、今後発症する可能性のあるアレルギーや既に紙ベースで調査されているアレルギー情報の収集を一元的に管理できるプラットフォームを作ることが可能となったことを意味する。

続いて分野の異なる2つのサーベイランスへ、このインターネットを用いた情報収集法を応用した。日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会との協働による症例の調査では入力フォーマットを決定し、データ収集が可能であることを確認できた。鈴鹿医療科学大学との協働によるCTG図の判読の調査では、多施設の医師が多量のデータを解析し入力しなければならぬ環境が発生

した。しかし、一括して全ての入力をする必要がないため、研究に参加しやすくなることが解った。また、一度入力した後にデータの改修をできないような設定としたことで、判定の揺れを後から変更することを抑制できた。このことは、本システムを用いてe-ラーニング等のテストにも応用できる可能性が示唆された。

しかし、上記の利点の一方で、クラウドアプリケーションと連携するクライアント側の通信環境や機器のスペックが合わないなどの問題点が存在することを見出した。クラウドサーバーを用いたシステムでは、大容量のデータ通信を避けるため、クライアント側(利用者のPC)のソフトウェアを利用してデータ処理を行うため、データの転送速度よりクライアント側PCの計算速度が間に合わないことでデータ送信エラーが発生していた。また、一度に取り扱えるファイル数の限界があることや、登録症例数が少ない施設では、入力するよりFax等で送信する方が簡単である場合も多かった。

今回、これらの問題を解決し、本システムの開発で得られた専門医のネットワークを生かした研究につなげたいと考えている。また、システム上の問題点は、データ集積のアルゴリズムを変更する等の技術を用いて解決し、更なる使用試験の情報管理手法として確立したいと考える。

E. 結論

インターネットを用いた使用試験の情報管理統括法は、クライアント側の環境や機器の性能に依存することも確認され、現時点ではFax送信などとの併用も考えるべきである。しかし、これらの欠点を考慮し

ても従来の紙媒体の手法に比較して極めて優れており、今後の情報管理には欠かすことのできないシステムであると考える。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願。登録状況

なし

a.

依頼医師の情報

医療施設名 診療科

医師名 メールアドレス

患者情報

施設での患者登録番号（カルテ番号ではなく連結匿名化した番号）

来院日 年齢

住所（都道府県） 選択... 市あるいは郡

茶のしずく石鹸等によるアレルギー症状を主訴に受診した年月

使用したグルパール19Sを含む石鹸などの商品名

- (茶のしずく石鹸)
- (不詳)
- (その他)

b.

アレルギー情報収集システム このサイトを検索

[ホーム](#) [症例情報\(記入\)](#) [FAQ](#)

[お問い合わせ](#)

症例情報フォーム

このフォームを送信すると、ユーザー名(kanni@k-lab.tv)が記録されます。kanniでない場合は [ログアウト](#) してください。
必須

依頼医師の情報*

医療施設名

診療科

医師名

メールアドレス

図 1. 入力サイトの画面構成

a:Office 365, b:Google Apps

- 患者問診票
- 各種情報(リアルタイム統計)
- チームサイト
- + 新しいページの追加!
- ライブリ
- 症例登録票
- 患者問診票
- グラフ用
- アンケート
- 茶のしずくアンケート
- リスト
- ドキュメント
- サイトコンテンツ
- グラフ用
- サイトのリソースファイル
- ドキュメント
- 患者問診票
- 症例登録票
- 症状グラフ
- テスト
- サイトのページ
- 検索

