

LRIシンポジウム  
2019年8月30日(東京)

# OECDにおける化学物質およびバイオ セーフティ活動に対する日本の対応



小島 肇

国立医薬品食品衛生研究所

本発表は、個人的な見解であり、必ずしもOECD  
や国立衛研の公式見解ではありません。また、  
発表に利益相反はありません。

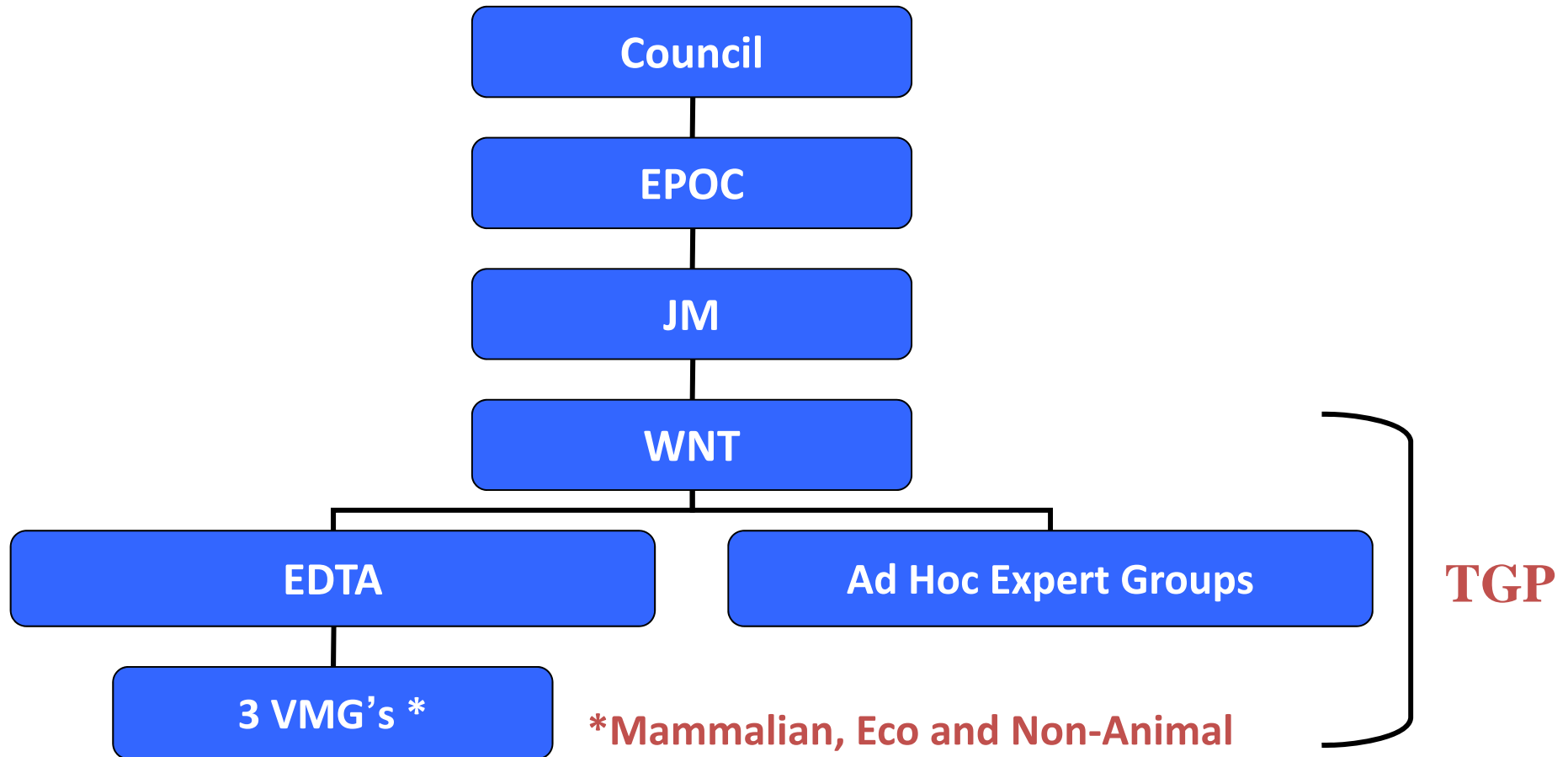
# アクセス | Access



# OECD WNTの決定組織



# OECDにおける決定樹



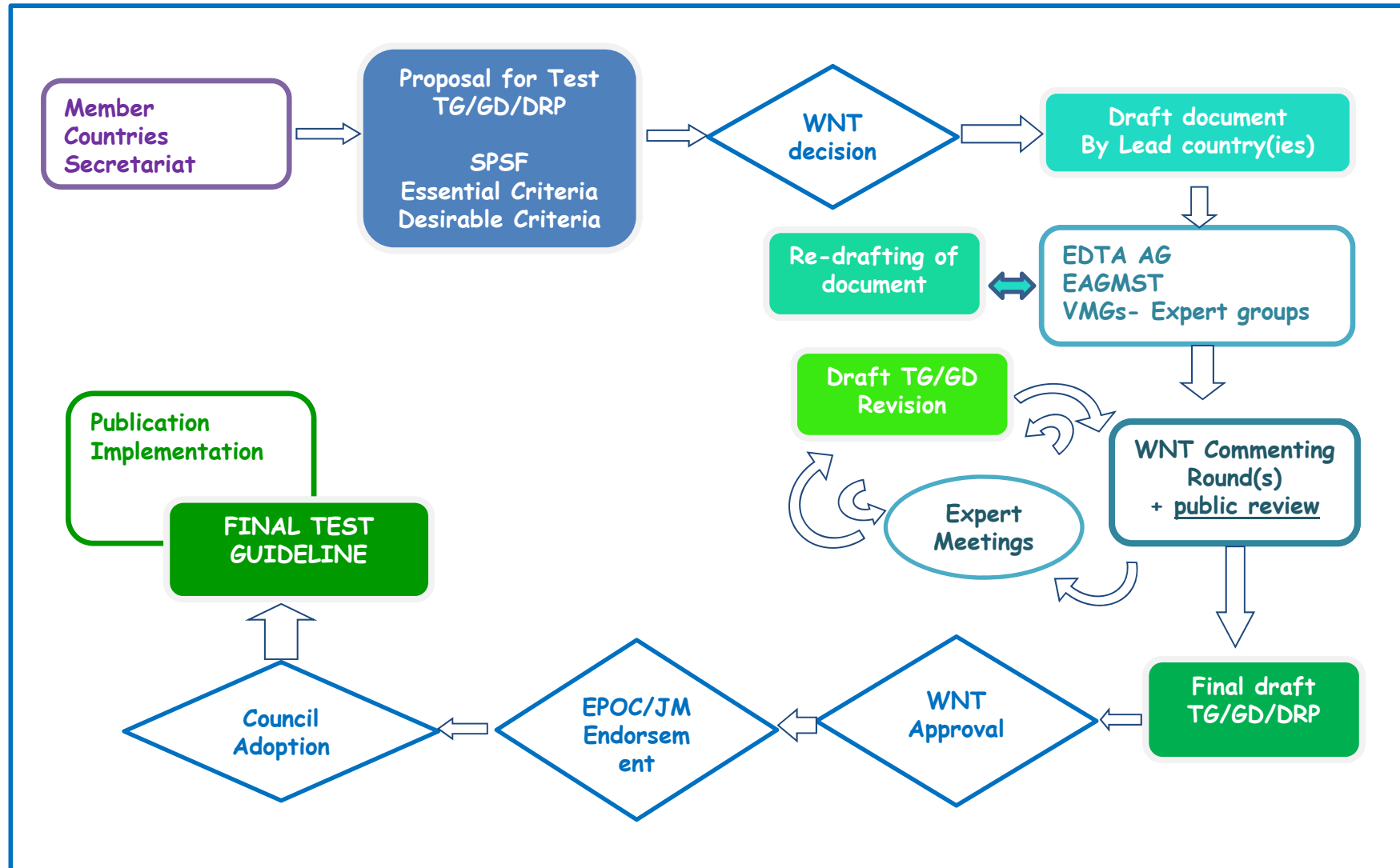
