

第 15 回「国際的動向に対する新規安全性試験法およびその評価手法の開発の顧問会議
(通称：JaCVAM 顧問会議)」議事概要

日 時：平成 31 年 2 月 1 日(金) 14：00～16：30

場 所：経済産業省別館会議室

出席者：奥田晴宏(座長)、坂田信以、佐藤貴浩、島谷庸一、沼澤 聡、能美健彦、平林容子、
福原和邦、宮崎博之、務台 衛、安岡澄人、山崎邦彦、山崎恵子、渡部一人

オブザーバー：太田 要、諫田泰成、東野正明、広瀬明彦、瀧岡 学

事務局：小島 肇

以上敬称略

議題

1. 厚生労働省 瀧岡室長のご挨拶、出席者の自己紹介(資料 1)

山本審査管理課長に代わり、化学物質対策室 瀧岡室長より開会挨拶があった。全員が自己紹介を行った。

2. 前回議事録確認(資料 2)

司会の奥田座長より、前回議事録の承認が求められた。

3. JaCVAM における今年度の運営、成果および来年度計画(資料 3～19)

事務局の小島より、資料 15 昨今のまとめを用いて、今年度の運営、成果および来年度計画について説明した。

以下、全文を示す。

○奥田(司会) どうもありがとうございました。今、事務局から去年、今年の活動報告と、それから、最後に来年度の計画ということで御紹介いただいた訳ですが、これについて御不明な点をまず御質問を頂いて、最終的にはこの計画を御審議頂くということにしたいと思えます。

○奥田 まず皆様から細かな、どのような角度からでもよいので質問して頂いてもいいですね。

○事務局 どうぞ。

○奥田 最初の 1 枚目からということではなくても、皆さんにそれぞれのところで御質問を頂けたらいいのだらうと思えます。まず、皆さんが考えをまとめているまでに、私から 2 つのことをお伺いしたい。

1 つは、海外の専門家を招聘して評価をしていただいているということですが、海外の専門家というのは、具体的にはアカデミアの方ですか、それとも、そういった ICATM の方ですか、どのような方を招聘しているのですか。

○事務局 主にはアカデミアもおられますし、業界の方もおられまして、この ICATM のメンバーに、バリデーションが終了するのでピアレビューを行いたいと連絡します。専門家を推薦してほしいというお願いをします。

○奥田 なるほど。

○事務局 その中で推薦された方でアメリカとか、ヨーロッパ、あるいは中国、韓国のバランスも考えまして、大体、予算の制限がありますが、アメリカ人、ヨーロッパ人を大体 3 人から 4 人ですけれども、アメリカは 2、ヨーロッパは 2 人を目指しています。そして、韓国が 1、中国が 1、日本人は 1~2 人というメンバーで考えております。この ICATM の方たちに、この分野の専門家を推薦してくださいとお願いしております。

○奥田 その方々に集まって頂き、会議を開く。

○事務局 はい。大体半年ほどから 1 年でピアレビュー報告書を作っていただきますが、対面会議は 1 回だけでして、あとは毎月電話会議を行いまして、半年をめでに報告書をまとめていただくということです。

○奥田 そのときのドラフティングは日本がするのですか。

○事務局 基本的にはドラフティングも全てピアレビューのメンバーで、特に、問題は座長ですけれども、座長は日本人ではありません。

○奥田 なるほど。その意味では本当にオープンに、インターナショナルにデータをさらして書いていただくということですね。

○事務局 はい。

○奥田 分かりました。その次ですが、10 個ぐらいあったガイドラインうち 1 つはそのガイドラインにならなくて止まってしまったと説明がありました。Bhas 42、これは具体的には何がいけなかったのですか。

○事務局 Bhas 42 という方法は開発者曰く、発がん性のスクリーニング法であります。ところが、形質転換と発がんの関係というものが、曖昧です。OECD の専門家が *in vitro* の発がん性をスクリーニング方法に関してなかなか納得いたしませんで、形質転換と発がんのメカニズムがよく分からない。なぜ形質転換をしたものが、細胞が腫瘍化するのか、それがどうして本当にかん化だと言えるのだというようなメカニズムが明確でないということで、ガイドランスとなりました。

今、神奈川衛研で予算が付いておりまして、そちらの方でトキシコゲノミクスとか、メタボロミクス解析しておりますので、そういったところのメカニズムがもうちょっと明確になってくると、ガイドライン化が見えてくるのだらうと思っております。

○奥田 バリデーションというのは、もっとベーシックなサイエンスのところを聞かれるのですね。

○事務局 はい。

○奥田 分かりました。どうもありがとうございます。

○事務局 ありがとうございました。

○奥田 いかがでしょうか。お手を挙げていただいて、マイクを回します。

○能美 非常に多様なお仕事をされていると思って感心して拝聴いたしました。質問としては、代替法ということで *in vitro* 試験とガイドラインの作成とか、改訂ということが主な仕事かと思いますが、私などが携わっている遺伝毒性の分野ですと、例えば、*in vivo* の小核試験を、28 日間の毒性試験と統合するという考え方は非常に強くて、ただ、そういうことを提案すると、それは遺伝毒性のガイドラインだけではそういうことはできないのです。つまり、もう一方の毒性試験のほうのガイドラインが変わらないと、勝手にそのようなことを入れても、認められないのですということを言われるのです。

ですから、幾つかの遺伝毒性に関係したガイドラインが改訂されてきますと、こういう EFSA とか、ヨーロッパの考え方は非常に強くて、できるだけ動物を使わないようにしましょうという。遺伝毒性だったら Ames とか、そういうのだけで分かるのではないですかといった流れになってきて、*in vivo* の試験をよっぽどの時にしかやらなくてもいいという、そういう流れになっているのですけれども、ただ、もう一方で、例えば、動物用医薬品等ですと、粛々と動物をたくさん使った毒性試験は行われるのです。

遺伝毒性試験で 5 匹か、10 匹ぐらいの小核試験をなくしても、余り代替法に、動物愛護には役に立たないのではないかと思います、そういうときに *in vivo* の試験を統合するような形で動物の数を減らすという考え方、動物を培養細胞に移すというのも 1 つの方向だと思いますが、動物を使った試験の 2 つを 1 つのガイドラインにするとか、両方で使えるような形にガイドラインを改訂して、全体として動物の数を減らすといった方向というのもあるのではないかと思います、いかがでしょうか。

○事務局 先生のおっしゃっていただいた内容は、TG 489 のコメントアッセイには書いてあります。コメントアッセイを 28 日間反復投与試験の終了後に使ったらどうだということが記載されています。実際には JEMS・MMS で検討されております肝臓の小核試験に関しては、28 日間で終わった後の肝臓の病理標本を用いて、小核を検出するというようなことを MMS のグループもやっておりますので、その結果次第では、28 日間反復投与試験の中に肝臓小核の検討もいれられると思っております。

○能美 その反対側というか、28 日間の毒性試験のほうにも、この場合に、例えば、コメントアッセイをやってもいいのだとか、そういうことを記載しておかないと、そちらのほうはこのガイドラインにそのようなことは書いてないですと、これをやったりするとガイドラインに違反だというようになるのではないかと思います、そこら辺の整合性ということも JaCVAM のほうで考えていただけると非常に話がスムーズに行くのではないかなと思います。

○事務局 ありがとうございます。TG407、408 といった 28 日、90 日等の反復投与試験は、それらに組み込む提案も OECD にして、必要ならばデータを皆さんの協力をもとに集めて出していきたいと思っております。その節は、よろしく申し上げます。

