

# ～毒性試験について学ぼう！～

A L I V E 勉強会 2015/8/2



# 勉強会の狙い

- 毒性試験について、事実に基づいたデータから実像を把握する。
- 毒性試験に対して、長期的な視点で向かい合い、考えていくための基礎を作る。



# 目次

1. 毒性試験とは
2. 各種毒性試験
3. 代替法
4. 毒性試験における動物福祉
5. 薬事申請にみる毒性試験の課題  
補足
6. 市民運動（活動）に期待されること



# 1. 毒性試験とは

- 物質の**毒性の有無(強弱)**や**リスク評価に資する情報**  
(用量依存反応、経時的変化、回復性・・)を**科学的  
手法を用いて**評価する。
- **毒性とは**生体に対して何らかの**好ましくない影響を与  
える性質**のこと。
- 実際には動物実験、ヒトや動物の細胞や組織、コン  
ピュータ・シミュレーション等を用いる。
- 全ての物質には毒性がある。
- 安全性試験とも呼ばれる。





# 1. 毒性試験とは—①5W1H

- どんなときに？

**新規化学物質**を製造・販売しようとするとき

- どこで？（誰が？）

製薬企業（農薬や工業薬品、日用化学品、化粧品製造会社を含む）、  
試験受託企業、その他研究所

- 何のために？

安全性（毒性）を確認するため

- 何を？どのように？

2章以降を参照



# 1. 毒性試験とはー②化学物質とは？

- 広義の意味：  
全ての物質の基本単位（純物質）を指す
- 狭義の意味：  
**人工的に化学合成**して作られる物質  
（＝自然界には存在しない）

※米国化学会 (American Chemical Society) の情報部門である Chemical Abstracts Service (CAS) に登録されている化学物質は約 1 億種。

※商業目的で生産されているものだけでも約 10 万種に上ると言われる。  
（平成 8 年版環境白書）



# 1. 毒性試験とは—③薬事申請資料の中での位置

＜医薬品の例＞（医薬部外品もほぼ同じ）

- イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料
- ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料
- ハ 安定性に関する資料      非臨床試験
- ニ 薬理作用に関する資料      （動物実験に拠るところ大）
- ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料
- ヘ **急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料**
- ト 臨床試験の成績に関する資料      ➡ ヒトによる試験



# 1. 毒性試験とは—④他の非ヒト試験（非臨床試験）

薬事申請で求められる非ヒト試験（非臨床試験）（※）には、毒性試験の他に、**薬理試験**、**薬物動態試験**がある。

- 薬理試験：薬物が生体にどのような作用（**効果や副作用**）を及ぼすかを調べる試験
- 薬物動態試験：吸収、分布、蓄積、代謝、排泄等、**薬物の生体内における動き**を調べる試験

※非ヒト試験には動物実験の他にin vitro試験（培養細胞や組織を使った試験）やin silico試験（コンピュータ・シミュレーション）もある。



# 1. 毒性試験とは—⑤ヒト試験 (臨床試験) との関係

- ヒト試験（臨床試験）を行うため（前段階）の安全性確認
- ヒト試験（臨床試験）では倫理上できない試験  
（急性毒性や発がん性、生殖発生毒性等）

※ヒト試験を行う・・・医薬品、医療機器、医薬部外品、化粧品、トクホ、食品添加物等

※ヒト試験を行わない・・・農薬、工業薬品等



# 1. 毒性試験とは—⑥特徴

- 苦痛が大きい  
→ 苦痛カテゴリーDの試験が多い (※)  
カテゴリーD：脊椎動物を用いた実験で、**避けることのできない重度のストレスや痛みを伴う実験**
- 致死＝エンドポイントとなることが多い
- 麻酔や鎮痛剤が使えない  
→ 試験結果への影響の恐れ

※以下、苦痛度検索  
(鍵山直子、日薬理誌  
131:187-193,2008) より

|        |   |
|--------|---|
| 単回投与毒性 | D |
| 反復投与毒性 | D |
| 生殖発生毒性 | C |
| がん原性   | D |

# 1. 毒性試験とは—⑦主な試験の種別

| 毒性試験の種類 |                      | 毒性試験名称                |           |
|---------|----------------------|-----------------------|-----------|
| 全身毒性系   | 一般毒性試験               | 単回投与毒性試験／急性毒性試験       | 経口・吸入・静注他 |
|         |                      | 反復投与毒性試験／慢性毒性試験       |           |
|         | 生殖・発生・胎児に関わる試験       | 生殖発生毒性試験              |           |
|         | 遺伝子突然変異等に関わる試験       | 遺伝毒性試験／変異原性試験         |           |
|         |                      | 発がん性試験／がん原性試験         |           |
| 局所毒性系   | 免疫、アレルギーに関わる試験       | 免疫毒性試験／アレルゲン性試験／抗原性試験 | 経皮・点眼     |
|         |                      | 皮膚感作性試験（上記に含まれる）      |           |
|         |                      | 光感作性試験（上記に含まれる）       |           |
|         | 特定の部位に対する刺激（局所刺激）性試験 | 皮膚（眼）刺激性試験等           |           |
|         |                      | 光毒性試験                 |           |

※ 動物を使わない方法がOECDで標準化されている。 (※) 標準化予定

# 1. 毒性試験とは—⑧「用量」

- 「**用量**」とは「投与量」のこと。  
毒性試験の中では通常、投与される動物の**体重1kgあたりの投与量**(g)＝**g/kg**で表される。  
または1日あたりの投与量として**g/kg/日**で表される。
- 例えば体重100gのラットに1mgの物質を1日に2回投与する場合、用量は20mg/kg/日となる。
- 物質の毒性や薬効が、投与される動物（人を含む）の体重（実際は対表面積という説もある）に反比例するという考え方に基づく。



# 1. 毒性試験とは—⑨毒性試験の一般的な流れ

- ① **予備試験**で**用量段階(3～5)(群)**を決定
- ② それぞれの用量段階について数匹から数十匹の動物を使い、**経口**や**経皮**、**静注**、**吸入**等の経路で動物に投与
- ③ 所定の期間、投与を繰り返す。
- ④ 試験中は動物の一般状態を**観察**したり、体重や摂餌量、尿や血液を**検査**
- ⑤ 試験が終了した動物は**解剖**し、**病理学的検査**を行う。

※試験方法のガイドラインとしては、国際的なガイドライン(**OECD, ICH, ISO, VICH**)や行政の通知等がある。

※試験は**成分**(有効成分や添加剤)や**製剤**(製品と同じ成分を配合)について行われる。

※試験は**2種以上**の動物で、**雌雄両性**を使うことが求められることが多い。

# 1. 毒性試験とは—⑨毒性試験の一般的な流れ（具体例）

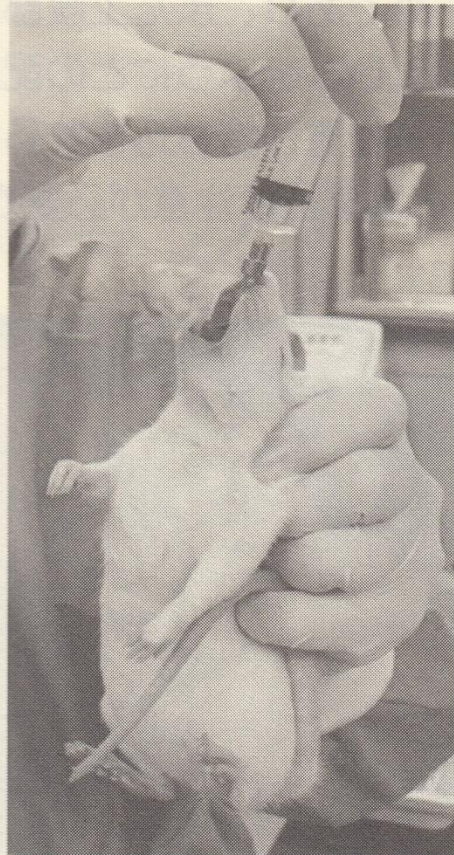
マウス<sub>14</sub> 日間反復経口投与毒性試験

【方法】3ヵ月間がん原性用量設定試験の予備試験として、マウス（B6C<sub>3</sub>F<sub>1</sub>系、雌雄、6週齢、1群雌雄各10例）にCS-747の0（0.5%TG溶液）、300、1000、及び2000 mg/kgを14日間反復経口投与し、反復投与毒性を評価した。CS-747を0.5%TG溶液に懸濁し、10 mL/kgの投与容量で強制経口投与した。対照群には0.5%TG溶液の10 mL/kgを同様に投与した。試験期間中、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定を行い、投与終了時に血液学的検査、血液化学的検査、及び病理学的検査を実施した。