VMG-eco: Validation Management Group for Ecotoxicity Testing

VMG-non animal: Validation Management Group for Non Animal Testing

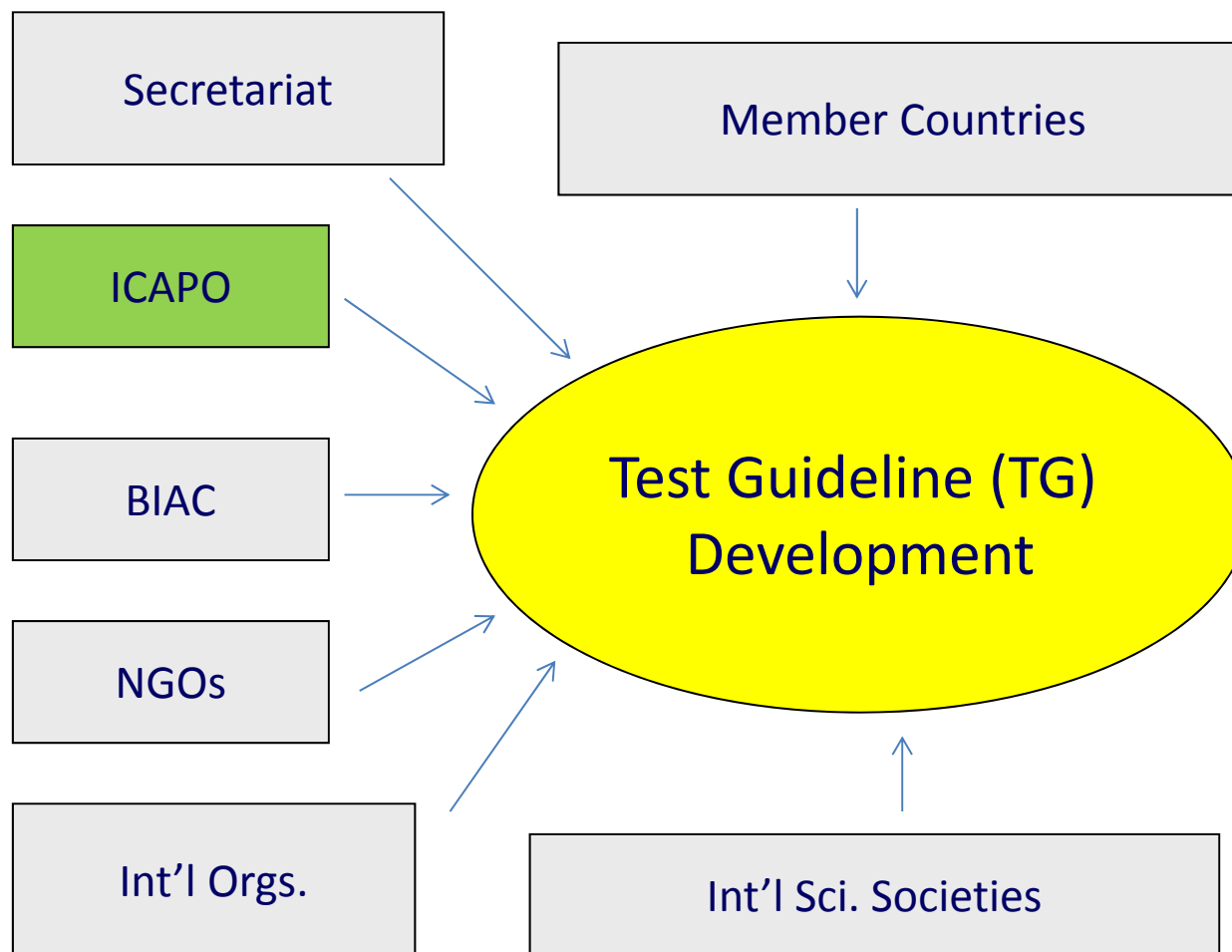
VMG-mammalian: Validation Management Group for Mammalian Toxicity Testing

