

米国の化学薬品と医薬品の 安全性評価に対する新 しいアプローチを確立する ための戦略的ロードマップ



2018年1月

前書き

この戦略的ロードマップは、人への妥当性を改善し、動物代替法を使用するかまたは動物の使用を減少させる、化学薬品と医薬品の安全性とリスク評価の新しいアプローチを採用するために、米国連邦機関とステークホルダーをガイドする資料である。この文書は、16の連邦機関、複数の機関内作業グループからのインプット、および公衆からのインプットに基づいて開発されたものである。そのため、これは意見の一致を表すものであり、必ずしも特定の機関や作業グループの意見やポリシーを反映したものではなく、いずれかの連邦機関の責任として捉えるべきものではない。

はじめに

米国の規制当局は人の健康と環境を守る責任を負う。この目標を達成するために、当局は殺虫剤、消費製品、化粧品、医薬品、医療機器、職場の化学薬品、輸送中の化学薬品などの物質によって提示される健康への危害を決定する必要がある。これらの物質の試験は、潜在的な危害についての情報を提供し、製造、使用、保管、廃棄の責任に関して十分な情報を得た上での決定を可能にする。

潜在的な危害の評価のために現在認可されている方法の多くは実験動物を使用している。

しかしながら、動物ベースの試験にはいくつかの限界が認められている。つまり高価で時間を消費する可能性や、道徳的かつ倫理的問題があり、かつ人に関連性のある毒性効果が常に同定されるわけではない。

化学物資が人に及ぼす影響を評価するための、効率性、予測性、経済性の高いシステムが、影響力の大きな米国学術研究会議 (National Research Council) による報告書

「21世紀の毒性試験: その展望と戦略 (Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy)」(NRC 2007) で示された。この報告書が公表されて以来 10 年間に技術

開発と生物医学研究により大きな変革をもたらす科学的打開策が生み出された。しかし、これらの前進は未だに、化学薬品と医薬品への曝露によって起こる人の健康への副作用を予測する我々の能力に匹敵するだけの改善を示していない。この技術移転の限界は、組織が迅速な科学的前進に歩調を合わせた妥当な実践を行えない原因の一部である。21世紀の科学が提供する能力と、引き続き動物データに依存している安全性評価の間

の格差拡大を放置することは、例えば、ToxCast and Tox21 プログラム、国立衛生研究所 (NIH) の組織チッププログラム、精密医療イニシアティブなどがもたらす優れた前進の活用能力を妨げる可能性がある。



代替試験法は、動物の使用を非動物試験システムまたは系統発生的に低い品種の使用に換えることにより、特定試験に必要な動物数の減少、または動物を使用する際に痛みや苦痛を減少させるかまたは避ける方法への改良をもたらす。3Rとして知られる動物の代替、削減、改善は50年以上にわたって生物医学研究に重要な原理となってきた。最近では、化学薬品の危害とリスク評価に関する情報提供に使用できる、広範囲に記載されたりフェレンスとして「新しいアプローチによる方法」(NAM)が、動物を使用しない技術、方法、アプローチ、またはこれらの組み合わせに対して採用されてきた。これらの新しいアプローチは、データ解釈、性能ベースの試験方法への評価アプローチとして規定されている、試験と評価への包括的アプローチ(IATA)を含む。

代替法の検証に関する機関内調整委員会(ICCVM)はICCVM認証法(ICCVM Authorization Act 2000)により、環境健康科学研究所(NIEHS)の恒久的委員会として2000年に正式に創立された。ICCVMの使命は、動物使用を代替、削減、または改善する試験方法の開発、検証、規制当局による承認を推進することである。この委員会は、毒性及び安全性検査情報を使用、作成、または配布する16の米国連邦機関の代表者から構成される。代替毒性法評価の国立毒性プログラム機関内センター(NICEATM¹)は、ICCVMに科学的及び行政的サポートを提供する。ICCVM認証法はまた、代替毒性法に関する科学諮問委員会(SACATM²)の創立を規定し、代表者はICCVMおよびNICEATMに対してこの法律に関連性のある活動について諮問する特定のステークホルダーのグループから成り立っている。



