



2013年10月24日 日皮協 会員研修会

動物実験を用いずに医薬部外品の承認申請を取ることは可能か？

国立医薬品食品衛生研究所

小島 肇

目次

- 安全と安心
- 化粧品、医薬部外品の規制
- 動物実験の3Rs
- 代替法利用の現状
- 動物を用いない代替法のみで可能となる条件

安全と安心

- **安全**（あんぜん）は、危険がないこと、被害（有形・無形を問わず）を受ける可能性がないことである。
- **安心**（あんじん、あんしん）とは気掛かりな事が無く、心が落ち着き安んじることである。

Wikipediaより

物事のバランス

例えば・・・自動車

リスク

ベネフィット

自動車事故による
年間死亡者
約5000人(24時間以内)

- ・車がなくては生きていけない農村部
- ・物流には欠かせないトラック
- ・大量にヒトを運ぶバス
- ・便利な足であるタクシー
- ・生活に欠かせない道具
- ・車が趣味

法的な規制

食品と医薬品との比較から化粧品の安全を考える

| | 食品 | 化粧品 | 医薬品 |
|------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 必要性 | 高い | どちらともいえない | 高い |
| 嗜好性 | 高い | 高い | 低い |
| 有用性 | 高い | 低い | 高い |
| 安全性 | 高い | 高い | どちらともいえない |
| 問題点 | 食習慣のない食品輸入、食品アレルギーなどの問題点、微生物汚染対策が重要 | 消費者は無意識に使用するので、トラブルがあった際の反動は大きい | 重篤な副作用は認められないが、薬効が重要視される |



化粧品に求められるバランス

安全性重視

すべての物質は毒物である。
毒性はその量によって決まる
(パラケルスス)



ゼロリスクに近いものが求められる

化粧品、医薬部外品の規制



「医薬品」「医薬部外品」「化粧品」の定義

【医薬品】

この法律で「医薬品」とは、次に掲げる物をいう。

- ① **日本薬局方**に収められている物
- ② **人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用される**ことが目的とされている物であって、器具器械、歯科材料、医療器 用品及び衛生用品でないもの（医薬部外品を除く。）
- ③ **人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼす**ことが目的とされている物であって、器具器械類でないもの（医薬部外品及び化粧品を除く。）

【医薬部外品】

この法律で「医薬部外品」とは、次に掲げる物であって人体に対する作用が緩和なものをいう。

- ① 次のイからハまでに掲げる目的のために使用される物であって機械器具等でないもの
 - イ 吐きけその他の不快感又は口臭若しくは体臭の防止
 - ロ あせも、ただれ等の防止
 - ハ 脱毛の防止、育毛又は除毛
- ② 人又は動物の保健のためにするねずみ、はえ、蚊、のみその他これらに類する生物の防除の目的のために使用される 物であつて機械器具等でないもの
- ③ 前項第二号又は第三号に規定する目的のために使用される物(前二号に掲げる物を除く。)のうち、厚生労働大臣が指定するもの

【化粧品】

この法律で「化粧品」とは、**人の身体を清潔にし、美化し、魅力を増し、容貌を変え、または皮膚若しくは毛髪をすこやかに保つため**に、身体に塗擦、散布その他これらに類似する方法で使用されることが目的とされているもので、人体に対する作用が緩和なもの。

(医薬品用途目的、医薬部外品を除く。)

薬事法における医薬部外品の位置づけ

薬事法による規制

医療用医薬品

一般用医薬品

医薬部外品

化粧品

殺虫剤、美白化粧品、のど飴等

医薬部外品の申請区分

| 申請区分 | 医薬部外品の範囲 |
|------|---|
| 区分1 | 既承認医薬部外品とその有効成分又は適用方法等が明らかに異なる医薬部外品（新医薬部外品） |
| 区分2 | 既承認医薬部外品の承認内容と同一性が認められる医薬部外品 |
| 区分3 | その他の医薬部外品 |

化粧品基準

- 化粧品の原料は、それに含有される不純物等も含め、感染のおそれがある物を含む等その使用によって保健衛生上の危険を生じるおそれがある物であってはならない。
- 配合禁止成分
 - 医薬品の成分(基準制定時に使用前例のないもの)
 - 生物由来原料基準に適合しないもの
 - リストに掲げる物(=ネガティブリスト)
- **ポジティブリスト**
 - 防腐剤、紫外線吸収剤、タール色素
 - 防腐剤、紫外線吸収剤及びタール色素以外の成分の配合の制限

平成12年厚生省告示第331号

医薬部外品および新規ポジティブリスト掲載成分で求められる 安全性および効能に関する添付すべき資料の範囲

| 薬事法施行規則第40条第1項第3号で定める資料 | 左欄資料の範囲 |
|-------------------------|--|
| ニ 安全性に関する資料 | <ol style="list-style-type: none"> 1 単回投与毒性(急性毒性)に関する資料 2 反復投与毒性(亜急性毒性及び慢性毒性)に関する資料 3 生殖発生毒性に関する資料 4 抗原性(皮膚感作試験、光感作試験等)に関する資料 5 遺伝毒性に関する資料 6 がん原性に関する資料 7 局所刺激(皮膚刺激試験、光毒性、粘膜刺激試験等)に関する資料 8 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料 |
| ホ 効能又は効果に関する資料 | <ol style="list-style-type: none"> 1 効能又は効果を裏付ける基礎試験に関する資料 2 ヒトにおける使用成績に関する資料 |

