

日本動物実験代替法学会・JaCVAM 合同ワークショップ
「動物実験の3Rにおける国際動向」

プログラム

座長：秋田正治（鎌倉女子大学）

10:00 開会挨拶

10:05 実験動物と動物実験に対する国内外の規制強化とその対応
池田卓也（日本チャールス・リバー株式会社）

10:45 動物実験代替法における国際動向
小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所）

11:25 **The FP7 Project AXLR8 – Accelerating the transition to a toxicity pathway-based paradigm for chemical safety assessment through internationally coordinated research and technology development**
Horst Spielmann（ベルリン自由大学、元 ZEBET）

昼食

座長：小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所）
13:30 日本発の代替法の OECD テストガイドライン化への取り組み
坂口 斉（花王株式会社）

14:10 製薬業界の 3R への取り組み
佐神文郎（エーザイ株式会社）

休憩

座長：大野泰雄（国立医薬品食品衛生研究所）
15:10 日化協の 3R への取り組み
小刀慎司（日本化学工業協会）

15:50 日本化粧品工業連合会の 3R への取り組み
板垣 宏（日本化粧品工業連合会）

16:30 WC8 の紹介
日本動物実験代替法学会

16:55 閉会挨拶

実験動物と動物実験に対する国内外の規制強化とその対応

池田卓也(日本チャールス・リバー株式会社)

実験動物や動物実験に対する社会の眼は、日に日に厳しさを増している。このような中で動物実験を実施する者には、法律や規則の正しい理解と順守が今まで以上に求められている。そのため実験動物関係者は、国内だけでなく欧米などの動向や規制などにも強い関心を寄せるようになってきた。そして国内外の現状や規制などに、多くの関係者が興味を持つことは非常に喜ばしい事であり、実験動物福祉の実践が進む事が期待される。しかしながら OIE や ILAR の動向あるいは動物実験禁止等の報道に対しては、多くの実験動物関係者の反応は鈍く、単に興味や知識の範囲に留まっていた。一方一部には言語や限られた情報の問題もあり、その内容や背景を十分に理解することなく、敏感にときには過剰に反応する例があった。また欧米の情報に対して、日本と諸外国の制度や法律などの社会的背景を十分に理解せずに、断片的な知識や情報に従って自らの施設に当てはめようとする例も見られる。

一方我国では動物愛護及び管理に関する法律(以下「動物愛護管理法」)の改定へ向けての準備が進んでいる。この法律は平成 17 年に改正され、同時にこの改正に伴い文部科学省、厚生労働省、農林水産省の3省から基本指針が、また学会会議からは詳細指針「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」が出された。このような一連の動きにより、3Rs や 5 つの freedom 等の概念が一般にも広まり、実験動物福祉に対する理解が、多くの実験動物関係者に広まってきた。このような中で動物愛護管理法の改正を目的に、環境省は中央環境審議会動物愛護部会のもとに愛護部会小委員会を設置した。そして平成 22 年 7 月から審議を開始し、平成 24 年の通常国会に改正法案を提出する予定で動き出している。

しかしながら先の動物愛護管理法の改正に関して、今まで社会や一般市民の期待や要望に動物実験関係者が十分に答えているかと言うことに対しては、疑問も呈されている。そのため今回の改正に対応するためには、欧米を中心とした海外の状況を理解する事は重要であるが、同時に先の動物愛護管理法改正に至る背景や、改正後の日本の状況を把握し冷静に分析をする必要がある。そしてその上で、何が議論され、国内外から何が求められているのかを十分理解し、動物愛護管理法改正への対応を含めて動物実験の適正化に努める必要があると考える。

動物実験代替法における国際動向

小島 肇(国立医薬品食品衛生研究所)

動物実験の3R(Reduction:実験動物の削減、Refinement:実験動物の苦痛の軽減、Replacement:実験動物の置き換え)の世界において、日本は国際社会の中心にはいない。活動が活発な欧米から地理的にも遠く、政治的な問題に振り回され、その対応は後手後手に回っている。情報網がない訳ではないが、彼らの懐に飛び込んだものは少なく、表面的なものが多いためである。

日本の行政や研究者は、日本人の優位性である、高い試験法開発の技術や勤勉なバリデーションに取り組み姿勢に対する認識が欠けており、その優位性を生かして、世界のニーズに対応させる、世界をリードするという戦略が欠けていると感じる。日本でも動愛法の改訂が検討され始めた昨今、欧米にその起源が遡る動物実験の3Rの動向について確認することは、我が国の現状を客観的にみることに繋がると考える。その情報把握なしで、日本の戦略は生まれまいであろう。

