



代替法利用における留意点

稲若 邦文

一般社団法人 日本化学工業協会

平成30(2018)年8月2日





独占禁止法遵守ガイドライン



- 次の事項について協議あるいは情報交換をしてはならない。
 1. 価格（各会社の価格、価格変更、価格差、値上げ、値下げ、値引き、クレジット条件、各会社のコスト、生産量、生産能力、在庫、売上高などのデータ、業界の価格政策、価格水準、価格変更、価格差等。）
 2. 生産（デザイン、生産量、特定製品の販売あるいはマーケティングに関して、計画地域あるいは顧客を含めた各会社の計画、業界生産量、生産能力あるいは在庫量の変更等。）
 3. 輸送料金（輸送料金あるいは輸送料金政策等。）
 4. その他（供給制限、顧客や販売地域の配分、不買等）
- さらに、次の事項について注意深く行動する事。
 1. 競合者との合意が社会や業界に好ましいものであっても、競争に影響を及ぼすかも知れない場合は、独占禁止法に違反する恐れがある。
 2. 会議に伴う懇親会等においても、禁止協議事項について話をしたり情報交換をしてはならない。
 3. もし独占禁止法に触れる恐れのある議題が会議中に提起された場合は反対の意思表示を記録すること。もしその議題が継続して協議される場合はすぐ退席し、室外に出て自社の顧問弁護士に相談すること。



動物実験代替法の利用に対する期待



- 動物の使用削減
- 欧州化粧品規制への対応



動物実験代替法の利用に対する留意点



- 毒物及び劇物取締法（毒劇法）における行政利用は可能か
 - 使用可能な代替法の特定
 - 受け入れ可能とするための実験条件
 - GLP適用の条件
 - 科学的妥当性の証明
 - 技術的相談の窓口が十分とはいえない
 - 代替法使用に関するガイダンスがない



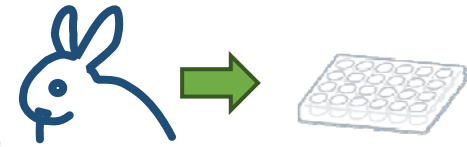
- 平成12年12月1日施行、平成17年6月一部改定
(実験動物への配慮等)、平成24年9月一部改定

4)動物の飼養及び保管等に関するガイドライン

家庭動物、展示動物、畜産動物、実験動物のそれぞれについて、動物の健康と安全を確保するとともに動物による人への危害や迷惑を防止するための飼養及び保管等に関する基準を定めています。また、**動物を科学的利用に供する場合は、いわゆる「3Rの原則(苦痛の軽減等)」等に配慮するように努めなければなりません。また、実験動物を利用する際には苦痛の軽減、動物に代わり得るものの利用、数の少数化などの基準を定めています。**