新添加物に必要な安全性資料

| 試験項目 | 添加剤 | 製剤 |
|---------|-----|-----|
| 単回投与毒性 | ○ | △1) |
| 皮膚一次刺激性 | ○ | |
| 連続皮膚刺激性 | ○ | |
| 感作性 | ○ | |
| 光毒性 | ○2) | |
| 光感作性 | ○2) | |
| 眼刺激性 | ○ | △3) |
| 遺伝毒性 | ○ | |
| ヒトパッチ | ○ | ○ |

1) 当該添加剤の単回投与毒性値および配合量等から考慮して安全と推測されるものについては、製剤での試験は不要とする。

2) 吸光度測定によって紫外部吸収スペクトル(290-450nm)の範囲で吸収極大が認められていない場合は省略できる。

3) 当該新添加物に角膜、虹彩に刺激反応が認められた場合、目に入る可能性のあるものについては製剤についても必要である。

国際動向：制度の比較

- 医薬品・化粧品の区分け

| | | | |
|----|-----|-------|-----|
| 米国 | 医薬品 | 化粧品 | |
| 欧州 | 医薬品 | 化粧品 | |
| 日本 | 医薬品 | 医薬部外品 | 化粧品 |



- 製品カテゴリーが異なる場合の例

| | 米国 | 欧州 | 日本 |
|---------|-----------------------------|-------------|-------|
| 日焼け止め製品 | OTC医薬品 | 化粧品 | 化粧品 |
| 美白製品* | 化粧品** | 化粧品 | 医薬部外品 |
| 腋臭防止剤 | 化粧品(デオドラント) 又は OTC 医薬品(制汗剤) | 化粧品(デオドラント) | 医薬部外品 |






*メラニン生成抑制製品。

**日本で美白製品として販売されているものの米国における扱い。

参考：化粧品事典 日本化粧品技術者会編 丸善株式会社

| 医薬部外品の 使用目的 | 医薬部外品の 種類と効能 |  |  |
|--------------------------------|---|--|--|
| 口臭もしくは体臭の防止 | <ul style="list-style-type: none"> ・腋臭防止剤 ・薬用歯磨き類 ・薬用化粧品(薬用石鹸) | <ul style="list-style-type: none"> ・汗臭の防止／制汗 ⇒OTC薬 ⇒化粧品 ・口臭の防止 ⇒化粧品 | <ul style="list-style-type: none"> ・汗臭の防止／制汗 ⇒化粧品 ・口臭の防止 ⇒化粧品 |
| あせも、ただれ等の防止 | <ul style="list-style-type: none"> ・てんか粉類 ・薬用化粧品(防あせも、剃刀まけ) | ⇒OTC薬 | ⇒化粧品* |
| 脱毛の防止, 育毛または除毛 | <ul style="list-style-type: none"> ・育毛剤 ・除毛剤 ・薬用化粧品(防ふけ、かゆみ) | <ul style="list-style-type: none"> ・脱毛防止, 育毛 ⇒OTC薬 ・ふけ防止 ⇒OTC薬 ・除毛 ⇒化粧品 | <ul style="list-style-type: none"> ・脱毛防止, ふけ防止, 除毛 ⇒化粧品 ・育毛 ⇒各国法規で異なる |
| 染毛 | <ul style="list-style-type: none"> ・染毛剤(脱色剤, 脱染剤) | ⇒化粧品 | ⇒化粧品 |
| パーマント・ウェーブ | <ul style="list-style-type: none"> ・パーマント・ウェーブ用剤 | ⇒化粧品 | ⇒化粧品 |
| にきび, 肌荒れ, かぶれ, しもやけ 等の防止 | <ul style="list-style-type: none"> ・薬用化粧品(防肌荒れ, あれ性, しもやけ, ひび, あかぎれ, にきび, 油性肌, 日やけによるしみ・そばかす, 日やけ, 雪やけ後のほてり) | <ul style="list-style-type: none"> ・肌荒れ, あれ性, 油性肌, 日やけ雪やけ後のほてり) ⇒化粧品 ・しもやけ, ひび, あかぎれ, にきび, 日やけによるしみ・そばかす ⇒OTC薬 | <ul style="list-style-type: none"> ・肌荒れ, あれ性, 油性肌, しもやけ, ひび, あかぎれ, 初期にきび, 日やけ・雪やけ後のほてり, 日やけによるしみ・そばかす ⇒化粧品* |
| 皮膚・口腔の殺菌消毒 | <ul style="list-style-type: none"> ・薬用化粧品(皮膚の殺菌・消毒, 歯周炎・歯肉炎の予防) | <ul style="list-style-type: none"> ・皮膚の殺菌・消毒, 歯周炎・歯肉炎の予防 ⇒OTC薬 | <ul style="list-style-type: none"> ・皮膚の殺菌・消毒 ⇒化粧品 ・歯周炎・歯肉炎の予防 ⇒化粧品 |
| 浴用剤 | <ul style="list-style-type: none"> ・浴用剤 | ⇒OTC薬 | ⇒医薬品に該当するものあり |
| まとめ | — | 口臭防止, 除毛, 染毛, パーマ, 肌荒れ以外は OTC 薬 | 浴用剤以外は化粧品 |