最初の15年間、新しい方法のICCVMによる評価は、線形の段階別検証モデルに従い、長たらしく、非効率的、資源集約型であることが分かった。この検証パラダイムは、単一ではもはや連邦機関の必要性を満たす信頼性に欠ける。さらに、毒性検査の現代的アプローチの多くに対応性がない。現代的アプローチは、単一の代替法で実施する*in vivo*試験の代替をあまり重視せず、一連の分析、*in silico*アプローチ、およびコンピューター化したモデルを取り込むNAMをより重視する。NAMへの信頼を確立する新しいパラダイムで前進している現在、歴史的アプローチの欠点を理解し、それに対応することが重要である。

- 過去には、代替法の開発はしばしば、エンドユーザー(連邦機関と被規制業界)からのインプットがほとんどない研究者および検査法開発者によって開始された。規制上のニーズ、特に多様な内容での使用に対する理解不足により、エンドユーザーの検査要件を十分に満たさない方法を開発する傾向があった。その結果、これらの方法は連邦機関によって許可されないか、許可されても規制対象のコミュニティによって使われなかった。

¹ <https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/evalatm>

² <https://ntp.niehs.nih.gov/about/org/sacatm>

NAM が、目的に必ず見合うように「最終結果を考慮して」開発されるならば、規制当局に承認され、かつ業界に採用される可能性が非常に高くなる。この目的を達成するには、研究開発の段階で、エンドユーザーを積極的に関与させることが必要である。同様に、連邦機関が情報の必要性、使用内容について明瞭なガイダンスを提供し、従来の動物ベースの試験の代わりに NAM を許容することへの同意が重要である。

- ICCVAM によって調整された以前の検証努力は、通常ガイダンス文書 (GD) 34、検証に関するガイダンス文書、及び経済協力開発機構 (OECD) によって発行された危険有害物評価の新規または更新済み検査方法の国際的承認 (OECD 2005) に説明されている原理を遵守したものであった。GD34 は、信頼性、再現性、妥当性の評価を含む検証試験の設計と実施に関するガイダンスを提供する。GD34 の遵守は、規制当局による承認と、新規の方法の OECD 検査ガイドラインへの取り込みを適切かつ効率的に行うことを意図していた。GD34 は「モジュラー・アプローチ」を介した検証の大きな柔軟性を可能にした。この柔軟性は ICCVAM-調整検証試験には通常適用できず、それがこれらの試験の費用と期間に大きな影響を及ぼしていた。加えて 2005年に公表された GD34 は、多くの現代的技術とアプローチの効果的評価に必要なすべての事項に十分に対応していない。GD34 は継続して近未来のデフォルトの検証標準となるが、21 世紀の科学を現代的なリスク評価と危害の特定にタイムリーに取り込むことは、NAM の信頼を確立するために、GD34 に記載されている包括的原理をより柔軟かつ効率的な方法で取り込む新しいアプローチを必要とする。
- 歴史的に、大半の検証試験は中央機関 (すなわち、NICEATM) によって調整されてきた。多くの場合、他の組織または機関が NAM の評価を調整することがより適切である。今後米国には、広範囲ながらも高度に分散化されたリソースの利用にさらに適した、信頼のおける NAM を開発するアプローチが必要である。

2013年に ICCVAM は、検証パラダイムを、ステークホルダーにもっと対応した国際的関与の高い、新しい試験方法に調整させる戦略変換を行った。その変換により ICCVAM は、包括的米国国家戦略が、2007年の学術研究会議の報告書で説明されているビジョンの認識をどのように促進できるかについて考えるようになった。米国内における毒性試験の新しいアプローチを確立するための戦略的ロードマップの作成概念は