本発表では、動物実験の3RにおけるEUの動向、米国における動向、国際協調機関の協力を述べた後、動物実験代替法のための国際機関および動物実験代替法に関する欧米の取り組みに関する現状を報告する。

The FP7 Project AXLR8 – Accelerating the transition to a toxicity pathway-based paradigm for chemical safety assessment through internationally coordinated research and technology development

Spielmann H.¹, Schäfer-Korting M.¹, Kral V.¹, Seidle T.², McIvor E.², Schoeters G.³

¹FU Berlin, Pharmazie, Berlin; ²Humane Society International, Research & Toxicology Dept, Nottingham; ³VITO Vlemish Inst. Toxicol, CARDAM, MOL, Belgium

The aim of the EU FP7 coordination support project AXLR8 (= accelerate) is to lay the groundwork for a transition in toxicology toward a more “pathway based” in vitro and computational approach, through enhanced networking and collaboration among scientists, regulators at European and international levels. The new concept entitled “Toxicology in the 21st Century”, which was proposed by the US Academy of Science in 2007, calls for a transition in toxicology toward a more mechanistic, cell- and computer-based approach applying human cells and tissues. To support European scientists in getting actively engaged in this research effort AXLR8 is assisting the DG RTD of the European Commission in coordinating the FP6 and FP7 projects of the Alternatives Testing Strategies activity.

The overarching goals of the AXLR8 project can be subdivided into the following specific objectives:

- 1) organise a series of annual workshops to map research progress, gaps and needs in the FP6/FP7 programme on alternative testing strategies;
- 2) provide a range of tools and opportunities for enhanced interdisciplinary and international communication, coordination and collaboration in order to maximise the impact of available resources;
- 3) work to streamline regulatory acceptance procedures to provide for the uptake of validated new methods, including a smooth transition to 21st century systems and
- 4) produce annual progress reports on the state of the science, including recommendations on priority research and funding targets to ensure a prominent role for European science in this rapidly developing research area.

The following conclusions and recommendations were provided at the first AXLR8 workshop in 2010:

1. Substantial progress has been made in Europe on the development of alternative test methods and integrated testing strategies. Examples include the EU-funded projects Sens-it-iv and ReProTect, which will deliver non-animal tests for the assessment of skin sensitisation and reproductive toxicity.
2. Opportunities exist for exciting cross-fertilisation and creation of synergies among EU research teams and international initiatives such as “ToxCast” and “Tox21” in the USA.
3. A coordinated, long-term strategy towards a common goal is urgently needed. From there a practical roadmap can be developed that integrates new and existing European and global research programmes and defines knowledge gaps and future research needs and allow for a more structured framework for transatlantic/pacific coordination and collaboration.

Given the substantial and increasing global investment in research aimed at developing new safety assessment methods and implementing the “3Rs” in toxicology, there is a need for better international. In response to this demand, AXLR8 provides the tools for effective real-time dialogue, information exchange, problem solving, and international cooperation.

The AXLR8 Progress Report 2010 is available on the AXLR8 website

<http://axlr8.eu/axlr8-2010-progress-report.pdf>

日本発の代替法の OECD テストガイドライン化への取り組み

坂口 齊（花王株式会社）

安全性評価においては、より多くの背景データを有する試験法、すなわち広く世界的に用いられているグローバルスタンダードな試験法で得た結果というものが、信頼の高い試験結果と判断される。そのため、代替法においてもグローバルスタンダードと言える OECD テストガイドラインであるかどうかは大変重要な意味を持つ。

弊社では、現在皮膚感作性、そして眼刺激性試験の代替法を開発し、共に OECD テストガイドラインの収載を目指し評価を進めている。両試験法の開発過程で、OECD テストガイドライン化におけるいくつかの重要と思われる点を経験したので、今回それらを発表したい。

OECD のテストガイドライン化までには、大きく 4 段階に分けられる。1) 試験法開発、2) 施設間再現性評価 (Ring Study)、3) Validation、4) Peer-review。この中で、初期の段階では試験法開発のリードラボの役割は大変大きい。試験プロトコルの確立とデータベースの確立そしてそれに伴い Applicability domain の確定が大事な要素になる。データベースはその試験法の Predictive capacity を評価する上で重要であるが、その数は皮膚感作性、眼刺激性などでは 100 化合物程度が必要となっている。これらデータの早い取得が、試験法開発期間の短縮に繋がり重要である。

また、施設内再現性を確認するための Ring Study においては、どのくらいの数を何施設で評価するのか、そして具体的にどの化合物で評価するのかがポイントとなる。特に、化合物の選定に関しては、COLIPA や ECVAM などから試験法開発のための標準化合物群が発表されているので、これらで評価し確認する事が必要と考える。

