

# 新規試験法提案書

平成 31 年 4 月 24 日

No. 2019-01

## 急性経口毒性を予測するための *in vitro* 細胞毒性試験に関する提案


平成 31 年 4 月 24 日に国立医薬品食品衛生研究所にて開催された新規試験法評価会議（通称：JaCVAM 評価会議）において以下の提案がなされた。

**提案内容：** 本試験法の特性和その適用範囲を十分に考慮し、厳密にバリデーション時のプロトコルに従って利用されるならば、「急性経口毒性の LD<sub>50</sub> 値が 2,000 mg/kg 以下でない」ことの判別を目的として本試験法を行政的に利用できる可能性がある。本試験法を利用する場合は、「市場で既に使用実績があり、急性経口毒性が弱いことが示唆される豊富な情報がある物質」、「構造・物理化学的性質・体内挙動などの特性について、急性経口毒性が既知の物質との類似性が極めて高いことが説明できる物質」などを適用対象とし、信頼性の高い他の情報と組み合わせて weight of evidence による評価を行うことを推奨する。

また、このような本試験法の特性を踏まえると、本試験法の利用が想定されるのは「毒物および劇物取締法」における劇物を含む製剤の除外申請、医薬部外品の製造販売承認申請および化粧品のポジティブリストの改正要請である。

この提案書は、急性毒性試験資料編纂委員会によりまとめられた文書を用いて、JaCVAM 評価会議が評価および検討した結果、その有用性が確認されたことから作成された。

以上の理由により、行政当局の安全性評価方法として急性経口毒性を予測するための *in vitro* 細胞毒性試験を提案するものである。

大野泰雄 

大野泰雄

平林容子 

平林容子

JaCVAM 評価会議 議長

JaCVAM 運営委員会 委員長

## JaCVAM 評価会議

大野 泰雄 (公益財団法人 木原記念横浜生命科学振興財団) : 座長  
五十嵐良明 (国立医薬品食品衛生研究所)  
石井 雄二 (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)  
井上 智彰 (日本免疫毒性学会)  
今井 教安 (日本動物実験代替法学会)  
岩瀬裕美子 (日本製薬工業協会)  
篠田 和俊 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)  
杉山真理子 (日本化粧品工業連合会)  
仲井 俊司 (日本化学工業協会)  
中村るりこ (独立行政法人 製品評価技術基盤機構)  
西川 秋佳 (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)  
沼澤 聡 (日本毒性学会)  
野口 真希 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構) \*  
森田 健 (日本環境変異原学会)  
横関 博雄 (日本皮膚免疫アレルギー学会)

任期 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 30 年 3 月 31 日

\* : 平成 29 年 4 月 1 日 ~ 平成 30 年 3 月 31 日

大野 泰雄 (公益財団法人 木原記念横浜生命科学振興財団) : 座長  
五十嵐良明 (国立医薬品食品衛生研究所)  
石井 雄二 (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)  
稲若 邦文 (日本化学工業協会)  
井上 智彰 (日本免疫毒性学会)  
今井 教安 (日本動物実験代替法学会)  
岩瀬裕美子 (日本製薬工業協会)  
久保 文宏 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)  
杉山真理子 (日本化粧品工業連合会)  
中村るりこ (独立行政法人 製品評価技術基盤機構)  
西川 秋佳 (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/済生会宇都宮病院)  
西村 次平 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)  
沼澤 聡 (日本毒性学会)  
平林 容子 (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)  
増村 健一 (日本環境変異原学会)  
横関 博雄 (日本皮膚免疫アレルギー学会)

任期 : 平成 30 年 4 月 1 日 ~ 令和 2 年 3 月 31 日

## JaCVAM 運営委員会

- 平林容子 (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) : 委員長  
石井孝司 (国立感染症研究所)  
大原拓 (厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課)  
小川久美子 (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 病理部)  
奥田晴宏 (国立医薬品食品衛生研究所)  
諫田泰成 (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)  
北嶋聡 (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)  
小池紘一郎 (厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課 化学物質安全対策室)  
高木篤也 (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 動物管理室)  
東野正明 (厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課 化学物質安全対策室)  
蛭田浩一 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)  
広瀬明彦 (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 安全性予測評価部)  
笛木修 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)  
湊岡学 (厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課 化学物質安全対策室)  
本間正充 (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 変異遺伝部)  
小島肇 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部  
第二室) : 事務局

**JaCVAM statement on  
*in vitro* cytotoxicity assay for estimating acute oral toxicity**

At a meeting held on 24 April 2019 at the National Institute of Health Sciences (NIHS) in Kanagawa, Japan, the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) Regulatory Acceptance Board unanimously endorsed the following statement:

**Proposal:** Provided that thorough consideration is given both to the characteristics of the test method and to its applicability domain as well as with the further stipulation that the protocol used during the validation study is followed with the greatest care, this test method can be used in a regulatory context in order to identify test chemicals not having an LD<sub>50</sub> for acute oral toxicity of 2,000 mg/kg or less. We recommend that the results of this test method be used in a weight-of-evidence approach together with other sources of highly reliable information on chemical substances that are already in the market and for which there is plentiful evidence indicating low oral toxicity or on chemical substances that very closely resemble other substances of known oral toxicity in terms of structure, physicochemical properties, *in vivo* behavior, and other characteristics.

