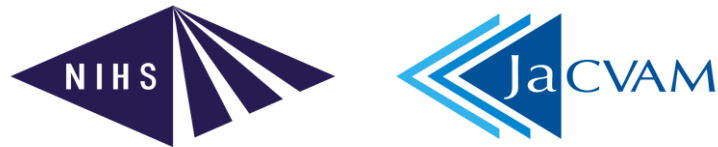


平成29年1月13日
バイオインダストリー協会、東京

動物実験代替法の現状と今後の展開



小島 肇

JaCVAM, NIHS

目次

- 動物実験の3Rs
- 昨今の国際動向
- 昨今の国内動向
- 厚労省の対応
- 動物を用いない代替法の限界

動物実験の3Rs

(Russel and Burch 1959)

○ Replacement

動物を用いない方法に置き換える

(例) *In vitro* エンドトキシン試験法

○ Reduction

動物の使用数の削減

(例) 固定用量による単回投与試験

○ Refinement

動物使用に伴う苦痛の削減

動物実験代替法

- **Alternative test = 代替法**
3R原則を実現する試験法
- **3Rs principle = 3R 原則**
使用動物数を削減すること(reduction)、実験動物の苦痛軽減と動物福祉を進めること(refinement)、および動物を用いる試験を動物を用いない、あるいは系統発生的下位動物を用いる試験法に置換すること(replacement)、という原則。

昨今の国際動向

近年の動物実験に関する国際規約の新設、改訂

- OIE ; 世界動物保健機関 (旧国際獣疫事務局)
 - 2018 Animal Welfare Code
 - 2010 Laboratory Animal Welfare Code
- 欧州実験動物保護 (指令) 法
 - 2010 EU Directive on the protection of animals used for scientific purposes
- CIOMS の原理
 - 2012 The International Guiding Principles For Biomedical Research Involving Animals
- ILAR の指針
 - 2011 Guide for the care and use of laboratory animals

For the media

- OIE scientists review knowledge on Schmallenberg virus
- At the Berlin "International Green Week", the OIE and the European Commission confirm their shared commitment on animal health policies
- OIE DG presents the organisation's action in the reduction of biological threats to the press

- + View all press releases
- + Access all media resources

Highlights



Avian flu: global analysis of control methods



+ OIE Videos

Alerts - Disease Information

14.02.12: Avian infectious laryngotracheitis in Finland

+ Latest news on animal diseases

+ World Animal Health Information Database (WAHID)

+ Disease distribution maps



Editorial

Towards global foot and mouth disease control



Foot and mouth disease (FMD) remains one of the world's most widespread epizootic animal diseases. More than 100 countries are not yet recognized as officially free of FMD by the World Organisation for Animal

Health (OIE).

- + More
- + View all editorials

Publications and documentation

➤ Online Bookshop

➤ Scientific and Technical Review

Most recent issues:

- * Plurithematic issue, Vol. 30 (3), December 2011
- * Models in the management of animal diseases, Vol. 30 (2), August 2011
- * The spread of pathogens through international trade, Vol. 30 (1), April 2011

➤ Bulletins online (OIE Magazine) : Latest issue

➤ Document database



Specific issues

Animal welfare



Food safety



➤ Schmallenberg virus

➤ Rinderpest Portal

➤ Bioterrorism

➤ FAO-OIE-WHO Concert Note on health

OIE World Conferences

➤ 27-29 June 2012

FAO/OIE global conference on foot and mouth disease control Bangkok, Thailand



➤ 6-8 November 2012

Third OIE global conference on animal welfare Kuala-Lumpur, Malaysia



+ View OIE World Conferences

+ View the Recommendations of all World Conferences

DIRECTIVES

DIRECTIVE 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 22 September 2010

on the protection of animals used for scientific purposes

(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty on the Functioning of the European Union, and in particular Article 114 thereof,

Having regard to the proposal from the European Commission,

Having regard to the opinion of the European Economic and Social Committee ⁽¹⁾,

After consulting the Committee of the Regions,

and other scientific purposes ⁽⁴⁾. By becoming party to that Convention, the Community acknowledged the importance of the protection and welfare of animals used for scientific purposes at international level.

- (4) The European Parliament in its resolution of 5 December 2002 on Directive 86/609/EEC called for the Commission to come forward with a proposal for a revision of that Directive with more stringent and transparent measures in the area of animal experimentation.



INTERNATIONAL GUIDING PRINCIPLES

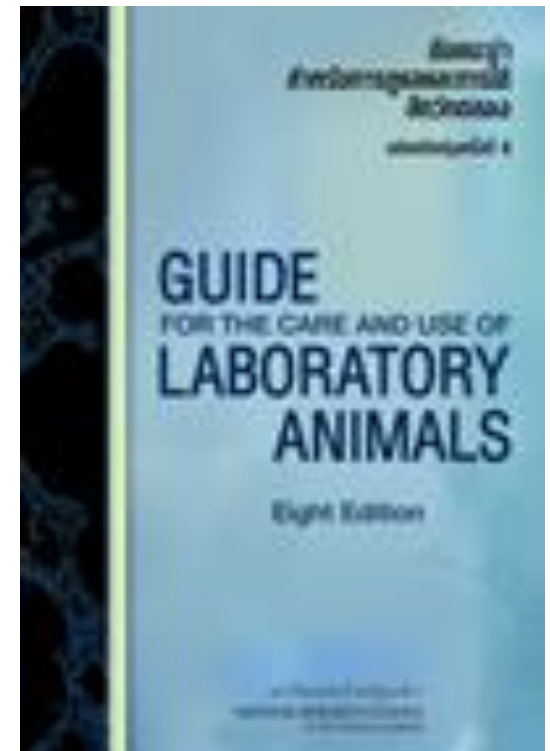
FOR

BIOMEDICAL RESEARCH INVOLVING ANIMALS

DECEMBER 2012

ILAR Guide

- The latest version of the *Guide* has been (or will be) translated into **a number of different languages** including



[ABOUT AAALAC](#)[ACCREDITATION](#)[PROGRAM STATUS
EVALUATION](#)[EDUCATION](#)[RESOURCES](#)[NEWS](#)[PUBLICATIONS](#)

where
science
and responsible
**animal
care**
connect

AAALAC International promotes the humane treatment of animals in science through accreditation and assessment programs. Nearly 700 institutions in 27 countries have earned AAALAC International accreditation.



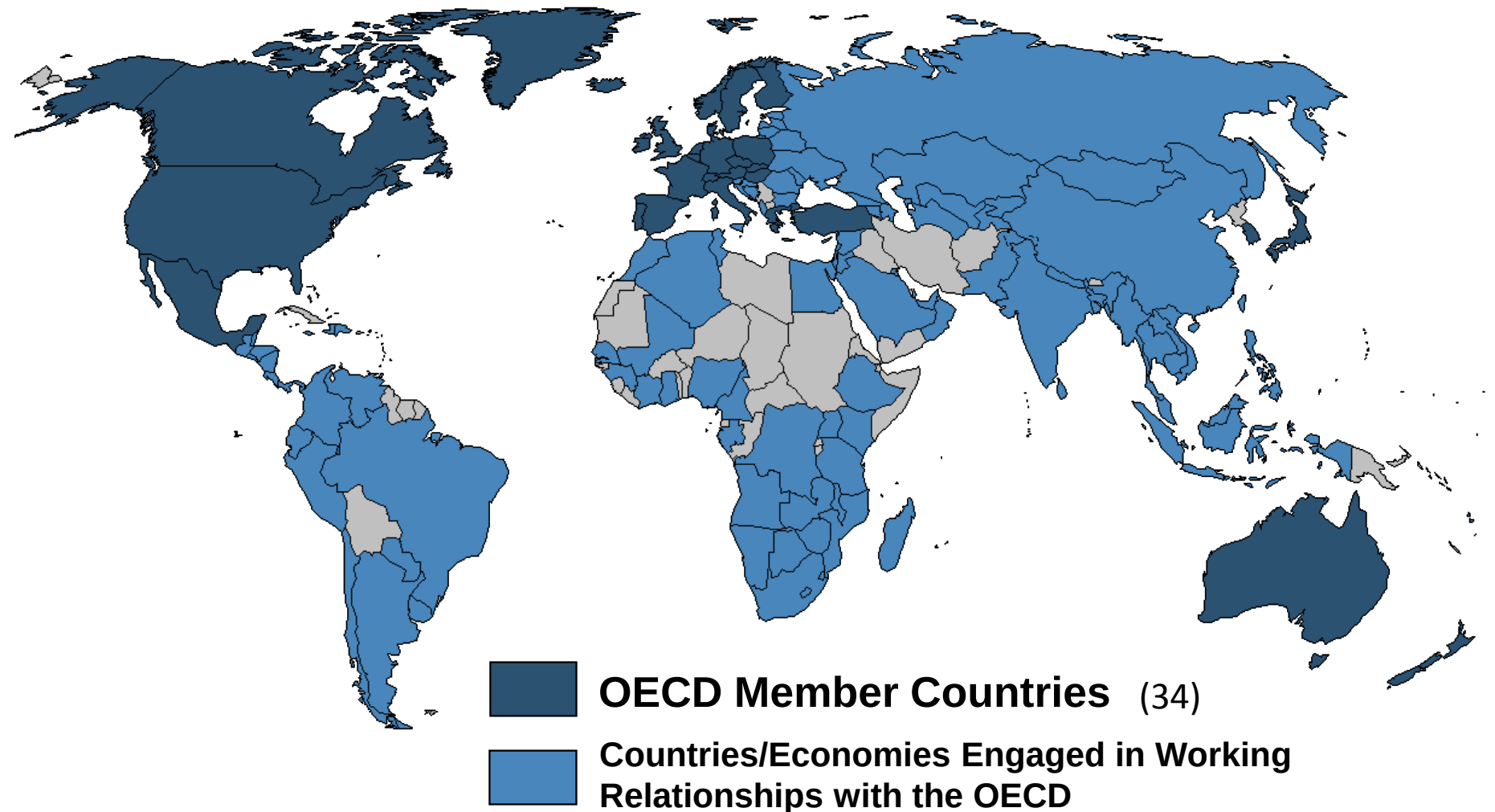
QUICK LINKS: ► [ACCREDITED ORGANIZATIONS](#) ► [MEMBERS ONLY](#) ► [REFERENCE RESOURCES](#) ► [PROGRAM DESCRIPTION](#) ► [GLOBAL GATEWAY](#)