第一三共株式会社『エフィエント錠3.75 mg、エフィエント錠5 mgに関する資料』より



# 1. 毒性試験とは—⑨毒性試験の一般的な流れ（強制経口投与）



ラット

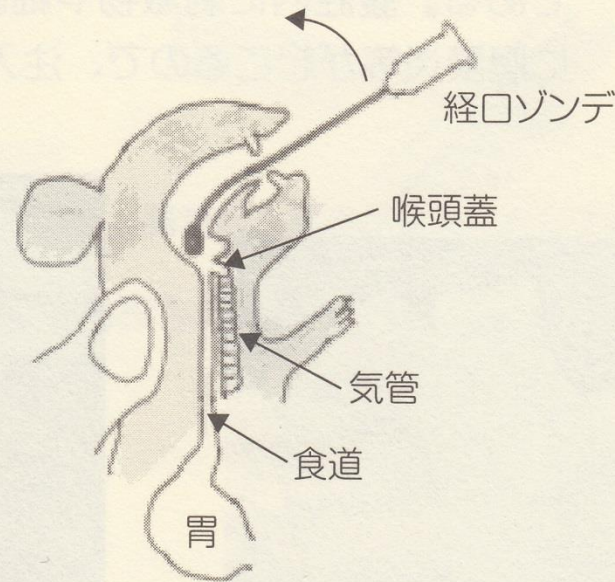


図2-25 ラットの経口投与

笠井一弘(2007)『アニマル  
マネジメント』大和田一雄  
監修 アドスリー より

# 1. 毒性試験とは—⑩ADI（1日摂取許容量）

- 試験結果から被験物質が投与されても毒性が見られない最大用量（体重1kgあたり1日あたりの投与量）を**無毒性量(NOAEI)**とする。
- 無毒性量を**安全係数**（一般的には100）で割って**ADI（1日摂取許容量）**とする。  
$$ADI = NOAEI / 100$$
$$100 = 10 \text{（種差）} \times 10 \text{（人の個体差）}$$
- ADI：生涯にわたり毎日摂取し続けても影響が出ないと考えられる1日あたりの用量



# 1. 毒性試験とは—⑪LD50 (半数致死量)

- **LD<sub>50</sub>**：急性毒性の強さを表す指標で、**投与した動物の半数が死亡**すると想定される用量  
(数字が小さいほど毒性が強い)
- 毒物：LD<sub>50</sub> < 50 mg/kg  
劇物：50 mg/kg < LD<sub>50</sub> < 300 mg/kg ※経口の場合
- 現在はLD<sub>50</sub>の正確な数値を求める必要はなくなり、急性毒性の試験方法も改善されているが、LD<sub>50</sub>の概念は急性毒性の指標として現在も使われている。

※食塩のLD<sub>50</sub>は3g/kgと言われているので、体重200gのラットなら0.6g、体重60kgの人なら180gが半数致死量。

# 1. 毒性試験とは—⑫典型的な動物の症状

- 経口投与の試験  
嘔吐、震戦(細かいふるえ)、流涙、流涎(よだれ)、よろめき歩行、自発運動低下、腹這い、尿失禁、脱毛、立毛、るいそう(消瘦：激やせ)、努力性呼吸、円背姿勢、浮腫(むくみ)、横臥、腹臥等
- 経皮投与の試験  
皮膚の紅斑(紅い斑点)・浮腫(むくみ)・落屑(はげ落ち)・痂皮(かさぶた)・潰瘍(欠損・穴)等
- 眼刺激性試験  
結膜(白目を覆う膜)の発赤(充血)・浮腫(腫れ)・分泌物、角膜(黒目を覆う膜)の混濁(濁り)等



# 1. 毒性試験とはー⑫典型的な動物の症状（続き）

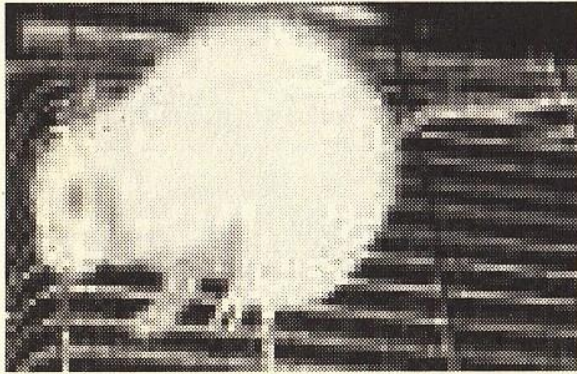


図 1-14 HJV 感染でみられた円背位



図 1-11 横臥位

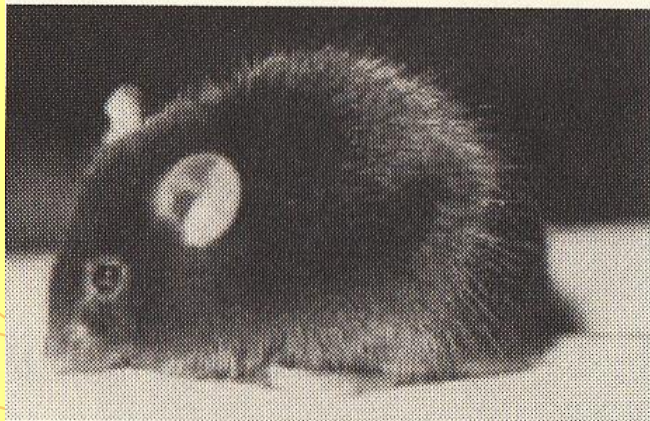


図 1-12 うずくまり

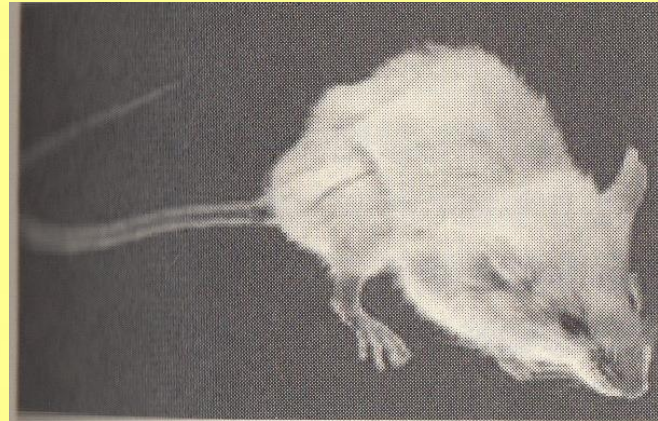


図 1-15 NOD マウスの削瘦  
写真提供：日本クレア（株）

笠井一弘  
(2009)『ア  
ニマルマ  
ネジメン  
トⅡ』大  
和田一雄  
監修 ア  
ドスリー  
より



# 1. 毒性試験とは—⑫典型的な動物の症状（続き）



図 1-10 自発運動の低下と立毛

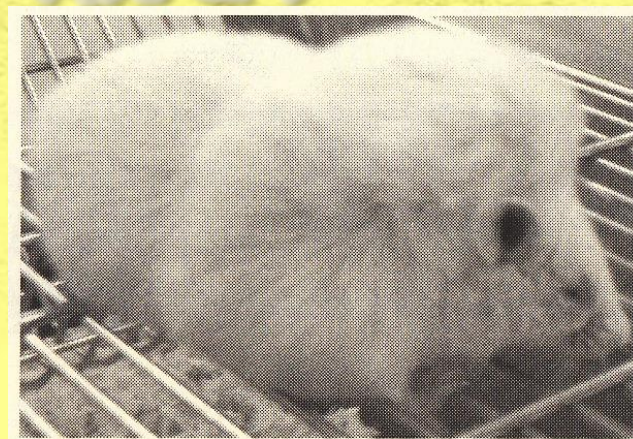


図 1-44 全身浮腫



図 1-24 痂皮



図 1-25 脱毛と痂皮

笠井一弘  
(2009)  
『アニマルマネジ  
メント  
Ⅱ』大和  
田一雄監  
修 アド  
スリー  
より



# 1. 毒性試験とは—⑫典型的な動物の症状（具体例1）

## ラット単回経口投与毒性試験

雄では2000 mg/kg まで、雌では500 mg/kg まで死亡は認められなかった。雌の最小致死量は1000 mg/kg で、死亡動物では**自発運動の減少**、**軟便**、**失調歩行**、**呼吸緩徐**、**粗毛**、**横臥**、**腹臥**、**体温低下**、**削瘦**、**体重減少**等が観察された後、投与後3 又は5 日に死亡した。1000 及び2000 mg/kgの生存した雌雄動物では、**軟便**、**粗毛**、**体重の減少あるいは増加抑制**が投与後1 から3 日の期間に認められた。