○奥田 もう 1 つは、最後のほうに話が飛んで恐縮ですけれども、1 つ前、食品業界の参

画を今後、得るということだったのですが、顧問会議で議論するかということなのかもしれませんが、これを見ると、医薬品から化粧品、化学香料、食品、製薬工業協会、ステークホルダーとしては製薬工業協会がある。カウンターパートで審査する側、PMDA というのはこの全体の JaCVAM の業務の中にどのように関係するのか。つまり、そこの方々とうまくコミュニケーションができないと、結果として、うまくガイドラインを使ってもらえないのではないかと。若しくは、できれば開発の段階から入っていただくのがいいのかもしれないし、そういう意味で幅広くステークホルダーを取り込んで業務するというのを考えると、PMDA はメンバーに入っているのですか。

○事務局 PMDA は運営委員会には入っておられます。

○奥田 これに入っているのですね。

○事務局 それから、評価会議の資料1を御覧になっていただくと、資料編纂委員会の運営委員会にPMDAの方に入っていた場合もありますし、評価会議にPMDAの方に入っています。

○奥田 なるほど。

○事務局 私どもの作る資料がユーザーもちろんありますし、資料を出す側と承認する側で使っていただけることを目指しておりますので、PMDAの方には必ず入っていただかなければいけないと考えております。例えば、光毒性の資料編纂委員会というのは、昔PMDAにおられた小野寺先生が委員長をやっておられて、PMDAの中に笹木先生もおられます。また、評価会議の中にも、今、お二人ほど評価会員に入っています。

○奥田 なるほど。

○事務局 必ず私どもの活動にはPMDAが関与しなければいけないということを強く認識しております。

○奥田 どうもありがとうございます。そういう意味で、もう1つあるのですが、食品というと、データを評価する側というと、今度は食安委になるのですか。

○事務局 そうです。

○奥田 そこのコミュニケーションというのは、今後はどのようにするのですか。

○事務局 これは大変重要な問題ですので、ILSIとのコミュニケーションを深める以上は、食安委とのコミュニケーションを深めなければいけません。今度、ILSIはワークショップを行うわけですが、食安委の、今のところ名前は申し上げられませんが、食安委の方にシンポジストになっていただくことは既に決まっております。ILSIジャパンのメンバーが食安委に伺って、このようなことを進めようとしているのだけれどもということ意見を受けているということですので、食品業界も特に日本で言うと、添加物の許認可とか、あるいは、特保絡みの許認可といったところに代替法の資料なのか、使われるか使われないかというのは将来的な課題です。そこのところを詰めるためにも食安委とのコミュニケーション、あるいは農水省の農薬の規制といったところにも関係してくるかと思いますが、こういう所とつながりを持ちたいと考えております。この中で、平林先生や

広瀬先生にも、この規制ということで入っていただいておりますので、先生方の御協力を頂きながら JaCVAM としてお付き合いしていきたいと思って考えております。

○奥田 どうもありがとうございます。では、山崎先生。

○山崎 お伺いしますけれども、つい先だって、実は、今、動物愛護法の改正のために国会議員がヒアリングを何回か開きまして、連絡会も呼ばれて、私も先だって、福島瑞穂議員が座長をするヒアリングに呼ばれて、今後の動物実験とか、実験動物に関連して、愛護法でどういったことを言うていくかということ、3R がちょっと表面的にスラスラと入っただけで、実際に実験動物や動物実験の文言をここに入れるかどうかというのは、1 つの課題ではあるのですが、その席で実は、私も JaCVAM の顧問会議に何年も座らせていただいているので、この代替法の活用に関して、例えば、英国はちょっと法律は厳しすぎるというあれもありますけれども、代替法がある場合には、それを使わなければならぬ的なスタンスというか、システムを作っていくということはどうなのかということをご提案させていただきました。

そこには、農水、文科、厚労、そして、環境省全員の関係部署の方も御出席されていましたが、はっきりとしたお答えは頂けなかったのです。実質的には代替法学会の酒井先生などともお話をさせていただいて、現状では使わなければならぬというほどのスタンスというのはなかなかできていないということで、最後のほうのスライドで、やはり毒劇の製剤の除外においても活用可能としたという文言になっていますよね、厚労省の。活用可能というのは、それを使ってもいいということですよ。今後、2019 年の計画において、例えば使用促進をするために、幾ら JaCVAM が頑張っても、これだけの国際的なお仕事をなさっても、国内での活用事例をどんどんとプッシュしていくためには何ができるかということが、私ども、特に動物関連の団体からしてみれば、非常に大事なポイントなのです。

それを法制化するというのはまだ時期尚早かもしれないけれども、それを実質的にあるものは、とにかく *in vivo* ではなくて、*in vitro*、インシリコと、あるものは動物を使わずにやらねばならぬという道のりが、どの程度できていくものになるかということに関しては、私たちの会としては関心がありますので、いかがなものでしょうか。

○奥田 実際には受け手の行政のほうがどのようにするかということだと思いますが、まず、小島さんから私見でも結構ですので、何かお考えがあれば。

○事務局 今回のような内容を海外で発表します。そうすると、それなりに日本もそういうような対応を始めているのだということで結構見てくれます。実は JaCVAM の評価書の関係で、この中に腐食性試験は先ほど TG430、431、435 と 3 つのテストのガイドラインがあると申し上げたのです。でも、JaCVAM の資料編纂委員会の活動で、435 は使えそうもないという結論を出しています、テストガイドラインになっていても。そのようなことを発表すると、開発したアメリカが大変食ってかかってくるわけですね。なぜそんなことを言うのだといったところから逆に言うと、その試験法もまた議論が始まるということで、医薬部外品のガイダンスについても、特徴的なのは、皮膚感作性試験の複数の試験を組み合

わせるものなのです。

3 out of 3という言葉を使っておりまして、3つの in vitro 試験で全部ネガティブでなければ許認可の申請はできないということ。ところが、今、OECD で議論しているのは、2 out of 3です。3つのうち2つが陰性だったら申請してもいいような。明らかに日本のほうが3 out of 3はかなり保守的なガイダンスなのです。すごく保守的なのです、彼らに言わせれば。そのような形で示すと、ちゃんと賛同を得ている場合もあります。ということで、実はこういった JaCVAM の活動だけではなく、ガイダンスにしたり、こういった毒物劇物の評価というものを改訂を出していただけますと、それなりに各国の反応があって、我々の活動がもちろん身を結んでいっているというようなことを実感できる場合もあります。こういうことを通して、国ということも動いているということを広げていきたいと思えます。

○奥田 どうなのでしょう、良いガイダンスができると、それは動物試験をするよりも、いろいろな面で経済的なメリットも多いでしょうし、例えば何か手技を要求するとか、非常に特殊な細胞系は必要とかというのだと代替法が難しいのかもしれませんが。だから汎用性の高い良いガイダンスがあれば、おのずとそちらのほうに流れていくような気もするのですが。

○奥田 だから、そういう意味でサイエンティフィックに非常に正しくても、なかなかその試験が、例えば、そのものが手に入らないとか、そういうことであるとなかなかうまくいかないだろうと思えます。今、実際にどのように普及させていくかということは、山崎先生の御指摘というのは、そのように上から「ねばならぬ」という形のやり方もあるかもしれないし、そうではなくて、もう少しそちらに流れていくようなやり方もあるのかもしれないというご指摘かと、思いました。何か行政の方で、特にこの毒劇のほうの「することができる」というのは、これは具体的に、それがくれば評価をするわけですよね、その試験法を。