2015 SACATM 会議³ で提案されて支持され、さらに 2016 SACATM 会議⁴ において展開された。この支持の下に行動し、人への妥当性を改善し、動物の使用を減少させる毒性検査の新しい戦略の重要な要素について話し合いと展開を行うために、16 機関と複数機関にわたる作業グループからの政府の科学者が、メリーランド州ベセスダに 2017年2月に集まった。

この戦略の主な目的（詳細は以降のセクションに示されている）は、既存の動物ベースの方法よりも人の健康により妥当性のある情報を提供する NAM の開発と使用を促進することである。現在の焦点は人の健康であるが、一般化された枠組みが、生態毒性などの毒性学内のその他の分野にも適用される可能性がある。人への妥当性に焦点を絞ることは、やがて、動物での試験の必要性を除去し、また製品開発と規制の費用を減少させることにもつながる。戦略的ロードマップは、NAM の開発、評価、使用を支援する、概念的枠組みを提供することによって NAM の使用確立に役立ち、連邦機関、ステークホルダー、国際協力者との間のコミュニケーションと協力を推進する。

戦略的ロードマップ

公衆衛生を保護し改善する 21 世紀の科学を促進するために、連邦機関とステークホルダーは、発展と信頼確立の新しい枠組みを共に構築し、人の健康への関連性が改善され、動物試験の必要性が減少されたか または除去された毒性試験の新しいアプローチの使用を確実にする。これらの新しいアプローチの開発と実施の成功は、以下に説明する三つの戦略的目標に取り組む協調した努力を必要とする。

1) NAM 開発者とエンドユーザーをつなぐ NAM 実施の成功は、業界協力者と連邦機関の協調による研究と開発の努力に依存する。現在技術はしばしば問題を解決するために現れる。NAM が無事に開発されて実施される可能性を高めるには、規制当局と、最終的に新しい技術を使用する被規制業界が、共に試験法開発の早期に関わり、技術開発の経過を通して関わりを維持することが必要である。



- **予測される試験要件を特定する。** 連邦機関と業界ステークホルダーは、安全な製品開発と登録のために必要な予測される科学と技術を、協力して特定し、連絡を取り合うことが必要である。
- **代替法の開発に対して個別に対応された研究資金レビュー基準の確立を奨励する。** NAM の資金援助開発は、研究開発プロセスのできる限り早期に開始すべきである。しかし、

³ https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/sacatm/2015/september/minutes20150902_508.pdf.

⁴ https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/sacatm/2016/september/minutes20160927_508.pdf.

現在の研究資金レビュープロセスの大半は、動物モデルが関与する研究に対して有利になるように調整されている。NAM 開発のより良いサポートのために、政府による NAM への資金の配分に影響を及ぼすプロセスを探索すべきである。

- **エンドユーザーと研究者間のコミュニケーションを改善する機構を開発する。** 直ちに実施できる最も費用対効果の高い影響の大きな行動の一つは、エンドユーザーと試験法開発者の間の対話を改善する努力の強化である。連邦機関と業界のステークホルダーは、試験法開発者とエンドユーザーの間の開放的対話を奨励するプログラムとプロセスの開発に協力すべきである。例えば、エンドユーザーは、規制される試験場所の内部または外部での使用を例示して、機関と業界の優先順位を特定することを目的としたワークショップまたはウェビナーシリーズを主催することができる。

- 2) **新しい方法への信頼性を確立するための効率的、柔軟、堅牢な実施を促進する。** ステークホルダーと連邦機関は、製品開発の早期から最終的な使用目的までに関与する、柔軟、堅牢、包括的アプローチによって NAM への信頼を確立するために協力すべきである。