Excel Web Access - アレルギー-症状

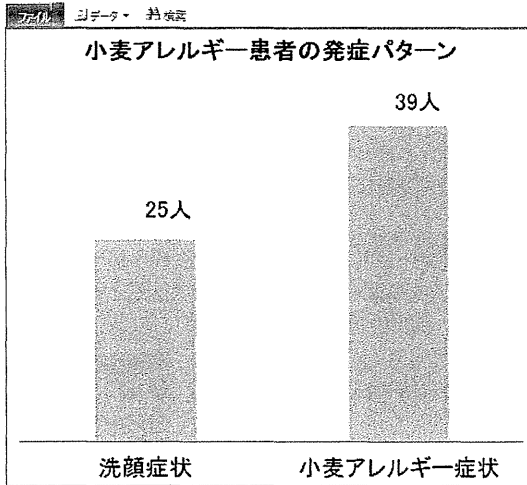


図 2. Office 365 による集計データのグラフ化

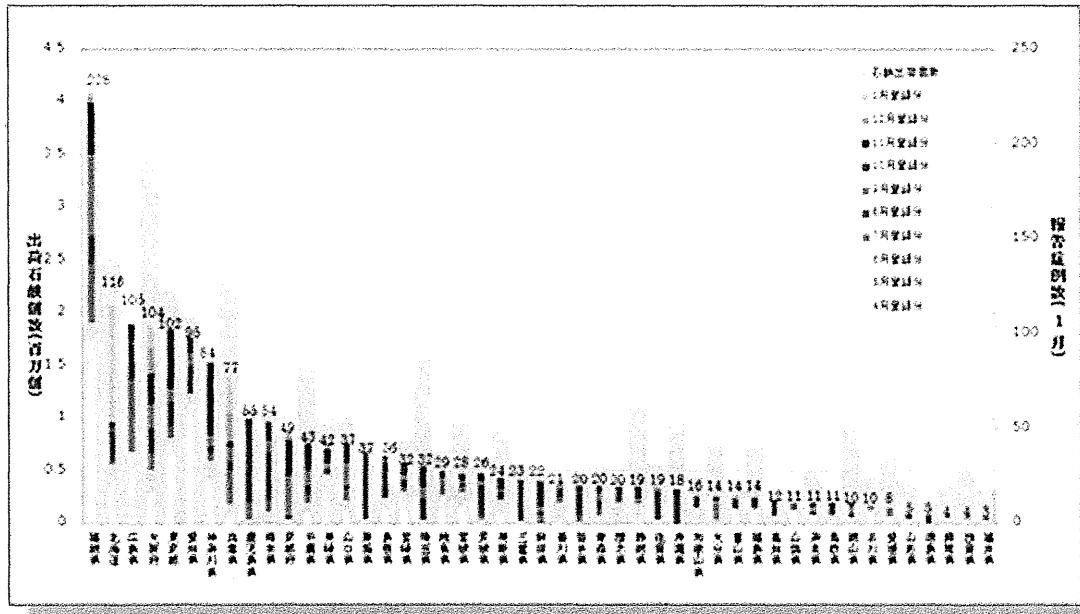


図 3. 都道府県別の発症患者数と石鹸の販売個数

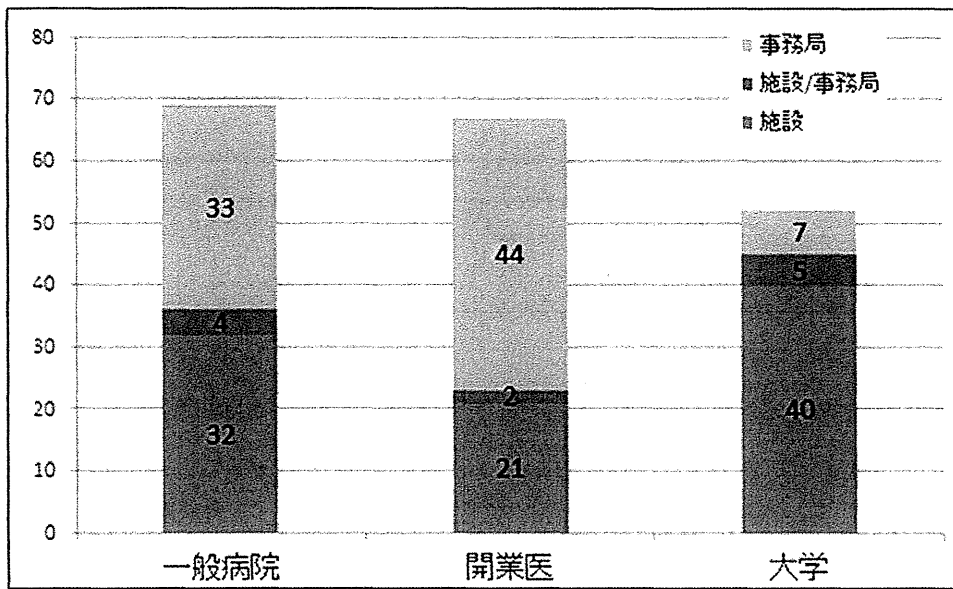


図 4. サイト登録協力施設数
2012年8月の時点で総登録施設数は188施設であった。

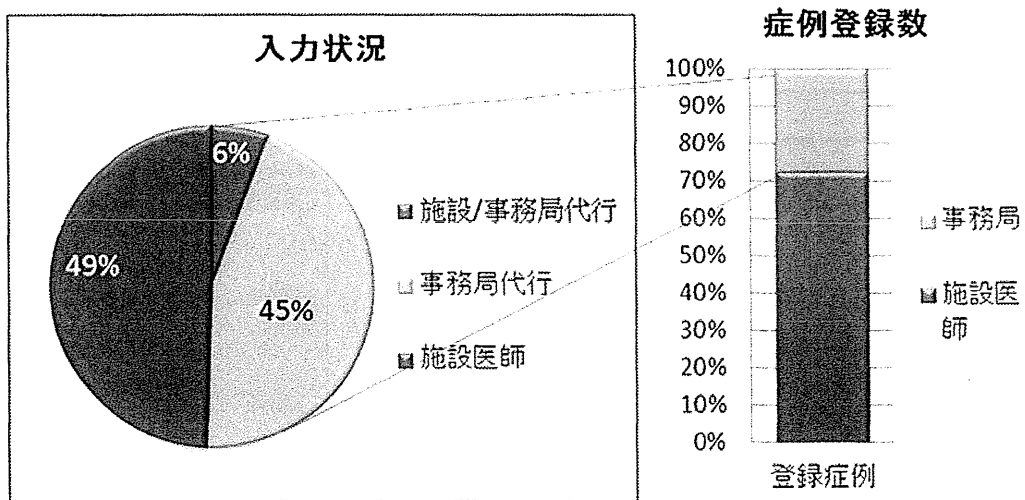


図 5. 登録作業実施の割合

<接触皮膚炎症例調査用紙>



日本接触皮膚炎学会
Japanese Society for Contact Dermatitis

施設名

| 施設内No. | 年齢 | 性別 | 皮疹部位 | 診断名 | 施行した皮膚テスト |
|--------|----|----|------|-----|-----------|
| | 選択 | 選択 | | 選択 | 選択 その他 |

品名は詳細までご記入をお願いいたします。例)リンデロンの場合:リンデロン-VG軟膏、リンデロン-VGローション、眼・耳科用リンデロンA軟膏、リンデロン点眼液、等々。
*化粧品の場合には商品名と化粧水・乳液・クリーム・美容液・ファンデーション、下地、口紅、香水、洗淨料、染毛剤、パーマ剤、スプレーなどという化粧品の種類を記載してください

| 原因製品の種類 | 原因製品名 | 製品の販売会社 | 成分提供への協力の有無 |
|-----------|-------|---------|-------------|
| 選択 その他 | | | 選択 |

| 原因アレルゲン(判別している場合のみ) | 他に陽性だったアレルゲン | 職業との関連性 | 職業(職業と関連ある場合のみ) | 備考 |
|---------------------|--------------|---------|-----------------|----|
| | | 選択 | | |

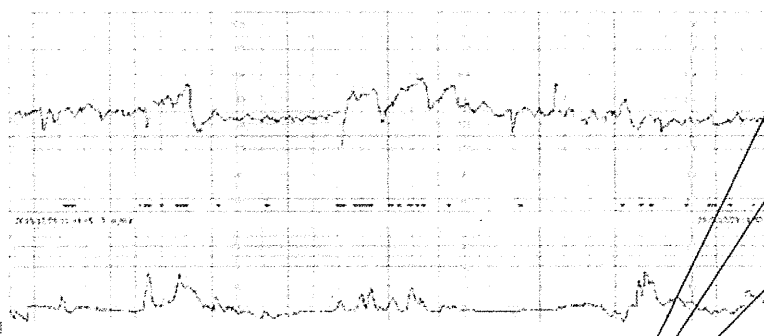
登録ボタン

登録ファイル名は右欄にでています。 2013-01-27

図 6. 日本アレルギー・接触皮膚炎学会と協働して作成した接触皮膚炎症調査の登録画面

リスト
判読レベルマスク

CTG判読システムデータ判読者入力



CTG図を判読し☑をつける。
すべてに回答したら「判読終了」
→自動的に次のNo.(この場合、次はCase.1のNo.2)に変わるので担当範囲の回答を続ける。

| Case. | No. | OK |
|-------------------------------------|---|-------|
| | | 戻る 次へ |
| 変動線変動 | <input type="radio"/> 正常 <input type="radio"/> 減少 <input type="radio"/> 消失 <input type="radio"/> 増加 <input type="radio"/> サイナソイダル <input type="button" value="クリア"/> | |
| 基線 | <input type="radio"/> 正常脈 <input type="radio"/> 頻脈 <input type="radio"/> 除脈 <input type="radio"/> 除脈(< eo) <input type="button" value="クリア"/> | |
| 一過性除脈 | <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 早発 <input type="radio"/> 遅発 <input type="radio"/> 遅延 <input type="radio"/> 逸脱 <input type="button" value="クリア"/> | |
| LEVEL | <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> VI <input type="checkbox"/> 判読不能 | |
| コメント | | |
| <input type="button" value="判読終了"/> | | |