そして、最も大事でありながらリードラボが主導することの出来ない Validation と Peer-review におけるポイントは、どのように進めるのかを戦略的に考えられるかという点にある。これらは、ICATM のフレームワークの下で国際的に進める事が今後ますます求められてくる。そのためには、日本発の試験法においては JaCVAM と協同しながら、ECVAM 及び ICCVAM とどう連携して進めていくかが、大変大事である。我々の皮膚感作性試験代替法の h-CLAT は Ring Study の段階から EU でも評価を進めてきた事から、Prevalidation は ECVAM を中心に進められている。一方、眼刺激性試験代替法の STE 試験では、ICCVAM と協調しながら進めていく予定である。

最後に、代替法開発で得られてきたデータはタイムリーに発表して行く事が大事である。OECD テストガイドラインを目指す以上は、日本のみならず欧米の関連学会等で積極的な発表し、英文雑誌への投稿することが大変重要と考える。

以上から、代替法の OECD ガイドライン化には、スピーディなデータベース構築、Ring Study での適切な化合物の選定、戦略的な Validation/Peer-review の実施、そして積極的な英語での学会発表・論文投稿がポイントとなると思われる。

製薬業界の3R への取り組み

佐神 文郎(エーザイ株式会社)

医薬品の研究開発において、有効性や安全性の確認のために動物実験は不可欠である。しかし、動物実験は実験動物の尊い命を犠牲にして行わなければならない。国際的には、1990年より開始された日米欧の行政と企業が参画して行う日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)において、医薬品の臨床試験の前に不可欠である動物を用いた安全性の検討(非臨床安全性試験)に関して、科学的に適切な動物試験のあり方が抜本的に見直された。その成果として、試験項目の必要性や3Rに配慮した試験法の標準化が行われ、これまで多くの非臨床安全性試験ガイドラインが策定されてきた。現在も、科学技術の進展に基づいた試験法の必要性や方法の見直しが継続的に検討されている。日本国内においては、新しい医薬品の研究開発に取り組む製薬企業の多くが加盟する日本製薬工業協会が、動物実験の適正化に向けて各企業の自主基準作成への手引きとして、動物実験ガイドラインを2005年1月に制定した。加盟企業にあつては、本ガイドラインに基づいて自主的に動物実験の機関内規定を策定し、3Rの原則を基本とする動物実験の自主管理を推進し、使用動物数の削減や代替法の開発に取り組むと共に、苦痛の軽減への麻酔法をはじめとする動物実験の見直しを行ってきた。2006年6月には、改正動物愛護管理法が施行され、厚労省における動物実験等の実施に関する基本指針が発出された。各企業においては、統一された基本指針に基づき自主管理の体制を再構築し対応してきた。その状況を踏まえ、自主管理の透明性の向上に向けて動物実験に関する外部評価制度の活用が検討されている。本ワークショップでは、動物実験適正化への製薬企業の取り組みを紹介し、動物実験に関する外部評価制度についても紹介したい。

日化協の3Rへの取り組み

小刀 慎司 (社)日本化学工業協会

世界的な化学物質管理の施策は、1992年のUNCED(国連環境開発会議)でリスクに基づく評価・管理の方向性が明確に示されて以来、「リスク評価、管理手法により、化学物質によるヒトの健康や環境へもたらす著しい悪影響を最小化する方法で生産・使用されることを2020年までに達成する」というWSSD(持続可能な開発に関する世界首脳会議/2002年)での目標設定を経て、2006年のICCM-1(第1回国際化学物質管理会議)で採択されたSAICM(国際的化学物質管理に関する戦略的アプローチ)の実現に向かって、各国での法整備や官民での自主活動が進められている。例えば、2007年に施行された欧州のREACHでは、すべての市販化学物質のリスク評価を実施することが世界で初めて産業界に義務付けられ、2010年に施行された日本の改正化審法では既存物質も含めた全ての物質を対象にしたリスク評価を官民共同で行うことになった。さらにICCA(世界化学工業協会協議会)や日化協では、化学品のリスクを評価して公表する自主的なGPS/JIPS活動を2010年から開始した。これらのいずれにおいても対象となる化学物質は膨大な数に上り、毒性などの有害性情報の効率的な収集が化学業界にとって大きな課題となっている。

一方、世界的な動物愛護の流れを受けて化学物質管理を進める規制当局でも動物試験の3Rを求める方向にあり、REACHでは脊椎動物の試験が有害性情報収集の最後の手段と位置づけられ、改正化審法でも参議院の附帯決議に3Rの促進が盛り込まれている。