WNT: Working Group of the National Coordinators for the Test Guidelines Programme

# テストガイドライン開発のプロセス



# WNT会議のメンバー





# プログラムの理念

新テストガイドライン

ガイダンス文書

改訂テストガイドライン

総括書(DRP)

既存テストガイドラインの削除

その他

- 行政的な必要性
- 動物福祉
- 対費用効果



求められる要件

# テストガイドラインを開発するための 重要な文書

- Series Testing and Assessment (>200 publications):
  - Guidance Document **1** for the Development of OECD Guidelines for Testing of Chemicals (last updated 2009)
  - Guidance Document **34** on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment (2005)
  - Guidance Document **150** on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption (2012)
  - +Numerous Guidance Documents and testing strategies for several hazard endpoints

# OECDで検討されているセクション分類

**Section 1** (Projects related to Test Guidelines on physical–chemical properties)

**Section 2** (Projects related to Test Guidelines on effects on biotic systems)

**Section 3** (Projects related to Test Guidelines on environmental fate)

**Section 4** (Projects related to Test Guidelines on health effects)

**Section 5** (Projects related to other Test Guidelines)

# Numbers of OECD Test Guideline (2019)

Section	Project	Duration	Numbers
1	Physical-Chemical properties	1981-2013	24
2	Effects on Biotic Systems	1984-2019	48
3	Degradation and Accumulation	1981-2018	22
4	Health Effects	1981-2019	69 ( <i>in vitro</i> 25)
5	Other Test Guidelines	2007-2009	9
Total			172

## 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](http://www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar)

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

[www.oecd.org/env/testguidelines](http://www.oecd.org/env/testguidelines)

**Integrated Approaches to Testing and Assessment**

[www.oecd.org/env/existingchemicals](http://www.oecd.org/env/existingchemicals)

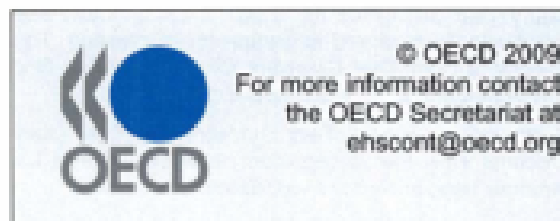
**Mutual Acceptance of Data**

[www.oecd.org/env/igp](http://www.oecd.org/env/igp)

**Global Portal to Information on Chemical Substances**

[www.oecd.org/ehs/eChemPortal](http://www.oecd.org/ehs/eChemPortal)

© Photos  
Getty Images, 2005  
KaYann-Fotolia.com



# Chemical Safety and Animal Welfare

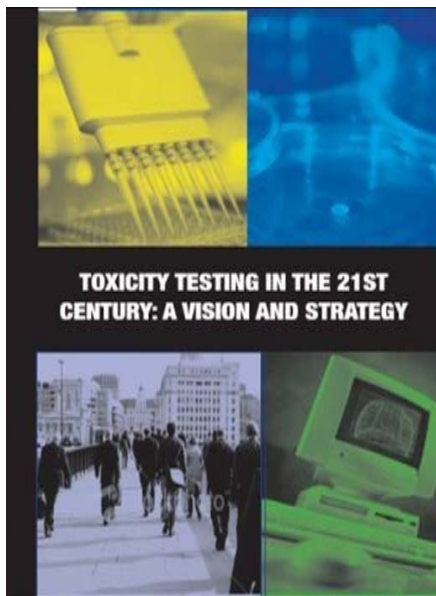


Progress made  
at the OECD



[www.oecd.org/env/ehs](http://www.oecd.org/env/ehs)

## The Transatlantic Divide



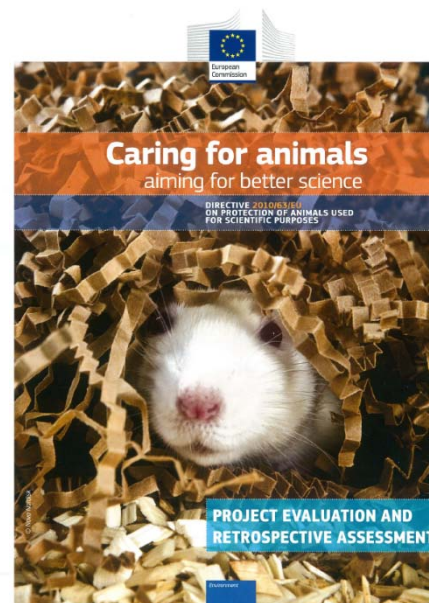
Top-down development of new toxicological tools