図 7. 鈴鹿医療科学大学と協働して作成した CTG 図の判読調査の画面

分担総合研究報告書

代替法についての国際情勢の調査

研究分担者 杉山 真理子 日本化粧品工業連合会、技術委員会動物実験代替専門委員会委員長

研究協力者 青木 摩利男、荒木 大作、池田 英史、井上 周、今井 教安、加藤 義直、金森 健之、川上 幸治、京谷 大毅、坂口 育代、實川 節子、瀬戸 洋一、豊田 明美、萩野 滋延、宮澤 正明、山本 裕、渡辺 真一、加賀 光明

研究要旨

本邦における動物実験代替法の開発と評価を推進するためには、関連する国際情勢の調査は必要不可欠な研究活動である。特に EU では、2003 年 3 月に公布され 2009 年 3 月 11 日に発効した「化粧品指令第 7 次改正」と 2007 年 6 月 1 日に発効した「化学物質の登録と規制 (REACH)」のため、EURL ECVAM を中心に動物実験代替法の開発と評価は非常に進展している。一方、米国においては ICCVAM が中心となって代替法の評価が進行している。近年、代替法の開発と評価はグローバル化が加速し、代替試験法協力国際会議 (ICATM) など国際的な協力体制が整いつつあり、本邦における対応案策定にはこれら国際情勢の調査・把握は重要である。

分担研究の最終年においては、動物実験を行った原料を配合する化粧品の EU における販売が禁止される 2013 年 3 月の延期問題に関連して、欧州委員会保健衛生担当理事や Cosmetics Europe の意見の公表など、様々な論議があったものの、変更なく決着の時を迎えようとしている。また、2012 年 7 月 10～13 日にワシントン DC (米国) で開催された第 6 回化粧品規制協力国際会議 (ICCR) において、動物実験代替法と共に安全性評価のためのコンピューター予測モデルに関するトピックにも焦点が当てられ、ワーキンググループが設立されたことも注目される。2011 年 1 月から開始された EU における反復投与毒性代替法の研究プログラム SEURAT-1 (Safety Evaluation Ultimately Replacing Animal Testing) は 2 年目を迎え、プログラム内の各プロジェクトの研究に進展が認められた。

国内においては、2011 年 2 月 4 日付にて厚生労働省医薬食品局審査管理課から JaCVAM で評価された試験法の国内での有効活用を図るべく、事務連絡「医薬部外品の承認申請資料作成時における動物実験代替法の利用と JaCVAM の活用について」(平成 23 年 2 月 4 日付) が通知された。これを受けてガイダンス検討会が組織され、2012 年 4 月 26 日付で厚生労働省医薬食品局審査管理課から、「皮膚感作性試験代替法及び光毒性代替法を化粧品・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」の事務連絡が発出された。これにより代替法の公的な利用が実質的に示された。

また、特筆すべきはアジアにおいても代替法開発の動向が見られたことが挙げられる。韓国においては 2011 年より KoCVAM が ICATM に加わり、中国においても 2011 年中国動物実験代替法フォーラムの開催や 2012 年の SFDA による 3T3 NRU 法の草案作成と意見募集を行う動きが見られている。

このように国内外の代替法に関する情勢は急速に変化しており、関連情報を継続的に収集分析し、その結果を公表していくことは、本邦における動物実験代替法の開発と評価を推進するうえで必要と考えられる。

A. 研究目的

本邦における動物実験代替法の開発と評価を推進するためには、関連する国際情勢の調査は必要不可欠な研究活動である。特に EU

では、2003 年 3 月 11 日に公布され、2009 年 3 月 11 日に発効した「化粧品指令第 7 次改正」(2003/15/EC) と 2007 年 6 月 1 日に発効した「化学物質の登録と規制」(Registration

Evaluation and Authorization of Chemicals; REACH) のため、欧州代替法検証センター (European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing; EURL ECVAM) を中心に動物実験代替法開発と評価は非常に進展している。

一方、米国においては代替法検証省庁間連絡委員会 (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods; ICCVAM) が中心となって代替法の評価が進行している。最近、代替法試験協力国際会議 (International Cooperation on Alternative Test Methods; ICATM) による国際的な代替法検証の体制が整いつつあり、今後、代替法の開発と評価はグローバル化が加速するものと考えられる。したがって、本邦における対応案策定にはこれら国際情勢の調査・把握は重要である。

本研究においては、以前よりこれらの欧米の動向を情報収集活動により把握してきた。これに加え、アジアの動向も可能な限り把握すべく、動物実験代替法の開発と利用を促進することを目標に調査研究を推進した。

B. 研究方法

B-1 情報収集

情報収集は、いくつかのホームページ (SCCS, OECD, EURL ECVAM, ICCVAM, EPAA など) を定期的に関連すると共に EU については同地域の化粧品工業会である欧州化粧品工業会 (Cosmetics Europe; CE, 旧称 COLIPA)、米国については米国化粧品工業会 (Personal Care Products Council; PCPC, 旧称 CTFA: Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association) との連繋を通じて取得した。この他、代替法の承認状況等については、専門学会の会誌やニュースレターも参考とした。

(倫理面への配慮)

本研究は動物実験代替法に関する情報を収集することにより、実験動物の福祉向上を目指すものであり、ヒトや動物の権利や福祉に抵触するところはない。

C. 研究結果及び考察

C-1 EU における動物実験禁止と代替法開発の動向

C-1-1 化粧品指令第7次改正

化粧品指令第7次改正が2003年3月11日付けで公布され¹⁾、公布から6年を経て、欧州域内での動物実験禁止が2009年3月に施行された。また、反復投与毒性、生殖毒性、毒

