

小島 肇夫*1

1. 緒言

動物実験代替法とは、動物実験の3Rsを前提に既存の動物実験を代えていくことを指す¹⁾。動物実験の3Rsとは、RusselとBarchが1959年に提唱した使用動物数を削減すること (reduction)、実験動物の苦痛軽減と動物福祉を進めること (refinement)、および動物を用いない、あるいは系統発生的下位動物を用いる試験法に置換すること (replacement)、という原則を指す²⁾。本書では、動物実験代替法の中で、Replacementに特化し、これまでに開発が進んできたヒト健康に関わる“動物を用いない動物実験代替法 (以下、代替法と記す)”の歴史について記した。

2. 代替法の開発

代替法の開発は1960年代に始まる。当初は、Draize眼刺激性または皮膚刺激性試験および急性毒性試験 (LD50) の代替を目的とした代替法の開発が盛んであった³⁾。とくに眼刺激性試験に関しては、数多くの代替法の研究・開発が検討され^{4) 5)}、1990年代には欧米の化粧品工業会による大規模な眼刺激性試験のバリデーションも行われている^{6) 7)}。ちなみに、国内においても、大野泰雄 (元国立医薬品食品衛生研究所) らおよび日本化粧品工業連合会による厚生科学研究において眼刺

激性試験代替法のバリデーションが実施されている⁸⁾。一方、日本動物実験代替法学会主催のバリデーションが、大野忠夫 (元理化学研究所) らによる眼刺激性試験代替法⁹⁾として実施された。急性毒性試験の代替法として、細胞毒性試験に関する共同研究がスウェーデンを中心に実施されている¹⁰⁾。他にも、ドイツのバリデーションセンター (ZEBET) が中心となり光毒性試験代替法¹¹⁾、ECVAM (European Center for the Validation of Alternative Methods) を中心に腐食性試験代替法のバリデーションが実施されている¹²⁾。これらの成果物の一部は、化学物質の安全性評価法として経済協力開発機構 (OECD) の試験法ガイドライン (TG) となっている¹³⁾。

試験法は、再現性と予測性を重視したバリデーションを経て公定化される。特に予測性においては、安全性評価を重視するため、動物実験結果が明らかな物質と比較して感度が良い、すなわち偽陰性を限りなく少なくしたプロトコルが求められる。このバリデーションの過程で、プロトコルが洗練され、適用範囲が明確になることが期待されるが、1990年代のバリデーションはこのような方針が曖昧であり、個々のグループの判断においてバリデートされていた。ゆえに、OECDに提案できなかった試験法やOECDの検討中に公定化を断念した試験法が多かった。

3. 動物実験に関する国際動向

試験法公定化の混乱を回避するため、1996年にOECDが各国の専門家を集めて会議を開き、化学物質等の安全性試験の公定化に向けたバリデーションの国際ルールを定めた。このルールが¹⁾2005年に発行されたOECD GD No.34, The Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessmentである²⁾。この文書の中には、今後、新規試験法が公定化される場合の手順、手法が記載されている。すなわち、新規試験法が公定化されるにはバリデーションや第三者評価、行政的な受入れのための評価の過程を経なければいけない。このガイダンスに先立ち、世界各地にバリデーションセンターが設立された。1991年に米国ではNICEATM (The National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods)/ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods)¹⁴⁾、1997年に欧州ではECVAM、(現在名はEURL ECVAM : European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing)¹⁵⁾が設立された。これらのセ

ンターの役割はそれぞれの法律で規定されており、代替法の開発および評価にあたっている。さらに、遅れて2005年には日本においても、国立医薬品食品衛生研究所内に日本動物実験代替法評価センター(JaCVAM : Japanese Center for the Validation of Alternative Methods)が設立された¹⁶⁾。限られた人的・物量的な資源の中、それぞれのセンターが重複した検討を避け、代替法研究を加速する理由もあり、2009年3月には代替試験法協力国際会議(ICATM : International Cooperation on Alternative Test Methods)がICCVAM、ECVAM、JaCVAMおよびHealth Canadaにより設立された¹⁷⁾。その後、代替法の開発に国際協調の重要性が謳われる中、2009年以降に設立されたKoCVAM (Korean Center for the Validation of Alternative Methods)¹⁸⁾、BraCVAM (Brazilian Center for the Validation of Alternative Methods)¹⁹⁾などが加入している。

ICATMの貢献もあり、2024年7月現在、表1に示すように、76のヒト健康に関わるOECD TGの中で、代替法として31の*in chemico*または*in vitro*試験法のTGが採択されている¹³⁾。表2にTG一覧を示す。一つのTGには多くの類似試験法が含まれていることから、実際の公定化されている代替法に関わる31のTGの中でバリデートされた57の試験法が存在する。さらに、数だけでなく、TGの質の確保を目指すため、GIVIMP (Good In Vitro Method Practices)も発行されてい

■表1 ヒト健康に関わるOECDの試験法ガイドライン (TG)

分類	TG数	<i>in vitro</i> , <i>in chemico</i> のTG数
----	-----	--

これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。