**Tox-21c**



**3Rs**

Bottom-up support to alternative methods and legislative pressure



## 動物実験代替法(置き換え)が関係したOECDのヒト健康に関するTG(2019)

TG No.	TG名称
皮膚腐食性試験(3試験法, TG431には5皮膚モデルが含まれる)	
430	<i>In vitro</i> 皮膚腐食性:経皮電気抵抗試験(TER)
431	<i>In vitro</i> 皮膚腐食性:ヒト皮膚モデル試験
435	皮膚腐食性評価のための <i>in vitro</i> 膜バリア試験法
皮膚刺激性試験(1試験法, TG439には6皮膚モデルが含まれる)	
439	<i>In vitro</i> 皮膚刺激性:再構築ヒト表皮試験法
光毒性試験(2試験法)	
432	<i>In vitro</i> 3T3 NRU光毒性試験
495	ROSアッセイ
眼刺激性試験(6試験法, TG492には4モデルが含まれる)	
437	i) 眼に対する重篤な損傷性を引き起こす化学品、およびii) 眼刺激性または眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、ウシ角膜を用いる混濁度および透過性試験法
438	i) 眼に対する重篤な損傷性を引き起こす化学品、およびii) 眼刺激性または眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、ニワトリ摘出眼球を用いる試験法
460	眼腐食性物質および眼に対する重篤な刺激性物質を同定するためのフルオレセイン漏出試験法
491	i) 眼に対する重篤な損傷性を引き起こす化学品、およびii) 眼刺激性または眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、 <i>in vitro</i> 短時間曝露法
492	眼刺激性または眼に対する重篤な損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、再構築ヒト角膜試験法
494	Vitrigel-EIT
皮膚感作性試験(計7試験法, TG442Eには3試験法が含まれる)	
442C	<i>In Chemico</i> 皮膚感作性:ペプチド結合性試験(ADRA, DPRA)
442D	<i>In vitro</i> 皮膚感作性:角化細胞株レポーターアッセイ(KeratinoSens, LuSens)
442E	<i>In vitro</i> 皮膚感作性:ヒト細胞株活性試験(h-CLAT, U-SENS, IL-8 Luc assay)

## 動物実験代替法(置き換え)が関係したOECDのヒト健康に関するTG(2019)

TG No.	TG名称
内分泌スクリーニング (7試験法, TG455には3つの試験法、TG493には2試験法が含まれる)	
455	性能基準TG 化学物質のエストロゲンアゴニスト活性の検出を目的とした、安定に形質移入されたヒトエストロゲン受容体- $\alpha$ の転写活性化 (STTA)試験
456	H295R細胞ステロイド生合成アッセイ法
458	アンドロゲン受容体 (AR) 作動・拮抗剤検出安定トランスフェクトトランス活性化 (STTA) 試験
493	性能基準TG 化学物質のヒト組み換えエストロゲンレセプター(hrER) <i>in vitro</i> 法 ER 結合アフィニティ
遺伝毒性試験 (5試験法)	
471	細菌復帰突然変異試験
473	哺乳類の <i>in vitro</i> 染色体異常試験
476	Hprt遺伝子とxpprt遺伝子を用いる哺乳類細胞の <i>in vitro</i> 遺伝子突然変異試験
487	哺乳類細胞を用いた <i>in vitro</i> 小核試験
490	チミジンキナーゼ遺伝子を用いた哺乳類細胞の <i>in vitro</i> 遺伝子突然変異試験
経皮吸収試験 (1試験法)	
428	<i>In vitro</i> 皮膚吸収試験法

OECD:<http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>



# Historical Accuracy of Animal Tests Against Human Data

## LLNA



Hazard

Potency (GHS)

72%-82%

54% - 60%

## GPMT / Buehler



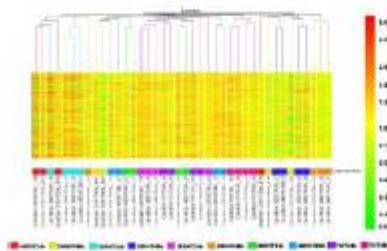
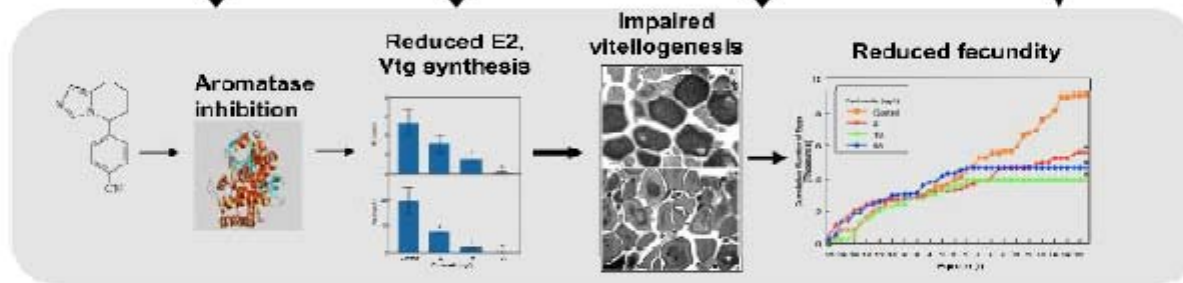
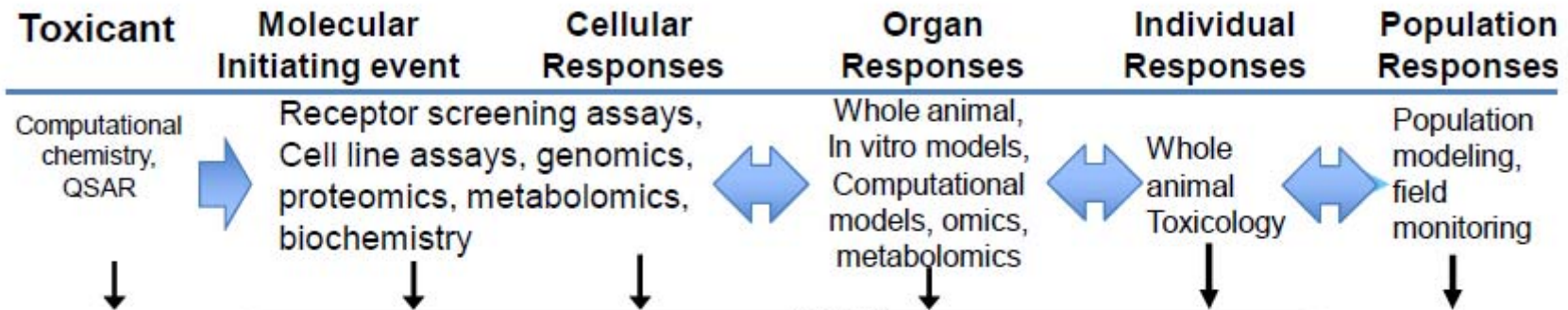
Hazard