- Replacement

動物を用いない方法に置き換える



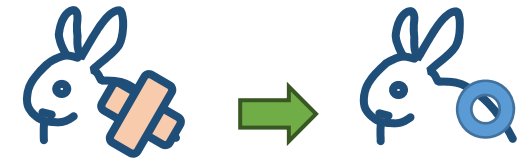
- Reduction

動物の使用数の削減

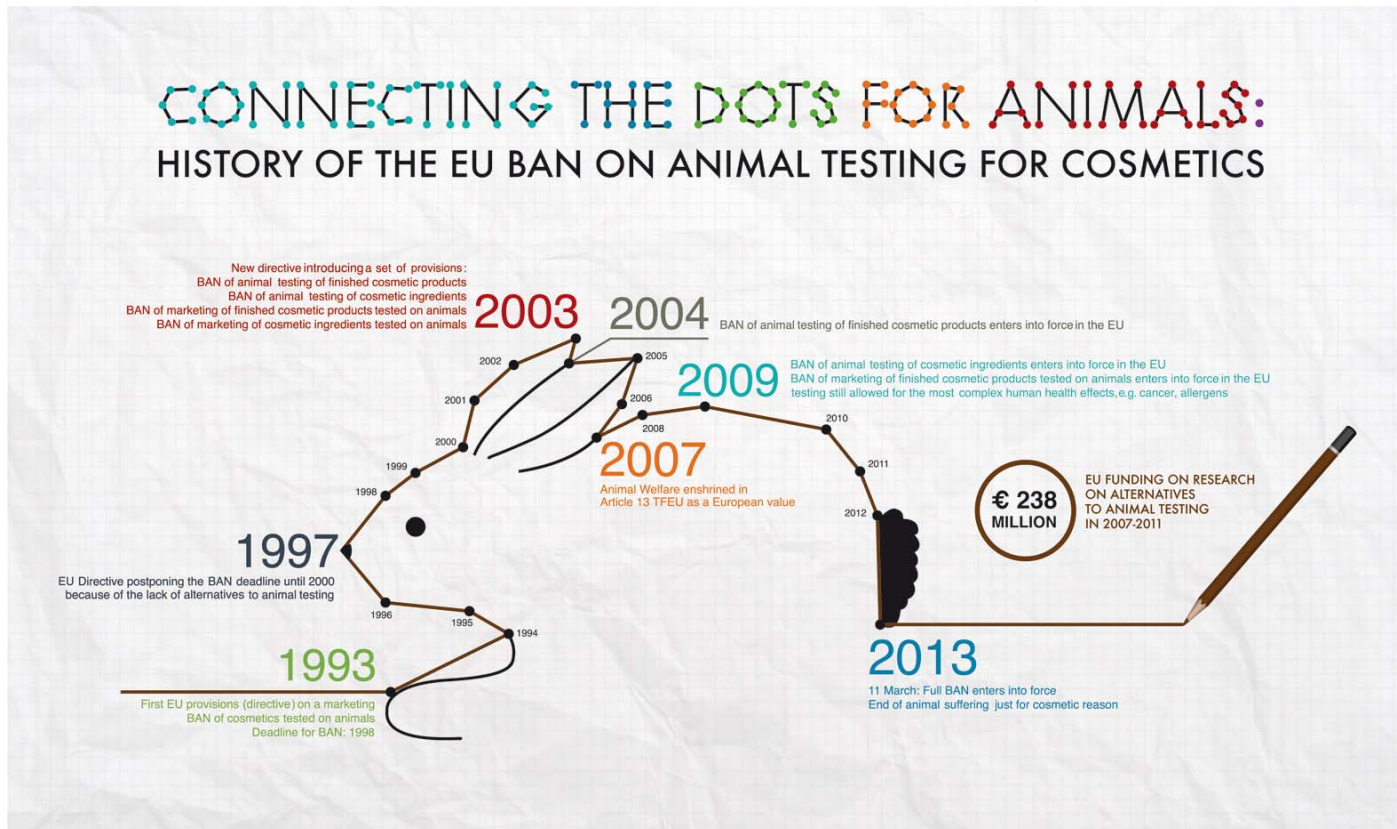


- Refinement

動物使用に伴う苦痛の削減



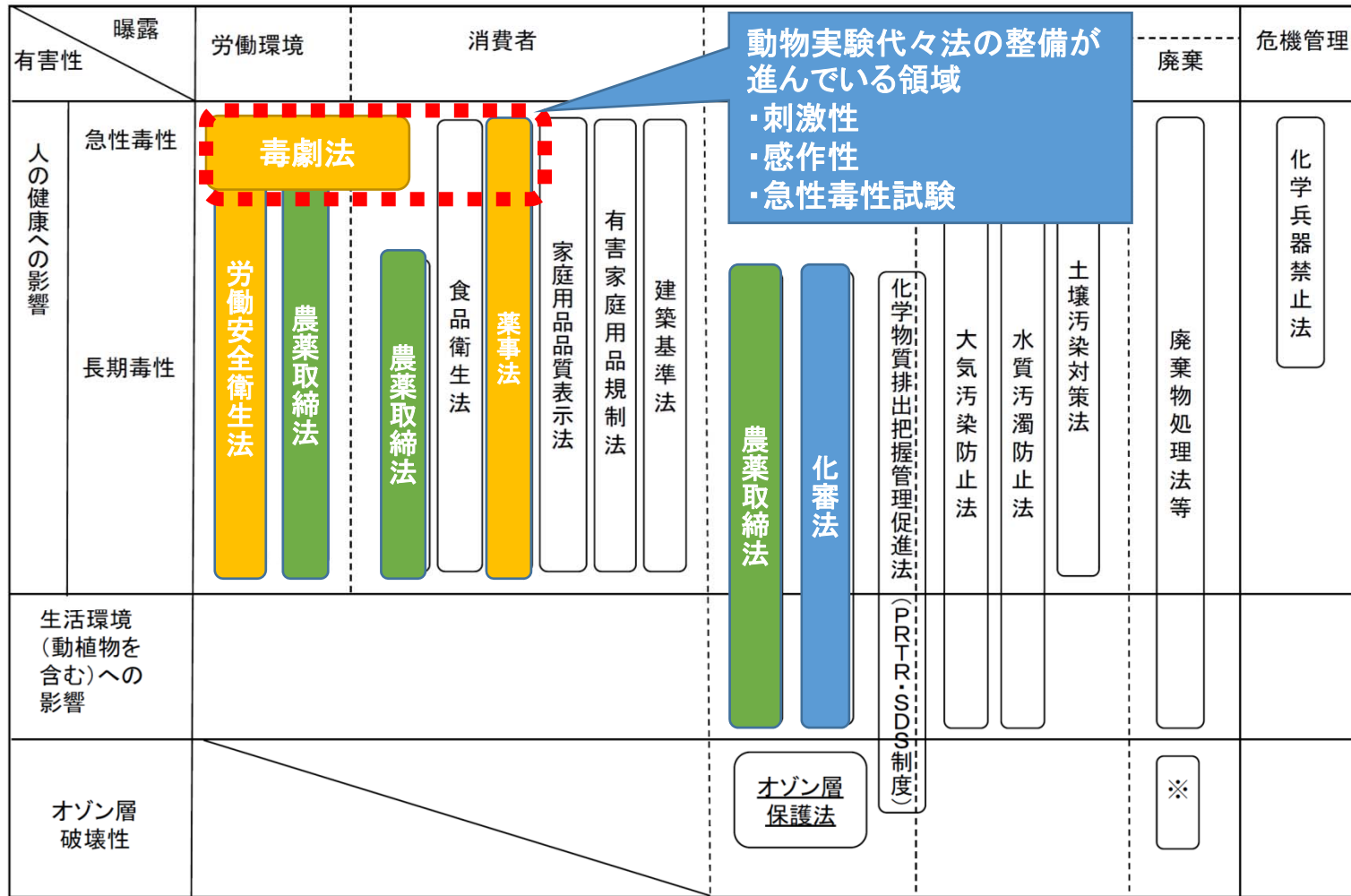
- 2013年3月11日以降化粧品目的の動物実験が禁止



- 法の求めるもの
- 世界的なトレンド
- 動物実験に対する規制(欧州化粧品規制)



事業者として対応していかなければならない責務





毒物劇物の判定基準の改定について



- 薬生薬審発0613第1号、平成29年6月13日
- 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。**