○荊岡 毒物劇物の評価のときに、このデータがくればそれで評価をするということはしております。ただ、一方で、この試験の限界をどういう条件でやったら、ちゃんとした結果が出るのかというのを理解した上で使っているデータならいいのですが、そうでない場合も、時々あって、もうちょっとこの代替法を使う場合にどのようにやればきちんとした結果が出るのかというところは試験をやる人たちにも理解していただかなければいけないと思っています。

○奥田 そうだとすると、試験法を作って、それでおしまいではなくて、やはり試験法について常にブラッシュアップした後は、その教育活動みたいなことを併せてやっていかないとうまく回っていかないということですね。それが、だけど、ここの JaCVAM の今のリソースでやれるかということ、なかなか難しいのかもしれない。

○事務局 それはできないものですから、宮崎先生、お願いできますか。代替法学会でやっていただいています。

○宮崎 小島先生からの御報告というか、お願い等もありまして、昨年の初夏ぐらいでしたか、今の腐食性毒劇の講演会というのを開催いたしました。これも厚労省のほうから、一体どのようにこの応用ができるのですかということがありまして、開催させていただいたわけですが、その講習会において明確な結論というものは出なかったのですが、こういう話を続けていくことによって、活用の道が広がるのではないかと考えております。代替法学会としても、こういう講演会、あるいは技術講習会というものを年次開催しておりますので、継続的に続けていきたいと考えております。

○奥田 話が議題 3 の今年度の運営成果及び来年度計画というところから、さらに 4. の自由討議のほうに話が進みつつあるのですが、事務局はそれでよろしいですか。もう一度ここに戻しますか。

○事務局 いえいえ、結構です。自由討議でも、また戻っていただいても構いませんので、是非、皆さんに御発言を頂ければと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○宮崎 自由討議の中でお尋ねというか、確認したいと思っていたのですが、ICATM との交流という中で、中国でバリデーションセンターの立上げに向けた会議というのがありますけれども、どういう形で立ち上がっていくのか、その年度計画のようなものがどうなっているのか。当然、中国国家が裏にちゃんといると思うのですが、どういう立場の上にバリデーションセンターができていくのか、日本を含めて ICATM とどういう連携を取っていくことを予想されるのかといった背景を教えてくださいませんか。

○事務局 この9月の会議は、中国で言う、国立衛研のような中国の医薬品食品検定局が中心です。20年以上前にこのセンターの立上げに国立衛研の金子先生が尽力したことがあります。その頃から中国は代替法に興味を持っていたわけですが、なかなか進まなかったわけです。それは、やはり中国の特殊性というか、基本的に言えば、中国の規制は北京が握っているわけですが、ただ、化粧品等、非常に国際競争力等で経済的に活動しなければいけないのは、広州や上海であると。こういった面で、どちらかという、経済的な問題と規制のアンバランスが起こってきました。

そういうことでなかなかバリデーションセンターができなかったのですが、この度、中国の検定局を中心として、所長が中国のバリデーションセンターを作りたいということで、私だけではなく、ECVAM の代表や、アメリカのジョンス・ホプキンス大学からも招待して、複数の方たちを呼んで講義をさせて、中国の在り方を考える会をつくったということです。中国としては規制側の人間がこういったものをつくって、組織を立ち上げようとしております。中国での新しい方法をつくって、それを国際的な OECD に加盟してテストガイドラインにしたいというような意向を持っているということです。

非常に正当なルートでバリデーションセンターを立ち上げていこうと考えている次第です。

○宮崎 ありがとうございます。中国で TG というのは、もちろん活発な国ですからあり得るといえるのか、それに向けているのでしょうか。現在の OECD の TG を中国で全面的

に使っていく場合、今、これが挙がっていましたように、代替法試験の推進という形に舵を取っていくことになるのでしょうか。

○事務局 そのように考えております。残念ながら今のところ、まだ中国の規制当局が代替法を誤解しておりまして、例えば光毒性試験という試験法がTG432というのがあるのですが、基本的に私たちはこの試験方法は、医薬品や、あるいは化粧品の原料を試験する試験法であると考えているわけです。

ただ、今の中国の規制は化粧品の製品の光毒性をTG432という *in vitro* の試験法で評価します。培養液の中に製品を溶かして、光を当てたらどうなるかというのを見る試験法ということをしておりまして、その試験法自体を誤解しています。あるいは、中国は医薬部外品のように特殊化粧品にそれぞれ規制をかけているわけですが、やはり残念ながら中国の中で試験法の使い方に誤解があつて、先ほど室長も言われましたけれども、なかなか試験法の適正な使用というものをよく理解せずに試験法をやっているというようなことがあります。そういったものを規制当局としても直していこうと考えているようです。

○宮崎 各国の規制というのは、いつもながら複雑ですね。御尽力、ありがとうございます。

○奥田 どのように考えたらいいのでしょうか、今、中国の話が出ていましたが、中国自身はすごく巨大な化学物質の生産国で、開発もしている。中国自身は3Rを受け入れ、安全性を評価するというスタンスで、これからは規制を廻していこうという様に考えているわけですね。

○事務局 そうですね。それというのは、中国の企業が市場を中国国内だけではなくて、欧米にも広げようとしているからであり、そうすると、中国の製品を欧米に輸出しようとする場合に動物実験を行っているということ自体で、欧米側が受け入れないということがあります。中国は、残念ながらどちらかというとなら欧米を向いていまして、対アメリカというのもありますので、欧州と仲良くし、経済圏を広めようとしていますので、どうしても化粧品などを相互に受け入れる場合には動物実験というものは支障になってはいけないということが強いようです。

さらに、ヨーロッパは、過去のイギリスの植民地は全て動物実験を規制しているのです。インドなり、オーストラリア、ニュージーランド、これは全部、昔のイギリスの植民地ですが、全てイギリスの規制に従いまして動物実験をやめていくのです。そうすると、これで中国が続くと、華僑も含めて地球上の多くの方たちが動物実験を規制するほうに回ってしまうというような事態が起こり得ます。

韓国も基幹産業を化粧品としていまして、韓国の化粧品をどこに売るか、やはりこれも欧米なのです。そうすると、韓国も、中国もヨーロッパを見て商売し始めますから、動物実験の規制を行っているという点で、同じアジアの中でも、若干、もう日本とは、ここに島谷先生もおられますけれども、中国を市場に資生堂も考えておられることもあると思いますし、やはり日本の国内だけではやっていけないということもあつて、日本の多くの化

化粧品会社は動物実験を自主的にやめておられるという点があります。

国を越えた経済はグローバルな活動が広がっていることもあって、そういう意味で PMDA も、厚生労働省も動物実験の規制はまず第一ですとおっしゃっているのですが、安全性の担保という点で代替法と規制という点が、今、それぞれの国でギャップが起きているという状況になっています。

○奥田 分かりました。そういう中で、JaCVAM の設置目的もあるけれども、可能な範囲でというのは、要するに、人への安全性が評価できる範囲でということですよ、恐らく可能な範囲で導入しましょうという。

○事務局 そうです。

○奥田 そのところのバランスをどのように取っていくかということですが、そもそも、今、いろいろなインシリコの技術や、データサイエンスの技術が発達していくので、そういったものとの組合せとか、そういったことというのもこれからは考えていくことになるのですか。そうだとしたときに、JaCVAM そのものが変容していくのですか。