Potency (GHS)

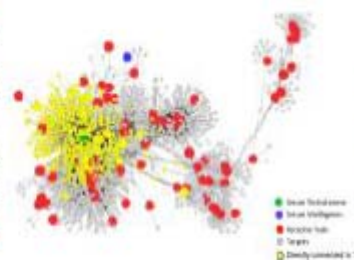
~72%

~60%

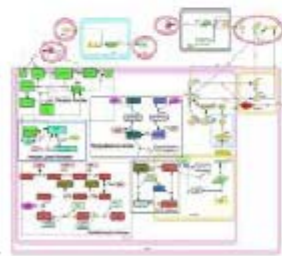
# AOP and alternative animals in human health assessment



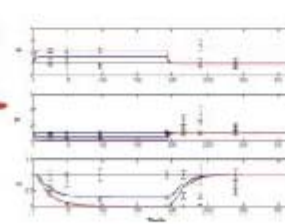
Screening for toxicological effects and chemicals



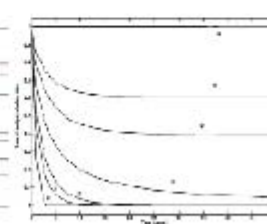
Pathway and network impacts



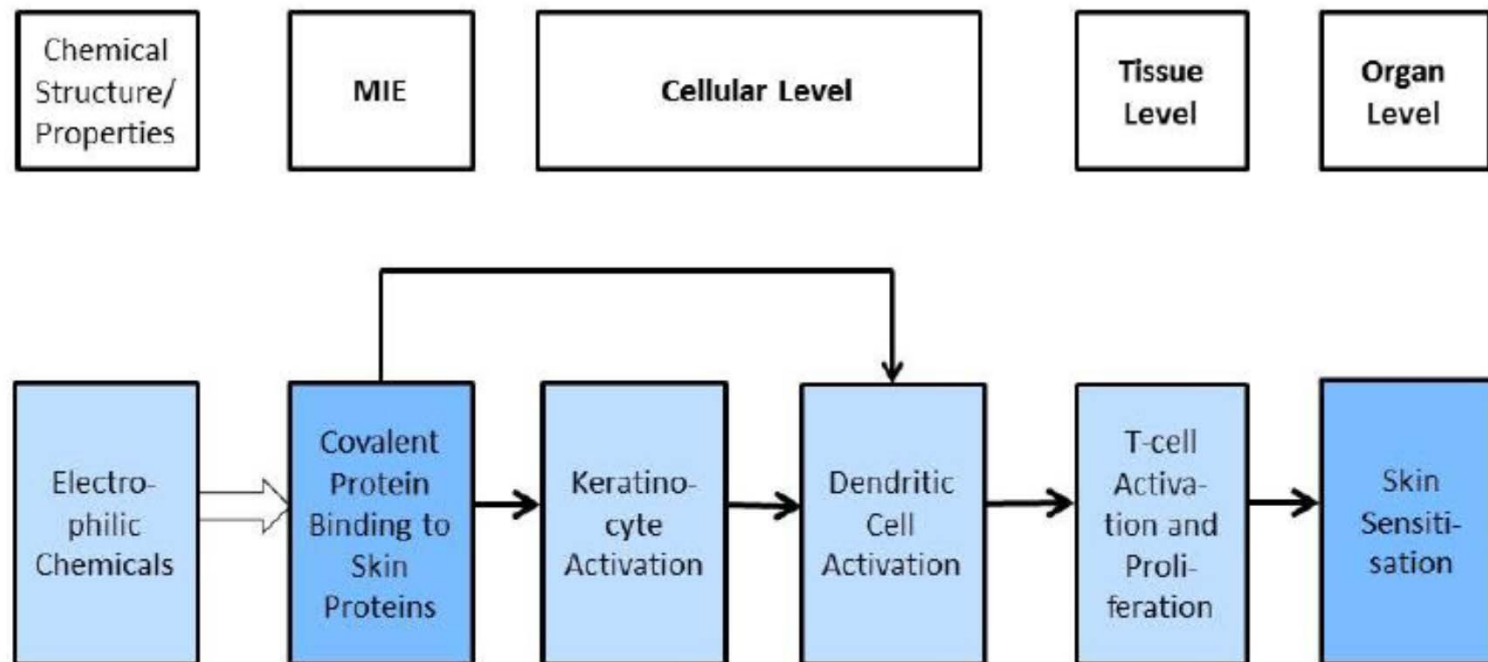
Mechanistic modeling



Predicted effect

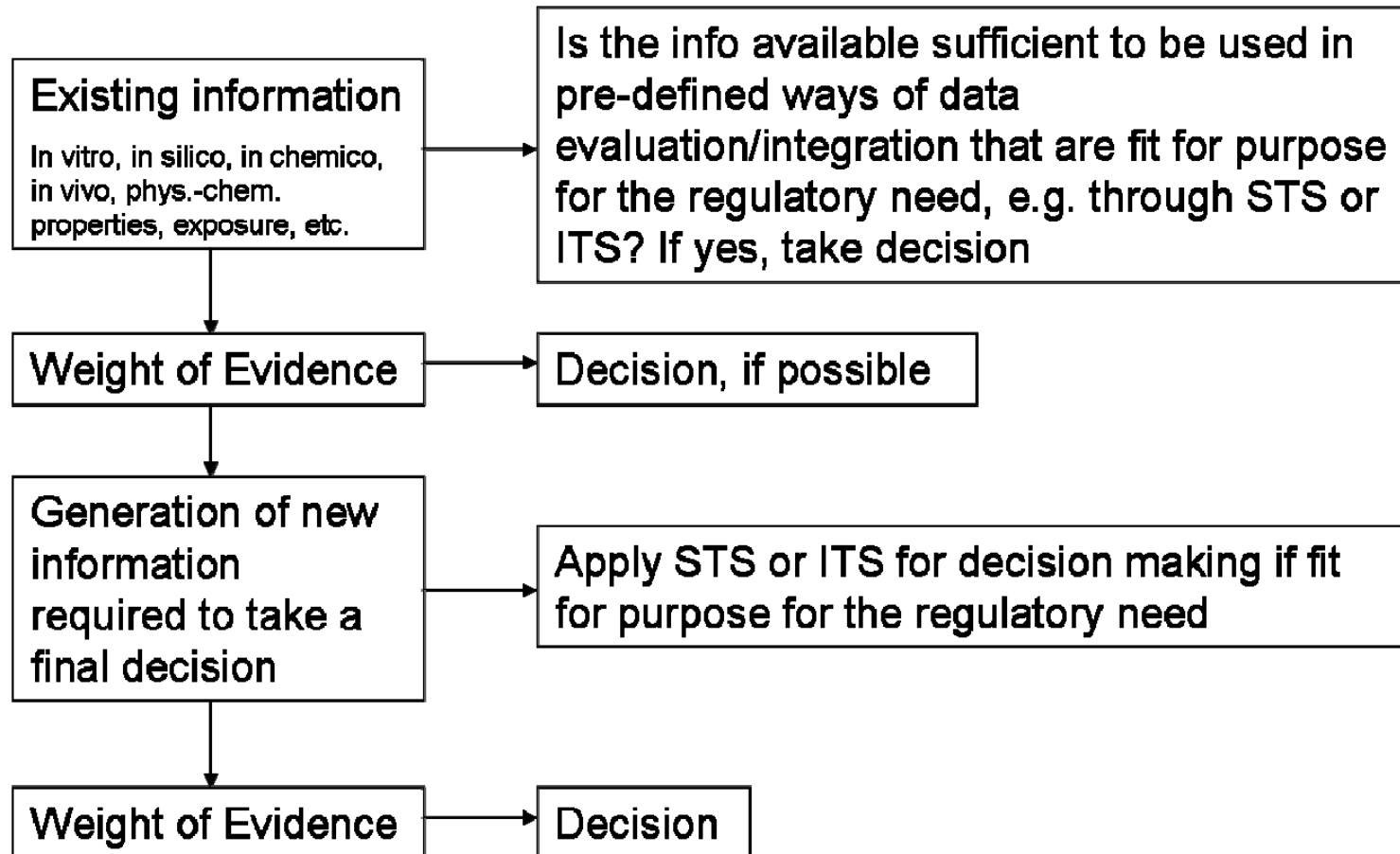


Population impact

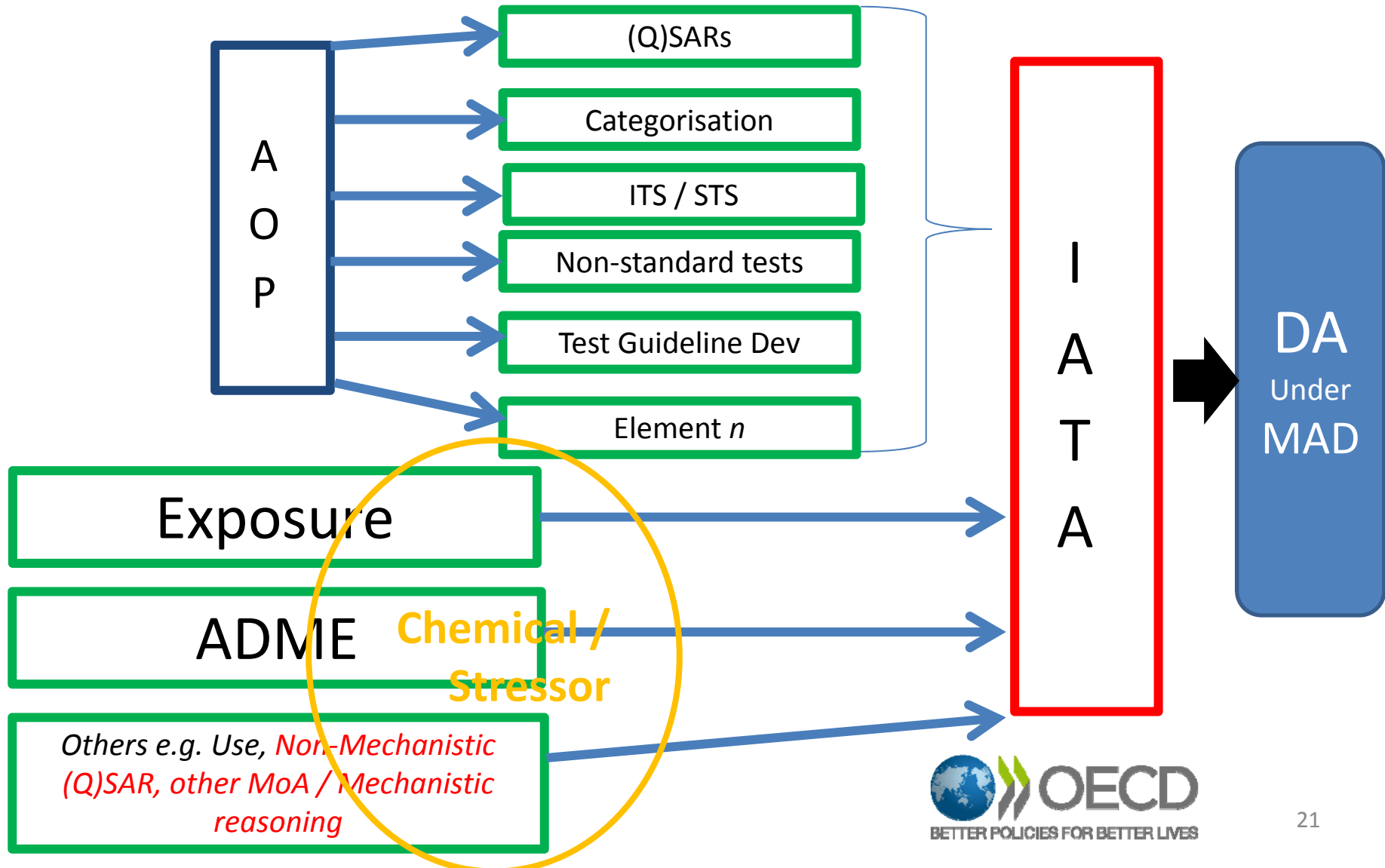


**Figure 1:** Flow diagram of the pathways and the intermediate steps associated with skin sensitisation (adapted from OECD, 2012a).