「有効な代替法」として例示されている試験法



現行の試験方法	有効な代替法
急性経口毒性試験	信頼性、有用性等の評価が確立した代替法は存在しない ※ただし3T3細胞を用いたNeutral Red Uptake cytotoxicity assay (OECD TG129)がJaCVAMにより評価中
急性経皮毒性試験	信頼性、有用性等の評価が確立した代替法は存在しない
急性吸入毒性試験	現在のところ、代替法は開発されていない
皮膚腐食性	OECD TG 430 (<i>in vitro</i> 皮膚腐食性: 経皮電気抵抗試験(TER)) OECD TG 431 (<i>in vitro</i> 皮膚腐食性: ヒト3次元培養表皮モデル) ※動物実験の代替法として再現度を上げるならばOECD TG 439 (<i>in vitro</i> 皮膚刺激性試験)の実施も考慮することができるとした。
眼などの粘膜に対する重篤な損傷	OECD TG 437 (ウシ角膜を用いる混濁度および透過性試験法、BCOP法) OECD TG 438 (ニワトリ摘出眼球を用いる試験法、ICE法) OECD TG 460 (フルオレセイン漏出試験法、FL法) OECD TG 491 (<i>in vitro</i> 短時間曝露法、STE法)
(参考、記載なし)	OECD TG 492 (<i>in vitro</i> 再構築ヒト角膜様上皮モデル法、RhCE)



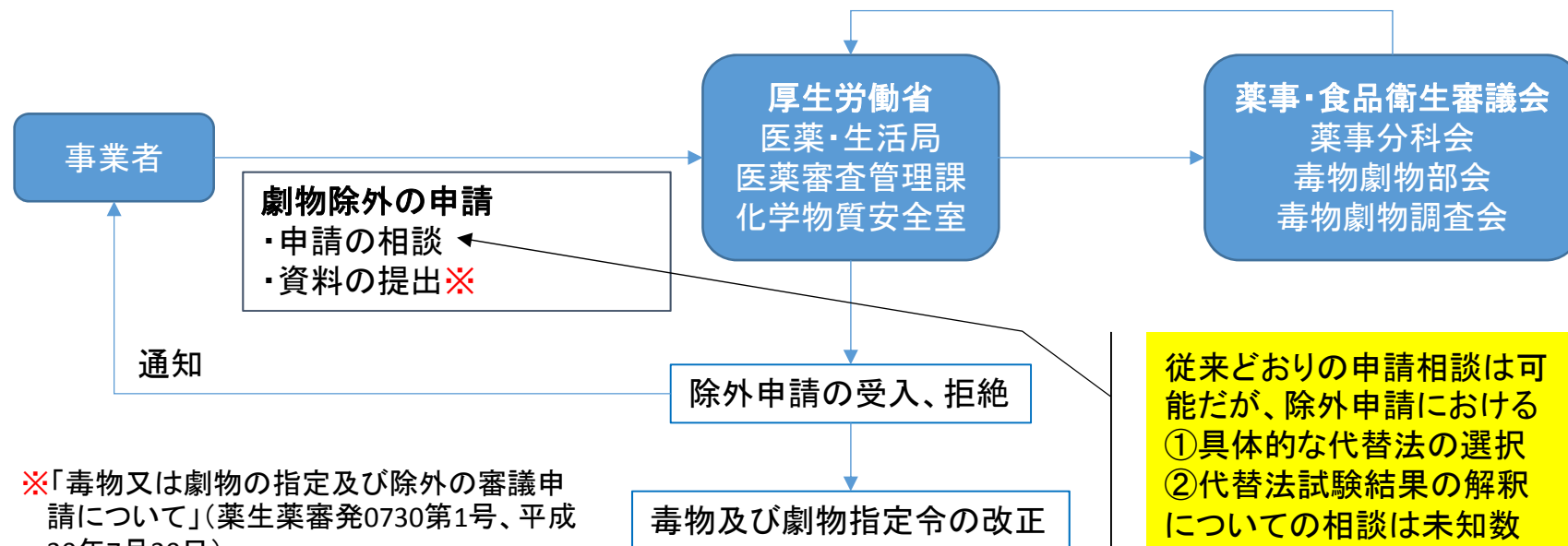
- 例示した代替法を用いた知見については、毒物劇物の製剤の除外においても、活用可能とした。

皮膚腐食性

- OECD TG 430 (*in vitro*皮膚腐食性: 経皮電気抵抗試験 (TER))
- OECD TG 431 (*in vitro*皮膚腐食性: ヒト3次元培養表皮モデル)