物動態以外の動物実験を実施した原料を配合した化粧品のEU域内での販売も禁止された。欧州委員会が採択した段階的廃止スケジュールでは、皮膚感作性、亜急性及び亜慢性毒性、UV誘導毒性、光アレルギー(感作)及び発がん性についても2013年3月を禁止期限として挙げている。これらを「反復毒性」として分類した理由は、毒性が反復投与の結果として生じるという事実にあるとしている。2010年7月に、欧州委員会の保健・消費者保護総局(DG SANCO)が2013年に禁止される試験について、各試験の専門家の意見というレポートをウェブに掲載し、それに対する意見募集を実施した。このレポートでは、動物実験を実施した原料を配合した化粧品のEU域内での販売が2013年に禁止される反復投与毒性、感作性、発癌性、毒物動態、生殖毒性について、2013年までにこれらの試験の代替法の確立は困難と記述されている²⁾。2011年9月に欧州委員会から出された欧州議会・閣僚理事会の報告では、2009年禁止の7項目中5項目が終了し、眼刺激性、急性毒性の2項目が検討進行中であること、2013年禁止の3項目(反復投与毒性、生殖毒性、薬物動態)については2013年までに完全代替不可であることが報告されている³⁾。欧州委員会は今後の対応について、最終決定を2011年末までに公表予定としていたが、2012年11月に欧州委員会保健衛生担当事務候補であるTonio Borg氏(11月28日に就任)が、全ての項目について2013年3月以降の延命措置は取らない意向である旨のコメントを発した。これに対し、Cosmetics Europeは反発の意向を示し、コメントをウェブサイトで公表した⁴⁾。2012年12月末日時点で最終結論には至っていない。

化粧品指令第7次改正は、2009年12月に再編され、新化粧品規則(1223/2009/EC)として告示された⁵⁾。同化粧品規則では、既存化粧品の安全性に関して重大な懸念が生じる場合、加盟国は欧州委員会に動物実験禁止の適用除外を認めることができることが、以下の条件付で定められている。

- ・当該成分が広く使用されており、同様の機能を果たすことのできる別の成分に置き換えられることができない場合
- ・ヒトの健康に対して問題のあることが実証されており、動物実験を行うことが正当化され、かつ評価のための詳細な研究プロトコル提案がある場合

2010年5月には、欧州化粧品原料連盟(EFfCI; the European Federation for

Cosmetic Ingredients) が化粧品指令第7次改正の動物試験条項に対応するための技術的ガイダンスを公表した⁹⁾。このガイダンスでは化粧品指令の法解釈を確定しておらず、法律遵守の判断の責任は化粧品会社にあるとしている。

化粧品指令第7次改正の基本的骨子は、以下の通りである^{1,7,8)}。

○化粧品及び化粧品原料のEU域内の動物実験禁止

- ・化粧品：加盟国の国内法施行後に即時禁止

※猶予期間は最大18ヵ月（2004年9月）

- ・原料：代替法がある場合は加盟国の国内法施行後に即時禁止、完全な動物実験禁止は化粧品指令発効の6年後（2009年3月）。

- ・EU委員会は、Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) のバリデーションの進展を考慮した上で、SCCNFP及びECVAMと協議して、種々の試験の段階的廃止に関する期限などの予定を立案する。

○動物実験を実施した製品又は動物実験を実施した原料を含む製品のEU域内の販売禁止 (EU域外での動物実験がなされた製品及び原料も含む)

- ・代替法がある場合は、加盟国の国内法施行後に即時禁止

※猶予期間は最大18ヵ月（2004年9月）

- ・完全な販売禁止は、化粧品指令発効の6年後（2009年3月）以降

例外：反復毒性、生殖毒性、薬物動態試験については2013年3月からの販売禁止

- ・EU委員会は、OECDのバリデーションの進展を考慮した上で、SCCNFP及びECVAMと協議して、種々の試験の段階的廃止に関する期限などの予定を立案する。

C-1-2 EURL ECVAMにおける代替法開発状況

化粧品指令第7次改正では種々の動物試験の段階的廃止に関する timetable 作成が要求されている。本件に関しては、2004年4月30日に、“Report for establishing the timetable for phasing out animal testing for the purpose of the Cosmetic Directive”をECVAMが報告している⁹⁾。このECVAMの報告書では、皮膚腐食性、皮膚刺激性、光毒性、光遺伝毒性を除く多くの試験法は、化粧品指令第7次改正の禁止年には完全代替は困難と

予測されている。

ECVAM は第7次 Framework Programme on Research and Development (FP7) として2008年5月より Predict-IV というプロジェクトを5年間の予定で開始した¹⁰⁾。このプロジェクトは、動物によらない試験系、細胞生物学、機能毒性学及び *in silico* を統合することによって、迅速かつ安価に薬物の安全性を評価する戦略を作ることを目標としている。2012年6月に第4回年次報告が出され、各WPの進捗状況が示された¹¹⁾。

FUB (Freie Universität Berlin)、HSI-UK (Humane Society International-UK)、CARDAM-VITO (Centre for Advanced R&D on Alternative Methods at the Flemish Institute for Technological Research) は、第7次 Framework Programme on Research and Development (FP7) として2010年1月より AXLR8 (accelerate) という共同活動を開始した¹²⁾。AXLR8 は、ヨーロッパ及び国際研究内容をまとめ、議論することで、毒性経路 (TP) を基盤としたパラダイムへの転換を促進するプログラムである。2012年の報告書が作成され、進捗状況が示された¹³⁾。

眼刺激性試験代替法に関しては、水溶性物質（及び混合物）の眼腐食性と強刺激性を確認する試験法、及び水溶性の界面活性剤と水溶性の界面活性剤配合の混合物に対して無刺激性を確認するための試験法である Cytosensar Microphysiometer (CM) 法について、OECD TG 化に向け Performance Standards (PS) の ESAC による評価を2012年8月に開始した¹⁴⁾。また、3D 培養モデル (SkinEthic Human Corneal Epithelial Model, EpiOcular OCL-200 Model) のバリデーションが実施されている。

皮膚感作性試験代替法に関しては、Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA)、human Cell Line Activation Test (h-CLAT)、Myeloid U937 Skin Sensitisation Test (MUSST) の3試験のプレバリデーションが実施されている¹⁵⁾。DPRA についてはすでに評価が終了し、ESAC による Peer Review が開始されている。

生殖発生毒性代替法に関しては、内分泌かく乱物質スクリーニング法として、HeLa レポーター遺伝子アッセイ (アンタゴニスト) について EURL ECVAM および米国 EPA の共同のもと国内3施設、欧州、韓国の5施設における国際バリデーションが進行中である。また MELN アッセイについては、EURL ECVAM にてバリデーションが進行中である。

変異原性試験に関しては、コメントアッセイ、3D 培養モデルを用いた小核試験についてバリデーション研究が進行中である。

発がん性試験に関しては、JaCVAM 主導のBhas42 細胞形質転換アッセイ (CTA) バリデーション研究について ESAC による評価を2012年8月に開始した¹⁴⁾。また、細胞形質転換アッセイ3法 (SHE、マウス BALB/C3T3 線維芽細胞) については、SHE の pH6.7 及び 7.0 条件下プレバリデーション報告の OECD 追認を受け、これらアッセイについて勧告を行った¹⁶⁾。