# 1. 毒性試験とは—⑫典型的な動物の症状（具体例2）

## マウス<sub>1</sub> 週間反復投与毒性試験

投与2日に300 mg/kg/day 投与群の雌雄各4/5例は死亡又は**切迫屠殺**され、投与3日に残る雌雄1/5例も一般状態が悪化したため切迫屠殺した。100mg/kg/day 投与群においても雄1例が投与3日に切迫屠殺された。これらの個体において**自発運動の低下**、**横臥／腹臥位**、**不規則呼吸及び体温低下**がみられた。加えて300 mg/kg/day 投与群では投与2日に**緩徐呼吸**、**振戦及び間代性痙攣**が認められた



# 1. 毒性試験とは—⑫典型的な動物の症状（具体例3）

## イヌ4週間反復投与毒性試験

投与期間中，7例（対照群雄1例及び100/60 mg/kg/day 投与群雌雄各3例）が切迫屠殺された。

切迫屠殺に先立ち，対照群の1例では活動性の低下及び嘔吐，100/60 mg/kg 投与群の雌雄では**活動性低下，運動失調，散瞳，うつぶせ状態，網膜の赤色化，反応性の低下，横臥，異常呼吸音，嘔吐，流涎，痙攣**等がみられた。

アステラス製薬株式会社『イクスタンジカプセル40mgに関する資料』より

# 1. 毒性試験とは—⑬法規制との関係

| 規制対象品                  | 根拠法                                       | 担当官庁 | 備考                |
|------------------------|-------------------------------------------|------|-------------------|
| 医薬品                    | 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律<br>(旧薬事法) | 厚労省  | 品目毎に大臣承認          |
| 医療機器                   |                                           |      | 品目毎に大臣承認          |
| 医薬部外品                  |                                           |      | 品目毎に大臣承認          |
| 化粧品                    |                                           |      | 新たな原料を使用する際は大臣へ要請 |
| 動物用医薬品<br>(医療機器・医薬部外品) |                                           | 農水省  | 品目毎に大臣承認          |

# 1. 毒性試験とは—⑬法規制との関係（続き）

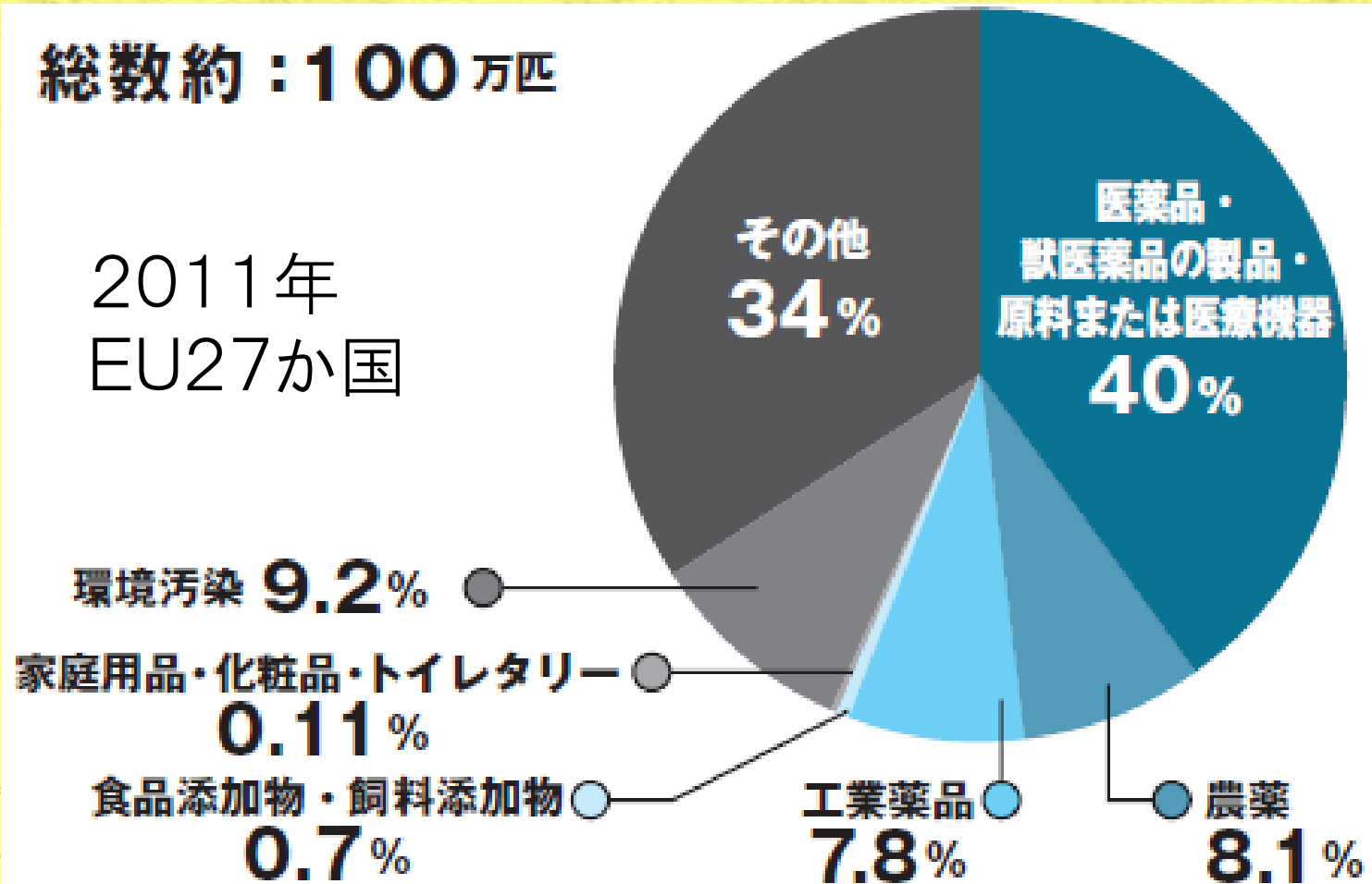
| 規制対象品    | 根拠法                           | 担当官庁        | 備考                       |
|----------|-------------------------------|-------------|--------------------------|
| 新規化学物質   | 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）    | 経産省、厚労省、環境省 | 品目毎に大臣へ届出（年間1トン以上の製造・輸入） |
| 農薬       | 農薬取締法                         | 農水省         | 品目毎に登録                   |
| 特定保健用食品  | 健康増進法                         | 消費者庁<br>厚労省 | 品目毎に大臣の許可                |
| 食品添加物    | 食品衛生法                         | 厚労省         | 新たな原料を使用する際は大臣へ要請        |
| 飼料添加物、飼料 | 飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（飼料安全法） | 農水省         | 新たな原料を使用する際は大臣へ要請        |



# 1. 毒性試験とは—⑭毒性試験の内訳（EUの統計より）

総数約：100万匹

2011年  
EU27か国



## 2. 各種毒性試験－①単回投与毒性試験／急性毒性試験

- **高用量**の被験物質を**1回**もしくは複数回投与したときの**急性毒性**や**概略の致死量**を調べる試験
- 使用動物：ラット、マウス、ビーグル犬、カニクイザル等

※LD50（半数致死量）を求める試験は現在必要とされていない。

※反復投与毒性試験の用量設定の意味もある。

## 2. 各種毒性試験－①単回投与毒性試験／急性毒性試験（具体例）

### ラット単回経口投与毒性試験

一夜絶食した1群雌雄各5例のSDラット（7週齢）に0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁したイプラグリフロジンL-プロリンを1000及び2000 mg/kgの投与量で単回強制経口投与した。対照群には0.5%メチルセルロース水溶液を同様の方法で投与した。動物の生死及び一般状態の観察，体重測定を行い，死亡動物は死後速やかに剖検した。生存動物は14日間の観察期間の後に剖検し，肉眼的に異常が認められた部位について病理組織学的検査を実施した。雌では，1000 mg/kgで死亡が認められたため，250及び500 mg/kgの投与量についても同様に検討した。

アステラス製薬株式会社『スーグラ錠25mg  
スーグラ錠50mgに関する資料』より



## 2. 各種毒性試験－②反復投与毒性試験／慢性毒性試験

- 被験物質を**長期間**（約2週間～1年間（反復）～2年間（慢性））**繰り返し**投与したときの毒性を調べる試験
- 検査項目：一般状態、体重、摂餌量、尿、血液、臓器重量、病理組織等
- 使用動物：ラット、ビーグル犬、カニクイザル、ミニブタ等



## 2. 各種毒性試験—②反復投与毒性試験／慢性毒性試験（具体例）

カニクイザル<sup>13</sup> 週間経口投与毒性試験

イブラグリフロジンL-プロリンを0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、10、100 及び300 mg/kg/日の投与量で1群雌雄各3例のカニクイザル（3～5歳齢）に1日1回13週間反復経口投与した。対照群には0.5%メチルセルロース水溶液を同様の方法で投与した。0 及び300 mg/kg/日群には雌雄各3例の休薬動物を設置し、投与期間終了後4週間の回復性を検討した。