眼などの粘膜に対する重篤な損傷

- OECD TG 437 (ウシ角膜を用いる混濁度および透過性試験法、BCOP法)
- OECD TG 438 (ニワトリ摘出眼球を用いる試験法、ICE法)
- OECD TG 460 (フルオレセイン漏出試験法、FL法)
- OECD TG 491 (*in vitro*短時間曝露法、STE法)



- ※「毒物又は劇物の指定及び除外の審議申請について」(薬生薬審発0730第1号、平成30年7月30日)
- 備考欄に、試験方法が、国際的に合意された方法で実施したこと及び試験データの信頼性を確保していることを明確にするために、試験名(「OECD TG 〇〇」等)及び一定の基準を満たした試験施設等で試験をしたこと(「GLP準拠」等)を記載すること。

従来どおりの申請相談は可能だが、除外申請における

- ①具体的な代替法の選択
- ②代替法試験結果の解釈

についての相談は未知数
→
現状、事業者側で情報をあつめ、対応している



動物実験代替法の特徴(皮膚腐食性試験)



GHS分類	区分1 (腐食性)	区分2 (刺激性)	区分外 (有害性が極めて低い)	適用範囲	
代替法	【劇物】	【毒劇法規制対象外】			備考
TG430 経皮電気抵抗法	○		○注1	物質・混合物 液体・固体	「区分1」の該非を判定可能
TG431 ヒト皮膚培養モデル	○		○注1	物質・混合物 液体・固体	「区分1」の該非を判定可能 MAD対象試験
TG435 膜バリア法	△		×	物質・混合物 ×水溶性物質	「区分1に該当」のみ判定可能
TG439 再生ヒト皮膚法	○注2、注3		○注2	物質・混合物 固体・液体	「区分1又は区分2」注2と「区分外」を判定可能

○： 利用可能

△： 利用は推奨できない(適用可能な物質範囲が狭いため)

×： 利用不可

注1: 「区分2」と「区分外」は判別不可(「区分1に該当しない」領域として評価)

注2: TG439単独では「区分1」と「区分2」は判別不可(他試験での「区分1の該非」の結果と合わせて判別)

[TG439では「区分2」と「区分外」の判別基準のみが設定されている(細胞生存率: 50% ≤、50% > の2区分のみ)]

注3: 皮膚刺激性(区分2)を評価し、代替法の再現度を上げる目的で、他法(TG430, 431)との併用を推奨



動物実験代替法の特徴(眼腐食性試験)



代替法	GHS分類	区分1 (重篤な眼の 障害)	区分2A (刺激性)	区分2B (軽度の刺激 性)	区分外 (障害を引き 起こさない)	適用範囲	備考
		【劇物】	【毒劇法規制対象外】				
TG437 ウシ角膜BCOP法		○	×		○ ^{注2}	物質・混合物 液体・固体 「区分1」「区分外」 ^{注1} を判定可能	
TG438 摘出ニワトリ角膜ICE法		○	×		○	物質・混合物 液体 ^{注3} 「区分1」「区分外」 を判定可能	
TG460 FL漏出法		○		×			物質・混合物 水溶性の物質 「区分1に該当」の み判定可能
TG491 STE法		○	×		○	物質・混合物 ^{注4} 液体、一部の固体 「区分1」「区分外」 を判定可能	
TG492 (RhCE法)			○		○		物質・混合物 液体・固体 「区分外に該当」 のみ判定可能

○: 利用可能

×: 利用不可

注1: 「区分1」と「区分外」の判別基準の中間に、「予測不能」のクラスがある(計3つの区分あり)

注2: ボトムアップ評価では「区分外に非該当」の場合は追加試験が必要となる(正確性: 31%)

注3: アルコール、界面活性剤は不適當

注4: 混合物について規制当局への提出を目的にデータを取得する場合、本試験法ガイドラインを用いる前に、目的に合った適切な結果が示され得るか、また、示される場合その理由について検討する必要がある。