○事務局 それは、大変重要な問題だと思っております。例えば、ここにある皮膚感作性試験の方法を、それぞれ行っても皮膚感作は評価できないとテストガイドラインに書いてあります。ほかの試験法と、先生がおっしゃったようにインシリコとか組み合わせて、それで2つ以上のものと組み合わせて評価しなさいとテストガイドラインにも書いております。ということもあって、皮膚感作が全身毒性かということ、局所毒性と全身毒性は微妙なところにあるのですが、全身毒性を評価するときには *in vitro* の単独利用では何もできないであろうと思います。

いかに *in vitro* の、あるいはインシリコのパイを増やして、その組合せ方法の中でいいものを探していくということをしなないと、それに更に吸収・分布・代謝という情報や、ばく露評価を掛け合わせてリスク評価ができていくのであろうといった段階です。

今まではどちらかというところ局所毒性、皮膚刺激とか、眼刺激が中心でした。ただ、これとて、強い眼刺激と無刺激性の評価ができるだけでして、弱刺激という、例えば、化粧品で言えばシャンプーとか、石鹸を使うと目に入る。これは当然活性剤ですから眼刺激はあります。島谷先生の前で私が言うのも何ですが、消費者サイドから言うと、失明しないのかどうか、眼刺激が起こってもどれくらいで治るかどうか知りたいわけです。そういうためには実は動物実験は重要だったわけです。でも、それを *in vitro* に替えて、強いものと、無刺激しか評価できないわけですから、真ん中の弱い刺激性は評価できないという点がまだ残っているわけです。

そういう点では、やはり代替法の組合せやインシリコとの組み合わせていかないと、そういうものも分からないというような時代になってきていました。単なる申請資料の、Yes or No のハザードベースで、化粧品の場合は、特にハザードベースで見えるわけですが、そういったものであればまだ使えていたのですが、より動物試験法の代替で動物の情報を得られるようにするためには、実はもっともっと *in vitro* を開発して、あるいは組合せ

を考えていかなければいけない時代に入ってきているようです。

○奥田 ごめんなさい、私ばかりしゃべって、初めてこの会議に参加させていただいて、いろいろ知識がないので教えてほしいのですけれども、in vitro の組合せという、例えば、そのメカニズムの違うような試験を含みますとそういうことになりますよね。

○事務局 はい。

○奥田 抜けがないようにというか、そういうことですよ、例えばの考えとして。

○事務局 はい。

○奥田 今、では、そういうアプローチをしようといったときに、これは広瀬先生に聞いたほうがいいのかな、システマチックにそういうのが何かできるような網羅的な考えというのはあるのですか。では、それに向かって JaCVAM は何かできるのでしょうか。

○広瀬 まだそういう治験はこれから AI の技術がそこにつながるかどうか分かりませんが、過去のいろいろなデータを組み合わせて何か法則性なりを見付けられないかという研究は始まりつつあるというか、始まったばかりですから。ただ、そういったところの中で JaCVAM の役割をたくさんこれから運営委員会とか、会の先生方の議論かもしれませんが、単にたくさん in vitro を作っていくということプラス、もうちょっとスコープを広げたこともやらないといけないのかもしれない時代に向かっているかもしれないとは思っています。

○奥田 確かに、試験を使わないことには始まらないのではないのではないかと。今、小島先生の話の話を聞いていると、たくさん作っても、その自体をどう組み合わせるのかとか、組合せがどうやったら一番ベストな組合せなのかとか、そういうことになると、また別のいろいろな科学が必要なのかなと思うのですが。

○事務局 それで OECD は AOP を作るという形を推奨しているのです。Adverse Outcome Passway ですが、1 例が皮膚感作なのです。皮膚感作は MIE として、まずタンパクの共有結合を見ましましょう。感作源になるためにはタンパクが共有結合しなければいけません。次に、ケラチンのサイトがアクティベーションしなければいけない。Dendritic 細胞はアクティベーションして、それで T セルを活性化する。T セルは増殖するというのを今度、絵を書くわけです。

これにそれぞれに試験法、インシリコ、テストガイドラインを作るとか、インシリコのデータを積み上げていくと。そうすることによって、ケラチノサイトの方法を3つもってくるのではなくて、違う AOP の中のキーイベントの試験法をもってきて、組み合わせて、それで Weight of Evidence という考え方で重み付けして評価しようとしております。

そういう動きは皮膚感作で始まりました。まだ、ほかの AOP は数が少ないのですが、これをどんどんすることによって、新しい in vitro を作るためのキーイベントを明らかにしていこうというような考え方を持っております。この考え方は本当に正しいかどうかというのは分かりませんが、それでは、トキシコロジストの中ではこういう AOP の考え方を推奨する人もいれば、オントロジーという考え方で、もっと細かい情報を積み上げてスキ

ームを作っていくべきだという方もおられまして、必ずしもこれが正解ではないと思いますが、こういうことをベースに作って、そして、最終的に AOP から得られてくる情報を種々組み合わせて、IATA という考え方で統合的にアプローチすることによって、安全性を評価しようというような流れを全身毒性で進めようとしております。かつ、これは余談ですが、特に皮膚感作の Defined approach という IATA の発展形を作るためには、人データの検証とか、適応範囲の明確化、あるいは不確定因子の検証とかまで求め始めていまして、人の毒性をベースに、化学物質に関しても人毒性を中心に代替法を飛ばしつつあるわけです。トランスレーショナルリサーチに近づいていけるわけです。今の形に、もう OECD も舵を切っております。要するに、代替法という点で 10 ガイドラインがあっても、動物実験だけを比較対象と考えればいいのではなくて、どうやって人のデータを整備してもってくるかという方向にしておりますので、将来的には動物実験代替法という言葉がなくなるかもしれない、in vitro Toxicology になるのか、トランスレーショナルリサーチになるのかというような形で、毒性も変容していく可能性があります。これはまだ OECD の議論は、始まったばかりですので、これからどうなるかというのは、先ほどの広瀬先生が言われたように、まだまだほかの毒性では全然そのようなことは行われていませんので、どうなるかまだ分かりません。

○広瀬 多分、細胞でしたら得られるデータと vivo で得られるデータは質が違うので、vivo で得たデータを置き換えようとする、どうしても細胞は 1 個のレベルになって、しかも測定が 1 測定だったりすると、幾ら積み上げてともいう話になるけれど、逆に、細胞でたくさんのパラメータを測定してという話で、置換えではなくて、理想的には、ヒトの属性を別の視点から評価していく方向に行くのがいいのかと思われまして。そこに行く道筋を今、国際的にも模索している途中かというのが現状かもしれません。

○事務局 多分、製薬協、ICH はそこまでは言っていないので、ですからこういう考え方をするのは、これは、堀本先生からの資料なのですが、基本的に、代替法を使って、例えばゼブラフィッシュとか何か代替法を使って、少しでもウサギを使う試験を遅らせるわけです。そうすることによって、絞られてくる薬品候補が減っていくわけです。渡部先生、最終的に、これはどの段階ですか、前臨床ではなくて、もう臨床に入った段階でウサギを用いるのですか。

○渡部 臨床開発と並行して行う。

○事務局 その段階になれば、ウサギの試験をやってもかなり製品化に近いのでいいであろう。もっと前の前臨床で必ず必要になるとなるときには、それはかなりのコストが掛かって、それがドロップアウトしてしまったら痛手が大きいので、代替法で、なるべくそれをチェックしながら遅らせようという考え方を ICH S5 は持っているということでしょうか。