* : 病的な状態を防ぐ目的では医薬品に該当する可能性あり

|  |  |  |  |  |
|---|--|--|---|---|
| 【新医薬部外品】、【PL】 薬審1第24号 医薬審発第325号 | 【化粧品】 JCIA 安全性評価指針 (2008改訂) | 【化粧品】 CTFA 安全性評価 ガイドライン(2007) | 【化粧品】 COLIPA ドシエ作成 ガイドライン(2008) | 【化粧品】 SCCP 安全性評価 ガイダンス(2006) |
| 単回投与毒性 | 単回投与毒性 | 単回投与毒性 | 単回投与毒性 | 単回投与毒性 |
| 反復投与毒性 | — | 反復投与毒性 | 反復投与毒性 | 反復投与毒性 |
| 生殖発生毒性 | — | 生殖発生毒性 | 生殖発生毒性 | 生殖発生毒性 |
| 皮膚一次刺激性 | 皮膚一次刺激性 | 皮膚一次刺激性 | 皮膚一次刺激性 | 皮膚一次刺激性 |
| 連続皮膚刺激性 | 連続皮膚刺激性 | — | — | — |
| 皮膚感作性 | 皮膚感作性 | 皮膚感作性 | 皮膚感作性 | 皮膚感作性 |
| 光毒性 | 光毒性 | 光刺激性 | 光刺激性 | 光刺激性 |
| 光感作性 | 光感作性 | 光アレルギー | 光感作性 | 光感作性 |
| 眼刺激性 | 眼刺激性 | 眼刺激性 | 眼刺激性 | 眼刺激性 |
| 遺伝毒性 | 遺伝毒性 | 遺伝毒性 | 遺伝毒性 | 遺伝毒性 |
| ヒトパッチテスト(PT) | ヒトパッチテスト | ヒトパッチテスト | ヒトパッチテスト | (ヒトのデータ) |
| 吸収・分布・代謝・排泄 | — | — | トキシコキネティクス | トキシコキネティクス |
| — | — | 粘膜刺激性 | — | — |
| — | — | 管理下ヒト適用試験 | — | — |
| — | — | 経皮吸収 | 経皮吸収 | 経皮吸収 |
| — | — | 皮膚腐食性 | 皮膚腐食性 | 皮膚腐食性 |
| — | — | — | 発がん性 | 発がん性 16 |
| — | — | — | 光遺伝毒性 | 光遺伝毒性 |

| | |
|---------------|---|
| <p>規制・制度</p> | <p>①各国のカテゴリーの相違</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本の医薬部外品 ・同じ製品のカテゴリーの相違(例:美白剤 日;部外品, 米:医薬品, 欧;化粧品) <p>②GLP, GCP基準への準拠</p> <ul style="list-style-type: none"> ・欧米;GLP, GCP基準に準拠 日:非GLPで可 |
| <p>安全性試験法</p> | <p>①評価項目の相違</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本のみ「連続皮膚刺激性試験」 ・米国のみ「粘膜刺激性試験」, 「管理下ヒト適用試験」 ・欧州のみ「発がん性試験」, 「光遺伝毒性試験」 ・欧米共通「経皮吸収試験」, 「皮膚腐食性試験」 <p>②試験項目の相違</p> <ul style="list-style-type: none"> ・欧州のみ「in vivo 遺伝毒性試験」の実施不可 ・生殖発生毒性試験のガイドラインは米国が ICH と OECD, 欧州は OECDのみ <p>③試験内容の相違</p> <ul style="list-style-type: none"> ・皮膚一次刺激性の適用時間 |
| <p>代替法の活用</p> | <p>①各国ともバリデートされた代替法の活用で一致</p> |

規制・制度や安全性試験法の相違は、使用動物数やコストの増加に繋がる
 ⇒ 国際間のハーモナイゼーションが必要

動物実験の3Rs

(Russel and Burch 1959)

○ Replacement

動物を用いない方法に置き換える

(例) *In vitro* エンドトキシン試験法

○ Reduction

動物の使用数の削減

(例) 固定用量による単回投与試験

○ Refinement

動物使用に伴う苦痛の削減

NEWS EUROPE

[Home](#)[UK](#)[Africa](#)[Asia](#)[Europe](#)[Latin America](#)[Mid-East](#)[US & Canada](#)[Business](#)[Health](#)[Sci/Environment](#)

11 March 2013 Last updated at 17:23 GMT



EU bans sale of all animal-tested cosmetics

A complete ban on the sale of cosmetics developed through animal testing has taken effect in the EU.

The ban applies to all new cosmetics and their ingredients sold in the EU, regardless of where in the world testing on animals was carried out.

The 27 EU countries have had a ban on such tests in place since 2009. But the EU Commission is now asking the EU's trading partners to do the same.

Animal rights lobbyists said EU officials had "listened to the people".

The anti-vivisection group BUAV and the European Coalition to End



The search for alternatives to animal testing goes on

Related Stories

UK retains strict animal test law

本当の美しさは、
誰の犠牲も必要としない。



ウサギを救え!

化粧品動物実験反対キャンペーン



「動物の愛護及び管理に関する法律」(動物愛護管理法)が改定され、平成18年6月1日から施行

実験動物の福祉向上
環境省

動物実験の適正化
動物実験を監督する省庁
(文科・厚労・農水省など)

実験動物の
福祉の向上

遵守指導等の協力依頼

(実験動物福祉も踏まえた)
動物実験の適正化

普及啓発等

実験動物・動物実験機関

指導監督等

「福祉向上」と「適正化」を併せた規程を作成し、委員会を設置。

実験動物における3Rsの徹底

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

資生堂は、動物実験代替法(以下、代替法)に基づく安全性保証体系を確立し、これにより2013年4月から開発に着手する化粧品・医薬部外品における社内外での動物実験を廃止します。なお、社会に対して安全性の説明をする必要が生じた場合^{*1}は除きます。本件については、2013年2月28日開催の取締役会において決定しました。

動物実験に対する考え方

**マンダムは、動物実験を行わない方針で、
化粧品開発を進めています。**

マンダムは、生活者の安全の確保を第一に考えて商品を開発しております。製品等の安全性確認は基本的にヒトを用いた試験(パッチテスト、ステインギングテスト等)および動物実験代替法を活用しており、外注委託を含めて動物実験は実施していません。今後も動物実験を行わない方針です。