Main Office: 11300 Rockville Pike, Suite 1211, Rockville, Maryland 20852 USA, t: 301-231-6353 f: 301-231-8282, accredit@aaalac.org
European Office: Avenue de Tervuren 402, 1150 Brussels, Belgium, t: +32-2-761-66-78 f: +32-2-761-66-79, accredit_europe@aaalac.org
Pacific Rim Office: 68-3549 Makana Aloha Pl. Waikeolu, Hawaii 96738 USA, t: 808.883.2186 f: 808.883.1155 kbayne@aaalac.org

© 2006 AAALAC International

41か国あるいは地域 950施設、我が国の認証機関(公表を了承した機関だけ)26施設

A global outreach



APPLY INTEGRATED APPROACHES TO TESTING AND ASSESSMENT

All of the work on alternative methods is undertaken at the OECD with the objective of contributing to more integrated approaches to testing and assessment. In practice, integrated approaches, which take into account the tools outlined above, are used in the OECD Existing Chemicals Programme which generates internationally agreed initial hazard assessments of chemicals.

This practical application of integrated approaches improves their regulatory acceptance and facilitates their implementation into national and regional chemical assessment schemes in OECD member countries.

AVOID DUPLICATION OF TESTING

The OECD **Mutual Acceptance of Data (MAD)** framework has had a major impact on testing practices. MAD guarantees that data generated in the testing of chemicals in an OECD member country, or adhering non-member country, in accordance with OECD Test Guidelines and OECD Principles of Good Laboratory Practice shall be accepted in other member or adhering countries for purposes of chemical assessment and other uses relating to the protection of man and the environment. This proactive framework saves thousands of animals every year and its impact increases as non-OECD economies join the MAD system.

Furthermore, the OECD has developed the **Global Portal to Information on Chemical Substances** (eChemPortal). eChemPortal offers free public access to information on properties of chemicals through a simultaneous search of multiple databases, thereby improving the access to existing test results and reducing the risk of unnecessary testing.

WHERE CAN I FIND OECD TOOLS RELATED TO CHEMICAL SAFETY AND ANIMAL WELFARE ?

(Q)SARs, Grouping of Chemicals and the (Q)SAR Application Toolbox

www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar

Test Guidelines, *in vitro* test methods, molecular screening and toxicogenomics

www.oecd.org/env/testguidelines

Integrated Approaches to Testing and Assessment

www.oecd.org/env/existingchemicals

Mutual Acceptance of Data

www.oecd.org/env/glp

Global Portal to Information on Chemical Substances

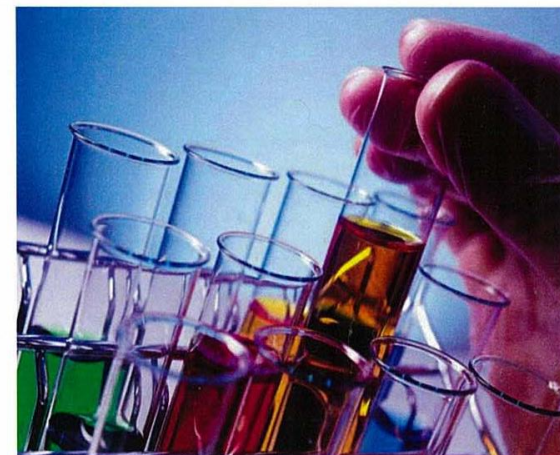
www.oecd.org/ehs/eChemPortal

© Photos
Getty Images, 2005
KaYann-Fotolia.com



© OECD 2009
For more information contact
the OECD Secretariat at
ehscont@oecd.org

Chemical Safety and Animal Welfare



Progress made at the OECD



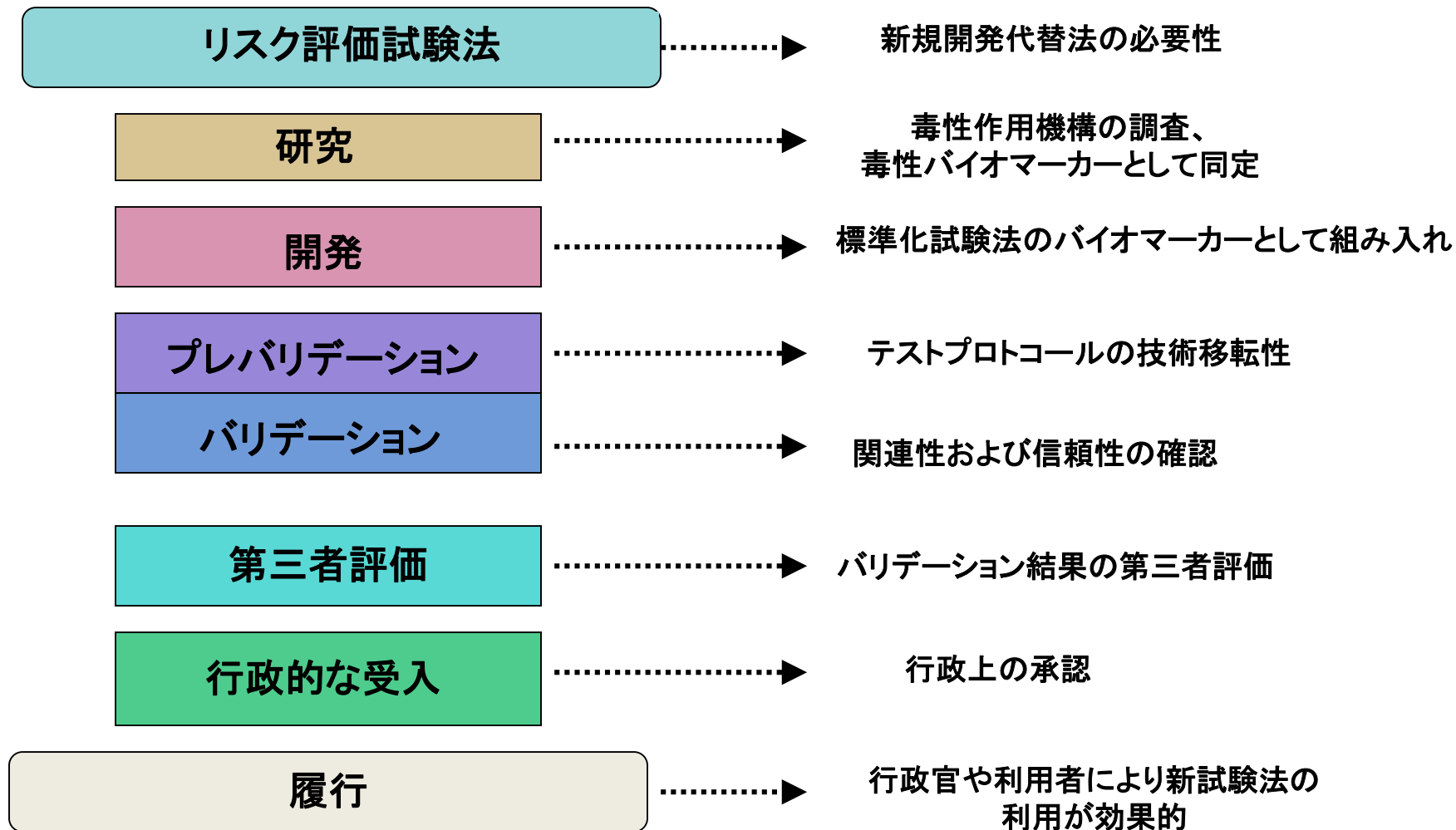
www.oecd.org/env/ehs

OECDの基本指針

- 動物実験の3Rsを念頭に試験法ガイドライン(TG)を承認する。
- TGの開発には、バリデーションを必須とする。
- 適用限界を明確にし、偽陰性が限りなく少ないTGを開発する。
- データは各国が相互利用できる。

段階

目的



試験法公定化の過程(OECD GD34より)

OECD Test Guideline数 (2016)

Section	Project	Numbers
1	Physical-Chemical properties	24
2	Effects on Biotic Systems	44
3	Degradation and Accumulation	20
4	Health Effects	67 (in vitro 23)
5	Other Test Guidelines	10
Total		165



動物実験代替法に関するTGは31(約46%)

動物実験代替法が関与したOECDのTG(2016)