一般状態の観察、体重、摂餌量及び摂水量の測定、心電図検査、眼科的検査、聴覚検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。投与1日、49日及び91日には血漿中薬物濃度及びグルコース濃度（非絶食下）を経時的に測定した。

アステラス製薬株式会社『スーグラ錠25mg  
スーグラ錠50mgに関する資料』より

## 2. 各種毒性試験—③生殖発生毒性試験

- **親動物の生殖能力、胎児発生、出生児の生育**に及ぼす影響を調べる試験
- 検査項目：性周期、精子数、発情回数、交尾率、受精率、着床率、受胎率、妊娠率、流産率、胚・胎児死亡率、奇形発生等
- **一世代試験**では、F0世代への直接曝露とF1世代への間接曝露（母体を介する）であり、試験は通常F1世代の離乳時に終了する。農薬や工業用化学物質について用いられる**二世代試験**では、F0世代への直接曝露、F1世代への間接及び直接曝露、F2世代への間接曝露が行われる。
- 使用動物：ラット、ウサギ
- 標準的な試験の組み合わせとして、受胎能及び着床までの初期胚発生試験、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験、胚・胎児発生に関する試験がある。



## 2. 各種毒性試験—③生殖発生毒性試験（具体例）

### ウサギ胚・胎児発生に関する試験

投与量設定試験として、1群5～6例の妊娠NZW ウサギの器官形成期に100, 300 及び1000 mg/kg/日を経口投与する予備試験を実施した。その結果、1000 mg/kg/日では体重の増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、2例が妊娠10日及び妊娠11日に死亡し、残りの4例も妊娠11日に瀕死剖検された。死亡あるいは瀕死剖検例の子宮内には生存胚は認められず、死亡胚（着床痕及び吸収胚）のみが確認された。300 mg/kg/日においても母動物の体重の増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、100 mg/kg/日では変化は認められなかったことから、本試験の投与量を30, 100 及び300 mg/kg/日とした。

アステラス製薬株式会社『スーグラ錠25mg  
スーグラ錠50mgに関する資料』より

## 2. 各種毒性試験－④遺伝毒性試験／変異原性試験

- **遺伝子に異常**を起こす性質を調べる試験
- 使用動物：(細菌)、(哺乳類培養細胞)、マウス、ラット
- 代表的な試験の組み合わせに、細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames試験)、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験、げっ歯類を用いる小核試験 がある。

## 2. 各種毒性試験—④遺伝毒性試験／変異原性試験（具体例）

細菌を用いる復帰突然変異試験

イプラグリフロジンのin vitroにおける遺伝子突然変異誘発性を検討するために、ネズミチフス菌のTA98, TA100, TA1535, TA1537株及び大腸菌のWP2uvrA株を用いた復帰突然変異試験を実施した。イプラグリフロジンL-プロリンをジメチルスルホキシドに溶解し、1.5～5000 µg/プレートの濃度範囲で7又は8用量を設定し、代謝活性化系（ラット肝S9）の存在下及び非存在下にプレインキュベーション法により試験を実施した。1用量あたり2枚（溶媒対照群は3枚）のプレートを用いて独立した試験を2回実施した。

アステラス製薬株式会社『スーグラ錠25mg  
スーグラ錠50mgに関する資料』より



## 2. 各種毒性試験－⑤発がん性試験／がん原性試験

- **がん原性の有無**を調べる試験
- 医薬品では2種類のげっ歯類を用いて約2年間（ほぼマウス・ラットの一生涯）の試験が求められる。  
（1種は短期試験可：4章参照）
- 医薬品では動物数が少なくとも400匹以上必要。  
TK試験（4章参照）を合わせると1試験で1000匹を超える場合もある。約3年の時間と数億円の費用がかかる。
- 検査項目：腫瘍発生等
- 使用動物：ラット、マウス
- 他のデータ（特に遺伝毒性試験）から、がん原性の恐れが少ないと考えられるものについては省略されることがある。

## 2. 各種毒性試験－⑤発がん性試験／がん原性試験（具体例）

マウス<sub>104</sub> 週間経口投与がん原性試験

イプラグリフロジンL-プロリンを0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、1群雌雄各60例のB6C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> マウス（6週齢）に50, 150及び500 mg/kg/日（投与液量：10 mL/kg）の投与量で1日1回<sub>104</sub> 週間反復経口投与した。対照群には0.5%メチルセルロース水溶液を同様の方法で投与した。

一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、眼科的検査及び尿中グルコース濃度の測定を実施した。途中死亡動物はその都度、生存動物については<sub>104</sub> 週間投与終了後に剖検し、病理組織学的検査を実施した。なお、雄では投与期間の延長に伴い生存率が低下したため、150 mg/kg/日の雄は投与91週に投与を中止し、97週に生存動物を剖検した。500 mg/kg/日の雄では投与35週に投与を一時中断し、投与36週から投与量を300 mg/kg/日に変更した。しかしながら、投与量の変更後も死亡が多発したため、投与49週に投与を中止し、雄の最高投与群はがん原性評価より除外した。サテライト群として、1群雌雄各3例の投与1日、13及び26週における血漿中薬物濃度を測定した。また、血漿中薬物濃度の残試料を用いて、血中グルコース濃度を測定した。

## 2. 各種毒性試験ー⑥免疫原性試験 ／アレルギー性試験／抗原性試験

- **免疫応答**の抑制や亢進、**アレルギー反応**による毒性を調べる試験
- 使用動物：モルモット、ウサギ
- 全身性の毒性を調べる標準的な試験法は確立されていない。他のデータから必要性が認められない場合は省略されることがある。



## 2. 各種毒性試験ー⑦皮膚感作性試験

- 免疫反応により**皮膚にかぶれ（接触皮膚炎）**を起こす性質を調べる試験
- 「感作」と「惹起」の二段階の処置からなる
- アジュバント（免疫増強剤）が用いられることがある。
- 検査項目：皮膚の紅斑、浮腫をスコア化して採点
- 使用動物：モルモット、マウス



## 2. 各種毒性試験ー⑦皮膚感作性試験（具体例）

### モルモット皮膚感作性試験

イブラグリフロジンの皮膚感作性試験（マキシマイゼーション試験）を、6週齢のHartley系雄モルモット（本薬感作群20例、溶媒対照群10例、陽性対照群5例）を用いて実施した。本薬感作群については、一次感作として、本薬溶液及び本薬とフロイント完全アジュバント（FCA）の混合物を動物の頸背部に皮内投与した。また、二次感作として、一次感作後6日にラウリル硫酸ナトリウムを皮内注射部位に塗布し、一次感作後7日に本薬懸濁液を同部位に48時間閉塞貼付した。惹起処置として一次感作後21日に本薬溶液を動物の側腹部に24時間閉塞貼付した後、惹起処置終了後24及び48時間に投与部位の皮膚を観察した。

アステラス製薬株式会社『スーグラ錠25mg  
スーグラ錠50mgに関する資料』より

## 2. 各種毒性試験—⑧光感作性試験

- 被験物質と太陽光線との複合作用で引き起こされる**光過敏反応**を調べる試験
- 「感作」と「惹起」の二段階の処置からなる
- アジュバント（免疫増強剤）が用いられることがある。
- 検査項目：皮膚の紅斑、浮腫をスコア化して採点
- 使用動物：モルモット





## 2. 各種毒性試験—⑨皮膚刺激性試験／眼刺激性試験

- 被験物質を**皮膚**または**眼**に適用したときの**刺激／腐食反応（※）**を調べる試験
- 検査項目：皮膚の紅斑及び痂皮と浮腫、角膜の混濁度、結膜の発赤や浮腫等をスコア化して採点
- 使用動物：ウサギ

※ 「**刺激**」は可逆的（回復する）な炎症。  
「**腐食**」は不可逆的（回復しない）な損傷。

## 2. 各種毒性試験—⑨皮膚刺激性試験／眼刺激性試験（具体例）

### ウサギ眼粘膜刺激性試験

イブラグリフロジンの眼粘膜刺激性を検討するために、100 mg のイブラグリフロジンL-プロリンを6例の日本白色種雄ウサギ（11週齢）の右眼結膜嚢内に投与した。3例を非洗眼群とし、残りの3例を洗眼群とした。洗眼群では投与後30秒に結膜嚢内を生理食塩液を用いて洗浄した。角膜、虹彩及び結膜を投与後8日間経時的に観察した。