○渡部 今、お示しいただいているスライドは、ある一定の領域の疾患において、小島先生がおっしゃったように、少しウェーバーできるような方策を示しておりますが、場合に

よっては、vivo 試験をやらなくても製品の評価はできる場合もあるのではないかという定義をしようとしています。ただ、これはまだ最終合意には達しておりませんので、あくまでも議論の過程ということで御理解いただきたいと思います。

○島谷 先ほど来、化粧品のお話が出ていますので。化粧品の場合は、ご存じのとおり、2013 年以降、ヨーロッパで化粧品の動物実験をしたもの、原料を使ったものはもう駄目だということが先行して進んでおります。背景を見ますと、とは言え、では、動物実験の代替法がそんなに充実しているかというところではない。ただ、我々がこの事業を行う中では、お客様がお使いになったときの安全性は担保しなければいけない。そういう意味で、先ほどおっしゃっているような Weight of evidence とか、データサイエンスとか、あるいは Read Across とか、いろいろな、今までの使用実績をデータ化して行って、それと併せて保証するというやり方をしております。

一方で、レギュレーションという考えで見ますと、毒性評価という観点で見ると、そこに、動物実験代替法というのが今後開発されていって、そこをクリアしていくというのと 2 つ並行して進んでいるという現状にあるかと認識しています。

○山崎 ちょっと伺ってもよろしいですか。すみません、素人の質問で。セカンドスピーシーズというのが、ゼブラフィッシュとかそういったレベルで、ファーストスピーシーズというのがウサギということですか。

○渡部 ちょっと違いますね。

○山崎 あれは、セカンドスピーシーズ、ファーストスピーシーズというのはどういう意味なのですか。

○渡部 ファーストスピーシーズというのは、医薬品の開発において、EFD 実験というのは 2 種の動物を必要としています。基本的にはラットとウサギなのですが、その 1 種、2 種を表しています。

○山崎 そういうことですね。

○渡部 代替法の assay がファーストスピーシーズを代替するものという表現ですから、おおむねラットですが、基準によってはウサギを予測できる代替法もあるだろうということで、ファーストとセカンドという表現をしています。

○山崎 ありがとうございます。

○奥田 普段は、化粧品、医薬部外品を中心に 3R して、動物試験を使わないということに進んでいるけれども、実際の医薬品開発でも、かなりそれに近い状況にきているということ。

○___ リバーでいいのでしょうか。

○奥田 それ調べて……。

○___ リバースならね。

○奥田 では、それに対して対応するのは、やはり JaCVAM のなのか、それとも、それとまた別に、ICH のそういう所を狙う、対象にするのでしたら、また別の組織が日本にある

というのでしょうか。

○渡部 医薬品の場合は、基本的に我々はICHが3Rsを推進する一番のメインだと現状では考えております。ただ、当然、製薬協も常にJaCVAMとは連携しながら活動を続けておりますので、相互に取り入れるというか、相互理解を深めていると考えております。

○事務局 おっしゃるとおりで、ありがとうございます。一方では、諫田先生がやっておられるように、iPSを使う心毒性のようなバリデーション、国際バリデーションが動いています。そういった形で、ICHの中でもそういうものも進んでいることもございます。一方で、このICH5には、代替法を使う場合にはバリデーションは出てこないのです。ただし、個々の実施される施設が、品質保証試験という形で、ある程度のレベルを保証できたデータであれば行政当局は受け入れるという記載があります。これもまだ案の段階ですから最終的にどうなるか分かりませんが。

そういう意味では、ICHの規制当局が求めているようなバリデートされたデータではなくて、各施設でちゃんと品質を保証した、要するに、このICHのS5のドキュメントの中には、推奨、実施するべき危険物質のリストが40物質から60物質が載っていて、この物質の中である程度メカニズムが分かっているのです。そういったものをクリアしている試験法であれば使えるのではないかと、代替物で使えるのではないかとこのことを言っているだけです。品質保証試験で、こういう条件をクリアしていれば品質は確保できているデータとして行政当局も受け入れるということを行っているだけです。そういう意味では、医薬品の場合には、どちらかという、どの試験を使うかというのはそれぞれの企業の自由度が高いわけですが、一方で化学物質のようなものは、バリデートで保証できていけばいいという形になっていくのだと私は思っています。

○渡部 はい、と言っていいと思うのですが、ICH5がある意味初めてだと思うのです、ICHの中で、既存のvivo試験を代替法に変えていこうという試みは。すでにパブリックコメントも終わっておりますので、今年中には何とか最終合意に到達して、今おっしゃったような考え方が盛り込まれていくと思います。ただ、これは今回初めての取組ですし、先ほど小島先生がおっしゃいました、バリデーションではなくて品質保証だという、ある意味、少し自由度を増したというか、ハードルを下げているわけです。今後、いろいろな企業が、当局とのデータのやり取りであるとか申請の中でどんどん充実していきますし、参照物質数も増えていくと思います。いつまでも、品質保証でいいよというレベルではなくて、代替法としての質も上げていくような試みは続けていくだろうと思います。

○奥田 だけれど、医薬品の場合は、個々の医薬品について、丁寧に審査をしていきますよね。そのために掛けるリソースもすごいし、その代わり、医薬品であれば特許期間の間、独占的に販売ができるわけです。その同じ手法を化学物質に持ち込むというのは、負荷が掛かって、そのやり方はうまくいかないかもしれない。そうすると、やはりある程度バリデートされた試験法を供給していくしかないですよ。

○事務局 そうですね。

○事務局 そういう意味では、その鍵を OECD が担っています。多分、OECD は、そういう意味でバリデーションが必要だということを主張していて、そのバリデーションされた方法でないとテストガイドラインにしないという考え方を持っているのだと思います。

○奥田 多分、そうですね。そうでないとパンクしちゃいますよね。

○事務局 ただ、これは今、化粧品だけでなく化学物質にもちよっとこの 3R が広がってきてしまっていて、2018 年で、皮膚感作性の試験は、ある程度の製造量にもよりますが、最初に vitro をやってこなければいけないとなってしまったのです。今、ヨーロッパの規制当局での ECHA がパンクし始めていまして、もうみんながやたらめったら in vitro で申請してくるのですが、皮膚感作 1 つとっても、今、組合せの方法がまだ明確に定まっていないのです。そのまま申請されて果たして通しているのかということで、もうデータはたまるわ、どうしたらいいと言って OECD に泣き付いているということで、OECD が急いで何とかしなければいけないという訳ですね。

そういう意味で、法律が先に出来て、行政規制当局がそれで困っているというのが今、流れですので、こういったところの流れの悪さを早く解消できるような準備をどんどんしていかないと、有用なものが世の中に出ないことになってしまって、化学薬品業界も成り立たなくなってしまうのではないかと懸念するわけです。

○奥田 一度、もう一回スライドを見せていただいて。

○事務局 はい。

○奥田 この会議の目的は、少なくとも、来年度の計画。

○事務局 ああ、そういうことですね。

○奥田 戻して恐縮なのですが。

○事務局 計画を審議、でよろしいですか。

○奥田 審議の所を、やはりこれを早く片付けておかないと。

○事務局 はい、分かりました。

○奥田 まずやれることから、はい。今、バリデーション、走っているのは幾つあるのでしたか。

○事務局 4 つです。

○奥田 少なくとも、そのうち 1 つは終わるだろう。今、第三者評価で走っているのは、あれですか、バリデーションを今やっているものについて、更に第三者評価まで行くというのが 1 つということですか。