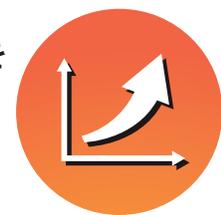


- **試験要件と使用内容の明瞭な説明をする。** 検証の定義は特定の使用目的への適合性を確立することである。しかしながら、単一ガイドラインの動物試験からのデータは、複数の目的に使用される可能性があり、代替法を開発する時にはそれらすべてを考慮することが必要である。最終的な使用内容の考慮に失敗することは、機関と業界が NAM を採用しない理由として最も頻繁に挙げられる理由の一つである。そのため連邦機関が、業界のニーズを、既存の動物試験と NAM の両方から使用される可能性のあるデータ全てと共に明確に理解することが必須である。
- **信頼性確立のために新しいアプローチの使用を推進する。** 連邦機関とステークホルダーは、特定の NAM の目的の適合性を評価するために、より柔軟性のある効率的プロセスを開発するガイドとして過去の経験を使うべきである。これらの新しいアプローチの開発は、協力的で透明性があり、かつ包括的な方法で実施すべきである。これを達成するために含まれる可能性のある活動：
 - 人の生物学、曝露、機序の妥当性 (例：作用機序、有害転帰の経路) によって進められる、NAM への信頼性確立のためのアプローチに対する調査を行い、動物データを性能評価のリフェレンスとしない
 - 業界により社内スクリーニングですでに使われている方法が規制当局によって迅速に承認されるために、最善なアプローチについて話し合うフォーラムを確立する
 - 代替法の評価と実施がうまく行われる方法を説明するケーススタディーを、連邦機関とステークホルダーに提供する

- **セクターの枠を超えたコミュニケーションと協力を推進するために官民協力を行う。**
NAM 開発の成功は、連邦機関とステークホルダーが、両者の知識とデータの共有を促進する官民協力を介して、密接に協力する能力に左右される。民間セクターへの協力拡大が、製品開発と登録サイクルを通じた知識と経験の獲得を可能にし、これらが新しい試験方法の開発と応用に取り込まれる。そのような協力によって ICCVAM 機関およびそのステークホルダーのリソースと集合的な専門性が得られることにもなり、製品セクター全体におよぶ並行試験の必要性と要件の実施が可能となり、代替試験法の研究開発、承認、実施の機会が提供される。これらの協力の例：

- 高品質のヒト毒性と曝露データ源の特定と照合
- 公に利用可能で容易にアクセス可能な集中化したデータアクセスポイントの作成
- 動物試験及び代替法からの並行データの提出と照合を積極的に募る

3) 新しい方法とアプローチの連邦機関と被規制業界による採用と使用を奨励する。 連邦機関とステークホルダーは、連邦機関内と国際的の両方で、NAM の採用と使用を推進し成功させる積極的な役割を果たすことが必要である。



- **NAM の承認に関して明瞭な説明を提供する。** 業界ステークホルダーは、規制承認状態に関する明瞭なガイダンスの欠如が NAM 使用の重要な妨害要素であることを示唆する。業界は、新しい方法によるデータが規制当局によって承認されるか否か不確実な場合は、それらの使用を予定することはできない。業界による使用を促進するには、連邦機関は NAM からのデータの使用と承認について明瞭なガイダンスを提供すべきである。
- **国際的調和と規制承認を推進する国際的協力。** 国際経済において、NAM 開発を行う個別の国による努力は、新しい方法が国際的に採用されない場合、ほとんどインパクトがない。会社は常に、最も保守的な国の要件に従って検査を実施するからである。国際的協力者との頻繁で透明なコミュニケーションによって NAM の開発と評価が調和し、可能な場合は国際規制要件を担うことが保証される。国家の検証組織間の対話を強化させるために設立された動物実験代替法の国際協力 (ICATM) では、そのような協力のためのフォーラムが既に存在する。ICATM 協力者による交流に加えて、連邦機関は検査方法の性能ベースの評価の使用を含む NAM への信頼性を確立するために新しいアプローチの開発が必要であることも強調しており、これによって、OECD 検査ガイドライン・プログラムとの密接な関与を継続している。