分類	試験法
皮膚腐食性試験	CORROSITEX Skin Corrosivity Test :TG435
	<i>In vitro</i> skin corrosion: reconstructed human epidermis (RHE) test method :TG431
	<i>In vitro</i> skin corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER) :TG430
皮膚刺激性試験	<i>In vitro</i> reconstructed human epidermis (RhE) test methods, EpiDerm, EPI SKIN, SkinEthic, LabCyte EPI-Model: TG439
光毒性試験	3T3 NRU Phototoxicity Test :TG432
眼刺激性試験	Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage: TG492
	Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage: TG491
	Fluorescein Leakage (FL) test method: TG460
	Isolated Chicken Eye (ICE) Test Method :TG438
	Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Test Method :TG437
	Eye Irritation/Corrosion: TG405
皮膚感作性試験	Nonradioactive LLNA protocol, LLNA:DA :TG442A
	Nonradioactive LLNA protocol (LLNA: BrdU-ELISA) :TG442B
	In Chemico Skin Sensitisation Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA): TG442C
	In Vitro Skin Sensitisation ARE-Nrf2 Luciferase Test Method :TG442D
	In Vitro Skin Sensitisation h-CLAT :TG442E
	Updated Murine local lymph node assay (LLNA) for skin sensitization :TG429

動物実験代替法が関与したOECDのTG(2016)

分類	試験法
単回投与毒性試験	Inhalation toxicity - acute toxic class method : TG436
	Up and Down Procedure (UDP): TG425
	Acute Toxic Class Method (ATC) : TG423
	Fixed Dose Procedure (FDP) : TG420
内分泌かく乱スクリーニング	Stably Transfected Transactivation <i>In Vitro</i> Assays to Detect Androgen Receptor Test
	Performance-Based Test Guideline for Human Recombinant Estrogen Receptor (hrER) <i>In Vitro</i> Assays to Detect Chemicals with ER Binding Affinity :TG493
	H295R Steroidogenesis Assay :TG456
	Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation <i>In Vitro</i> Assays to Detect Estrogen Receptor AgonistsTest : TG455
遺伝毒性試験	<i>In vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene :TG490
	<i>In vitro</i> micronucleus test : TG487
	<i>In vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Test : TG476
	<i>In vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test : TG473
	Bacterial Reverse Mutation Test : TG471
経皮吸収試験	Skin Absorption: <i>In Vitro</i> Method :TG428

小括

- 国際的実験動物福祉に関する規程は以下の整合性をもっている
 - 3Rsに基づき計画する
 - In silico、In vitro試験をまず試みる
 - 動物試験は積極的な苦痛軽減治療（獣医学的ケア）を行いつつ施行する:
 - 動物の苦痛の観察（獣医学的ケア）を専門家が常に行う

EU化粧品における動物実験規制

2003/3/11

EU第7次
改正発効

2004/9/11

各国国内法施行期限

2009/3/11

2013/3/11

<Testing ban>

化粧品最終製品: EU域内での即時禁止
成分:

危険物指令Annex V or 化粧品指令Annex IX で
規定された代替法がある場合, 即時禁止
(光毒性・皮膚腐食性・経皮吸収性)

<marketing ban>

共同体レベルでバリデートされ採択された代替
法がある動物試験を実施した成分・最終処方を
使用した化粧品の即時販売禁止
(光毒性・皮膚腐食性)

<Testing ban>

成分: EU域内での即時禁止

<marketing ban>

動物試験した成分 / 最終処方を
使用した化粧品の完全販売禁止
* ただし, 毒物動態・生殖毒性
・ 反復投与毒性試験は除外さ
れる

<marketing ban>

動物試験した成分
/ 最終処分を使用
した化粧品の完全
販売禁止

* ただし, 毒物動態
・ 生殖毒性・反復
投与毒性試験の
代替法開発状況
によっては, 期
限延長もあり得る

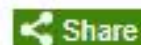
- 国内法施行までは代替
法
- のある動物実験でも
実施可能

- 代替法ができた時点で即時禁止
- (禁止時期以前に動物実験を実施したものは規制対象外)

NEWS EUROPE

[Home](#)[UK](#)[Africa](#)[Asia](#)[Europe](#)[Latin America](#)[Mid-East](#)[US & Canada](#)[Business](#)[Health](#)[Sci/Environm](#)

11 March 2013 Last updated at 17:23 GMT



EU bans sale of all animal-tested cosmetics

A complete ban on the sale of cosmetics developed through animal testing has taken effect in the EU.

The ban applies to all new cosmetics and their ingredients sold in the EU, regardless of where in the world testing on animals was carried out.

The 27 EU countries have had a ban on such tests in place since 2009. But the EU Commission is now asking the EU's trading partners to do the same.

Animal rights lobbyists said EU officials had "listened to the people".

The **anti-vivisection group BUAV** and the **European Coalition to End**



GETTY IMAGES

The search for alternatives to animal testing goes on

Related Stories

UK retains strict animal test law

化粧品の安全性評価と動物実験における各国の状況

国名	状況	補足説明
EU	禁止	化粧品製品とその原料
イスラエル	禁止	化粧品製品とその原料
インド	禁止	2014年より輸入も禁止
中国	動物実験の廃止	2014年より一般化粧品に限る
ブラジル	禁止法案提出	サンパウロ州は禁止
米国	禁止法案提出	
オーストラリア	禁止法案提出	
韓国	一般品の動物実験の要求なし	機能性化粧品においても代替法の受入れを表明
日本	一般品の動物実験の要求なし	医薬部外品においても代替法の受入れ

**ICCR (International Cooperation on Cosmetics
Regulations:化粧品協力規制国際会議)と
ICATM (International Cooperation on Alternative
Test Methods: 代替試験法協力国際会議)**



INTERNATIONAL COOPERATION ON COSMETICS REGULATION

Joint Regulator - Industry Working Group

***IN SILICO* APPROACHES FOR SAFETY ASSESSMENT OF
COSMETIC INGREDIENTS**

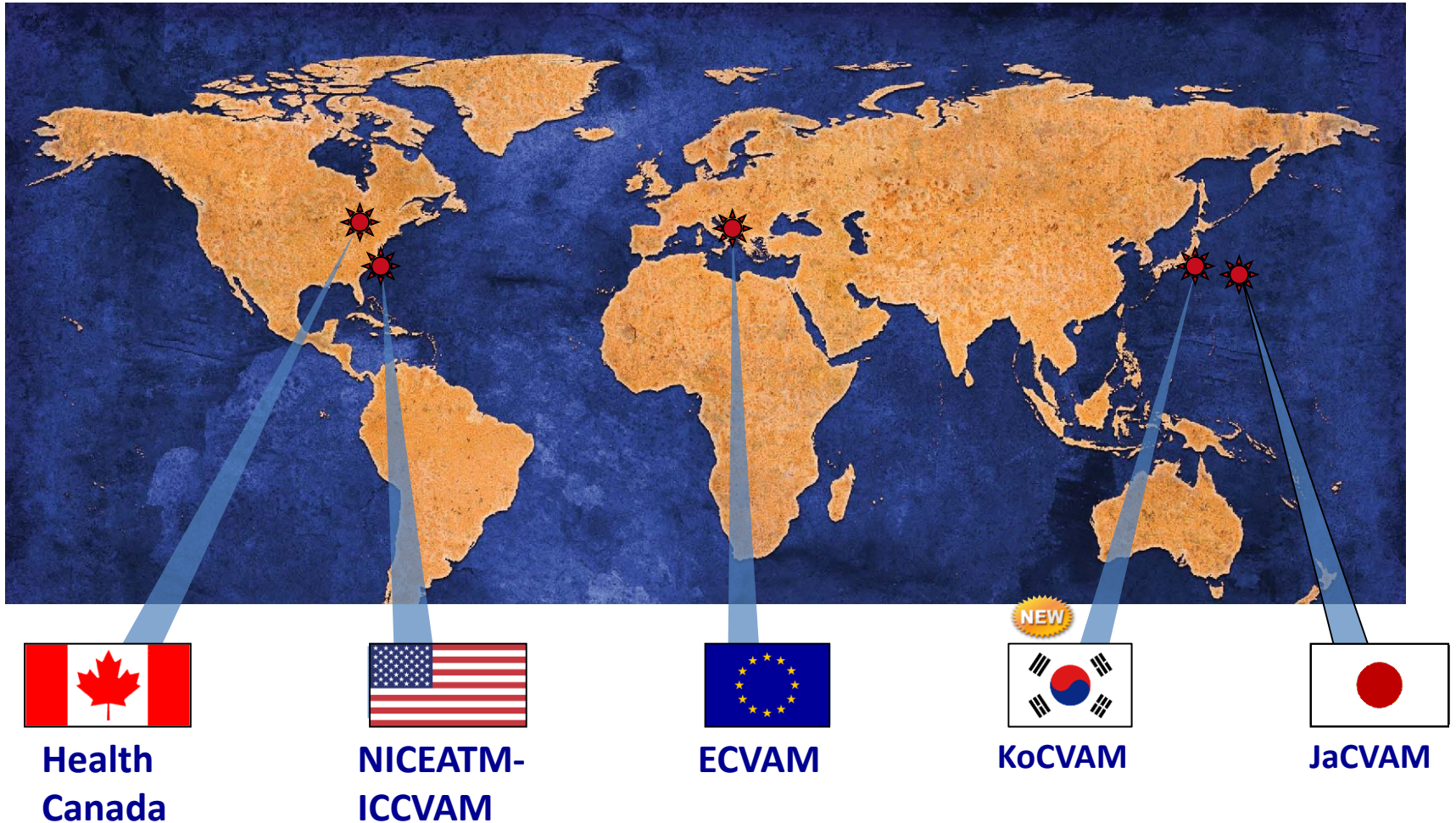
Report is: ☐ Prepared For ICCR ☒ **ICCR Report** ☐ ICCR Guidance

Contributors:

Renata Teixeira do Amaral	Brazilian Association of Personal Cosmetics, Toiletry and Fragrance, Av. Paulista, 1313. Cj.1080. zipcode:01311-923; São Paulo – SP – Brazil
Jay Ansell:	Personal Care Products Council, 1620 L Street, NW, Washington, DC 20036, USA.
Nora Aptula:	SEAC, Unilever, Colworth Science Park, United Kingdom.
Takao Ashikaga:	Shiseido, Quality Assessment Center, Safety Technology Development Group, Japan.
Qasim Chaudhry (Chair):	The Food and Environment Research Agency, Sand Hutton, York YO41 1LZ, United Kingdom.
Akihiko Hirose:	Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences, Japan.
Joanna Jaworska (Co-Chair):	Procter & Gamble, Modeling & Simulation, Biological Systems, Temselaan 100, 1853 Strombeek-Bever, Belgium.
Hajime Kojima:	Japanese Center for the Validation of Alternative Methods, Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences, Japan.