投与後には、結膜の発赤及び浮腫、分泌物、残存薬物、角膜上皮欠損が認められたが、いずれの所見も洗眼群では3日までに、非洗眼群でも8日までに消失した。

以上の結果より、イブラグリフロジンはウサギの眼粘膜に対して軽度な刺激性を有するが、洗眼により刺激性が軽減することが示された。

## 2. 各種毒性試験—⑩光毒性試験

- 被験物質に**光照射**が加わることで生じる**皮膚刺激反応**を調べる試験
- 検査項目：皮膚の紅斑、浮腫をスコア化して採点
- 使用動物：モルモット、ウサギ





## 2. 各種毒性試験—⑩光毒性試験 (具体例)

### モルモット皮膚光毒性試験

TY-0201 の皮膚に対する光毒性を検討するため、6 週齢雌モルモット (Slc:Hartley) にTY-0201及びTY-0201 からビソプロロールを除いたTY-0201 プラセボを貼付して皮膚光毒性試験を実施した。紫外線 (波長: UV-A) は、照射エネルギーが約10 J/cm<sup>2</sup> となるように照射した。

その結果、TY-0201 は紫外線照射部位及び非照射部位で皮膚反応はみられなかった。また、陽性対照物質である1 w/v% 8-メトキシソラレン (8-MOP) は紫外線照射部位と非照射部位間で皮膚の状態に明らかな差が認められた。

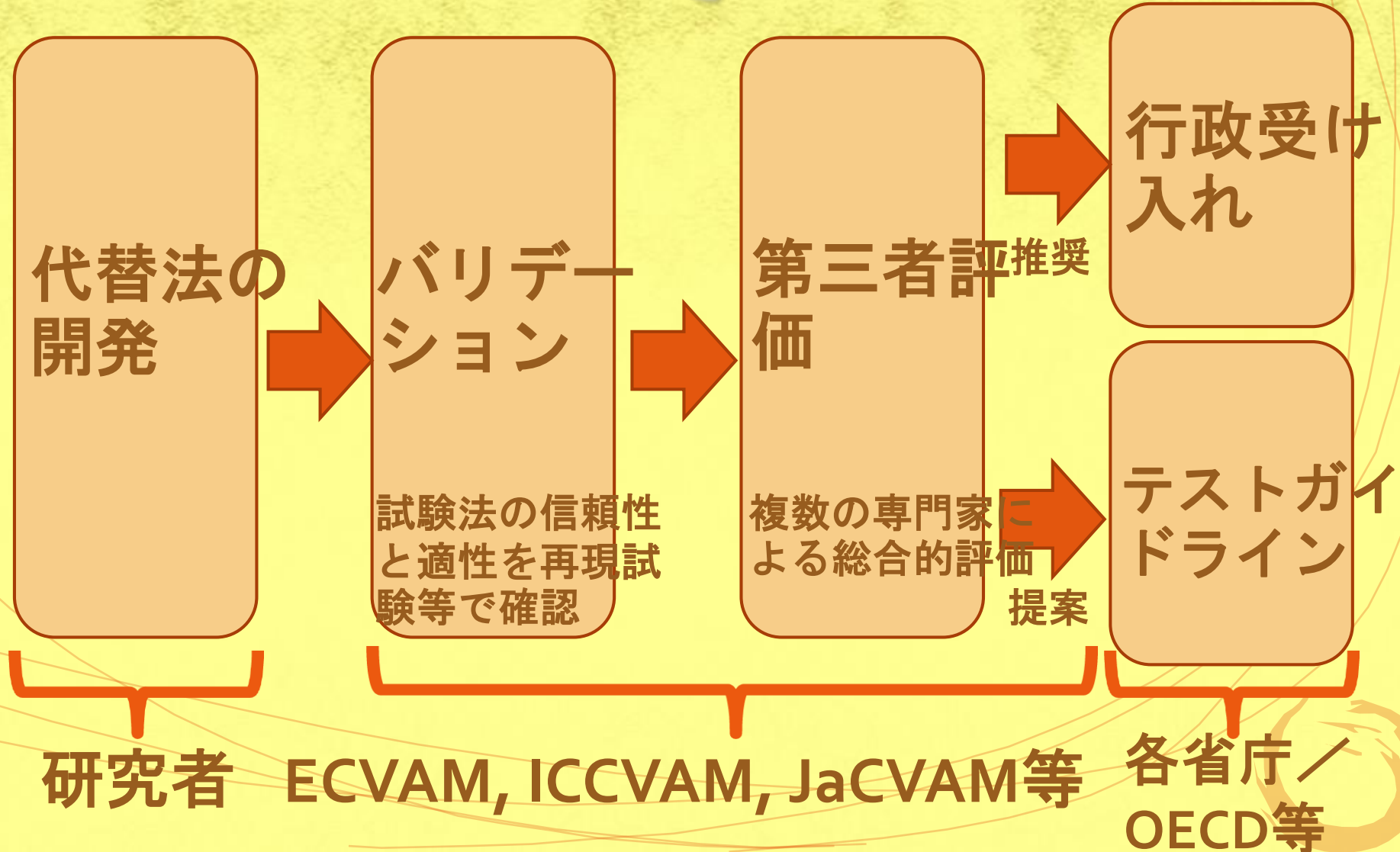
以上の結果から、本試験条件下では、TY-0201 は皮膚光毒性を有さないものと考えられた。

## 3. 代替法—①代替法とは

- 広義の意味：  
3 R（置き換え、使用数削減、苦痛軽減）の  
いずれかの改善を行った試験法
- 狭義の意味：  
3 Rのうち動物を用いない「置き換え」を  
行った試験法  
（in vitro試験が代表的）

※in vitroは「試験管内」という意味で、人や動物の細胞や組織、器官あるいは細菌等を利用した試験。シャーレ等のガラス器具の中で細胞を培養し、被験物質を投与したときの細胞の生死等で毒性を判断する手法が一般的。なお、in vivoは「生体内」という意味で、動物実験を指す。

### 3. 代替法ー②代替法ができるまで





### 3. 代替法—③代替法の評価に関わる組織

- ECVAM(European Centre for the Validation of Alternative Methods) : 欧州動物実験代替法評価センター
- ICCVAM(Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) : 米国動物実験代替法評価省庁間連絡委員会
- JaCVAM(Japanese Center for the Validation of Alternative Methods) : 日本動物実験代替法評価センター

### 3. 代替法ー④OECDガイドラインとは

- 化学物質の以下に関する知見を得るための国際的に合意された試験方法
  - セクション1：物理化学的性質
  - セクション2：生態系への影響
  - セクション3：生物分解及び生物濃縮
  - セクション4：人健康影響 ➡ 毒性試験が含まれる**
  - セクション5：その他
- 主に農薬や工業薬品等の人へ適用しない化学物質が想定されているが、化学物質の最も幅の広い国際標準試験法として、医薬品や医薬部外品でも参照されている。

### 3. 代替法—⑤OECD公認の代替法—(1)皮膚刺激性試験

- 使用：ヒト表皮培養細胞等
- 弱点：OECDに定められた4時間適用による動物実験を代替する方法であり、日本の医薬部外品、化粧品に必要とされている24時間適用（皮膚一次刺激性）への応用可能性について評価されていない。また、24時間以上繰り返し投与する連続皮膚刺激性に対応できない。
- 市販モデル：EpiDerm, EPISKIN, SkinEthic等
- TG430/431/435（腐食）/439（刺激）
- 行政受け入れの現状：段階的試験戦略（4章参照）の中で使用可能（と思われる）



### 3. 代替法—⑤ OECD 公認の代替法—(1)皮膚刺激性試験（具体例）

ヒト表皮再構築モデルを用いる皮膚刺激性試験

ヒト表皮再構築モデル（RHE, SkinEthic Laboratories, Nice, France）を用いて、GW642444Mの皮膚刺激性を検討した。本試験は被験物質が本モデルの角質層を透過した場合、その下にある細胞層に細胞毒性を惹起させるかどうかで刺激性の有無を判定する。ヒト表皮再構築モデルを約25 mg のGW642444M で4 および24 時間処理し、対象とする細胞の生存率を3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide によるMTT 法で測定した。

GW642444Mによる4 および24 時間処理後の細胞生存率は、陰性対照と比較してそれぞれ110.1 および93.9%であったことから、GW642444Mは皮膚刺激性を有していないと判断された。

グラクソ・スミスクライン株式会社『レルベア<sub>100</sub>エリプタ<sub>14</sub>吸入用 レルベア<sub>100</sub>エリプタ<sub>30</sub>吸入用 レルベア<sub>200</sub>エリプタ<sub>14</sub>吸入用 レルベア<sub>200</sub>エリプタ<sub>30</sub>吸入用 に関する資料』より