このような中、国際機関であるOECD(経済協力開発機構)は自主的な化学物質評価プログラムを促進するため、2009年にタスクフォース(TF)の体制を一部変更した。新たなTFでは有害性情報収集の新技术として特に、AOP(Adverse Outcome Pathway)など分子レベルでの毒性発現機構も考慮した手法の開発や構造活性相関手法の精緻化に注力しており、これらは動物代替で効率的に多くの化学物質の有害性を評価できる手法として期待されている。日化協は従来よりこのようなOECDの動きに注目して、産業界代表として各国規制当局と共にこのTFに参加して情報収集などを行ってきたが、その体制をさらに強化するために昨年新たなワーキンググループを立ち上げた。今後は、国内外の行政関連機関ともより連携を強化して、新たな手法の開発推進やそれらの規制当局での活用を働き掛けるとともに、産業界への普及を図っていく。

さらに、日化協は会員会社の支援を得て自主的な研究事業であるLRI研究を10年にわたって推進してきている。これは、化学物質管理の促進を目指した試験法の開発研究などを推進する事業である。この取り組みにおいては、高く評価されている*in vitro*でのスクリーニング試験法など、新たな有害性評価技術の開発でも大きな成果を挙げた。現在ICCAでLRI研究を進める欧州化学工業会や米国化学工業協会との役割分担の中で、日化協は動物代替試験法を重点テーマとして進める方向を確認しており、引き続き3R推進への活動支援を進めていく。

日本化粧品工業連合会の3Rへの取り組み

板垣宏（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）

日本化粧品工業連合会（以下、粧工連と略）の3Rへの取り組みは、Replacementである動物実験代替法開発を中心とし、さらに関連する情報の収集等を行っており、それらは「安全性部会」及び「動物実験代替専門委員会」が担当している。これまでに粧工連として代替法開発に協力してきた事項としては、眼刺激性試験代替法のバリデーションとその結果に基づく指針作成、OECD毒性試験ガイドライン案への意見募集における対応、さらには代替法に関する国際情勢の調査報告に代表される厚生労働省科学研究班への協力が挙げられる。また、日本動物実験代替法学会（以下、代替法学会と略）に対しては、学会発足時から特別賛助会員として、さらに過去の年次大会では動物試験の規制や代替法開発に関する国際的情報を提供することにより協力してきた。さらに粧工連による情報提供活動として、1990年に「粧工連技術資料 No.91：動物実験代替法の現状」を、2001年及び2008年には化粧品の安全性試験に関する代替法も記載した「化粧品の安全性評価に関する指針 2001」や「化粧品の安全性評価に関する指針 2008」を作成してきた。

粧工連加盟企業においては、代替法学会を中心とする発表や学術論文等で明らかなように各種代替法の開発が積極的に行われている。また、粧工連加盟企業の研究者は代替法学会の各種委員として積極的に活動しており、学会運営や大会運営に大きく貢献している。粧工連加盟企業における代替法開発は、加盟企業間の共同研究、加盟企業独自の研究開発に大別される。粧工連加盟企業間の共同研究としては、3次元皮膚モデル（市販キット）を用いる皮膚刺激性試験代替法のバリデーション、*in vitro* 3T3 NRU 光毒性試験のバリデーション、感作性試験代替法 h-CLAT の ring study 等が挙げられる。また粧工連加盟企業独自の研究としては、単回投与毒性試験、眼刺激性試験、皮膚刺激性試験、光毒性試験、感作性試験、経皮吸収性試験等の化粧品の安全性保証に係わる試験法に対する代替について、かなり以前より実施してきた。

現在、化粧品や医薬部外品の安全性保証に係わる試験法で OECD 毒性試験ガイドラインに採択された試験法はまだ少ない。粧工連は、適正な OECD 毒性試験ガイドライン案の採択に協力すべく、JaCVAM の評価委員会、評価会議及び顧問会議に積極的に参画し、また粧工連内には各試験法を評価する Task Force を設置している。一方、化学物質の有害性を検出する目的で開発された OECD 毒性試験ガイドラインに採択された試験法を、化粧品や医薬部外品の安全性評価に活用するためには、更なる検討を要するという問題がある。粧工連はこれを解決すべく「医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会（以下、あり方検討会と略）」にも積極的に協力している。

上記のように、粧工連及び粧工連加盟企業は動物試験の代替を目指し、試験法の開発やそのバリデーション、さらには OECD 毒性試験ガイドライン案の評価やあり方検討会に対して真摯に取り組んできた。しかし、現在の科学水準では動物試験の全廃は限りなく困難であることから、今後、代替法の開発と活用を加速するためには、基礎研究の拡大深化のための社会からのサポートと、開発された試験法をどう使用するかについての真剣な議論が必要と考える。本会がその発端になることを祈念している。