ICATM 協力関係

ICATM is a **voluntary** international cooperation of national organizations: Canada, the European Union, Japan, South Korea, and the United States.



ICH安全性試験ガイドライン

2006年より、見直し

動物実験数削減の可能性もテーマの一つ

各国・地域における規制上の不調和

公衆衛生上の問題

科学技術の進展への対応



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3 October 2014

EMA/CHMP/CVMP/JEG-3Rs/450091/2012

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

Guideline on regulatory acceptance of 3R (replacement, reduction, refinement) testing approaches

Draft



VICH/07/038
Final
18 September 2007

Statement of Principle for VICH – Alternatives to Animal Testing

At its 19th meeting on 23-24 January 2007 in Washington D.C., USA, the VICH Steering Committee reiterated its ambition to minimise animal testing and specifically expressed its support for the 3Rs principle – replacement, refinement and reduction of animals in research.

VICH has always striven to eliminate repetitious and unnecessary testing through harmonisation of regulatory requirements for the registration of veterinary products, a goal that undoubtedly leads to a reduction in the number of animals used for product development and registration.

While the validation of alternative testing protocols¹ falls outside the remit of VICH, the Steering Committee recognises that the international status and influence of VICH provide a unique opportunity to encourage the use of validated alternative methods. To this end, Expert Working Groups developing guidelines involving animal experimentation have a specific responsibility to consider animal welfare, and particularly the possibilities for replacement, refinement and reduction of animal testing

INTERNATIONAL STANDARD

ISO
10993-2

Second edition
2006-07-15

Biological evaluation of medical devices —

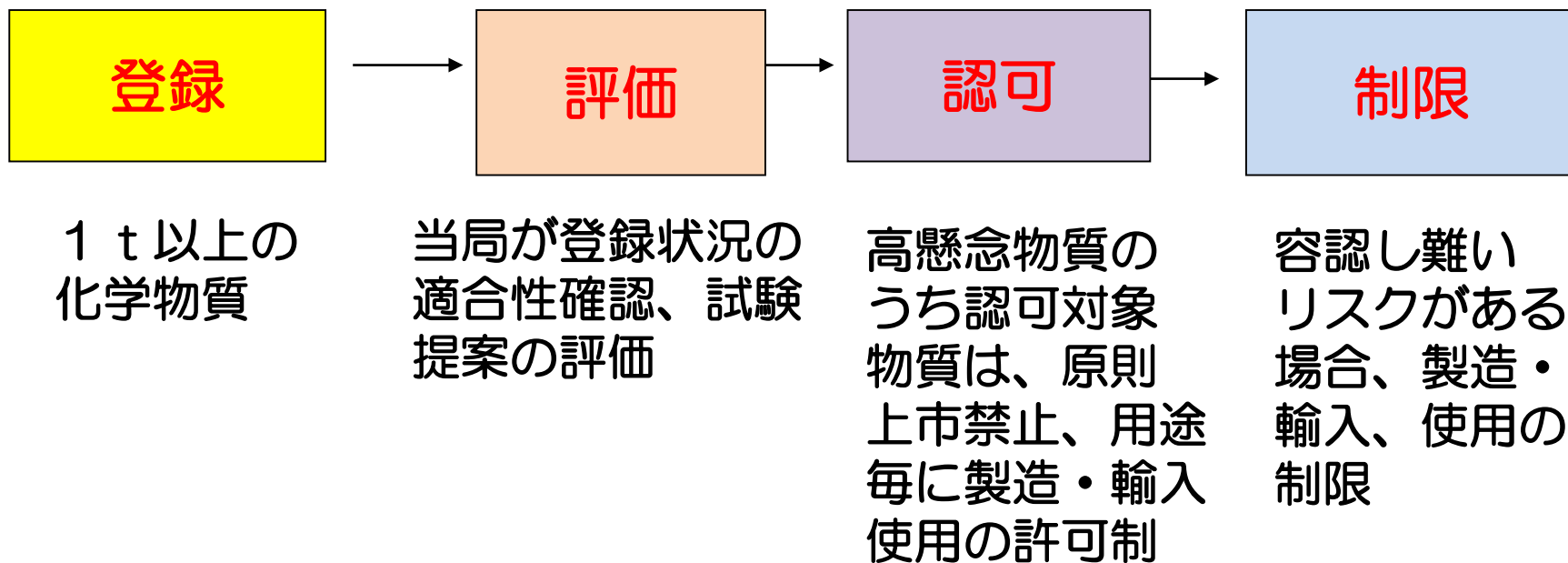
Part 2:

Animal welfare requirements

Évaluation biologique des dispositifs médicaux —

Partie 2: Exigences relatives à la protection des animaux

REACHの概要



製造／輸入量に応じた有害性情報

番号	試験項目	製造／輸入量(t/年)			
		1－10	10－100	100－1000	1000以上
8.1	皮膚刺激性または皮膚腐食性(in vitro)	○	○	○	○
8.1.1	皮膚刺激性(in vivo)		○	○	○
8.2	眼刺激性(in vitro)	○	○	○	○
8.2.1	眼刺激性(in vivo)		○	○	○
8.3	皮膚感作性	○	○	○	○
8.4	遺伝毒性				
8.4.1	エイムス試験	○	○	○	○
8.4.2	染色体異常試験または小核試験(in vitro)		○	○	○
8.4.3	突然変異試験(in vitro)				
8.5	急性毒性試験				
8.5.1	経口	○	○	○	○
8.5.2	吸入		○	○	○
8.5.3	経皮		○	○	○
8.6	反復投与毒性				
8.6.1	短期(28日間)		○	○	○
8.6.2	短期(90日間)			○	○
8.6.3	長期(1年以上)				○
8.6.4	追加試験				○
8.7	生殖毒性試験				
8.7.1	スクリーニング		○	○	○
8.7.2	出生前発生毒性試験			○	○
8.7.3	二世代繁殖性試験			○	○



REACH is a regulation of the European Union, adopted to improve the protection of human health and the environment from the risks that can be posed by chemicals, while enhancing the competitiveness of the EU chemicals industry. It also promotes alternative methods for the hazard assessment of substances in order to reduce the number of tests on animals.

Read-Across Assessment Framework (RAAF)

現状

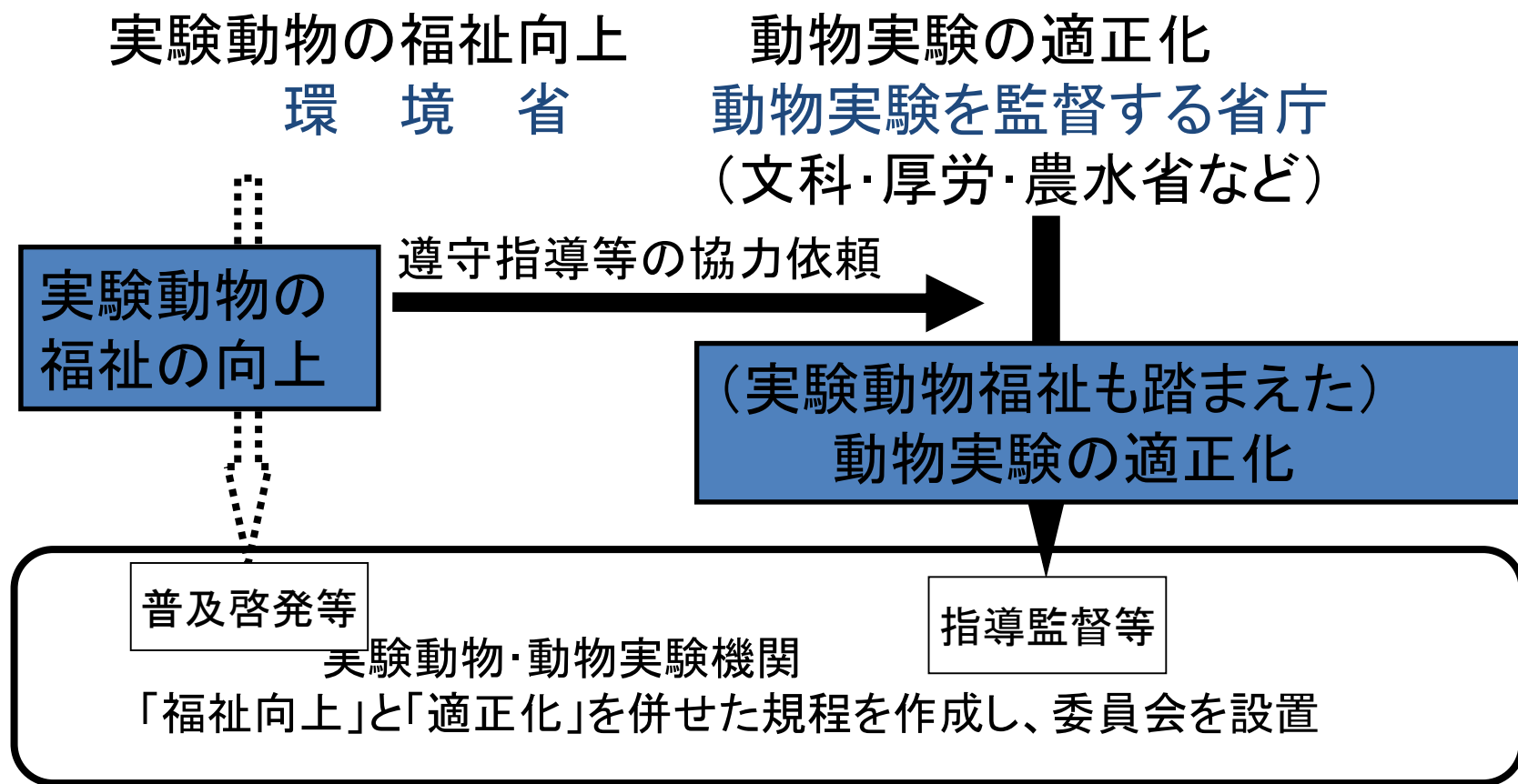
- 欧米主導の動物実験の国際的規約、指針が世界的に普及していく。
- OECDの基本的な考え方から、化学物質等のための動物実験は厳しくなる一方である。
- REACHにおいても、化学物質の少量生産の場合（10t未満）、代替法のみによる安全性評価でよい時代が来る。
- ICH, ISO, 各国行政機関の方針も動物実験を減らす方向に進むと考える。