劇物除外申請における事例①



- 目的：劇物指定候補物質の製剤についての劇物除外申請
 - 実施試験：OECD テストガイドライン法 (*in vitro* 皮膚腐食性試験)
 - 結果：製剤の劇物除外は認められない
 - 理由：不明
 - 製剤が原則適用外(専門家談)
 - Twenty-three substances that were tested in the STE test method at a concentration **less than 100%** and that did not produce a severe irritant effect were excluded from these analyses because a mild/moderate irritant or nonirritant classification of **a diluted chemical** may be classified as a severe irritant when tested neat *in vitro*.(NTP評価書)
- ※テストガイドラインに明確な記載はみつけられない



劇物除外申請における事例②



- 目的： 劇物指定候補物質の製剤についての劇物除外申請
- 実施試験：OECD TG 437(ウシ角膜混濁度・透過性試験法、BCOP法)
- 結果： 製剤の劇物除外は認められない
- 理由：
 - 劇物に相当する下限以下は「判定不能」であり除外申請は受け入れられない(専門家談)
 - 代替法の結果は動物試験と必ずしも一致しないため、代替法では他の物質(たとえば10%硫酸)と比較はできない(専門家談)



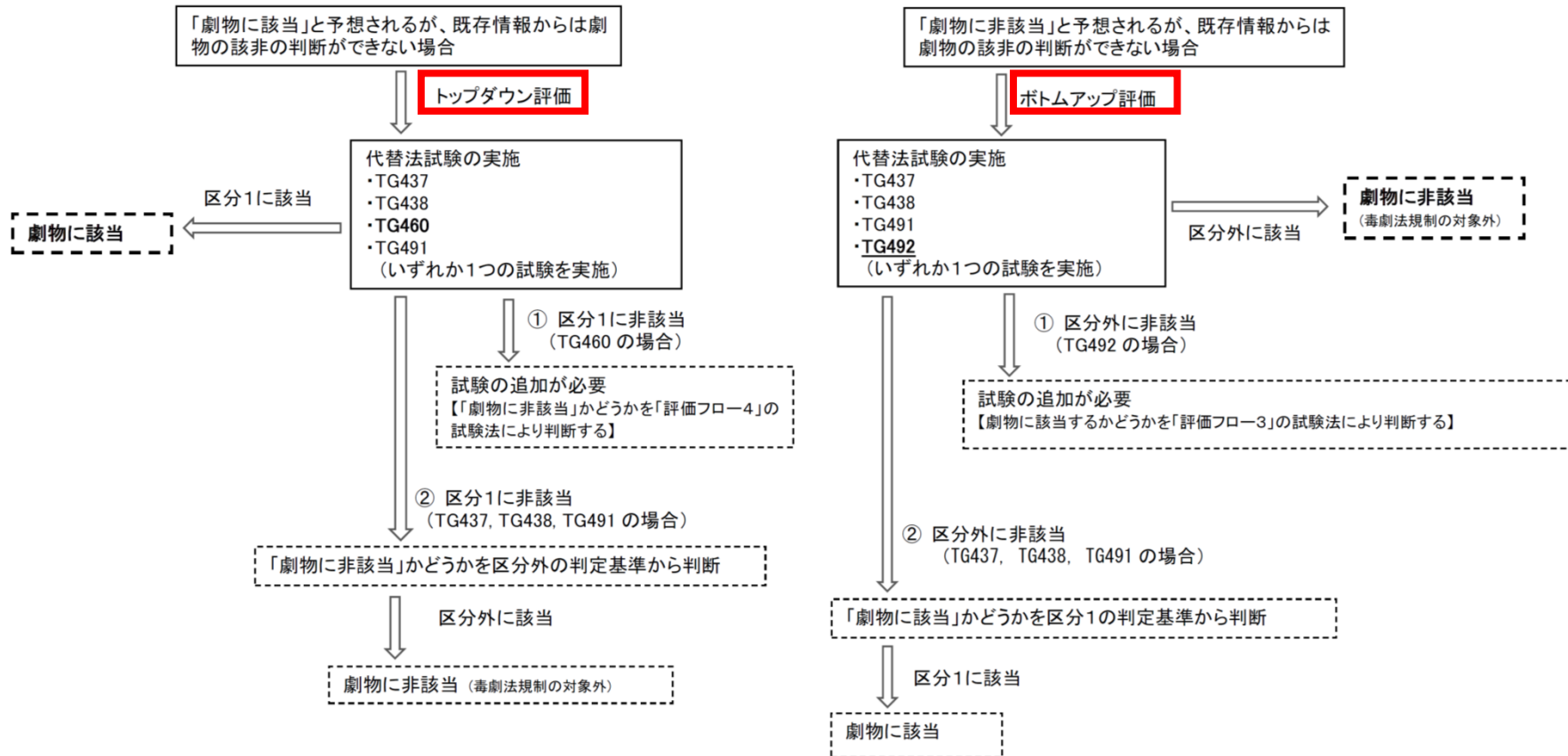
日化協から試験ワークフローの提案



- 製剤の除外申請に代替法の活用が進まない現状
- 実際に使用しても「除外申請がみとめられない」事例が発生
- 適切な相談窓口がなく、ガイダンス文書の発行も未定

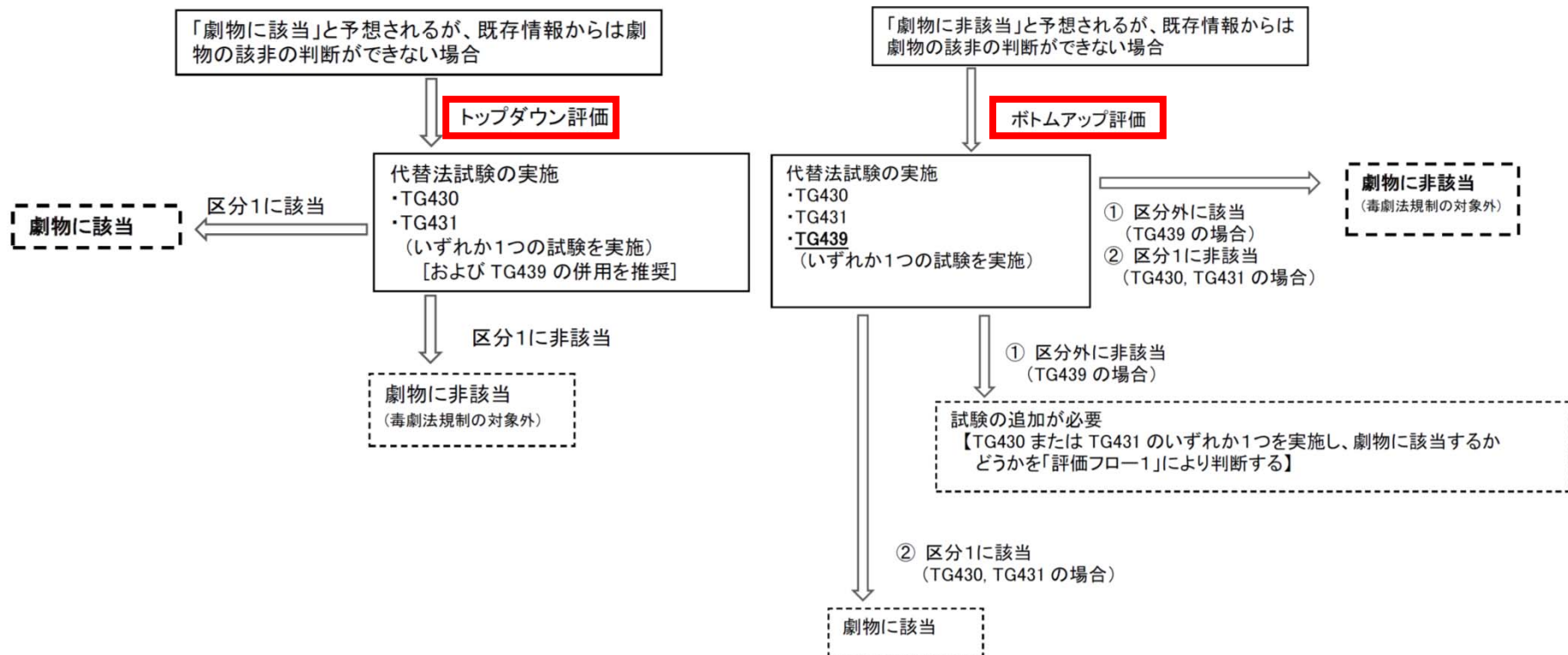
劇物判定における代替法利用を目的として提案

1. トップダウン法
 - 主として劇物の除外申請に必要なデータの取得
2. ボトムアップ法
 - 主として劇物の指定に必要なデータの取得





皮膚腐食性に関する試験フローの提案





厚労省・国衛研専門家との打ち合わせ (2018年3月30日)



1. 動物実験代替法の毒物劇物の除外申請への適用について

- ① 特定のin vitro眼刺激性試験法の場合、適用対象となる被験物質は原則は原体のみ
- ② 上記試験法の適用濃度範囲を広げるには、dose-responseがあらかじめ示されないと、解決しない。
- ③ BCOP法の場合は、原体が試験済みであれば、希釈した製剤も評価可能。

2. 日化協から提出した動物実験代替法評価フロー案について

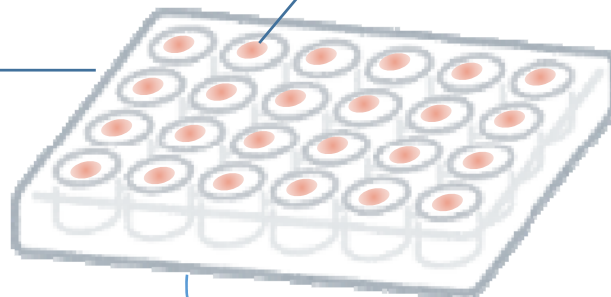
- ① 皮膚の試験に関して、TG431(ヒト皮膚培養モデル)の1回で問題ない。TG431は(被験物質の)適用限界が無い。