○事務局 このバリデーションで、この IL-2 Luc assay に関しては、ピアレビューを始めようとしておまして、IL-2 Lcu に関してはもうバリデーションは既に終了したと考えています。残り 3 つの中の 1 つは必ず終わらせますということです。現時点では、EpiSensA も、これは結構、PCR で測定することもかなり時間が掛かるので、来年まで掛かるだろうと思っています。この MITA の IL-1 β も来年度まで掛かるだろうと思ひまして、

この2つは来年まで掛かってしまうだろうと思っていますが、一番下のLbLモデルは、確実にバリデーションを終了させる予定です。

○奥田 その2つをやるというのと、あと、評価書を3つ作成するというのが、平成31年度のここでのお約束ということですね。

○事務局 そうです。現時点で言うと、今年度に、残りAR-Ecoscreenと改定492は、改定492は終わらせませんが、これとこれは確実に今年度成果になります。来年度成果としましては、この493、この中で、確実に3つ以上は終わらせます。この光毒性に関しては、光資料編纂委員会とお話をしまして、このROS assayはもう既に評価書がありますし、この432も評価書がありますので、これらを1つに、改定内容をまとめたレビュー報告書を作って、総説として投稿しようということです。それが1つです。この5つの中で3つは確実に終わらせませすということを計画として挙げましたので、非常に具体性があるものです。

○奥田 これはもう、かなり確実にということですね。

○事務局 はい。

○奥田 ということが、2019年度の計画ということです。あと、最後の所で、インドもあれですか、実際に具体的にそういう参加表明があつて今、それを開催しているのですか。

○事務局 はい。中国やインドが一体何に興味を持っているかということなのですが、実は、皮膚モデルと角膜モデルというのが先ほど出てきましたが、あれは、アメリカやヨーロッパで作られているのが3次元モデルなのです。日本ではJ-TECが作っておりますが、実は、中国人やインド人が何を文句を言っているかということ、高すぎて使えないということです。ですから、自分たちで作りたいと言うのです。自分たちで、インドモデル、中国モデルを作って、それで、OECDガイドラインにしたいというのが最初の目標なのです。そうしますと、欧米から買い続けなくてもいいでしょうというものにしたい。インド人の皮膚を使ったり、インド人の角膜を使ったモデルを作りたい。特に中国の規制では、中国人のという言葉、中国人のものを使って臨床試験をしますとか、中国人を使って使用試験をしますとかという言葉が出てくるのです。ということがありまして、中国人の皮膚を使ったモデルをこしらえて、それを評価する所として、中国の中でバリデーションセンターを作って評価したほうがいいのではないかと考えているわけです。

○奥田 という、全部で6点が2019年度の計画ということです。これについては、もう少し何か追加がありますか。

○事務局 ありません。

○奥田 なければ、この形で、2019年度の1つの方針にしようと思っております。

○宮崎 2019年度のこの計画は、具体性があつて、私、個人的にというか、大体よかつたとして、これは問題ないのではないかと考えてはおりますが、具体性があればいいというわけでもなくて、中期的には、3年から5年で、どのようなことを達成しようとして

いるのかというところかと思うのです。というのは、やはり大学で 3Rs して、今のは 1R です。Reduction, Refinement, Replacement は専門家の方に考えていただくと言わざるを得ないのですが、Reduction についてどうなのだろうと。

先ほど、能美先生が、試験法の統合なり完結関連化ということでどうかという定義もなされましたが、そういう形での Reduction ということでのガイドライン化、JaCVAM は、提案を受けて、それを諮っていくという機関であることは重々承知しております。では、JaCVAM として、そういう提案を求めますよという、世間にも、世間というか業界に求めていくという活動は、これは 1 年、2 年でできることではないと思いますので、そういう少し長い視野に立った計画が、何かありましたら教えていただければと思います。

○事務局 実は、JaCVAM は、5 年ごとに中期計画を作ることになっておりまして、2020 年度から、過去これが 5 年間計画を今、2020 年度以降作っているところです。それで、今日はこれ以上細かい中期計画をお出しできないのですが、来年度には、今後、5 年間でどのようなことをやっていくか、何をしていくかということを出せるように、今、ちょっと作成中です。ただ、おっしゃるように、これからの *in vitro* 試験というのはどうあるべきかということを考えながら作っていかねばいけないと思っています。

Reduction に関しましては、JaCVAM とはちょっと別個に、厚生労働科学研究でも、他にいろいろやられている方がおられます。例えば、伊東法という肝部分切除の法があります。ああいった方法は発がん性試験の代替にならないかということ、国立衛研の病理部を中心に、そういった OECD に提案しております。あるいは、膀胱がんの指標、 γ H2 を病理で染める。28 日、90 日後の病理方法の中でそういったものが見つかったら、膀胱がんの可能性のあることを示そうという、これも厚生労働科学研究で行っておられる方が、国立衛研と大阪歯科大学におられますので、こういった方々も、やはりテストガイドラインに申請されています。こういった情報が Reduction、要するに、28 日間の反復投与試験にうまく利用したりとか、発がん性試験を動物で置き換えるという形につながっていくということで、国立衛研全体として、そういった Reduction に対して働き掛けているとは考えております。

○宮崎 ありがとうございます。どうも不勉強で申し訳ありませんでした。

○事務局 いやいや、やはりそういう情報もちょっと、我々の学会としては発信していきたいと思っていますので、また何かありましたら教えていただけますでしょうか。

○宮崎 ありがとうございます。

○奥田 でも、宮崎先生のような御指摘は非常に大事ですよね。一生懸命仕事をしてガイドラインを作ったときに、全体像が見えないと、個々、一生懸命頑張っているなということが分かっても、行く所、先に理屈が見えないので、そこはやはり常に意識しておく必要があるなと私自身も改めて今、宮崎先生の御指摘を見て思いました。もう 1 つは、今年ですと、その 5 年の最終、2019 年度、来年度ですか、ほとんど今年ですが。

○事務局 はい、来年度ですから。

○奥田 が、その5年計画の最終年度ということになるわけですね、前の5年の。

○事務局 そうです。

○奥田 そうすると、こここのところで、どれぐらい5年目でできたのかということは、来年度もう一回検証をしなければいけない。

○事務局 そうですね、していただきたいと思っています。申し上げますと、5年間とは2016年から2020年までになりますが、その前から遡って、実はOECDテストガイドラインを継続的に作って、2013年～2018年と、そして、2019年が4つ、過去5年間では、日本は新しいヒト健康に関わるテストガイドラインを確実に1つ以上は成立させていることに寄与しているということです。それが5年計画の最後の年になりますが、ある程度、過去4年間の成果としては見えているだろうと思います。それから評価書です。評価書も、2018年はこれでしたが、過去5年間、その前の5年では15～16でしたが、今は23に増えています。もちろん重複もあつたりしますから、必ずしも3×5年で15と読めないかもしれませんが、確実に、1年3法以上の評価書を作っておりますので、今後5年間ですれば、15以上の評価書を確実に作って、それを行政提案させていただいているということです。ですので、基本的にこれは、OECDテストガイドラインになったものがやはり中心になってしまいます。

ただ、そうは言っても、例えば、前回の運営委員会で認めていただきました *in vitro* の発熱性試験などというのは、これは別にテストガイドラインがあるわけではありませんので、局方レベルの話ですから、こういったものを確実に評価して行政に提案することを繰り返していくことができれば、この発熱性物質に関しては、正しく2020年に終了するかどうか微妙なところですが、5年間の中で、テストガイドラインや局方等への関与を将来的にもっと増やしていける可能性はあると思っています。