現状(化粧品)

EUにおける化粧品の成分は、化学物質の登録、評価、認可及び制限に関する規則（Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals: REACH）の管轄下にある。ゆえに、動物実験が実施できない場合は、対象成分が化粧品への使用に特化して少量しか生産されない物質に限定される。化粧品とそれ以外の両方に利用される物質は動物実験が求められる。

昨今の国内動向

「動物の愛護及び管理に関する法律」(動物愛護管理法)が 改定され、平成18年6月1日から施行



実験動物における3Rsの徹底

動物愛護に関する規制の状況

環境省

「動物の愛護及び管理に関する法律」（平成17年改正、平成18年施行）

実験動物の飼養及び管理並びに苦痛の軽減に関する基準（平成18年環境省告示）

： 実験動物の飼育・管理方法や試験における動物の苦痛軽減の方法等を定めたもの

**3Rs: Refinement(苦痛の軽減)、Replacement(代替法の利用)、
Reduction(動物利用数の削減)**



動物実験等の実施に関する3省の基本方針

文部科学省 基本方針

（平成18年文部科学省
告示71号）

【概要】

大学・試験機関等での
動物の管理方法、試験実
施のための基準を策定

3Rsの原則

厚生労働省 基本方針

（平成18年厚生科学
課長通知）

【概要】

厚労省の研究機関・
施設での動物の管理方
法、試験実施のための
基準を策定

3Rsの原則

農林水産省 基本方針

（平成18年農林水産
技術会議事務局長通
知）

【概要】

農水省の研究機関・
施設での動物の管理方
法、試験実施のための
基準を策定

3Rsの原則

平成24年の動愛法改定

衆・参議院の付帯決議で、
「実験動物の取扱いに係る法制度の検討に際しては、関係者による自主管理の取組及び関係府省による実態把握の取組を踏まえつつ、国際的な規制の動向や科学的知見に関する情報の収集に努めること。また、関係府省との連携を図りつつ、3R(Replacement: 置換え、Reduction: 使用数の削減、Refinement: 苦痛の軽減)の実効性の強化等により、実験動物の福祉の実現に努めること」が記載された。

JHSF:CALAC

公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

動物実験実施施設認証センター

Center for Accreditation of Laboratory Animal Care
and Use

Japan Health Sciences Foundation

これからの動物実験のために

薬機法上の動物愛護に係る規制について

3Rの原則については、基本理念として医薬品等の開発にも求められる。

医薬品 ⇒ 製薬協において自主規範の策定(H25.1)

医薬部外品(薬用化粧品)

⇒ 3Rの原則を求める。

OECDテストガイドラインとして採択された試験の結果であれば、医薬部外品の承認申請時の資料の一部として受け入れる。

(平成18年7月19日付医薬食品局審査管理課事務連絡)

医薬部外品の製造販売承認申請及び 化粧品基準改正要請に添付する資料に関するQ & A

1. 医薬部外品の製造販売承認申請について

(1) 安全性に関する資料全般について

Q1: どのような毒性試験法に従えばよいか。

A1:

原則として、以下の通知やOECDガイドライン等の公的に確立された試験法に従って実施すること。また、動物実験の実施に際しては、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針について」(平成18年6月1日科発第0601001号)その他の動物実験等に関する法令等の規定を遵守すること。

医薬部外品の承認申請資料作成等における動物実験代替法の利用と JaCVAMの活用促進について (平成23年2月4日審査管理課事務連絡)

- 国内では**JaCVAM: Japanese Center for the Validation of Alternative Methods**(日本動物実験代替法検証センター)が、国際的な動物実験代替法開発の取組みである**ICATM: International Cooperation on Alternative Test Methods**(代替試験法協力国際会議)と連携し、動物実験代替法に関する情報を取りまとめ、また、新規開発及び改定された動物実験代替試験法の妥当性評価を行い、その評価結果等を公表しています。
- 医薬部外品の承認申請資料の作成においては、下記に示す**JaCVAMのホームページ**に掲載されている情報も参考の上、**適切な資料を作成し**、また化粧品のポジティブリスト改正要望等においても**活用が図られるよう**、貴管下関係業者に対し周知をお願いします。

JaCVAMの歴史

2005年11月 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 新規試験法評価室内に臨時の組織が設立

2011年4月 正式な組織に昇格

JaCVAMの目的

1. 国際的な協力の下、日本で開発された方法をOECDのガイドラインとする。
2. バリデーションや第三者評価を通じて評価された代替法について、行政的受入れの適否及びその適用可能な範囲を明確にし、公表する。



JaCVAM運営委員会

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

毒性部

病理部

動物管理室

薬理部

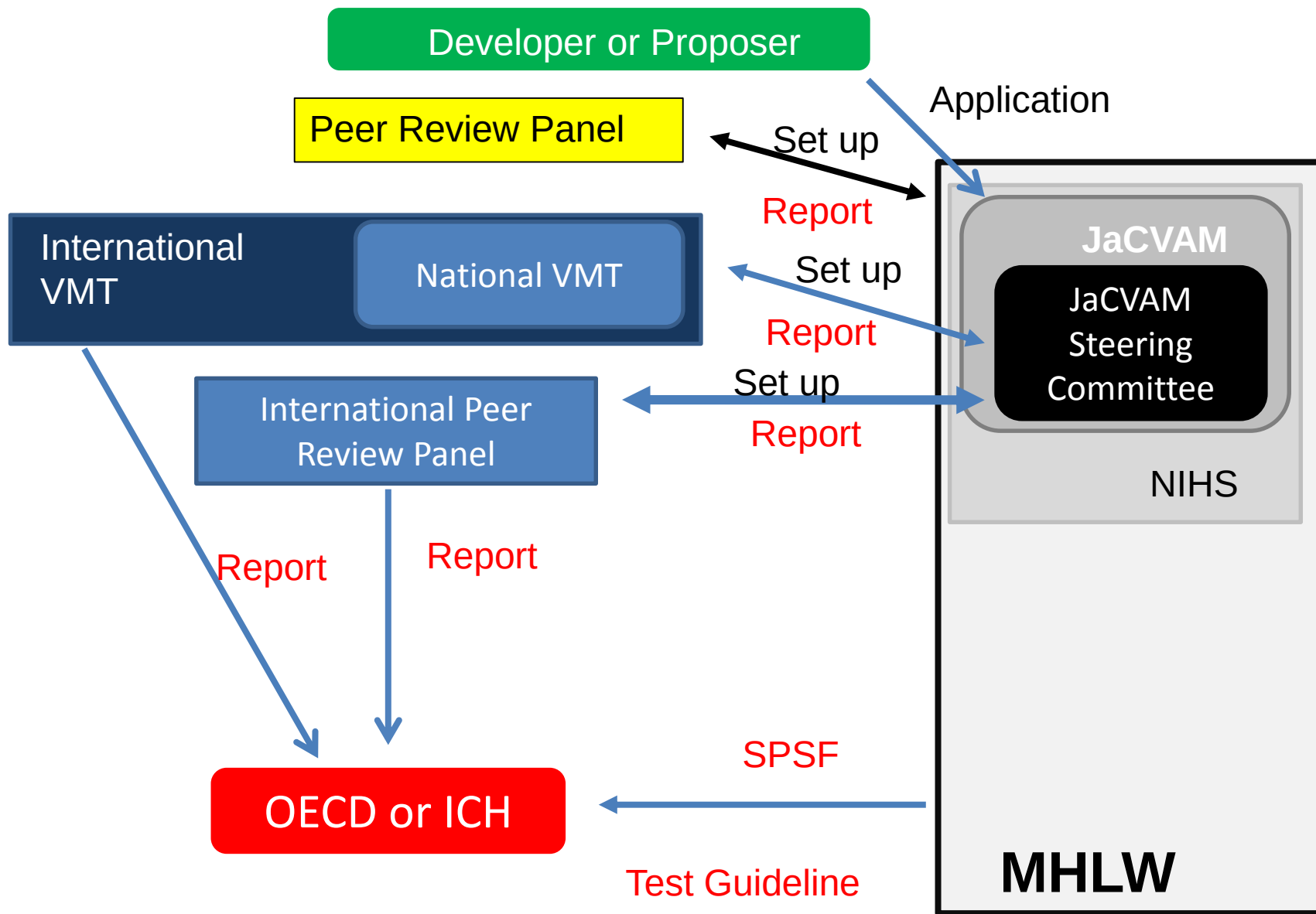
変異遺伝部

安全性予
測評価部

厚生労働省

国立感染症研究所

PMDA



日本における試験法の公定化システム

JaCVAMが成立に寄与した日本発のOECD TGまたはGD

- ✓ Skin sensitization assay, LLNA : DA, TG 442A (2010)
- ✓ Skin sensitization assay, LLNA : BrdU-ELISA , TG 442B (2010)
- ✓ *In vivo* comet assay TG 489 (2014)