Also, considering the characteristics of this test method, it should be used when considering applications for exemptions of formulations containing deleterious substances under the Poisonous and Deleterious Substances Control Law, applications for approval of manufacture and sale of quasi-drugs, and requests for revisions of the Positive List of Cosmetics.

This statement was prepared to acknowledge that the results of a review and study by the JaCVAM Regulatory Acceptance Board have confirmed the usefulness of this assay.

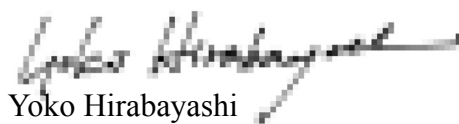
Based on the above, we propose *in vitro* cytotoxicity assay as a useful means for estimating acute oral toxicity by regulatory agencies.

Yasuo Ohno  
Chairperson



JaCVAM Regulatory Acceptance Board

Yoko Hirabayashi  
Chairperson



JaCVAM Steering Committee

April 24, 2019

The JaCVAM Regulatory Acceptance Board was established by the JaCVAM Steering Committee, and is composed of nominees from the industry and academia.

This statement was endorsed by the following members of the JaCVAM Regulatory Acceptance Board:

Mr. Yasuo Ohno (Kihara Memorial Yokohama Foundation for the Advancement of Life Sciences): Chairperson

Mr. Yoshiaki Ikarashi (National Institute of Health Sciences: NIHS)

Mr. Noriyasu Imai (Japanese Society for Alternatives to Animal Experiments)

Mr. Tomoaki Inoue (Japanese Society of Immunotoxicology)

Mr. Yuji Ishii (Center for Biological Safety and Research: CBSR, NIHS)

Ms. Yumiko Iwase (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association)

Mr. Takeshi Morita (Japanese Environmental Mutagen Society)

Mr. Shunji Nakai (Japan Chemical Industry Association)

Ms. Ruriko Nakamura (National Institute of Technology and Evaluation)

Mr. Akiyoshi Nishikawa (CBSR, NIHS)

Mr. Satoshi Numazawa (Japanese Society of Toxicology)

Ms. Maki Noguchi (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) \*

Mr. Kazutoshi Shinoda (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

Ms. Mariko Sugiyama (Japan Cosmetic Industry Association)

Mr. Hiroo Yokozeki (Japanese Society for Cutaneous Immunology and Allergy)

Term: From 1st April 2016 to 31st March 2018

\*: From 1st April 2017 to 31st March 2018

Mr. Yasuo Ohno (Kihara Memorial Yokohama Foundation for the Advancement of Life Sciences): Chairperson

Ms. Yoko Hirabayashi (CBSR, NIHS)

Mr. Yoshiaki Ikarashi (NIHS)

Mr. Noriyasu Imai (Japanese Society for Alternatives to Animal Experiments)

Mr. Kunifumi Inawaka (Japan Chemical Industry Association)

Mr. Tomoaki Inoue (Japanese Society of Immunotoxicology)

Mr. Yuji Ishii (CBSR, NIHS)

Ms. Yumiko Iwase (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association)

Mr. Fumihiko Kubo (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

Mr. Kenichi Masumura (Japanese Environmental Mutagen Society)

Ms. Ruriko Nakamura (National Institute of Technology and Evaluation)

Mr. Akiyoshi Nishikawa (CBSR, NIHS/ Saiseikai Utsunomiya Hospital)

Mr. Jihei Nishimura (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

Mr. Satoshi Numazawa (Japanese Society of Toxicology)

Ms. Mariko Sugiyama (Japan Cosmetic Industry Association)

Mr. Hiroo Yokozeki (Japanese Society for Cutaneous Immunology and Allergy)

Term: From 1st April 2018 to 31st March 2020

This statement was endorsed by the following members of the JaCVAM steering Committee after receiving the report from JaCVAM Regulatory Acceptance Board:

Ms. Yoko Hirabayashi (CBSR, NIHS): Chairperson  
Mr. Manabu Fuchioka (Ministry of Health, Labour and Welfare)  
Mr. Osamu Fueki (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)  
Mr. Akihiko Hirose (Division of Risk Assessment, CBSR, NIHS)  
Mr. Koichi Hiruta (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)  
Mr. Masamitsu Honma (Division of Genetics and Mutagenesis, CBSR, NIHS)  
Mr. Koji Ishii (National Institute of Infectious Diseases)  
Mr. Yasunari Kanda (Division of Pharmacology, CBSR, NIHS)  
Mr. Satoshi Kitajima (Division of Toxicology, CBSR, NIHS)  
Mr. Kouichirou Koike (Ministry of Health, Labour and Welfare)  
Ms. Kumiko Ogawa (Division of Pathology, CBSR, NIHS)  
Mr. Haruhiro Okuda (NIHS)  
Mr. Taku Oohara (Ministry of Health, Labour and Welfare)  
Mr. Atsuya Takagi (Animal Management Section of the Division of Toxicology,  
CBSR, NIHS)  
Mr. Masaaki Tsukano (Ministry of Health, Labour and Welfare)  
Mr. Hajime Kojima (Division of Risk Assessment, CBSR, NIHS): Secretary