これからもステークホルダーの皆様のご意見を参考にさせていただき、安全で環境にやさしい商品開発を進めてまいります。

代替法利用の現状



医薬部外品の製造販売承認申請及び 化粧品基準改正要請に添付する資料に関するQ&A

1. 医薬部外品の製造販売承認申請について

(1) 安全性に関する資料全般について

Q1: どのような毒性試験法に従えばよいか。

A1:

原則として、以下の通知やOECDガイドライン等の公的に確立された試験法に従って実施すること。また、動物実験の実施に際しては、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針について」(平成18年6月1日科発第0601001号)その他の動物実験等に関する法令等の規定を遵守すること。

- ・ **医薬品の製造販売承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて**
(平成元年9月11日、薬審1第24号: 以下「医薬品毒性試験ガイドライン」という。)
- ・ 医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて
(平成11年11月1日、医薬審第1604号: 以下、「遺伝毒性試験ガイドライン」という)
- ・ 医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて
(平成11年11月1日、医薬審第1607号)

これまでの代替法に関する通知

医薬部外品の製造販売承認申請等に添付する資料については、平成18年7月19日付医薬食品局審査管理課事務連絡「医薬部外品の製造販売承認申請及び化粧品基準改正要請に添付する資料に関する質疑応答集(Q&A)について」において、動物実験代替試験法等の利用に関してOECD等により採用された代替試験法あるいは適切なバリデーションでそれらと同等と評価された方法に従った試験成績であれば、当該品目の申請資料として差し支えない旨を示しているところです。

動物実験代替法が関与したOECDのTG(2013)

| 分類 | 試験法 |
|---------|---|
| 皮膚腐食性試験 | CORROSITEX Skin Corrosivity Test :TG435 |
| | <i>In vitro</i> skin corrosion: reconstructed human epidermis (RHE) test method :TG431 |
| | <i>In vitro</i> skin corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER) :TG430 |
| 皮膚刺激性試験 | <i>In vitro</i> reconstructed human epidermis (RhE) test methods, EpiDerm, EPISKIN, SkinEthic, LabCyte EPI-Model: TG439 |
| 光毒性試験 | 3T3 NRU Phototoxicity Test :TG432 |
| 眼刺激性試験 | Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Test Method :TG437 |
| | Isolated Chicken Eye (ICE) Test Method :TG438 |
| | Fluorescein Leakage (FL) test method: TG460 |
| 皮膚感作性試験 | Use of anesthetics, analgesics, and humane endpoints for routine use : TG 405 |
| | Updated Murine local lymph node assay (LLNA) for skin sensitization :TG429 |
| | Nonradioactive LLNA protocol (LLNA: BrdU-ELISA) :TG442B |
| | Nonradioactive LLNA protocol, LLNA:DA :TG442A |

動物実験代替法が関与したOECDのTG(2013)

| 分類 | 試験法 |
|---------------|--|
| 単回投与毒性試験 | Up and Down Procedure (UDP): TG425 |
| | Fixed Dose Procedure (FDP) : TG420 |
| | Acute Toxic Class Method (ATC) : TG423 |
| | Inhalation toxicity - acute toxic class method : TG436 |
| 内分泌かく乱スクリーニング | BG1Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method for Identifying Estrogen Receptor Agonists and Antagonists: TG457 |
| | H295R Steroidogenesis Assay :TG456 |
| | Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation <i>In Vitro</i> Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists Test : TG455 |
| 遺伝毒性試験 | <i>In vitro</i> micronucleus test : TG487 |
| | <i>In vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Test : TG476 |
| | <i>In vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test : TG473 |
| | Bacterial Reverse Mutation Test : TG471 |
| 経皮吸収試験 | Skin Absorption: <i>In Vitro</i> Method :TG428 |

Table with Internationally Accepted Alternative Test Methods for Cosmetic Products/Ingredients Safety Testing, successfully worked upon by ICATM

| Method | International Acceptance |
|---|-----------------------------------|
| <i>Dermal Corrosivity Test Methods</i> | |
| <i>CORROSITEX</i> Skin Corrosivity Test | OECD TG 435 (2006) |
| EpiSkin Skin Corrosivity Test. EpiSkin, EpiDerm, | OECD TG 431 (2004) |
| Rat TER Skin Corrosivity Test | OECD TG 430 (2004) |
| <i>Dermal Irritation Test Methods</i> | |
| <i>In vitro</i> reconstructed human epidermis (RhE) test methods EpiDerm; EPISKIN; SkinEthic | OECD TG 439 (2010) |
| <i>Dermal penetration Test Methods</i> | |
| Skin Absorption: In Vitro Method | OECD TG 428 (2004) |
| <i>Phototoxicity Test Methods</i> | |
| 3T3 NRU Phototoxicity Test | OECD TG 432 (2004) |
| <i>Ocular Toxicity Test Methods</i> | |
| Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Test Method for identification of ocular corrosives and severe irritants | OECD TG 437 (2009) |
| Isolated Chicken Eye (ICE) Test Method | OECD TG 438 (2009) |
| Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants | OECD TG 460 (2012) |
| Use of histopathology as an additional endpoint in Ocular safety testing | OECD Guidance Document 160 (2011) |