- ✓ Skin irritation assay with LabCyte EPI-MODEL 24, TG 439 (2013)
- ✓ Performance-based Test Guideline for stably transfected transactivation *in vitro* assays to detect estrogen receptor agonists and antagonist, Revised TG 455 (2015)
- ✓ Short time exposure (STE) assay for eye irritation testing TG490 (2015)
- ✓ Bhas 42 cell transformation assay (2016) Guidance document
- ✓ h-CLAT assay for skin sensitisation testing (2016)
- ✓ Stable transfected transcriptional activation (STTA) assay for androgen disruptor screening (AR-Ecoscreen)(2016)

OECDで検討中の日本で開発されたTG案

- ✓ Vitrigel-EIT for eye irritation testing
- ✓ LabCyte CORNEA-MODEL for eye irritation testing
- ✓ IL-8 Luc assay for skin sensitization testing
- ✓ Hand-1 Luc EST for developmental screening
- ✓ ROS assay for photosafety testing

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PHOTOSAFETY EVALUATION OF PHARMACEUTICALS

S10

Update on JaCVAM (15.June / 2009 updated)

Classification	Test name	Validation study	Peer review	Regulatory acceptance	Recommendation to government	OECD	Collaboration
01 Corrosivity test	(1)Reconstructed human tissue test made in Japan: Vitrolife-Skin	Feb-09 	Jun-08 	Jun-08 	Aug-08 	Guideline No.431 	JSAAE
02 Phototoxicity test	(1)3T3-NRU	BfR 	Nov-04 			Guideline No.432 	
	(2)Yeast growth inhibition phototoxicity assay and the red blood cell photohemolysis assay	Jan-09 	May-09 	on going 			JSAAE
03 Skin sensitization test	(1)LLNA-DA	Jun-07 	Feb-08 	Oct-08 	Nov-08 		JSAAE
	(2)LLNA-BrdU	Aug-08 	Feb-09 	on going 			JSAAE
	(3)h-CLAT	start in 2009 					
	(4)LLNA						
	(5)rLLNA	ECVAM, ICCVAM 	start in 2009 				ICCVAM
04 Skin irritation test	(1)Reconstructed human tissue test	ECVAM 	Nov-08 	on going 		Draft test guideline 	ECVAM
	(2)Reconstructed human tissue test made in Japan	May-09 					JSAAE

代替法普及のため発出したガイダンス

- 化粧品・医薬部外品の安全性評価に係る光毒性試験代替法(3T3 NRU)を活用するためのガイダンス
- 化粧品・医薬部外品の安全性評価に係る感作性試験代替法(LLNA)を活用するためのガイダンス
- 化粧品・医薬部外品の安全性評価に係る感作性試験代替法(LLNA:DA)を活用するためのガイダンス
- 化粧品・医薬部外品の安全性評価に係る感作性試験代替法(LLNA:Brd-ELISA)を活用するためのガイダンス
- 化粧品・医薬部外品の安全性評価に係る眼刺激性試験代替法(BCOP)を活用するためのガイダンス
- 化粧品・医薬部外品の安全性評価に係る眼刺激性試験代替法(ICE)を活用するためのガイダンス
- 化粧品・医薬部外品の安全性評価に係る皮膚透過性試験を活用するためのガイダンス

厚生労働省、化粧品業界、国立衛研、皮膚科医のメンバーで
より代替法の活用を促すガイダンスを作成。

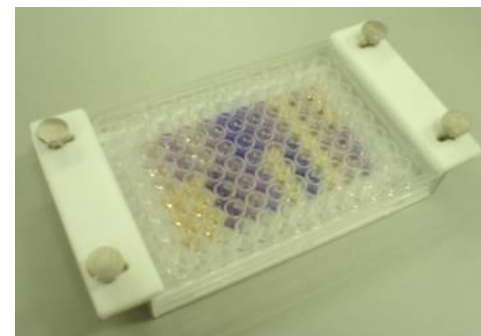
動物を用いない代替法の限界

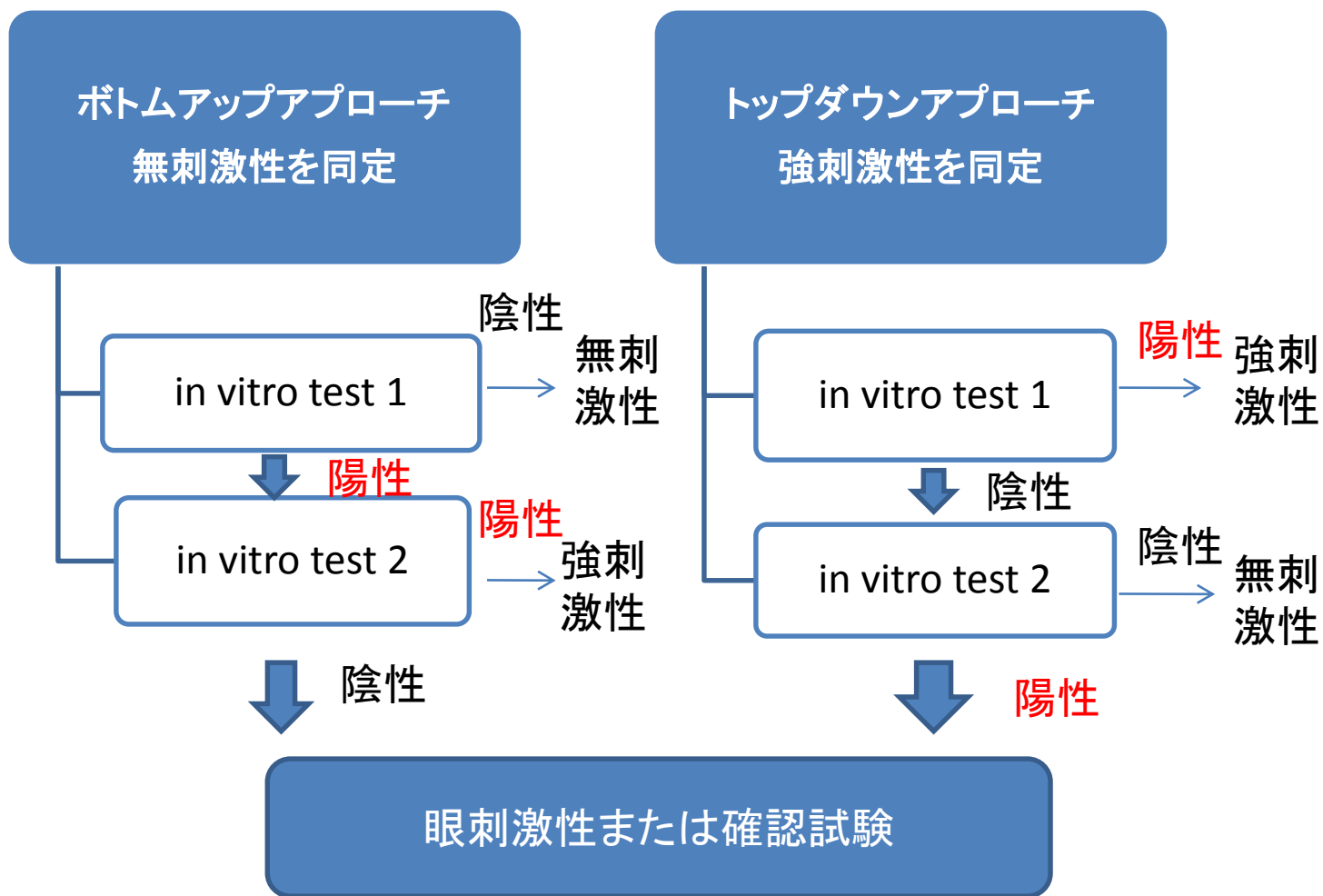
OECDのin vitro試験TG(2016)