# IATA (integrated approach on testing and assessment) framework



# 全身毒性を非動物で評価するための Defined Approach(DA)開発へ



# 日本の対応

## 日本で開発またはバリデートされた試験法

- ✓ 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 (2016)
- ✓ Short time exposure (STE) assay for eye irritation testing, TG491 (2015)
- ✓ Bhas 42 cell transformation assay (2016) Guidance document
- ✓ h-CLAT assay for *in vitro* skin sensitisation testing, TG442E (2016)
- ✓ Stable transfected transcriptional activation (STTA) assay for androgen disruptor screening (AR-Ecoscreen), TG458(2016)
- ✓ IL-8 Luc assay for *in vitro* skin sensitisation testing , TG442E (2017)
- ✓ LabCyte CORNEA-MODEL for eye irritation testing, TG492 (2018)
- ✓ Vitrigel-Eye Irritancy Test Method for Identifying Chemicals Not Requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage, TG494 (2019)
- ✓ Ros (Reactive Oxygen Species) Assay for Photoreactivity, TG495 (2019)
- ✓ In Chemico Skin Sensitisation Assays addressing the Adverse Outcome Pathway key event on covalent binding to proteins, TG442C (2019)
- ✓ *In vitro* skin corrosion: reconstructed human epidermis (RHE) test method, TG431 (2019)



Section 4  
Health effects

**Test Guideline No. 442C**  
*In Chemico* Skin Sensitisation

*Assays addressing the Adverse Outcome Pathway  
key event on covalent binding to proteins*

**LRIのご支援に感謝します。**

24 | **442C**

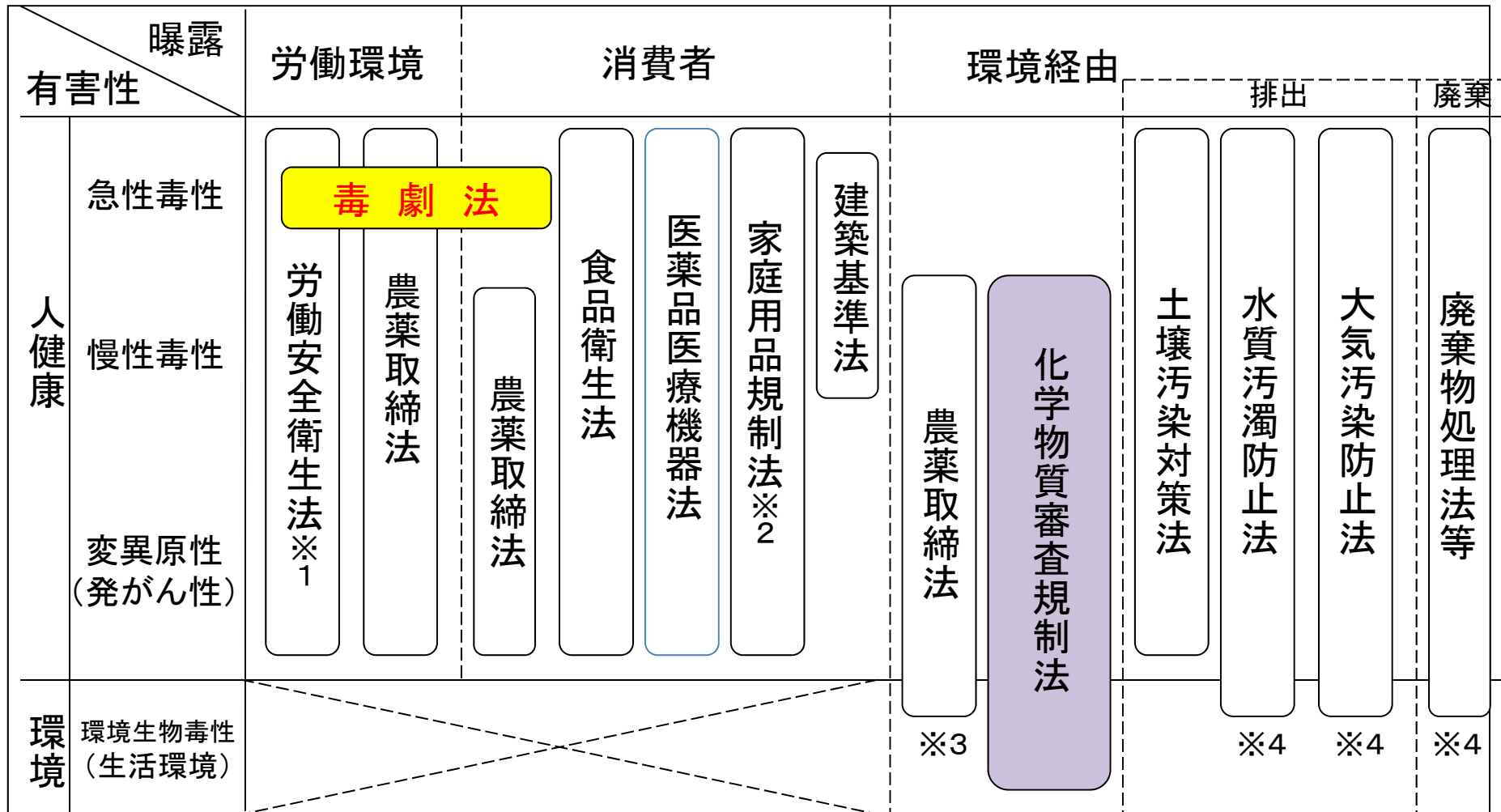
**OECD/OCDE**

**APPENDIX II**

**In Chemico Skin Sensitisation: Amino acid Derivative Reactivity Assay  
(ADRA)**



# 化学物質の安全対策に関する法体系



※1 新規化学物質の事前審査では変異原性のみが対象

※2 一般消費者の生活の用に供される製品が対象(「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律」)