### 3. 代替法－⑤OECD公認の代替法－(2)眼刺激性試験

- 使用：ウシ角膜(BCOP法) 等
- 弱点：腐食性と強刺激性の判定ができるが、弱い刺激の判定ができない。材料（ウシ眼球）入手が困難。
- TG437/438/460
- 行政受け入れの現状：段階的試験戦略（4章参照）の中で使用可能（と思われる）



# 3. 代替法－⑤ OECD 公認の代替法－(2)眼刺激性試験（具体例）

## 2.6.6.7.1 ウシ角膜混濁及び透過性（BCOP）試験

【参考資料 4.2.3.6.1/NC131, 非 GLP 試験】

ウシ摘出角膜をシメプレビルの 20%懸濁液（生理食塩液）で 4 時間処理した後、角膜の混濁度及び色素透過率（フルオレセインナトリウム, 90 分間処理）から *in vitro* スコアを算出した。その結果、角膜の混濁度及び透過性のわずかな増加がみられた。したがって、シメプレビルの 20%懸濁液は軽度な眼刺激性を示すと判断された。



### 3. 代替法－⑤OECD公認の代替法－(3)光毒性試験

- 使用：マウス線維芽細胞（ $3T_3$ NRU法）
- 弱点：難溶性物質の評価には不向き。毒性の強弱や用量反応の評価には不向き。
- TG432
- 行政受け入れの現状：限界を認識した上で使用可能（実際に医薬品の承認申請時に使われている）



### 3. 代替法—⑤ OECD 公認の代替法—(3) 光毒性試験 (具体例)

#### In vitro 光安全性試験

【方法】光非照射あるいは照射下とも Balb/c 3T3 細胞を CS-747 の代謝物 R-138727 及び R-106583 の 3.91~1000 µg/mL で処理し、ニュートラルレッドの取り込みを指標に光細胞毒性を評価した。陰性対照として DMSO、陽性対照として CPZ を用いた。細胞をインキュベータ中で 60 分間の薬物処理の後、52 分間の光照射を行う群及び行わない群を設けた（光照射群の総照射量: 5 J/cm<sup>2</sup>、1.7 mW/cm<sup>2</sup>）。翌日、細胞の生存性をニュートラルレッドの取り込みを指標に評価した。

### 3. 代替法ー⑤OECD公認の代替法ー(4)皮膚感作性試験

- 使用：マウス（局所リンパ節試験：LLNA法）
- 弱点：従来法に比べて苦痛の軽減や使用数削減が図られているが、マウスを使用する。ある種の物質（金属化合物、界面活性剤）の評価には不向き。
- TG429/442A/442B
- 行政受け入れの現状：限界を認識した上で使用可能（実際に医薬品の承認申請時に使われている）

※現在、日本発の動物を使わない代替法(h-CLAT (human Cell Line Activation Test) がOECDのドラフトガイドライン（審査中）になっている。



### 3. 代替法—⑤ OECD 公認の代替法—(4)皮膚感作性試験 (具体例)

#### マウス局所リンパ節試験

各群4匹のCBA/Ca 雌マウスの耳介にジメチルホルムアミドを媒体とした50% (w/w)のGW642444M 溶液 50  $\mu$ L (25  $\mu$ L/耳介) を、1日1回、3日間塗布した。試験6日に<sup>3</sup>H-メチルチミジン<sup>1</sup>を静脈内投与したのちに剖検し、耳介付属リンパ節を摘出し、定法に従ってメッシュにより単細胞化し、リン酸緩衝生理食塩液を加え、遠心分離を繰り返して十分に洗浄を行い、トリクロロ酢酸溶液を加えたのちに、シンチレーションカウンターにより分析して、GW642444Mの皮膚感作性を検討した。

グラクソ・スミスクライン株式会社『レルベア<sup>100</sup>エリプタ<sup>14</sup>吸入用 レルベア<sup>100</sup>エリプタ<sup>30</sup>吸入用 レルベア<sup>200</sup>エリプタ<sup>14</sup>吸入用 レルベア<sup>200</sup>エリプタ<sup>30</sup>吸入用 に関する資料』より

# 3. 代替法—⑥薬事申請において 使える代替法

医薬部外品の承認申請に必要な資料  
のうち毒性試験に関するもの（医薬品もほぼ同じ）

全身系

1 単回投与毒性に関する資料



2002年にLD50が廃止され新しい試験法

2 反復投与毒性に関する資料

3 遺伝毒性に関する資料



元々in vitro試験が主体

4 がん原性に関する資料



医薬品の場合、2種のうち1種には短期試験法(※1)が使える

5 生殖発生毒性に関する資料

局所系

6 局所刺激性に関する資料



段階的試験戦略(※2)の一部で使用可能

7 皮膚感作性に関する資料



LLNA（マウス使用）が使用可能(※3)

8 光安全性に関する資料



光毒性については使用可能

※1、※2：4章を参照

※3：h-CLATがOECDガイドラインになれば使用可能か？

### 3. 代替法ー⑦（動物を使わない）代替法の長所

- 費用が安い
- 時間が短い
- 再現性が高い
- 種差の問題が発生しない  
（ヒトの細胞や組織を用いた場合）
- 倫理的





### 3. 代替法ー⑧（動物を使わない）代替法の短所

- 使用可能分野が狭い(局所毒性等に限られる)
- 毒性の有無は判定できるが、総合的なリスク評価（用量依存性、経時変化、回復性、代謝物の毒性・・・）には弱い
- 単独で完結せず動物実験や他の試験と組み合わせないと使えないことが多い
- 難溶性物質やある種の物質には使えないことがある。
- 行政の受け入れに課題が多い



# 3. 代替法ー⑨代替法の採用状況ー

## ー(1)日用品企業アンケートより

### ●代替法の採用について

Q 5. 御社では以前は動物実験を行っていた分野で、代替法に切り替えたものがありますか？

① ある 2

② ない 1 6

③ その他 3

(・外部機関へ委託しているが、評価方法の変更については確認していない。)

### ●代替法を使用していない理由

Q 7. 代替法を使用していないのは何故ですか？

① 使用できる代替法がない 1 0

② 行政が受け入れない 2

③ 特に理由はない 3

④ その他 5

(・従来の動物実験と同等の代替法に関する情報不足

・ガイドラインにそった試験方法を実施する必要があるため。)

飲料品、文具、玩具、洗剤、家庭用医療機器・健康器具、衛生用品の製造・販売企業 2 3 8 社の回答より

# 3. 代替法—⑨代替法の採用状況— —(2)受託試験機関アンケートより

## ●受託可能な動物実験代替法

Q 7. 受託可能な動物実験代替法  
はありますか？

①ある 6

＜OECDガイドライン準拠＞

- 皮膚刺激性試験 ヒト皮膚モデル 5
- 眼刺激性試験 ニワトリ眼球試験 1
- 感作性試験 LLNA法 5
- 光毒性試験 3T3 NRU試験 4

＜評価中試験法またはオリジナル試験法＞

- ips細胞を用いた心毒性評価 1
- h-CLAT 1
- 角膜モデルによる眼刺激性試験 1

②ない 8

③その他 2

## ●代替法を採用していない理由

Q 9. 動物実験代替法を採用して  
いない理由を以下のうちから選択  
または記述してください。

①技術的問題 3

②材料入手の困難 1

③代替法の適用範囲が狭い 0

④代替法の信頼性に不安 1

⑤行政が受け入れない 2

**⑥顧客の要望(需要) 3**

⑦その他 2

- (・受託試験として依頼されていない。
- ・代替法がございません。)

安全性・毒性試験を受託している 15 機関を含  
む試験受託 16 機関（代理店含む）の回答より





## 4. 毒性試験における動物福祉一

### ①最高用量

- 毒性は一般に用量（動物の体重1kgあたりの投与量）が大きくなるほど高くなる。
- よって最高用量の設定が動物の苦痛に大きく影響する。
- 最高用量には定められた限界投与量があり、また単回投与（急性毒性）以外の試験では死亡や重度の苦痛を起こさない用量設定が求められる。

## 4. 毒性試験における動物福祉ー

### ①最高用量（続き）

- 「**1000 mg/kg 体重/day** 以上の<sub>1</sub>用量において毒性がみられなかった場合」他の用量での試験は不要と考えられる。  
（OECDの反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験ガイドライン(TG407/408/409/414/415/416等)）



## 4. 毒性試験における動物福祉一

### ①最高用量（続き）

- 「急性、亜急性及び慢性毒性試験での投与量の**限界量は、・・・1000 mg/kg/日**が適切であると考えられる。」

（ICHの非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス(M<sub>3</sub>(R<sub>2</sub>)))

- 「**1 g/kg/day が限界量**として十分である。」

（ICHの生殖発生毒性試験 ガイドライン(S<sub>5</sub>))