分類	試験法
腐食性	<i>In vitro</i> Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER) :TG430
	<i>In vitro</i> Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RHE) test method :TG431
	CORROSITEX Skin Corrosivity Test :TG435
皮膚刺激性	<i>In vitro</i> Reconstructed Human Epidermis (RhE) Test methods, EpiDerm, EPISKIN, SkinEthic, LabCyte EPI-Model: TG439
光毒性	3T3 NRU Phototoxicity Test :TG432
眼刺激性	Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage: TG437
	Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage: TG438
	Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants : TG460
	Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage : TG491
	Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage : TG492
皮膚感作性	<i>In Chemico</i> Skin Sensitisation, Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA) :TG442C
	<i>In Vitro</i> Skin Sensitisation, ARE-Nrf2 Luciferase Test Method :TG442D
	<i>In Vitro</i> Skin Sensitisation, Human Cell Line Activation Test (h-CLAT) : TG442E
内分泌かく乱スクリーニング	Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation In Vitro Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists and Antagonists : TG455
	H295R Steroidogenesis Assay :TG456
	Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals: TG458
	Performance-Based Test Guideline for Human Recombinant Estrogen Receptor (hrER) In Vitro Assays to Detect Chemicals with ER Binding Affinity : TG493
遺伝毒性	Bacterial Reverse Mutation Test : TG471
	<i>In vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test : TG473
	<i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes : TG476
	<i>In vitro</i> Micronucleus Test : TG487
	<i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene : TG490
経皮吸収	Skin Absorption: <i>In vitro</i> Method :TG428

ICH S10の中のin vitro光安全性試験

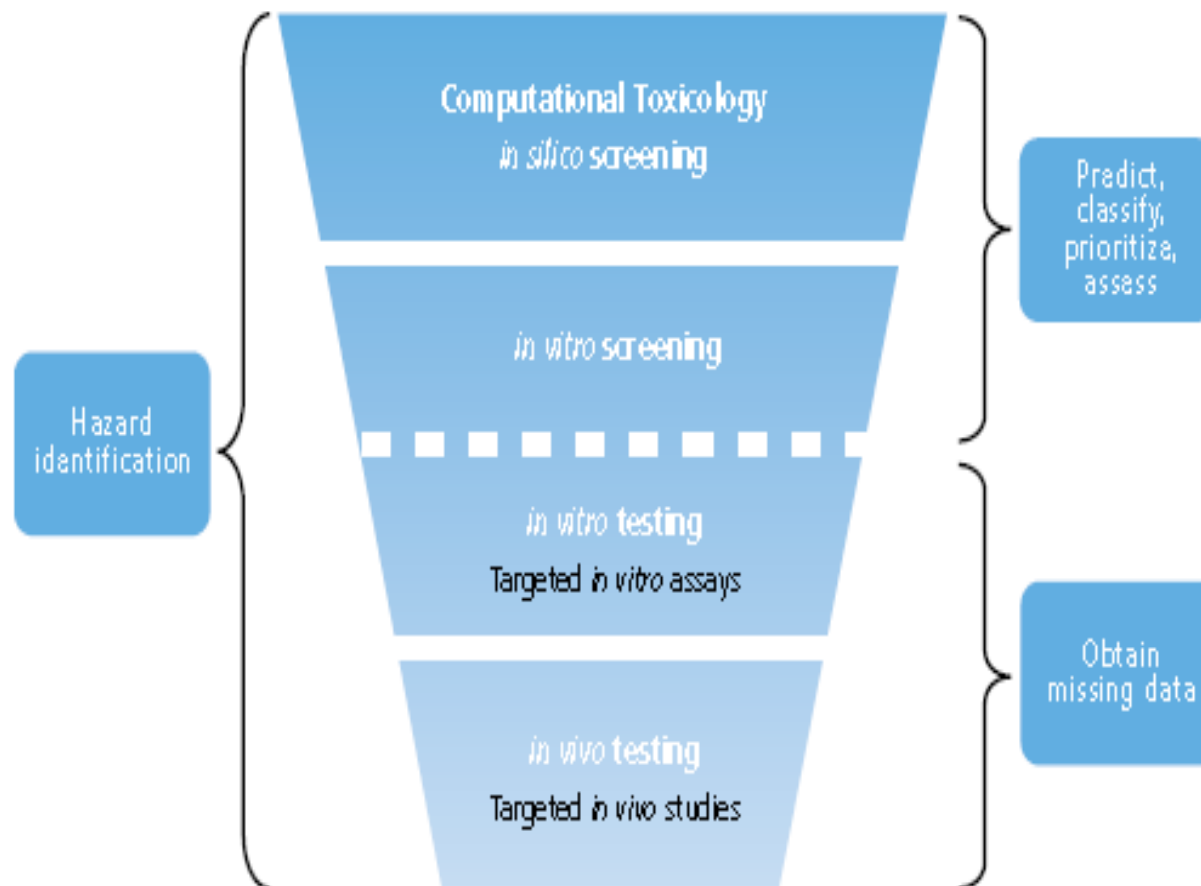
Method	Current Status	Lead Action Organization	International Acceptance
3T3 NRU Phototoxicity Test	Completed		OECD TG 432 (2004)
<i>In vitro</i> test method based on reactive oxygen species (ROS) and photostability	Peer review of the JaCVAM-sponsored validation study finalized in 2013.	JaCVAM; EURL ECVAM, NICEATM- ICCVAM, Health Canada and KoCVAM VMT liaisons	ICH S10 including the ROS assay and the 3T3 NRU test method was completed in 2014





眼刺激性評価における代替法の組合せ

GUIDANCE DOCUMENT ON THE EVALUATION AND APPLICATION OF **INTEGRATED APPROACHES TO TESTING AND ASSESSMENT (IATA)** FOR SKIN SENSITISATION



[Arch Toxicol.](#) 2011 May;85(5):367-485. doi: 10.1007/s00204-011-0693-22011 May 1.

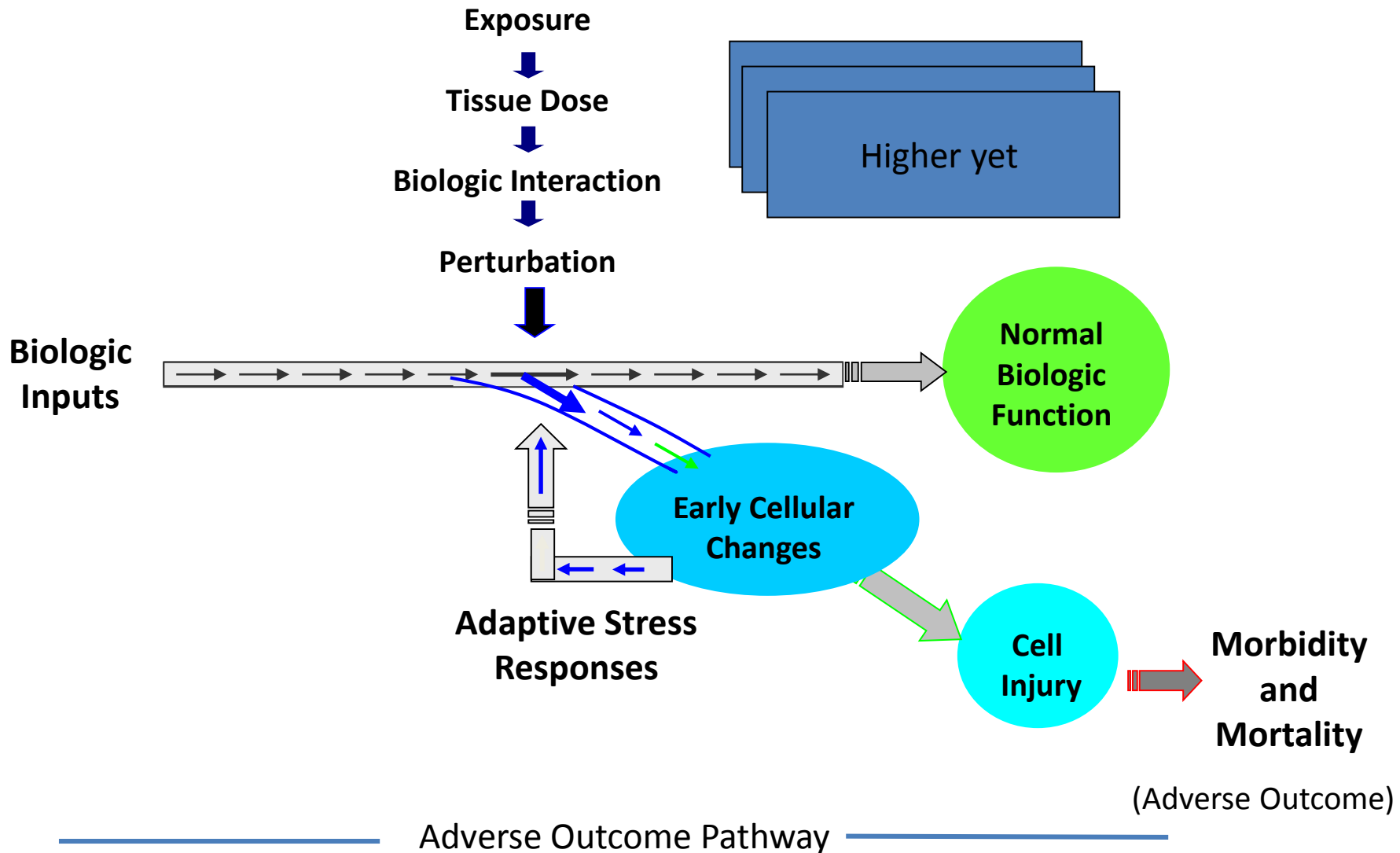
Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects-2010. [Adler S](#), et al.,

In summary, the experts confirmed that it will take at least **another 7-9 years** for the replacement of the current in vivo animal tests used for the safety assessment of **cosmetic ingredients** for **skin sensitisation**.