※3 有害性のうち環境については水産動植物への著しい被害を対象

※4 現時点では環境生物保全の観点からの化学物質毎の排出基準は定められていない。

厚生労働省化対室  
より借用

薬生薬審発0613第1号  
平成29年6月13日

各 { 都道府県  
保健所設置市  
特別区 } 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局  
医薬品審査管理課長  
( 公 印 省 略 )

### 毒物劇物の判定基準の改定について（通知）

#### 1. 毒物劇物の判定基準の改定の内容について

##### (1) 有効な動物実験代替法による知見の活用について

毒劇法は、主として急性毒性等により毒物又は劇物に指定するなどの規制を行っており、指定に際し毒性評価を実施するに当たり、動物実験の知見を重要視してきた。しかしながら、近年では欧州を中心に動物愛護の観点から動物実験を廃止する動きがあり、国内でも動物実験を必要最小限に抑える方向にある。当該判定基準にも、動物実験を実施しない場合に動物実験代替法（以下「代替法」という。）による毒性評価を用いる考え方は既に取り込まれているが、具体的に有効な代替法の内容が十分に明確化されていないため、今般、毒物又は劇物の判定に用いることが出来る有効な代替法を例示し、当該判定基準に取入れることにより、明確にした。

また、例示した代替法を用いた知見については、毒物劇物の製剤の除外においても、活用可能とした。

## 毒物劇物の判定基準（案）

### 1. 毒物劇物の判定基準

毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする。

#### (1) 動物における知見

##### ① 急性毒性

原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する。

(a) 経口 毒物：LD<sub>50</sub>が50mg/kg以下のもの  
劇物：LD<sub>50</sub>が50mg/kgを越え300mg/kg以下のもの

(b) 経皮 毒物：LD<sub>50</sub>が200mg/kg以下のもの  
劇物：LD<sub>50</sub>が200mg/kgを越え1,000mg/kg以下のもの

(c) 吸入 毒物：LC<sub>50</sub>が500ppm(4hr)以下のもの  
(ガス) 劇物：LC<sub>50</sub>が500ppm(4hr)を越え2,500ppm(4hr)以下のもの

吸入 毒物：LC<sub>50</sub>が2.0mg/L(4hr)以下のもの  
(蒸気) 劇物：LC<sub>50</sub>が2.0mg/L(4hr)を越え10mg/L(4hr)以下のもの

吸入 毒物：LC<sub>50</sub>が0.5mg/L(4hr)以下のもの  
(ダスト、ミスト) 劇物：LC<sub>50</sub>が0.5mg/L(4hr)を越え1.0mg/L(4hr)以下のもの

##### (d) その他

##### ② 皮膚に対する腐食性

劇物：最高4時間までの暴露の後試験動物3匹中1匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合

##### ③ 眼等の粘膜に対する重篤な損傷

###### 眼の場合

劇物：ウサギを用いたDraize試験において、少なくとも1匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常21日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる

または

試験動物3匹中少なくとも2匹で、被験物質滴下後24、48及び72時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁 $\geq 3$ または虹彩炎 $> 1.5$ で陽性応答が見られる場合。

## 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、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、都道府県を通じて周知しています。

薬生薬審発 0111 第 1 号  
平成 30 年 1 月 11 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

医薬部外品・化粧品の安全性評価のための複数の皮膚感作性試験代替法を  
組合せた評価体系に関するガイダンスについて

今般、「医薬品等の安全性評価に関する in vitro 試験（代替法）の開発、国際標準化及び普及促進に関する研究」（平成 29 年度日本医療研究開発機構研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業、代表研究者 小島肇））において、医薬部外品・化粧品の安全性評価に皮膚感作性試験代替法の活用促進を図るため、その活用事例を解説するとともに、留意点等を取りまとめたガイダンスを別添のとおり作成されたので、貴管下関係業者に対して周知願います。

## 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
- 医薬部外品・化粧品の安全性評価のための複数の皮膚感作性試験代替法を組合せた評価体系に関するガイダンスについて
- 医薬部外品・化粧品の安全性評価における眼刺激性試験代替法としてのウサギ角膜由来株化細胞を用いた短時間曝露法(STE法)に関するガイダンス
- 医薬部外品・化粧品の安全性評価における眼刺激性試験代替法としてのヒト角膜様モデルを用いた細胞毒性試験に関するガイダンス

**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。**

# WNTにおける日本の現状

- 各国の代表は1-2名であるが、日本のみ各省庁の代表となり、数名いる。
- 問題毎に手分けして対応している。
- 基本的な統括は経済産業省が担っている。
- 日化協はBIACの一員として参加している。

# 最後に

- 毒性・薬理分野における研究論文は、明らかに欧中米に遅れを取っている。
- 行政の国際協調は形式的であり、レギュラトリーサイエンスの国際化には懸念を持つ。



日化協、LRI助成も、国際動向を意識して実りあるものを望む。





About JaCVAM



Update on JaCVAM



Academic activities



Submission of Alternative  
Methods to JaCVAM



International Cooperation

**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)

御静聴ありがとうございました

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