- 「**1500mg/kg/day が限界量**として適切である。」

（ICHのがん原性試験ガイドライン( S<sub>1</sub>C(R<sub>2</sub>)))





## 4. 毒性試験における動物福祉ー

### ①最高用量（続き）

- 「最高用量は毒性を生じさせるが**死亡や重度の苦痛を引き起こさない**用量とする」等  
(OECDの反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験ガイドライン(TG407/408/409/414/415/416等))
- 「最高用量は主要な標的器官と毒性影響を明らかにするが、**苦痛、高度な毒性、病的状態または死亡を引き起こさない**ような用量とする。」  
(OECDのがん原性試験ガイドライン(TG451))

## 4. 毒性試験における動物福祉ー

### ①最高用量（続き）

- 「高用量群では母動物に何らかの**ごく軽度の毒性が発現**することが望ましい。」  
(ICHの生殖発生毒性試験 ガイドライン(S5))
- 「高用量すなわちMTDとは、がん原性試験において**軽度な毒性作用が現れる**ことの予想される用量である。」  
(ICHのがん原性試験ガイドライン( S1C(R2)))



## 4. 毒性試験における動物福祉― ②段階的試験戦略

「段階的試験戦略」（「連続的試験戦略とも呼ばれる）とは、皮膚刺激性試験や眼刺激性試験、急性毒性試験等の、急性の毒性を示す可能性のある試験において、**動物実験を行う前に、あらかじめ既存の情報やin silico/in vitro試験の結果を段階を追って評価することにより、動物実験を回避したり、動物実験を行う場合であっても動物の苦痛を減らすことを目的とした試験方法。**



## 4. 毒性試験における動物福祉―

### ②段階的試験戦略（続き）

- 「すべての利用可能なデータが評価されるまで、**in vivo 試験は実施されるべきでない**。そのようなデータは、ヒトまたは実験動物における既存の研究からの証拠、**構造的に関連する一つ以上の物質**またはそのような物質の混合物の腐食性／刺激性の証拠、物質の強い酸性またはアルカリ性を示すデータ、および有用性を評価され容認された**in vitro またはex vivo 試験からの結果**を含む。」
- 「**in vivo 試験はまず動物1例を用いて実施**することが強く推奨される。」

―OECDの**皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験**ガイドライン (TG404/405)

## 4. 毒性試験における動物福祉― ②段階的試験戦略（続き）

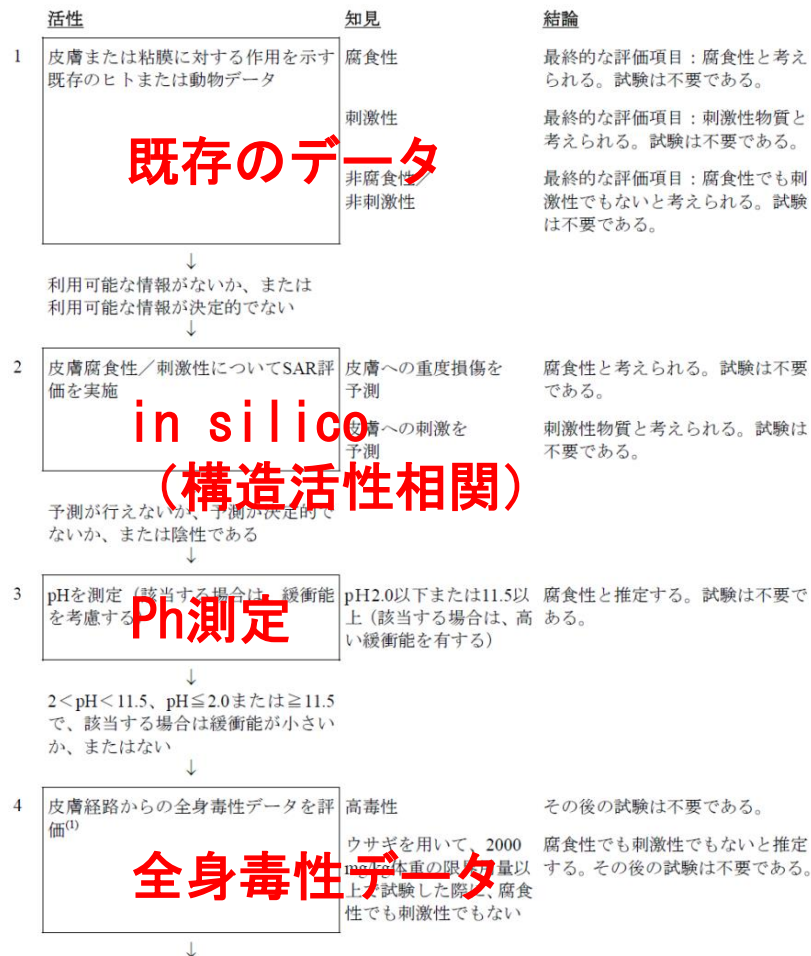
- 「試験の実施前に被験物質に関する入手可能なすべての情報を検討する。その中には物質の特定と化学構造、物理化学的性質、その物質に関する他のすべての**in vitro**および**in vivo**毒性試験結果、構造関連物質の毒性データ、および予想される物質の使用法が含まれる。」

―OECDの**急性毒性試験**ガイドライン  
(TG420/423/425)

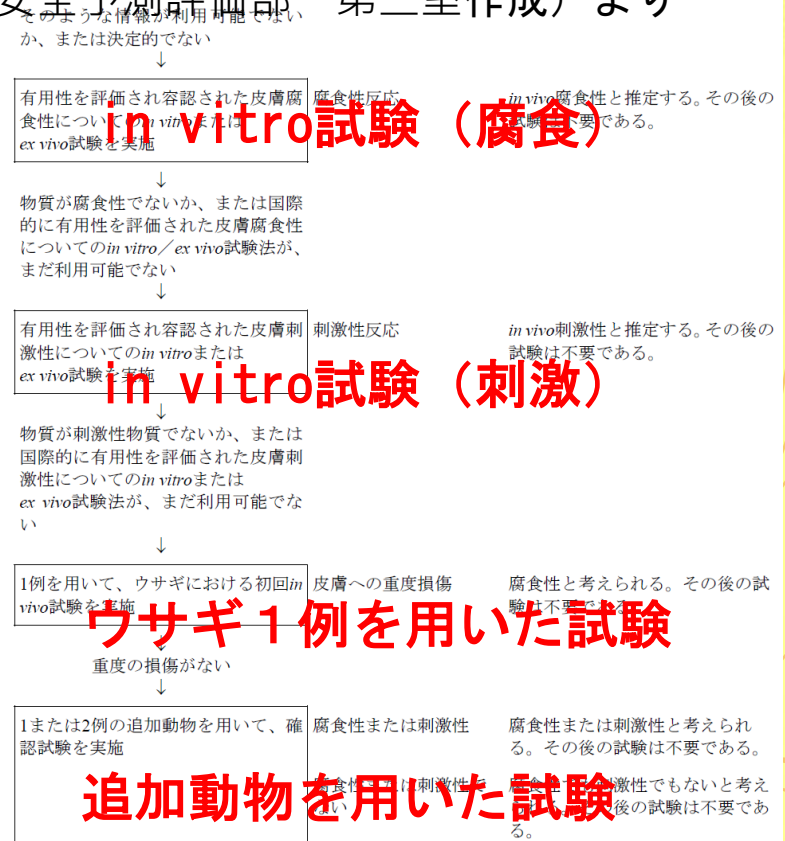
# 4. 毒性試験における動物福祉—

## ②段階的試験戦略（続き）

皮膚刺激性／腐食性のための試験および評価戦略



OECDの**皮膚刺激性試験**ガイドライン (TG404)の翻訳（『OECD毒性試験ガイドライン翻訳版』国立医薬品食品衛生研究所 安全予測評価部 第三室作成）より





## 4. 毒性試験における動物福祉一

### ③安楽死

- 「瀕死動物や、明らかに痛がったり、強い持続的な苦痛の徴候を示したりしている動物は安楽死させ、試験結果の解釈ではこれらを死亡動物と同じものとして扱う。」
- OECDの急性毒性試験ガイドライン (TG420/423/425)



## 4. 毒性試験における動物福祉― ④その他―(1)麻酔剤、鎮痛剤の使用

「局所麻酔剤、全身性鎮痛剤、人道的エンドポイントは常に（**routinely : 日常的に**）使われるべきである。」

―OECDの**眼刺激性試験**ガイドライン (TG405)