- **NAM使用の奨励と推進プロセスの探索。**連邦政府または業界協力者にとって、動物ベースのアプローチを捨てて NAM の採用を正当化するためには、単なる科学的信頼性の確立のみでは往々にして十分ではない。歴史的結果の信頼、法的考慮、調和問題など、NAM 使用を約束する前に考慮すべき多くの実用的な非科学的要素がある。NAM 実施の成功は、これらの要素を特定し、NAM の広範な使用を可能にする解決策の開発のために連邦政府とステークホルダーが協力して作業することに委ねられる。例えば、新しい方法使用に関する訓練プログラムを、毒性試験を実施する、またはレビューする職員のために確立することが必要である。
- **活動の優先順位づけ、進行のモニタリング、成功の判定に適切なメトリクスを特定する。**動物数を減少させるか、または人への妥当性を改善するかに関わらず、3Rすべてに対する努力が直面する課題によって、定まった目的に及ぼされる実際のインパクトが決まる。毒性試験に使われる動物数を決定する能力が限定されているため、新しい試験アプローチの実施に対するインパクトの判定は、特に米国では困難である。これらの障害にもかかわらず、当該行動のインパクトを推定するために使われる連邦機関に特定した機序が存在する可能性がある。たとえば、特定の動物試験に対して許可された権利放棄の数の追跡である。この国内戦略のインパクトを評価するためには、追加の規制負荷なしで成功を判定するための進捗追跡と客観的基準を特定する効果的メトリクスの作成が必要である。

実施

NAM の開発と検証に重要なため、ICCVAM は、委員会によって特定されたタスクを実施する臨時の特別作業グループを設定する。ICCVAM 作業グループは戦略的ロードマップの実施に重要な役割を果たすことが予想される。作業グループは関心のあるトピックからのデータを使用する、または必要とする機関からの代表者が議長を務める。議長はグループの領域と義務を明らかにすることに責任があり、これは次いで ICCVAM によってレビューされて承認される。ICCVAM メンバー機関と ICATM 協力者 (EURL ECVAM、日本の動物試験代替法評価センター、韓国の動物試験代替法評価センター、カナダ保健省) が作業グループに参加するよう招待される。



ICCVAM 作業グループは、特定の懸念のある毒性評価項目に合わせたロードマップの目標に対応する詳細な実施計画を進展させる。これらの実施計画には以下に挙げる4つの重要な要素がある：(1) 試験の必要性の定義；(2) 何らかの利用可能な代替試験とコンピューターモデルの特定；(3) IATA 及びデータ解釈用の規定されたアプローチの開発計画；および (4) 国際的調和などの規制課題を含む、科学的小および非科学的両方の課題への対応計画。

2017財政年度第一四半期中に、ICCVAM は使命とビジョンの声明の原稿を作成し、それが2017年2月に開催されたワークショップに先立ってロードマップ計画グループに提出された。ロードマップ計画グループは、ICCVAM メンバーと、NAMに関心をもち、その専門家であるその他のICCVAM 機関の従業員から構成される。2017年2月の会議で、ロードマップ計画グループは使命とビジョン声明をレビューしてコメントを出し、ロードマップの概要作成を開始した。

ロードマップ作成に関する公的コメントの最初の機会は2017年3月の毒性学会の年次会議で、国立毒性プログラムが主催したセッション「米国の化学薬品と医薬品の安全性評価に対する新しいアプローチを確立するための戦略的ロードマップの開発」中に得られた。ロードマップ作成中のその後の公的コメントの機会は、ICCVAM [公共フォーラム](#)⁷ (メリーランド州、ベセスダ、NIH、5月23日) と National Toxicology Program Board of Scientific Counselors [会議](#)⁸ (ノースキャロライナ州、Research Triangle Park で6月29日に行われた NIEHS) で得られた。

ロードマップの草稿は、公的コメントを得るために NTP ウェブサイトに8月14日にリリースされた。この草稿については2017 SACATM (メリーランド州、ベセスダ、NIH、9月18~19日) において討論された。SACATM と公衆から収集されたコメントは検討された後に最終草稿に取り込まれ、ICCVAM 委員会メンバーによってレビューされた。