その他、代替法に関する情報の増大から、適切な情報収集のための検索ガイドを提供している¹⁷⁾。また、EURL ECVAM 代替法データベース (DB-ALM)¹⁸⁾ へ以下代替法試験のプロトコルを2012年6月に収載した¹⁹⁾。

- ・EpiSkin™ Skin Irritation Test 15min - 42 hours (No. 131)
- ・GreenScreen HC TM Genotoxicity Test (No. 132)
- ・Human Whole Blood/ (IL)-1 β *In vitro* Pyrogenicity (No. 133)
- ・Human Cryopreserved Whole Blood/ (IL)-1 β *In vitro* Pyrogenicity Test (No. 134)
- ・SKINETHIC™ Skin Irritation Test-42bis (No. 135)

C-1-3 SCCS の状況

Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) は欧州委員会のもとにある化粧品の実験的安全性に係わる科学委員会であり、その前身は Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) であり、また、Scientific Committee on Cosmetic products and Non-Food Products intended for consumers (SCCNFP) である。

2010 年度においては代替法関連のステートメントとして「化粧品成分の皮膚吸収の *in vitro* 評価のための基本的規準」「皮膚刺激性試験のための EPISKIN™ *in vitro* 試験についての覚書」が採択されるなどの進捗があった^{20, 21)}。しかし、それ以降、代替法に関して特筆すべき内容は見当たらない。

C-1-4 EU 委員会の状況

2005年11月7日に行われた欧州委員会主催のワークショップ「EU goes Alternatives」において 3Rs 宣言が発表され、以後、EU の各産業分野において、効果と安全性の両面に関する代替法の開発を促進することが宣言された。EPAA (European Partnership for

Alternative Approaches to Animal Testing) は欧州委員会、工業会 (化学品、医薬品、化粧品)、様々な産業分野における会社の共同のパートナーシップである²²⁾。欧州委員会からは企業 (DG Enterprise)、研究 (DG Research)、健康と消費者保護 (DG Health and Consumer Protection)、環境 (DG Environment)、共同研究センター (DG Joint Research Centre) の5つの総局が参加している。工業会は CEFIC (欧州化学品工業会)、EFPIA (欧州製薬団体連合会)、COLIPA、IFAH-Europe (欧州動物愛護協会)、AISE (石鹼洗剤協会)、ECPA (欧州農業工業会) などの団体が参加しており、企業からは医薬品、化粧品、化学品メーカーなど 35 社が参加している。その目的は、動物を用いる安全性試験の代替のアプローチとしての新しい 3Rs (refine, reduce, replace) の推進である。

パートナーシップの構造は以下の通りである。

- ・年次大会：ヨーロッパとグローバルにおける進歩を再検討する、年に一度の "3Rs" イベント。
- ・パートナーシップ運営委員会：欧州委員会、関連業界、企業からなり、レビューワークプラン、戦略、タイムラインを提案する。
- ・ワーキンググループ：欧州委員会、企業、適切な専門家のサポートで個々のテーマを扱う小ワーキンググループ。
- ・ステークホルダーのミラーグループ：学界、動物福祉団体、患者団体、消費者保護グループ、他のステークホルダーからなり、より広い見地で運営委員会にアドバイスする。

2006年5月に今後5ヵ年の活動計画が公表され、2009年にはこの計画の見直しが行われ、2010年11月30日での第6回年次大会 (Annual Conference 2010) にて2011年から2015年を対象とした新規5ヵ年活動計画が公表された。この活動計画は初期5ヵ年の成果ならびに2009年に実施した、より効率的、且つ資源を最大限に活用するための構造改革が反映されている。活動計画は以下の3つの主題で構成される²³⁾。

- ・Platform on Science; コンピューター/システムサイエンスに関する知識と科学上のギャップの同定、ならびに今後、さらなる研究が必要とされる分野の特定、研究促進
- ・Platform on 3Rs in Regulation; 規制上

要求される試験への 3Rs の活用、ならびに Integrated testing strategy の信頼性向上

- Platform on Communication & Dissemination; 規制当局ならびに動物実験従事者に 3Rs を普及させる為のコミュニケーションツールの開発と改善

2012 年の主な活動およびワークショップレポートの公表状況については以下のとおりである²⁴⁾。

- 計算機化学を含む新しい毒性モデルに関するワークショップ開催²⁵⁾
- ADME に関する 2011 ECVAM/EPAA ワークショップレポートの公表²⁶⁾
- 皮膚感作性試験戦略の最適化に関するワークショップレポート²⁷⁾
- 2012 年 EPAA 年次大会

REACH²⁸⁻³¹⁾ については、EU 域内で年間 1 トン以上製造・輸入されるすべての化学物質の登録を既存物質と新規物質を区別せずに義務付けるものであり、2007 年 6 月 1 日に施行され、2008 年 6 月 1 日に新官庁である欧州化学物質庁 (European Chemicals Agency; ECHA) が発足した。それと同時に年間 1 トン以上製造/輸入されている既存化学物質の予備登録が開始され、2008 年 12 月 1 日に締め切られた。約 6 万 5 千社から約 260 万件の予備登録がなされた。既存物質の登録期限は物質の製造・輸入量や有害性への懸念によって分けられ、年間 1000 トン以上の製造/輸入量のある物質の登録は 2010 年 11 月 30 日に締め切られた。

また、年間 1000 トン以下に該当する物質の登録期限は以下のとおりである。

- 年間 100~1000 トンの製造/輸入量のあるもの：2013 年 5 月 31 日
- 年間 1~100 トンの製造/輸入量のあるもの：2018 年 6 月 1 日

年間 1 トン以上の物質の登録には、製造・輸入量に応じて物理化学的性状、ヒトの健康への有害性、生態毒性の情報が必要となる。動物試験が行われる場合、重複を避けるために関係書類の審査が義務づけられる。ヒトに対する毒性に関する情報は、可能なら代替手段によって脊椎動物以外の方法を用いて入手する。これらの代替手段は EU 委員会によって確認され、さらに欧州化学物質庁又は国際的な機関によって認定されなくてはならない。EU 委員会は代替法の使用に関し 3 年毎に報告書を提出し、必要なら新たな法的提案を行うことになっている。