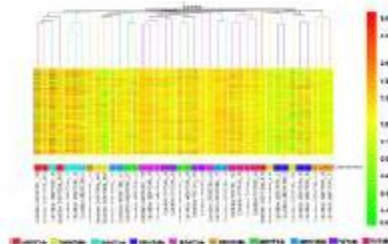
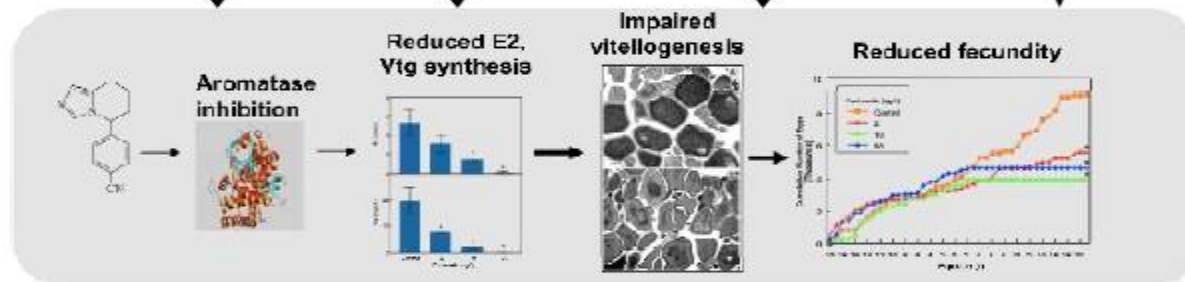
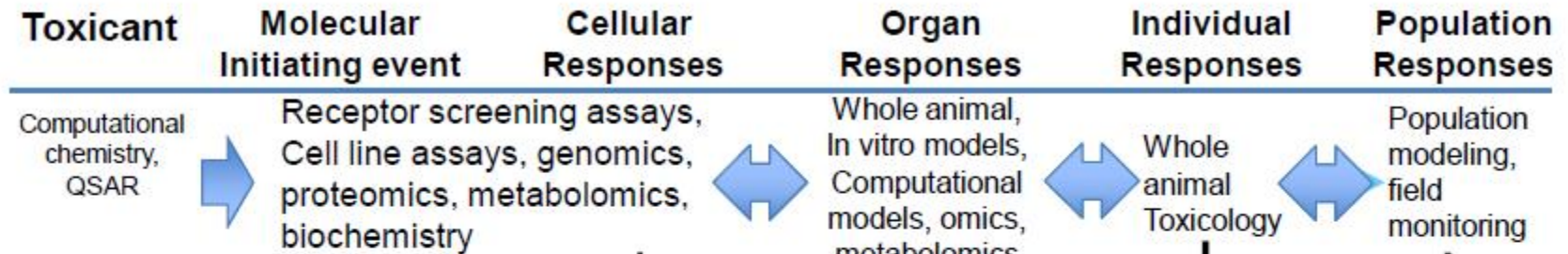
For **toxicokinetics**, the timeframe was **5-7 years** to develop the models still lacking to predict lung absorption and renal/biliary excretion, and even longer to integrate the methods to fully replace the animal toxicokinetic models.

For the systemic toxicological endpoints of **repeated dose toxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity**, the time horizon for full replacement **could not be estimated**.

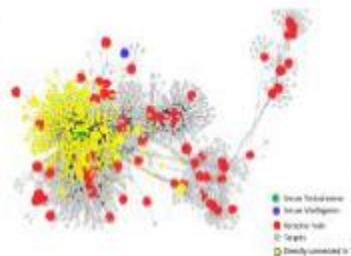
Perturbation of Toxicity Pathways



AOP and alternative animals in human health assessment



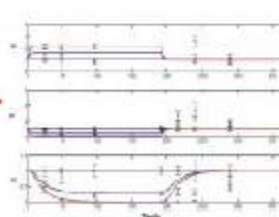
Screening for toxicological effects and chemicals



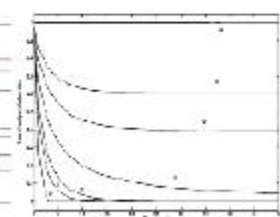
Pathway and network impacts



Mechanistic modeling



Predicted effect



Population impact

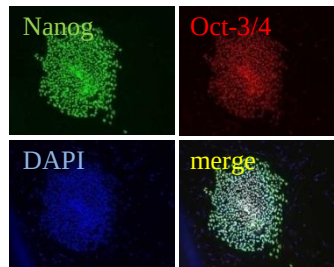
R社の掲げる万能細胞ビジネス(次世代バイオ産業)

HPより借用

事業領域	研究試薬 研究機器 	創薬支援 	テイラーメイド 医療 	再生医療 
実現時期	現在	現在～5年後	5～10年後	5～20年後
市場規模	数百億円	数千億円	数兆円	数兆円
事業モデル	培地・抗体 研究用細胞 デバイス 機器	創薬モデル細胞 創薬用デバイス 検査受託	検査受託 細胞加工 細胞バンキング	医療用細胞 細胞バンキング

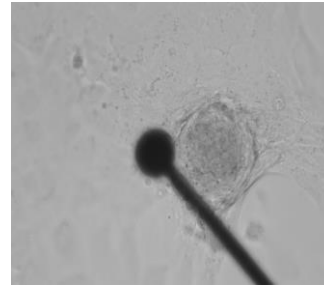
試験法開発

Cardiomyocytes

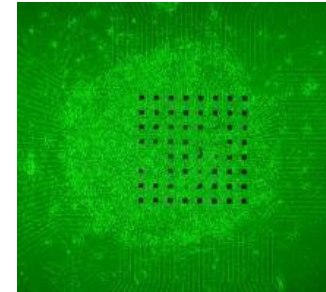


iPS cells

Differentiation



Beating EB

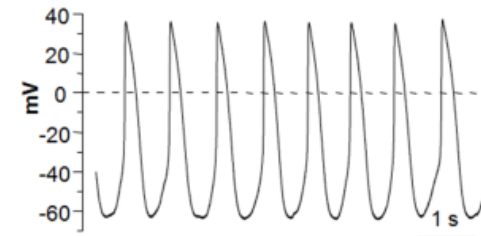
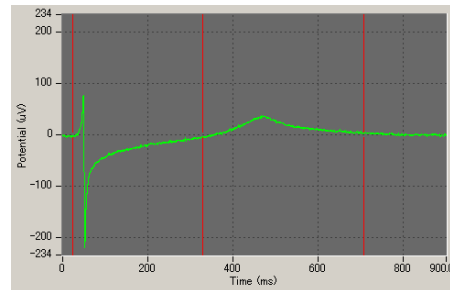


Monolayer sheet

Electrophysiological characterization of cardiomyocytes

➤ Action potential recording from single cells

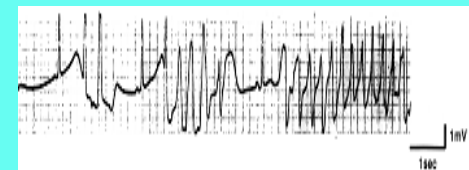
➤ Field potential recording



Can be they used for

? Evaluation of QT prolongation/TdP

? Comparison with hERG test



小括

- 開発されている動物を用いない代替法は、皮膚刺激性、光毒性、遺伝毒性および眼刺激性試験に限られる。
- 代替法を利用する際には、適用限界の把握が重要である。
- 有害性の評価には有用だが、リスク評価はできない。
- 単独試験法で安全性を担保できる代替法はない。
- 物性、既存物質との比較、構造活性相関、別の代替法との情報の組み合わせ(IATA)が必要である。
- AOP(有害性発現経路)を基本とした毒性評価の再構築がなされている。
- iPSなどの新技術の利用にはまだ時間がかかる。

展望

1. 世界的な3Rsの動向は、我が国の動物愛護法改訂に反映されるべきである。
2. 動物実験を用いないで、化粧品成分や医薬部外品添加剤の安全性を担保できるガイドンスが増える。
3. 動物を用いない代替法の開発を加速する省庁間を越えた対応が必要である。



About JaCVAM



Update on JaCVAM



Academic activities

Submission of Alternative
Methods to JaCVAM

International Cooperation

御静聴ありがとうございました

Policy and Mission: JaCVAM's policy and mission is to promote the 3Rs in animal experiments for the evaluation of chemical substance safety in Japan and establish guidelines for new alternative experimental methods through international collaboration.

the 3Rs in animal experiments—Reduction (of animal use)

Refinement (to lessen pain or distress and to enhance animal well-being)

Replacement (of an animal test with one that uses non-animal systems or phylo-genetically lower species)
(OECD GD34)

News

ⓧ【NEW】news texts dummy texts news texts dummy texts
news texts dummy texts (2009.7.16)

ⓧnews texts dummy texts news texts (2009.7.3)

ⓧnews texts dummy texts news texts dummy texts news
texts dummy texts (2009.7.3)

Contents

ⓧAbout JaCVAM

Message from JaCVAM / Policy and Mission of JaCVAM /

Organization of JaCVAM / Glossary /

Proposal for Engagement Rules

ⓧJaCVAM Activities

第30回



The 30th Annual Meeting of
the Japanese Society for Alternatives to Animal Experiments

日本動物実験代替法学会

会期 2017年**11月23日**(木・祝)～**25日**(土)

会場 **大田区産業プラザ(PiO)**

東京都大田区南蒲田1丁目20-20

大会長 **小島 肇** 国立医薬品食品衛生研究所

テーマ

レギュラトリーサイエンスと3Rs

池上本門寺