○奥田 どうもありがとうございます。これはもう先生方から自由討議ということで、これからどのようにこちら辺をしたらいいかについて御助言を頂きたいということと、あと、自由討議のもう1つのテーマで、3Rの問題について、どのようにこれから加速させていくかについても自由討議の課題になっていきますので、こちらについて、先生方から何かサジェスションを頂けたらと思います。

○平林 先ほど来出ている Reduction のことですが、補足説明を少しさせていただければと思います。ICH の場で、発がん性試験とか、長期の慢性毒性試験など、動物をたくさん使い、かなり時間も掛かる試験について、今までは2種類検査をする必要があると求めてきましたが、それを1種類なりもう少し短期にできないかということを今、ICH の場で検討しているところです。小島先生からも御紹介がありましたような、いろいろな実験形など、科学的根拠に基づいてそれが Reduction できないのかが話し合われております。ガイドランスになるかどうかは、今、そのデータを精査しているところですので、まだもう少し時間が掛かるかもしれませんが、そういった方向で議論が進んでいるということです。補足です。

○山崎 先ほどからこれをちょっと何度も繰り返し見て、私は科学者ではないので内容そのものを把握することはもちろん不可能なのですが、これだけ行政に提案をした試験法が連なっているということなのです。これをどんどん加速していくことが小島先生たちの目標だと思うのですが、提案した試験法をどんどん行政に提案していく、いけばいくほど、実際に、末端でこういうものを使う人たちが増えるのですか。要するに、一生懸命これを開発することと、提案していくことと、実質的にそれが Reduction につながるという相関関係を余り今の時点で求めてはいけなないのでしょうか、どういうものなのかということなのですか。やはり、一生懸命頑張って代替を作ることは非常にこれからも必要なことだとは思いますが、その効果はどうなのかと。これはグローバルな考え方からしてみれば、OECD のドキュメントも読んでみたりすると、Mutual Acceptance of Data とか、グローバルポータルとか、ああいうものがどんどんできてきたお陰で、実際の Reduction がどれだけ起こっているのかを考えた人たちがいるのだろうかということが、私としては一番気になるところなのです。

○奥田 それは日本でですか。

○山崎 世界的にでもいいですし、日本ででもいいですけど、これは日本ですね。これだけ提案していて、末端の本当の実際の現場の人たちが、ではこれに対してどれだけ食い付いてくるというか。OECD はグローバルだと思うんですけど。

○事務局 すみません、……。やはり提案しているだけではなかなか広がらなかったのですね。それでこの医薬部外品の代替法ガイダンスを作ることになったわけです。やはりそのとき、担当者の方とまずこの JaCVAM の利用活用促進の事務連絡をしていただきました。でも、どうやら広がってないのだねという話になって、このガイダンスを作ることになるわけです。

というのは、これを見たときに、あるいは 2013 年の規制で、化粧品会社の方たちは、大手ばかりではないのですね。小さい会社のみなさんがあった中で、動物実験が禁止されてしまったと。だから何もできなくなってしまった。もうしょうがないから、皮膚科医に、どんどん投げようというって、皮膚科医にどんどん持っていくのです。

「パッチテストしてください、先生」とか「アレルギー分かりますよね」とかと言って、皮膚科医に持っていくことになってしまって、それでパッチテストをやれる CRO なりとか皮膚科医の先生方が、逆に言うと本当にこんなもの貼って大丈夫なのかというお話で、困られているわけですね。もしこれで、患者さんやボランティアの方たちに、感作を起こしてしまったら、何やってるか分からないということになってしまっているわけです。

そういうこともあって、とにかく早くもっとういったガイダンスをたくさん作って、これは業界の方たちとか PMDA と一緒に作っているわけですから、相互理解があるわけですね。で、OECD テストガイドラインだけを読んでいるだけでは、なかなか、先ほど室長が言われましたけれども、試験法の適用限界なりがわかりにくいのですよ。たった 1 行の短い文章なんだけど重要だという文章が、テストガイドラインに含まれているんですけ

れども、読み取れないのですね。そういうものを、このガイダンスで書いていただいて、なるべく誤解のないようにしようとしているわけです。こういうものをもっと増やしていかなければいけないと思います。

特に今の、医薬部外品の主剤では、反復投与とか、生殖毒性とか、がん原性試験を求めています。そこまではともかくとしても、9項目と言われている医薬部外品の添加剤を、評価する局所毒性に関しては、少なくともともかくあと3年ぐらいでその種類をそろえて、添加剤の申請だけをともかくしていただけるようにしなければいけない。

実際のところでは、連続皮膚刺激とか、急性毒性とか、光安全性に関わるところとか、まだ残っているのですけれども。ともかく、何とか逃げ道を少しでも提案して、動物実験なしで申請できるような例を作らないといけないというように、今ちょっと業界の方たちは焦っているところですね。残念ながら、これを見ていただくと、このガイダンスは1年に1つしかできてないのですよ。

これは遅いと言われるかもしれないのですが、2か月に1回必ず集まって議論し続けているのですけれども、なかなか進まないのですね。やはり、本当にこれで安全サイドに問題ないか、齟齬がないかということをチェックしていくと、どうしても1年掛かってしまうという状況で、これを加速したいのですけれども、やはり業界側もキャパシティがありますので、なかなか難しいのです。平成24年から始めたこのガイダンスという活動を、何とかあと3年ぐらい、要するにともかく10年の間に、ガイダンスをそろえるのが今のところの目標になっています。

この活用の基になるのは、JaCVAMの評価書であるということで、これらやる前はJaCVAMの評価書は、一体何のために作っているのか、ちょっと私も疑心暗鬼だったところがあるのですけれども、こういうもので活用していただけることによって、評価書なり提案書なりが、生きてきているという状況であります。

○能美 1つ意見ですが。今の山崎先生の質問に関連するのですけれども、日本全体で、動物実験に使われる動物というのが、どれぐらいいるのか、それはラット、マウス、サル、イヌ、それはどういう試験に使われていて、それが、例えばこのJaCVAMができたことによって、実際に減少している傾向になっているのだろうかとか、そういう別な視点から評価というのはですか、小島先生が……とされた……は非常に立派だと思うのですが、Reductionということを考えると、全体がどうなっているのだということ、別な指標で見えていく。

動物のブリーダーのほうに聞かなければいけないのか、あるいはそれぞれの会社に聞かなければいけないのか分かりませんが、あるいは衛研でも1年間にどれぐらい動物を使っていて、それはどういう試験に使われているのかとか、何かそういう別な視点から動物実験がどうなっているのか。ある部門は先ほど平林先生が言われたように、発がん実験で1種になって減ってきたけれども、逆にこっちのほうが増えているということですね。そういう動向というのも見られたらどうかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○事務局 それは務台先生、実験動物学会で確か集計されてませんか。

○努台 実験動物学会の集計は、結局、今やめています。というのは、結局のところ、ボランティアのアンケートでは、正確な数字は出てこないのですよね。企業はある意味、動物実験の数というのは、アクティビティを示すことの一面もありますし、あとは例えばどういう動物、例えばモルモットをこの年にこれだけ使うということが分かると、もしかしたらこういうことをやっているのかなというような、想像できることもある。

アンケートですから、基本的にはそういう細かいデータ、個々のデータは出さないという前提で、もちろんお願いするんですけども、やはり会社としては、いろいろなことを考えると、なかなか協力を得られないことが多くて、学会としてはちょっとやめている状況だと思います。