以下に製造・輸入量ごとに実施すべき毒性試験に関して記載する。

- *in vitro* 皮膚刺激性又は皮膚腐食性：>1 t/年
 - *in vivo* 皮膚刺激性試験：>10 t/年
- *in vitro* 眼刺激性：>1 t/年
 - *in vivo* 眼刺激性試験：>10 t/年
- 皮膚感作性：>1 t/年
- 変異原性：>1 t/年
 - バクテリアを用いる *in vitro* 試験：>1 t/年
 - 哺乳類細胞を用いる *in vitro* 細胞遺伝学試験又は *in vitro* 小核試験：>10 t/年
 - 哺乳類細胞を用いる *in vitro* 遺伝子突然変異試験：>10 t/年 (ただし、バクテリアを用いる *in vitro* 試験と哺乳類細胞を用いる *in vitro* 細胞遺伝学試験又は *in vitro* 小核試験が陰性の場合)
- 急性毒性：>1 t/年
 - 経口経路：>1 t/年
 - 吸入又は皮膚経路：>10 t/年
- 反復投与毒性：>10 t/年
 - 短期反復投与毒性試験 (28 日間)：>10 t/年
 - 亜慢性毒性 (90 日)：>100 t/年 (>10 t/年の場合も有り)
 - 慢性毒性 (>12 ヶ月) や追加評価：>1000 t/年 (必要な場合有り)
- 生殖毒性：>10 t/年
 - 生殖/発生毒性に関するスクリーニング：>10 t/年
 - 出生前発生毒性試験：>100 t/年
 - 二世代生殖毒性試験：>100 t/年
- トキシコキネティクス：>10 t/年
 - アセスメント：>10 t/年
- 発がん性試験：>1000 t/年

2011 年 1 月から欧州委員会の研究プログラム Safety Evaluation Ultimately Replacing Animal Testing (SEURAT)-1 が開始された²⁷⁾。この 5 年プログラムは以下の 6 つの研究プロジェクトからなり、70 のヨーロッパの大学、研究機関、企業が参加する。

- SCR&Tox: 今日的で効果的、広範かつ標準化された毒性学のための幹細胞研究
- HeMiBio: マイクロ流路を備えた肝臓型バイオリアクター研究
- DETECTIVE: *In vitro* 系を用いる反復毒性試験のためのエンドポイントおよびバイオマーカーの研究
- COSMOS: 最適化された化粧品の安全性

におけるヒト反復毒性予測のための *in silico* モデルの研究

- NOTOX: 組織培養の性質に基づいたコンピューターモデルを用いた長期毒性の予測に関する研究
- ToxBank: 毒性学における代替法に関する総合的なデータ分析サポートシステムの開発

また、これらの研究のコーディネートを行う COACH プロジェクトが設定されている。

2012 年の主な活動状況については以下のとおりである。

- ・年次報告書の公表³³⁾ 及びユーロサイエンスオープンフォーラムにおける年次報告³⁴⁾
- ・COSMOS シンポジウム「データベースから Adverse Outcome Pathways へ進むためのロードマップ」の開催³⁵⁾

C-1-5 EU 危険物質指令の状況

欧州化学薬品局 (European Chemicals Bureau; ECB) が更新している EU 危険物質指令の「物理化学的性質、毒性、環境毒性の測定法」のリストである Annex V において、2009 年に新たな代替法の収載はなかった。

C-1-6 Cosmetics Europe-The Personal Care Association の状況

2012 年 1 月 The European Cosmetics Association (COLIPA) はその名称を Cosmetics Europe-The Personal Care Association に変更した (以下 Cosmetics Europe)。

Cosmetics Europe は COLIPA の時代 (1992 年) に動物試験代替法の開発と受け入れに向けたコーディネートを目的に、動物試験の代替法に関する運営委員会 (Steering Committee on Alternatives to Animal testing; SCAAT) を常設の委員会として設置した。2009 年の組織改革によって、SPT (Strategic Project Team) の下 AAT (Alternatives to Animal Testing) が設けられ、現在、以下の 5 つの Task Force (TF) が設置されている³⁶⁻³⁹⁾。

- ① SPT AAT TF Eye Irritation (眼刺激性試験代替法の検討)
- ② SPT AAT TF Skin Tolerance (感作性・皮膚刺激性試験代替法の検討)
- ③ SPT AAT TF Genotoxicity (変異原性・遺伝毒性の検討)
- ④ SPT AAT TF Systemic Toxicity (全身毒性

試験代替法の検討)

⑤ SPT AAT TF Safety Assessment (化粧品原料のリスクアセスメントのストラテジーを作成)

このうち SPT AAT TF Skin Tolerance において、日本企業により開発されたヒト単球由来細胞株である THP-1 細胞を用いた *in vitro* 皮膚感作性試験 h-CLAT⁴⁰⁾ の ring study が 2004 年 6 月から開始され、2008 年 9 月に終了した。この試験法以外にも、DPRa、MUSST⁴¹⁾ の ring study など実施された。この結果は 2010 年 9 月、Toxicol. *In vitro* に発表された⁴²⁾。この結果を受けて EURL ECVAM でのプレバリデーションが行われている。

2011 年 1 月から欧州委員会の研究プログラム Safety Evaluation Ultimately Replacing Animal Testing (SEURAT)-1 が開始された。2009 年 8 月 WC 7 で発表されたように、Cosmetics Europe (旧 COLIPA) はその予算額の半分の 2500 万ユーロを分担している。

2012 年 2 月 8-9 日にリスボンで行われた SEULAT-1 の年次総会では、幹細胞の特性評価と標準化、*in vitro* から *in vivo* へ外挿する際に必要な生体内動態、反復投与毒性の作用機序、代替法を用いた安全性評価法について 4 つのブレインストーミングセッションが行われた⁴³⁾。また、クラスタープロジェクト (Scr&Tox, HeMiBio, DETECTIVE, COSMOS, NOTOX, ToxBank, COACH) からそれぞれの進展について 26 件のポスター発表が行われた⁴⁴⁾。

11 月 13 日に行われた欧州委員会保健衛生担当理事候補である Tonio Borg 氏 (11 月 28 日に就任) の「科学的現状および消費者の意向にかかわらず 2013 年 3 月の化粧品に関する動物試験禁止令を施行する」という意思表示に対し、Cosmetics Europe は会長である Fabio Franchina 氏のコメントとして「動物愛護の進展を脅かすものであると同時に、欧州のイノベーション 2020 の戦略に反する」と公式に遺憾の意を示した⁴⁾。

11 月 16 日にベルギーのブリュッセルで行われた EPAA の年次総会においても、Cosmetics Europe の B. Heerink 氏は「多くの国際的な協調にもかかわらず現在の代替法開発の状況は目前に迫った動物実験廃止の期限に対応できておらず、欧州域外を含めた更なる連携が必要である」と強調した⁴⁵⁾。