Table with Internationally Accepted Alternative Test Methods for Cosmetic Products/Ingredients Safety Testing, successfully worked upon by ICATM

| <i>Acute Toxicity Tests</i> | |
|--|-----------------------------------|
| <i>In Vitro</i> cytotoxicity test methods for estimating starting doses for acute oral systemic toxicity tests | OECD Guidance document 129 (2010) |
| <i>Endocrine Disruptor Test Methods</i> | |
| Performance-Based Test for Stably Transfected Transactivation In Vitro Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists | OECD TG 455 (2012) |
| H295R Steroidogenesis Assay | OECD TG456 (2011) |
| BG1Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method for Identifying Estrogen Receptor Agonists and Antagonists | OECD TG 457 (2012) |
| <i>In vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Test | OECD TG476 (1997) |
| <i>In Vitro</i> micronucleus Test | OECD TG 487 (2010) |

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

- 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、下記に示す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、貴管下関係業者に対し周知をお願いします。

Update on JaCVAM (15.June / 2009 updated)

| Classification | Test name | Validation study | Peer review | Regulatory acceptance | Recommendation to government | OECD | Collaboration |
|----------------|--|-------------------|-------------------|-----------------------|------------------------------|--------------------------|---------------|
| 01 | (1)Reconstructed human tissue test made in Japan: Vitrolife-Skin | Feb-09 | Jun-08 | Jun-08 | Aug-08 | Guideline No.431 | JSAAE |
| 02 | (1)3T3-NRU | BfR | Nov-04 | | | Guideline No.432 | |
| | (2)Yeast growth inhibition phototoxicity assay and the red blood cell photohemolysis assay | Jan-09 | May-09 | on going | | | JSAAE |
| 03 | (1)LLNA-DA | Jun-07 | Feb-08 | Oct-08 | Nov-08 | | JSAAE |
| | (2)LLNA-BrdU | Aug-08 | Feb-09 | on going | | | JSAAE |
| | (3)h-CLAT | start in 2009 | | | | | |
| | (4)LLNA | | | | | | |
| | (5)rLLNA | ECVAM, ICCVAM | start in 2009 | | | | ICCVAM |
| 04 | (1)Reconstructed human tissue test | ECVAMで | Nov-08 | on going | | Draft test guideline | ECVAM |
| | (2)Reconstructed human tissue test made in Japan | May-09 | | | | | JSAAE |
| 05 | (1)3T3-NRU | ECVAM | | | | | |

JaCVAM評価会議が認証してきた試験法

| No. | Test Method |
|-----|---|
| 1 | <i>In vitro</i> skin corrosion testing: Vitrolife-Skin, EpiDerm |
| 2 | The Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Test Method |
| 3 | The Isolated Chicken Eye (ICE) Test Method |
| 4 | Fluorescein leakage (FL) Test Methods for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants |
| 5 | Skin sensitization assay, LLNA : DA |
| 6 | Skin sensitization assay, LLNA : BrdU-ELISA |
| 7 | Skin sensitization assay, rLLNA |
| 8 | <i>In vitro</i> skin irritation testing: Episkin, EpiDerm, SkinEthcs, LabCyte EPI-MODEL |
| 9 | Utilization of cytotoxicity test for acute oral toxicity testing |
| 10 | BG1Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method for Identifying Estrogen Receptor Agonists and Antagonists |

動物試験代替法の活用に関するガイダンス

- 化粧品・医薬部外品の安全性評価に光毒性試験代替法(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感作性試験代替法(LLNA:DA、LLNA:BrdU-ELISA)を活用するためのガイダンス

厚生労働省、化粧品業界、国立衛研、皮膚科医のメンバーにより代替法の活用を促すガイダンスを作成。

日本化粧品工業連合会の代替法への取り組み

日本化粧品工業連合会では、1991年に「動物実験代替専門委員会」を技術委員会内に設置し、動物実験代替法の開発と評価に向けて具体的な取り組みをはじめました。近年では、動物実験代替法の普及活動にも力を注ぎ、活動範囲も化粧品業界内のみではなく行政及び学会等と連携しながら進めています。

動物実験代替専門委員会の取組みの一例として、日本動物実験代替法学会等で行った報告の内容を下記にご紹介致します。

動物実験代替専門委員会では、動物を用いない安全性評価法の確立に向けて、今後も引続き対応してまいります。

動物実験代替専門委員会では、**in silico** ワーキンググループが研究成果を日本動物実験代替法学会第25回大会で報告

動物実験代替専門委員会では、**皮膚感作性試験代替法ワーキンググループ**が研究成果を日本動物実験代替法学会第25回大会および米国毒性学会第52回大会で報告

代替法の開発状況

- 開発されている動物を用いない代替法は、皮膚刺激性、光毒性、遺伝毒性および眼刺激性試験に限られる。
- 動物を用いない皮膚感作性試験代替法のTG検討はこれから始まる。
- 急性経口毒性に関する動物を用いない代替法も存在しない。

7次改正の影響

基本概念:

OECDで認証された代替法は即座に安全性試験に用いる。

in vitro 試験法がなくても、**2013年に動物実験を用いた製品は販売できない。**

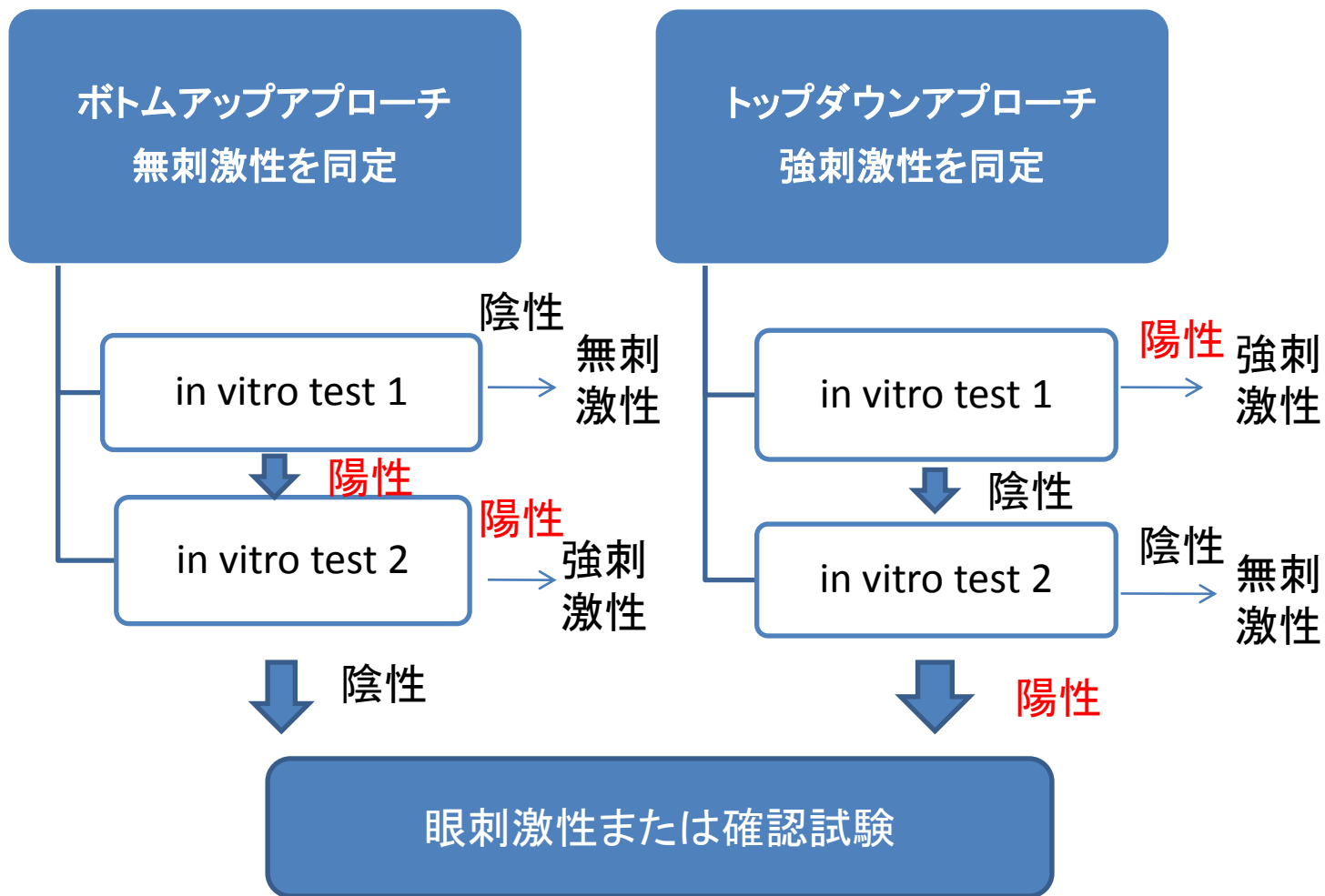
科学的な問題点

2013年の時点で、以下のin vitro 試験法は利用できない

トキシコキネティクス、反復投与毒性、発がん性、皮膚感作性、生殖毒性

現在の代替法の特徴

- 単独試験法で安全性を担保できる代替法はない。
- 物性、既存物質との比較、構造活性相関、別の代替法との組み合わせが必要である。
- 試験ありきでなく、情報を活用した毒性の想定が重要である。
- 有害性の評価には有用だが、リスク評価はできない。
- 正確性が良くても、偽陰性の多い方法は認められない。



眼刺激性評価における代替法の組合せ

現状の制度では、**動物を用いない代替法のみ**では
医薬部外品の承認申請はできない。



動物を用いない代替法のみで可能となる条件

- 新規の医薬部外品添加剤である。
- 成分において、紫外部に吸収がない。
- 成分において、構造活性相関や類似物質の結果から毒性がないことと類推できる。
- 成分において、*in vitro*遺伝毒性が陰性である。
- 成分において、感作性の有害性が代替法でないと断定できる。
- 食経験がある成分であり、成分の細胞毒性が2000 μ g/mLで全くない。
- 成分において、腐食性、皮膚刺激性や眼刺激性の有害性が代替法でないと断定できる。
- 上記条件を満たすことにより、倫理委員会の許可が得られ、製品と成分におけるパッチテストで有害事象がない。
- 上記条件を満たすことにより、倫理委員会の許可が得られ、製品と成分における2週間の連続塗布試験で有害事象がない。
- 上記条件を満たすことにより、倫理委員会の許可が得られ、製品における使用試験において、有害事象がない。

新規の医薬部外品添加剤である

医薬部外品および新規ポジティブリスト掲載成分で求められる安全性および効能に関する添付すべき資料の範囲

| 薬事法施行規則第40条第1項第3号で定める資料 | 左欄資料の範囲 |
|-------------------------|--|
| ニ 安全性に関する資料 | <ol style="list-style-type: none"> 1 単回投与毒性(急性毒性)に関する資料 2 反復投与毒性(亜急性毒性及び慢性毒性)に関する資料 3 生殖発生毒性に関する資料 4 抗原性(皮膚感作試験、光感作試験等)に関する資料 5 遺伝毒性に関する資料 6 がん原性に関する資料 7 局所刺激(皮膚刺激試験、光毒性、粘膜刺激試験等)に関する資料 8 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料 |
| ホ 効能又は効果に関する資料 | <ol style="list-style-type: none"> 1 効能又は効果を裏付ける基礎試験に関する資料 2 ヒトにおける使用成績に関する資料 |