- ② 区分1に非該当かの判定をするなら、評価フローの“1)トップダウン評価”の図だけでよいのでは？
- ③ 適用範囲が同じような実験法が複数あり、実験条件やコストによって選択するのであれば、これは事業者が判断すべきことであり、行政が示すことではない。
- ④ 眼の試験法において、TG492(RhCE法)は適用限界が無い。ただし、試験キットのプラスチックを溶解するような有機溶媒の試験はできない。それ以外の試験法には適用限界がある。
- ⑤ 毒劇法の判定基準に記載されていない試験法でも科学的と認められれば受け入れる。(専門家)

TGの実施は、最新のガイドラインをよく読んで理解するのが大前提

製剤の劇物除外申請における代替法について

1. 適用限界のない試験系がのぞましい
(例)皮膚: TG431(ヒト皮膚培養モデル)
(例)眼: TG492(RhCE法)

2. 使用するTGで原体の結果がない場合は、原体も実施することが望ましい



3. 製剤については用量相関性をみることを望ましい

上記手順において実施した劇物除外申請の結果について、日本化学工業協会は、いかなる保証もできません

- 毒物及び劇物取締法（毒劇法）における行政利用は可能か
 - 使用可能な代替法の特定
 - △ 受け入れ可能とするための実験条件
 - ？ GLP適用の条件
 - △ 科学的妥当性の証明
 - ？ 技術的相談の窓口が十分とはいえない
 - × 代替法使用に関するガイダンスがない

ご清聴ありがとうございました