C-1-7 その他の状況

EU におけるその他の状況を、公的機関等の組織的活動と学会等に分けて以下にその概要

を記載する。

①公的機関等の組織的活動の状況

・ZEBET

Centre for Documentation and Evaluation of Alternatives to Animal Experiments (ZEBET)⁴⁶⁾は、代替法の文書化、評価、推奨あるいは国内外での承認を推進することを目的に1989年にドイツの連邦リスク評価研究所に設立された組織である。業務の範囲は、代替法に係わる文書化と情報提供、バリデーション及び研究である。ZEBET業務の一つとして動物実験代替法のデータベースがあり、2000年2月からウェブにより無料で公開している。

・NC3Rs

National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs)⁴⁷⁾は動物試験、研究における3Rの推進、開発、実施を目的に2004年5月にイギリスに設立された。質の高い3Rs研究に資金を提供し、3Rsを広めるためのセミナーやシンポジウムを組織し、また、3Rsの情報源やガイドラインを開発している。独立した組織であり、英国内務省、Medical Research Council (MRC)、Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC)、The Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI)、The Wellcome Trust及び製薬・化学企業などより資金が提供されている。

2012年11月、NC3Rsは動物実験の減少を目指す新規な*in silico*法の開発に関する4プロジェクトを採択し、総額75万ポンドの助成を行った⁴⁸⁾。

・FRAME

Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments (FRAME)⁴⁹⁾は医学における動物実験に関して3Rを促進するために、1969年に設立されたイギリスの機関である。国際的科学雑誌ATLA (Alternatives To Laboratory Animals)を年6回発行している。また、FRAME Newsを発行し、FRAMEの活動及び3Rsに関するニュースを会員へ伝えている。毒物学における*in vitro*法のプロトコルを収集した「INVITOX」は、FRAMEによって1989年に確立され、現在、EURL ECVAMのScientific Information Serviceの一部になっている。

・3R Research Foundation

3R Research Foundation⁵⁰⁾は、動物実験の質問をする会派、スイス製薬協会の「インタ

ーファルマ」(Novartis Pharma Ltd、F. Hoffman-La Roche Ltd、Serono Ltd)、動物解放研究財団の共同で1987年にスイスに設置された。3R Research Foundationの目的は、研究プロジェクトのための補助金によって動物実験代替研究を促進することである。

・NCA

Netherlands Centre for Alternatives to Animal Use (NCA)⁵¹⁾は、オランダにおける動物実験代替法の開発、バリデーション及び応用を促進することを目的としており、ユトレヒト大学獣医学部の動物、科学&社会部門の一部である。動物実験代替法に関する研究をコーディネートし、情報を広めており、この領域におけるオランダの中心として活動している。年2回ニュースレターを発行し、ウェブ上で公開している。

・EPAA

The European Partnership for Alternative Approach to Animal Testing (EPAA)は動物実験の3R推進のアプローチに関する知識の集積と共有を目的とし、欧州委員会、7つの欧州企業連合体および企業が2005年に自発的に設立した連携活動である⁵²⁾。

2012年、EPAAは米国のInstitute for *In vitro* Sciences (IIVS)と安全性評価のための動物実験代替の普及活動に関する協力関係についての覚書を交わした⁵³⁾。また、魚胚を用いる急性毒性試験の改善法について、Helmholtz Center for Environmental ResearchのNils Klüber博士に10万ユーロの助成を行った⁵⁴⁾。

2012年11月16日にベルギーのブリュッセルで行われた年会では、3Rの現状と戦略的展望について、製薬業における国際協力について、化粧品産業における国際協力について、皮膚感作性代替試験法の確立を目指す世界的レベルの協調について、のセッションが開かれた⁵⁵⁾。

②学会等の状況

・IUTOX 2010

International Congress of Toxicologyはヒトおよび環境に関する毒性学の学術・産業界・法制界の専門家間の意見交換を目的とし、3年ごとに開催されている。2010年の12回大会は7月19日から23日にかけてスペインのバルセロナで開催された⁵⁶⁾。プレ会議として「AXLR8-21世紀の毒性学へのアプローチ」と題した一般公開フォーラムが開かれ、欧州枠組みプログラムによるプロジェクトである

AXLR8、VITROCELLOMICS、Sens-it-iv、PREDICT-IV および米国のプログラム ToxCast と Tox21 が紹介された。動物実験代替法関連では分子・細胞生物学研究から *in vitro* 代替法による長期にわたる影響の予測、また「オミクス」戦略による *in vitro* 試験法、あるいはより合理的な動物試験法などが議論の対象となった。

・ ESTIV

European Society of Toxicology *in vitro* (ESTIV)⁵⁷⁾ は、*in vitro* 毒物学を促進することを目的とする学会である。ESTIV の公式雑誌は「Toxicology *in vitro*」である。執行委員長はベルリン自由大学の H. Spielmann 教授であり、*in vitro* 毒物学の情報交換を推進するために、INVITOX ワークショップを開催、また、6 ヶ月ごとにニュースレターを発行している。

2012年10月16日 - 20日にポルトガルのリスボンでESTIV2012が開催された⁵⁸⁾。皮膚腐食性および刺激性に関しては、再構築皮膚モデルを用いる方法によって弱い腐食性・刺激性を識別するための試みについて、いくつかの報告がなされた。眼刺激性試験のセッションでは代替法の現状についての概要が紹介された。*in silico* 法については化合物の毒性と生体内動態を予測する方法に焦点が当てられた。皮膚感作性のセッションでは OECD の Adverse Outcome Pathway (AOP) for skin sensitization をいかにリスク評価に用いるか、および皮膚感作性予測のデータセットを統合する際の統計的手法の用い方についての発表があった。癌原性試験については、オミクスに基づく *in vitro* 法、化粧品原料の試験結果について、また、遺伝毒性と酸化ストレス検出のためのハイスループットリポーター遺伝子アッセイのプレバリデーションについての報告があった。発生毒性・生殖毒性のセッションでは新規に開発された試験法の技術および様々なモデルについてのレビューが行われ、バイオインフォマティクスと組み合わせた遺伝子発現プロファイリング、エピジェネティック分析、およびプロテオミクス手法が紹介された。発生毒性・生殖毒性の予測において種差は重要な影響を及ぼすことが示唆された。全身毒性のセッションでは細胞毒性の分子プロセスを理解するためにオミクスの利用が有望であることが示唆された。しかしながら、急速に拡大する巨大で複雑なデータセットをどのように取り扱うのかについての問題点も浮き彫りになった。