新添加物に必要な安全性資料

| 試験項目 | 添加剤 | 製剤 |
|---------|-----|-----|
| 単回投与毒性 | ○ | △1) |
| 皮膚一次刺激性 | ○ | |
| 連続皮膚刺激性 | ○ | |
| 感作性 | ○ | |
| 光毒性 | ○2) | |
| 光感作性 | ○2) | |
| 眼刺激性 | ○ | △3) |
| 遺伝毒性 | ○ | |
| ヒトパッチ | ○ | ○ |

- 1) 当該添加剤の単回投与毒性値および配合量等から考慮して安全と推測されるものについては、製剤での試験は不要とする。
- 2) 吸光度測定によって紫外部吸収スペクトル(290-450nm)の範囲で吸収極大が認められていない場合は省略できる。
- 3) 当該新添加物に角膜、虹彩に刺激反応が認められた場合、目に入る可能性のあるものについては製剤についても必要である。

成分において、構造活性相関や類似物質の結果から毒性がないことと類推できる。

ICCRの動向

化粧品規制協力国際会議について

平成19年10月11日

厚生労働省、米国医薬食品庁(FDA)、カナダ厚生省、欧州委員会企業産業総局が2007年9月26～28日にブリュッセルで化粧品に関する規制を議論するために会議を行った。

これは「化粧品規制協力国際会議」(International Cooperation on Cosmetics Regulations, ICCR)の最初の会議であり、この会議は化粧品の安全性を国際協力を通じて確保するための情報交換の場となるものである。

この会議では、以下の議題が話し合われた。

- 適正製造規範(GMP)
- 化粧品国際命名法(INCI nomenclature)の使用
- ナノテクノロジー
- 市場監視システムと協力
- **化粧品成分の安全性評価と動物代替試験法**

INTERNATIONAL COOPERATION ON COSMETICS REGULATION
Ad Hoc Joint Regulator - Industry Working Group

**Scoping Document on the Use of *In Silico* Approaches for
Assessing the Safety of Ingredients Intended for Use in
Cosmetics**

Purpose

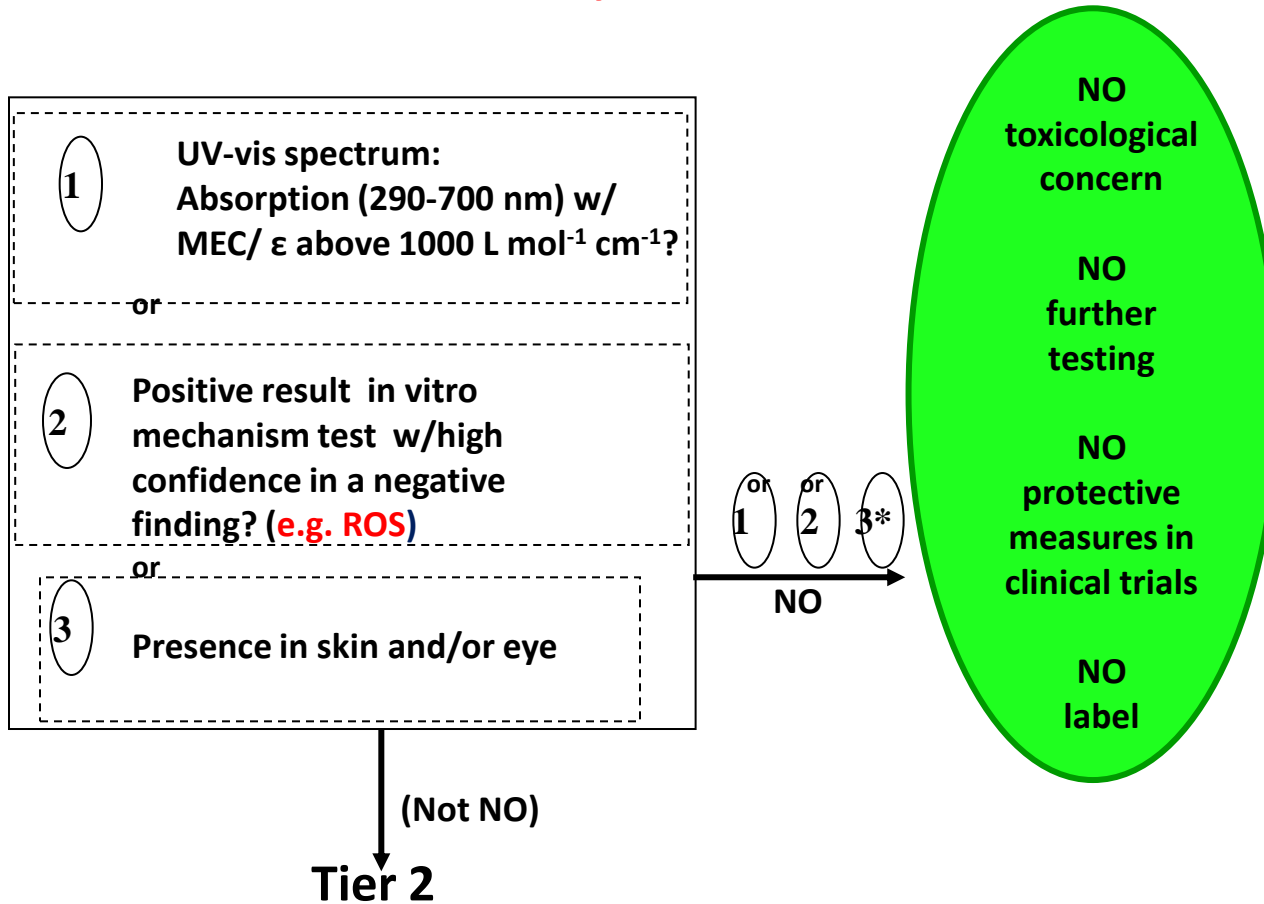
Discussions at the 6th annual meeting of International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR-6) in Washington, D.C. USA in July 2012 led to the formation of a Joint Industry/Regulator Working Group (WG) on *in silico* approaches. The purpose of this Joint WG is to explore suitability of the various available *in silico* approaches for assessing the safety of ingredients intended for use in cosmetics.