○事務局 実は化粧品に使っている動物実験の数、これは山崎先生のほうが詳しいかもしれないのですが、実は私が知る限り 0.2%ぐらいなんです。化粧品に使う動物数。それが仮にゼロになったとしても、99.8%はまだ変わらないわけですね。それは無駄な努力なのかもしれないと、時々言われるのですが、でもそこは1つのメルクマーク、象徴なのです。化粧品がターゲットという。で、そういう形でもうちょっといろいろな、ICH も減らす努力をされてますし、ISO もそういうのを使われるとか、徐々にってきているのですが、務台先生が言われたように、やはり企業それぞれが本当に正確な数を出すわけではないので、なかなか実態が分かりづらいのではないかと思います。ただ、ヨーロッパとか何かで集計がありましたかね。

○山崎 国によって、動物実験そのものを司る法律がしっかりとしていると、結局のところ、例えば登録制とか許可制とか、先生方にとってはちょっと余りこういう縛りはという御意見があるかもしれませんが、そういうことをやっていかないと結局のところ、実際の数字は分からないのです。各私企業プラス教育機関で、どれだけ動物を使っているかと、動物を使っている組織とか研究施設というのは、ものすごく多岐にわたっていますので、医薬品だけではなくて、工業製品などでも、動物実験をやっているところもあります。

医学部、獣医学部、工学部、薬学部とか、そういった教育機関、それからそれ以外に、例えば本当にそれこそ中学、高校の生物、大分なくなりましたけれども、そういったレベルでの解剖とか教育実習に使う動物の数とかがあつて、実際に実験動物をどれぐらい売っているのかというところを根元から調べようと思っても、実際に動物を取扱う業としての取締りは、動物愛護法の中では、実は実験動物は免除されているのです。ですから、愛護団体としては、ウサギでもモルモットでも、ペット屋さんが売る場合にはものすごく縛りが厳しいのです。それで記録保持とか、そういったことで、ものすごく今業者いじめぐらいになってきているのです。

ところが、多分ペット業界に出ているものよりも、はるかにネズミ類とかウサギ類とか、そういった動物のほうが、実験動物を売っている業界のほうが多いというのは、十分に推

測できるのですけれども、それは実際には動物側の行政からは管理されていないというのが現状なのです。

動物の行政を考える連絡会は、どちらかと言えば中道を行く団体で、私たちは動物実験に反対するという立場は一切取っていません。というのは、やはり必要ところで生体実験をして、お陰さまで、人間の医療等がそこで進んでいくということを否定することは、今の段階では無理だと思っています。ただ、やはり一部のアニマルライツ系、動物権利論者の団体に関しては、ずっともう 10 年以上の間、統計をちゃんと出せと。ほかの国と日本の違い、特にヨーロッパ、アメリカ、イギリスなんかとの違いは、そういった統計が出てない、開示されてない。それをどうしてやらないのだというのが、ものすごく 1 つの大きな論点として繰り返されてきています。

○奥田 0.2%というと、最大のユーザーはどこにあるのかしら。

○事務局 最大のユーザーですか。

○奥田 ええ、動物のユーザー。

○事務局 アカデミアです。

○奥田 アカデミアですか。

○事務局 私の知る限りですけれども、情報ですけれども。実はラット、マウスの使用量は減ってきています。ただ、トランスジェニック等の使用量は増えていることもあって、結構使用量というのは平行線で、確か当面のデータを見る限りでは。やはり疾患モデル等の動物を使う仕事が、非常に製薬の会社で増えているような気がしております。一般毒性でいう、ラットの試験というのはかなり減ってきて、がん原性試験も結構減ってきているということで、使用量は減ってきているのですけれども。アカデミアの仕事も、どちらかという、普通のラットを使うよりは、トランスジェニックを使っているいろいろな研究をされる方のほうが、若干最近は増えている。

○奥田 そうすると、今の JaCVAM の発想とは、またスコープが変わってきますね。安全性試験の代替という観点ではなくなってくるわけですね。そういうアカデミアの活動に対して、3R ということを考えるということですね。また全然別のアプローチでないと、ちょっとこれは国立衛研の、今のこのやり方とは違うので。それを議論し始めると、ちょっとこれは大変。

○事務局 欧米では、3R センターというものが必ず各国にあるんです。日本はないですけれども。その 3R センターで獣医さんたちを中心に、教育とか Reduction、Refinement に関することを徹底してるんですけれども。ですから国際学会なんかがあると、日本人は余り関与していない人が多いのですけれども、欧米ではエンリッチメントの研究をたくさんしている人が多かったですね。教育のセッションも実はいっぱいあって、日本人はほとんど参加していないのですけれども、教育は結構広がっていったように、やはり欧米の考え方の 3R というと、日本はどちらかという Replacement に特化しているところがあるんですけど、かなりそこに温度差があるようです。

○山崎 これは泥沼ですから、入ると。

○小島 少なくとも JaCVAM にはそこまでは立ち入りませんし。私も当初、動物実験代替法の普及促進みたいなこともよく考えたんですけど、当時大野先生に、そこまでやるキャパはないと言われてまして、代替学会になるべくそれをお願いしている。あくまでも私どもは、そういった教育普及のための資料を、何とか作れるようにしたいと思っています。

○奥田 今の観点で、宮崎先生のそういうアカデミアに対して、例えば医薬品開発や病態解明に資する、そういった研究活動との関係で何か、今日本で動きがあるのでしょうか。それともそっちのほうは、意識しないで試験を実施しているのでしょうか？

○宮崎 代替法の 3R ということを標榜して、我々活動しておりますけれども、……先生がおっしゃったように、Replacement に特化しているというところは、否めないと思います。やはり 3R 全般についての教育であるとか、資格であるとかというのは、私どもの学会がこれからちょっと真剣に考えていかなければいけない部分であろうということは、考えていて、執行部のほうで動き始めるような。揺籃期ですけどもね、そういう動きはございます。

○奥田 どうもありがとうございます。JaCVAM の活動から離れたところの議論になってすみません。ただ非常に興味深く。じゃあ何か具体的なアイデアがあるのかというと、私には無いのですが。

ほかにいかがでしょうか。3R の問題で何か追加の御発言ございますか。山崎先生から、これを始めると泥沼だと言われましたので。もしなければ、会を閉じたいと思うのですが。最後に何か御発言があれば、遠慮なくおっしゃってください。

すみません、司会の実力不足で、まとまりのない話になりましたけれども、最後のお話も含めて、非常に興味深い意見交換ができたのかなと思っています。また、来年に向けていろいろなご助言をいただいて、次の5年のビジョンというのは立てなければいけないので、いろいろなご助言をまた折に触れて頂けたらと思います。今日は本当にありがとうございました。

配布資料一覧

- 1) JaCVAM メンバーリスト 2018
- 2) 2015 年度第 14 回「国際的動向を見据えた先端的安全性試験の開発と評価に関する研究の顧問会議」議事概要
- 3) JaCVAM 運営委員会第 22 回議事概要
- 4) JaCVAM 運営委員会第 23 回議事概要
- 5) 第 43 回評価会議議事概要
- 6) 第 44 回評価会議議事概要
- 7) 第 45 回評価会議議事概要
- 8) 第 46 回評価会議議事概要

- 9) 第47回評価会議議事概要
- 10) 試験法一覧提出用 (2019年1月)
- 11) Test Guidelines 492
- 12) OECD Work plan for the Test Guidelines Programme (TGP)
- 13) 医薬部外品のガイダンスリスト
- 14) 毒物劇物の判定基準の改定
- 15) 昨今のまとめ
- 16) HP アクセス数
- 17) 設置規則 改正 150801
- 18) 細則 改正 150801
- 19) JaCVAM 運営提案