・ MEGAT

Middle European Society for Alternative Methods to Animal Testing (MEGAT) は、動物試験代替法の普及とバリデーション、3R の分野での研究の推進、メディアへの情報提供などを目的とする学会である。学会長はベルリン自由大学の H. Spielmann 教授であり、使用言語はドイツ語、年 4 回科学雑誌「ALTEX」(Alternatives to Animal Testing)⁵⁹⁾ を無料でメンバーに発行している。

C-1-8 小括

2009年3月11日に化粧品指令第7次改正が施行され、反復投与毒性、生殖毒性、毒物動態以外の動物実験を実施した原料を配合した化粧品の EU 域内での販売が禁止されたことから、EU においては代替法開発が一層緊急性を帯びてきた。また、反復投与毒性、生殖毒性、毒物動態の3項目についても2013年3月11日に禁止の期限を迎えることになっており、欧州委員会から2011年9月に出された欧州議会・閣僚理事会の報告では、上記3項目については2013年までに完全代替不可であることが指摘されている³⁾。一方で、2012年11月に欧州委員会保健衛生担当理事候補である Tonio Borg 氏(11月28日に就任)は「科学的現状および消費者の意向にかかわらず2013年3月の化粧品に関する動物試験禁止令を施行する」という意思表明を行っており⁴⁾、変更がない見込みである。

欧州委員会 FP7 の下で2011年1月から開始された共同研究プログラム Safety Evaluation Ultimately Replacing Animal Testing (SEURAT)-1 は動物実験の代替法、特に反復投与毒性の開発促進を目的として進められており、各々のプロジェクトについて進展もみられる³³⁾。これらは化粧品評価だけでなく REACH への対応のためでもある。今後ますます代替法開発と活用が促進されるものと考えられる。

C-2 米国における代替法開発の動向

C-2-1 ICCVAM における代替法評価状況

9省庁の15研究機関からの委員で構成されている ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) は、米国官庁間の調整を図り共通の目標である代替法のバリデーションを統括する委員会として機能し、国立環境衛生科学研究所 (National Institute of Environmental

Health Sciences ; NIEHS) の恒久的委員会として位置づけられている。

2012 年度の主要な動向としては以下のことが挙げられる。

(A) NTP 代替試験法省庁間センター (The NTP Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods; NICEATM) は ICCVAM と共同して化学物質や製品による眼障害性ポテンシャルを同定するための *in vitro* 試験法及び動物を用いない試験法を組み合わせた試験戦略のバリデーション評価に向けた準備が進められた。(B) 修正 OECD TG405 活用のための評価書及び推薦書公表。(C) 米国消費者製品安全委員会における代替試験法扱いに関する方針と連邦有害性物質法での動物試験に関する規制を改正する最終規則を発行した。(D) ヒトアレルギー性接触皮膚炎誘発性化学物質分類のための LLNA の利用性と限界に関する報告及び推奨に対する連邦政府機関からの合意回答が行われた。(E) 内分泌攪乱物質を同定するための LUMI-CELL[®]ER 試験法の評価報告書と推薦書の公表と連邦政府機関からの合意回答が行われた。(F) 上げ下げ法による急性経皮全身毒性の評価に向けた準備が進められた。(G) ICCVAM と NICEATM は代替法の 2013 年～2017 年の 5 ヶ年計画案を発表した。

(A) 眼刺激性評価に関する NICEATM-ICCVAM 動向

NICEATM は ICCVAM と共同して化学物質や製品による眼障害性ポテンシャルを同定するための *in vitro* 試験法及び動物を用いない試験法を組み合わせた試験戦略 (integrated non-animal testing strategies) のバリデーション評価を行うため、第三者専門家委員会の招集を計画した¹⁾。NICEATM は委員を務める科学専門家の推薦と *in vitro* 試験データの提出を求めている。特に短時間暴露法 (STE) とウサギの摘出眼球試験 (IRE) を用いて取得されたデータ、及び二つ以上の *in vitro* 試験法を組み合わせる手法を用いて得られたデータに特に関心を持っているが、これに限らずそのほかの試験法に関するデータや入手可能であるならば *in vivo* 試験データについても提出を求めた。

(B) 修正 OECD TG405 活用のための評価書及び推薦書公表

有害性分類決定において 3 匹の動物を用い

る修正 OECD テストガイドライン 405 を活用するため、米国連邦有害性物質法 (U. S. Federal Hazardous Substance Act; FHSA) の修正を目的として ICCVAM は眼有害性を分類するための動物利用数低減の推奨案を 2011 年 8 月に告示した²⁾。改訂された基準では使用される動物数が 3 匹となるため、最大で 83%、少なくとも 50% の動物数の削減となる。NICEATM は 2012 年 10 月に評価報告書と推薦書が利用可能であり、関係政府機関に送られたことを発表した³⁾。その中で ICCVAM は眼の安全性試験に動物を用いる前には常に *in vitro* 試験法を考慮することや、動物試験が必要となった場合に麻酔使用や人道的配慮による苦痛の低減を行うことも推奨している。

(C) 米国消費者製品安全委員会 (CPSC : Consumer Product Safety Commission) における代替試験法扱いについて

2012 年 10 月に CPSC は「CPSC の動物実験に対する方針に関して推奨される手続き」と題するウェブページを公開した⁴⁾。この中で、CPSC の動物実験に対する方針の要約が示され、既存の情報及び科学的に確認された動物実験代替法の有害性評価への利用を支持することが強調されている。また、急性毒性試験、眼刺激性試験、皮膚刺激性試験、皮膚感作性試験について受け入れ可能な代替法のリストや、動物実験の方針に関して CPSC が行った決議、承認事項へのリンク等も案内されている⁵⁾。

また、CPSC は 2012 年 12 月に連邦有害性物質法 (FHSA: Federal Hazardous Substances Act) での動物試験に関する規制を改正する最終規則を発行した⁶⁾。最終規則は ICCVAM の委員会によって承認された勧告及び試験法を含み、3R につながるとして科学的に受け入れられている新たな方法を反映したものとなっている。この規則は 2013 年 1 月 9 日より発効となる。

(D) ヒトアレルギー性接触皮膚炎誘発性化学物質分類のための LLNA の利用性と限界に関する報告及び推奨

NICEATM は強い皮膚感作性物質としてのアレルギー性接触皮膚炎 (Allergic contact dermatitis; ACD) を誘発する可能性を伴う化学物質を分類するための LLNA の利用性と限界に関する推薦を含む ICCVAM 試験法評価報告書 (test method evaluation report; TMER) を 2011 年 7 月に公表した⁷⁾。LLNA による ACD 安全性試験から得られた陽性の結果について、