この期間中にロードマップへの努力について言及する3つの連邦登録通知が発表された：

1. 82 FR 19071 – ICCVAM Notice of Public Meeting; Request for Public Input (25 April 2017; <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn78atm20170425.pdf>)
2. 82 FR 20484 – National Toxicology Program Board of Scientific Counselors; Announcement of Meeting; Request for Comments (2 May 2017; https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn83bsc20170502_hm.pdf)
3. 82 FR 37885 – SACATM; Announcement of Meeting; Request for Comments (14 August 2017; https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn155sacatm20170918_hm.pdf)

米国の化学薬品と医薬品の安全性評価に対する新しいアプローチを確立するための戦略的ロードマップは、この努力から生まれた最終産物である。ICCVAM メンバーによる最終文書のレビューは2017年12月に行われ、National Toxicology Program のウェブサイトで2018年1月に公表された。

⁷ <https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/evalatm/3rs-meetings/past-meetings/pubforum-2017/iccvamforum-2017.html>

⁸ https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/bsc/2017/june/minutes20170629_508.pdf



ICCVAM は以下の機関からのメンバーで構成されている：

有害物質疾病登録庁

国立がん研究所

国立労働安全衛生研究所

国立環境衛生学研究所

国立標準技術研究所

国立衛生研究所

国立医学図書館

職業安全衛生局

米国消費者製品安全委員会

米国農務省

米国防衛省

米国エネルギー省

米国内務省

米国運輸省

米国環境保護庁

米国食品医薬品局

参照文献

Birnbaum LS. 2013. 15 Years Out: Reinventing ICCVAM. Environ Health Perspt 121:a40-a40. <https://dx.org/10.1289/ehp.1206292>

ICCVAM Authorization Act. 2000. Public Law 106-545. § 114 Stat. 2721, 2722, 2723, 2724 and 2725. https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/docs/about_docs/pl106545.pdf

NIH (National Institutes of Health). 2017a. 82 FR 19071: Interagency coordinating committee on the validation of alternative methods; Notice of public meetings; Request for public input. Federal Register. 82(78):19071-19073. <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn78atm20170425.pdf>

NIH (National Institutes of Health). 2017b. 82 FR 20484: National Toxicology Program Board of Scientific Counselors; Announcement of meeting; Request for comments. Federal Register. 82(83):20484-20485. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn83bsc20170502_hm.pdf

NIH (National Institutes of Health). 2017c. 82 FR 37885: Scientific Advisory Committee on alternative toxicological methods; Announcement of meeting; Request for comments. Federal Register. 82(155):37885-37887. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/pressctr/frn/2017/82frn155sacatm20170918_hm.pdf

NRC (National Research Council). 2007. Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy. Washington, DC: The National Academies Press. <https://org/10.17226/11970>

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). 2005. Guidance document on the validation and international acceptance of new or updated test methods for hazard assessment. Paris: OECD Publishing. ENV Series on Testing and Assessment. No. 34. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2005\)14](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2005)14)

略語

| | |
|------------|-------------------------|
| 3R | 研究と試験における動物使用の代替、削減、改善 |
| EURL ECVAM | 動物試験代替の欧州連合リフェレンス検査室 |
| GD | ガイダンス文書 |
| IATA | 試験と評価への包括的アプローチ |
| ICATM | 代替試験法の国際的協力 |
| ICCVAM | 代替法の検証に関する機関内調整委員会 |
| NAM | 新規アプローチ法 |
| NICEATM | 代替毒性試験方法評価の NTP 省庁間センター |
| NIEHS | 国立環境衛生学研究所 |
| NIH | 国立衛生研究所 |
| OECD | 経済協力開発機構 |
| SACATM | 代替毒性試験法の科学的諮問委員会 |
| Tox21 | 21 世紀の毒性試験 |
| ToxCast | EPA 毒性予報官 |
| U.S. | 米国 |