（多くの場合、麻酔剤や鎮痛剤を使っても眼刺激性試験の結果には影響を与えないことが示された。）

## 4. 毒性試験における動物福祉ー

### ④その他ー(2)マイクロサンプリング

**トキシコキネティクス試験**：（毒性試験における全身的暴露の評価）

「投与量と血中濃度で代表される全身的暴露との間の関係には個体差、系統差、種差が存在することが多く、投与用量のみをもとに動物を用いた毒性試験結果をヒトに外挿する事は必ずしも適切ではない。トキシコキネティクスに関するICHガイダンスは**毒性試験に使用している動物あるいはそれと同様の条件下にある動物（サテライト群）から採血し、薬物濃度を測定することにより、薬物による全身的暴露の状況を明らかにし、毒性試験結果と臨床での血中濃度を顧慮した、ヒトでの安全性評価に資することを主に意図したものである。・・・トキシコキネティクスデータの裏付けが必要な毒性試験には単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、及び生殖毒性試験があり、トキシコキネティクス試験はこれらの試験の一部として実施する必要がある**」

ートキシコキネティクスに関するガイダンスについて（H8厚労省通知）より



## 4. 毒性試験における動物福祉ー

### ④その他ー(2)マイクロサンプリング (続き)

「通常、大きな動物を用いる試験では、TK データを得るための試料は主試験の動物から採取できるであろうが、**小動物（げっ歯類など）では、サテライト群（※）が必要となるかもしれない。**」

ーICHのトキシコキネティクス試験ガイダンス(S<sub>3</sub>A)

#### ※サテライト群：

採血目的に主試験と同じ条件で投薬される予備群（小動物では採血が全身状態、毒性評価に影響するため）。試験によっては、主試験と同等もしくはそれ以上の数の動物が使用されている。がん原性試験ではサテライト群だけで数百匹の動物が使用されることがある。

## 4. 毒性試験における動物福祉ー

### ④その他ー(2)マイクロサンプリング (続き)

- **マイクロサンプリング法** :

採血量が少なくて済み、サテライト群が省略もしくは使用数を削減できる方法

- 代表的な方法 : DBS(Dried blood spot)法



## 4. 毒性試験における動物福祉ー

### ④その他ー(3)短期がん原性試験法

- がん原性試験は他の試験に比べて投与期間が著しく長く、通常、2種のげっ歯類で2年間試験が行われている。
- ICH S1Bガイドラインでは2種のうち1種は、短・中期の試験（遺伝子組換えマウス等を使用）で評価可能であるとされている。
- 米国では「2013年にはFDAへのマウス発がん性試験申請数の50%が長期試験法から短期試験法に置き換わった。」（日本動物実験代替法学会第27回大会プログラム/講演要旨集より）



## 4. 毒性試験における動物福祉一

### ⑤まとめ

- 急性の毒性（単回投与、刺激試験）については**段階的試験戦略**が重要。
- その他の試験（遅発性）については限界量を守るとともに、単回投与や反復投与の結果をもとに、死亡や重度の苦痛を起こさない**用量設定**が重要。
- 全ての試験について、瀕死動物の**安楽死**を徹底することが重要。
- 使える**代替法**は最優先で使用されるべき。



## 5. 薬事申請資料にみる毒性試験の課題

- 単回投与毒性試験、皮膚刺激性試験、眼刺激性試験で段階的試験戦略が使われていない。
- 単回投与毒性試験で段階的な投与が行われていない（？）
- 単回投与毒性試験で瀕死動物を安楽死させずに致死させている。
- 眼刺激性試験で麻酔剤や鎮痛剤が使われていない。
- 単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験でICHやOECDで既定された最高用量を超えた用量が投与されている。
- 反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、がん原性試験等で死亡や重度の苦痛を引き起こしている。
- 光毒性試験、皮膚感作性試験で代替法が使われていない。
- TK試験でマイクロサンプリング法が使われていない（？）
- がん原性試験で短期がん原性試験が使われていない。 など

※詳しくはALIVEの以下のページをご覧ください。

<http://www.alive-net.net/animal-experiments/youbou/2015/2015pharmaceutical-application/index.html>

「厚生労働省へ薬事申請における動物実験の改善に関する 要望書を提出」



# 補足①資生堂のプレスリリースから

2013-2「資生堂、化粧品・医薬部外品における動物実験の廃止を決定」の中の「新たな安全性保証体系について」より抜粋

- 情報による保証  
社内で蓄積してきた安全性データベース、および化粧品に限らず医薬品や化学品を含む**国内外の安全性データベースをもとに、化学構造や物理化学特性、生物学的反応などを総合的に解析**して原料の安全性を評価します。
- 代替法による保証  
新たに開発した細胞や人工皮膚などを用いた試験方法（**in vitro**）や化学構造による安全性予測システム（**in silico**）を**複数組み合わせる**ことにより、全11項目の安全性を高い精度で評価することが可能となりました。
- **ヒトによる最終確認**  
代替法により安全性が確認された原料は、個人差などを確認するためボランティアパネルによるパッチテストを行ないます。さらに原料の特性に応じて、医師管理下で連用試験やヒト繰り返しパッチテストやステインギングテストなどを実施し、安全性の最終確認を行ないます。





# 補足一②将来期待される代替法一

## (1)iPS細胞

- 人間の皮膚などの体細胞に、極少数の因子を導入し、培養することによって、神経、心筋、血液など様々な組織や臓器の細胞に分化
- 小さな肝臓などを作ったという報告はあるが、人間の体内で機能するような大きく立体的な臓器はまだできていない。
- 医薬品開発の心毒性評価に利用する方法や、難病患者由来の体細胞から樹立した疾患モデルiPS細胞（疾患モデル動物の代わりになる？）を難病研究に役立てる方法が研究されている。

# 補足ー②将来期待される代替法ー

## (2)3Dバイオプリンター

- 生きた細胞をインクに見立てて打ち出すことによって、立体的な組織や臓器を作成する技術。
- 既に骨や軟骨、皮膚や血管が作成されており、肝臓のミニチュアモデルも作られている。
- iPS細胞とともに、人工的に作った組織や臓器を使い、毒性試験や薬効試験の動物実験代替に利用できることが期待されるが、再生医療分野で新たな動物実験が増える懸念もある。

# 補足一②将来期待される代替法一

## (3)in silico

- in vitroが「試験管内」を意味するのに対し、in silicoは「コンピューター内」を意味する。
- **QSAR(定量的構造活性相関**：化学物質の構造と生物学的な活性との間になりたつ量的関係)の原理を利用したものが代表的。
- 薬理や毒性に関するデータベースとコンピューターシミュレーションを使って、薬効や安全性を予測する方法が既に**創薬のスクリーニング段階**や**行政の化学物質管理**において使用されている。
- ICHの医薬品の不純物の安全性(変異原性)を調べるガイドラインにおいて採用されている。



# 補足一②将来期待される代替法一

## (4)Organs-on-Chips

- マイクロチップ加工技術を利用したマイクロ流体デバイス内に複数種の細胞を培養・配置し、体内の血流、細胞-細胞間コミュニケーション、化学物質や微生物に対する生体応答などを再現（模擬組織／臓器）。
- “human on a chip”と呼ばれる、ひとつの組織・臓器の機能ではなく、生体システム全体を再現することを目指した研究開発も進んでいる。



Wyss Instituteの  
HP(<http://wyss.harvard.edu/viewpage/461/>)より

## 補足一③毒性試験への疑問

- 動物実験が化学物質乱開発の免罪符になってないか？
- 種差や個体差を安全係数で割り切っている？
- 特定の毒性試験項目だけで安全が証明されるのか？
- 原料や製剤の組み合わせについては試験されていない。



## 6. 市民運動（活動）に期待されること

- 毒性試験の実態について社会へ知らせる
- （消費者として）企業への訴え  
代替法の採用、3 Rや国際ガイドライン遵守、  
日用品・化粧品分野での動物実験廃止
- （納税者として）国（所管庁）への訴え  
承認審査時の動物福祉チェック、制度改正
- 法律（基準や指針含む）改正
- 新規化学物質の開発規制（本当に必要なもの  
だけを作る仕組み）





# 参考資料・引用資料

- 馬屋原宏(2011)『医薬品GLPと毒性試験の基礎知識』  
薬事日報社
- 小島肇夫(2014)『化粧品・医薬部外品 安全性評価試験法』 じほう
- 国立医薬品食品衛生研究所  
「OECD毒性試験ガイドライン翻訳版」  
<<http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/oecdindex.html>>
- 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
「ICHガイドライン」  
<<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0070.html>>
- 毒性試験、代替法の具体例は全てPMDAが公開している平成25年度に承認された医療用医薬品の申請資料から引用した（URL次ページ参照）。

# 毒性試験の資料が見られるページ

以下で毒性試験の申請資料や審査資料が見られる。

- 医薬品、医療機器、医薬部外品  
<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/0002.html>
- 食品添加物など  
<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/list>
- 農薬  
<http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/index.htm>