成分において、紫外部に吸収がない

(光毒性および光感作性試験が免除される)。

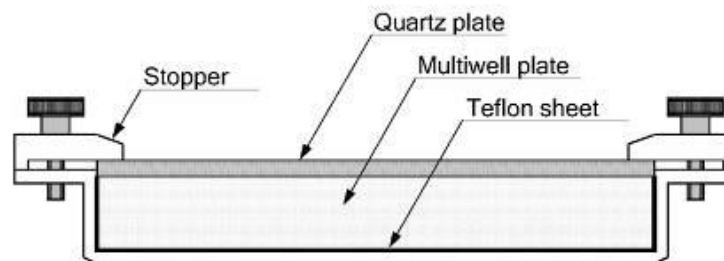
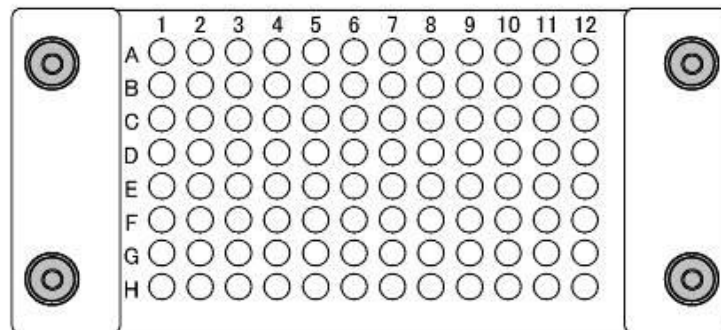
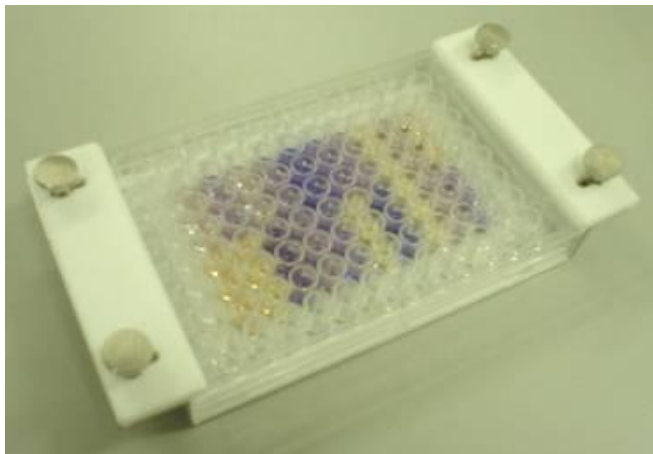
Photosafety Strategy: Tier 1 in ICH S10 guideline

Systemic route



High throughput ROS assay

◆ Quartz reaction container for multiwell assay



◆ Solar simulator

Overnight assay (18 hr): LTX-01 (Xe lamp, 18 W/m²; Nagano Science)

Short-time assay (1 hr) : Suntest CPS (Xe lamp, 250 W/m²; Atlas)

◆ Colorimetric determination of reactive oxygen species ;

1) Singlet oxygen (¹O₂); bleaching of *p*-nitrosodimethylaniline (RNO)

2) Superoxide (O₂⁻); reduction of Nitroblue tetrazolium (NBT)

成分において、*in vitro*遺伝毒性が
陰性である。

成分において、感作性の有害性が
代替法でないと断定できる。

問題点

- OECDでTGとなった動物を用いない代替法は存在しない。
- これまで3つの代替法のバリデーションが終了しているが、その結果から、一つの代替法で安全性を担保できる試験法は存在しない。

食経験がある成分であり、成分の
細胞毒性が2000 μ g/mLで全くない。

(単回投与毒性の代替)



JRC SCIENTIFIC AND POLICY REPORTS

EURL ECVAM Recommendation on the 3T3 Neutral Red Uptake Cytotoxicity Assay for Acute Oral Toxicity Testing

In summary, the 3T3 NRU test method could prove a valuable component of a WoE or ITS approach for supporting hazard identification and safety assessment in agreement with the EU CLP Regulation and international regulatory schemes implementing the upper threshold of UN GHS Category 4 as the cut-off for non-classification of substances. In particular, data from the 3T3 NRU assay may constitute an information source within a WoE approach under the provisions of the REACH regulation (Annex XI, 1.2) potentially supporting conclusions on absence of acute oral toxicity of industrial chemicals.

成分において、腐食性、皮膚刺激性や眼刺激性の有害性が代替法でないと断定できる。

問題点

- 一つの代替法のみで許認可資料とはならない。
- TG439は4時間貼布の皮膚刺激性を評価する試験法であり、24時間貼布のパッチテスト結果を予測できない。

上記条件を満たすことにより、倫理
委員会の許可が得られ、製品と成
分におけるパッチテストで有害事象
がない。

上記条件を満たすことにより、倫理
委員会の許可が得られ、製品と成
分における1-2週間の連続塗布試
験で有害事象がない。

(連続皮膚刺激性の確認)

上記条件を満たすことにより、倫理委員会の許可が得られ、製品における使用試験において、有害事象がない。

最後に

- 代替法における化粧品の安全性評価が拡大していくと考える。
- ただし、新添加剤のみでも、動物を用いない代替法のみで許認可されることは難しい。ましてや新規有効成分は無理である。



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す

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