



2013年12月20日 日本動物実験代替法学会

# 動物実験代替法の化粧品規制 に関する現状

国立医薬品食品衛生研究所

小島 肇

# 目次

- 化粧品、医薬部外品の規制
- 動物実験の3Rsと厚労省の動向
- 代替法利用の現状

# 化粧品、医薬部外品の規制



# 薬事制度概要

医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。(薬事法第1条)

## 開発・治験

- 臨床試験基準

## 承認審査

- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構による審査
- 医薬品等の品質、有効性及び安全性の確認

## 製造規制

- 製造販売業許可
- 製造管理基準・安全管理基準

## 販売規制

- 医薬品販売業許可
- 薬局・一般販売業・薬種商・配置販売業等

## 市販後安全対策

- 副作用(医薬品)、不具合(医療機器)情報の収集
- 安全対策措置(添付文書改訂等)

## 監視指導

- 無承認・無許可医薬品・医療機器等の監視指導等
- 不良医薬品・医療機器等の取締り

## 副作用被害救済

- 医薬品副作用被害救済制度
- 特定救済事業(C型肝炎訴訟等)

## 医薬品等の分類

### 医薬品

### 医療用医薬品

### 新医薬品

(医師の処方が必要)  
約12,000品目

### 後発医薬品

### 一般用医薬品

(薬局等で直接購入可能)  
約13,000品目

### 医薬部外品

(薬用歯みがき、浴用剤等)

約96,000品目

### 化粧品

(口紅、シャンプー等)

数万品目?(大手1社で6000品目以上)

### 医療機器

(ペースメーカー、MRI、メス等)

約30万品目?



# 「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 物であっ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

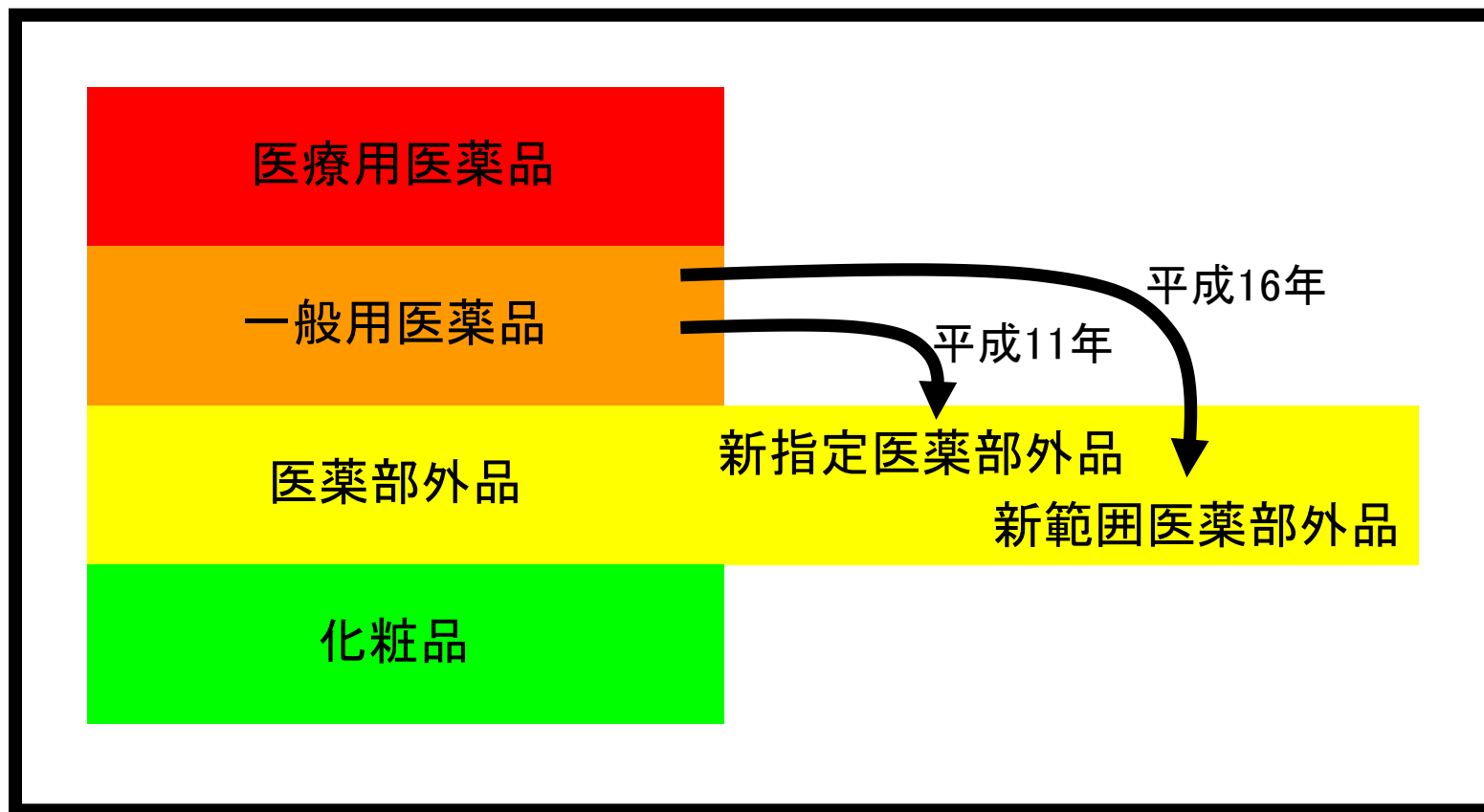
## 【化粧品】

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・医薬部外品の 位置づけ

## 薬事法による規制



# 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

# 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)



# 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"> <li>1 単回投与毒性(急性毒性)に関する資料</li> <li>2 反復投与毒性(亜急性毒性及び慢性毒性)に関する資料</li> <li>3 生殖発生毒性に関する資料</li> <li>4 抗原性(皮膚感作試験、光感作試験等)に関する資料</li> <li>5 遺伝毒性に関する資料</li> <li>6 がん原性に関する資料</li> <li>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</li> <li>8 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料</li> </ol>
ホ 効能又は効果に関する資料	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 効能又は効果を裏付ける基礎試験に関する資料</li> <li>2 ヒトにおける使用成績に関する資料</li> </ol>

# 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。

# 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

# 動物実験の3Rsと厚労省の動向

# 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

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

## 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**



## 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<sup>\*1</sup>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。

# 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。

## 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。

# 代替法利用の現状



# 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
	Use of anesthetics, analgesics, and humane endpoints for routine use : TG 405
皮膚感作性試験	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 AgonistsTest : 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

# 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	The Revised Acute Eye Irritation / Corrosion
7	Skin Sensitization Assay, LLNA : BrdU-ELISA
8	Skin Sensitization Assay, rLLNA
9	<i>In vitro</i> Skin irritation Testing: Episkin, EpiDerm, SkinEthcs, LabCyte EPI-MODEL
10	<i>In vitro</i> Skin Absorption Assay
11	Utilization of Cytotoxicity Test for Acute Oral Toxicity Testing
12	BG1Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method for Identifying Estrogen Receptor Agonists and Antagonists

Update on JaCVAM (15.June / 2009 updated)

Classification	Test name	Validation study	Peer review	Regulatory acceptance	Recommendation to government	OECD	Collaboration
01 Corrosivity test	(1)Reconstructed human tissue test made in Japan: Vitrolife-Skin	Feb-09 	Jun-08 	Jun-08 	Aug-08 	Guideline No.431 	JSAAE
02 Phototoxicity test	(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 Skin sensitization test	(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 Skin irritation test	(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					



# 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。

# 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。

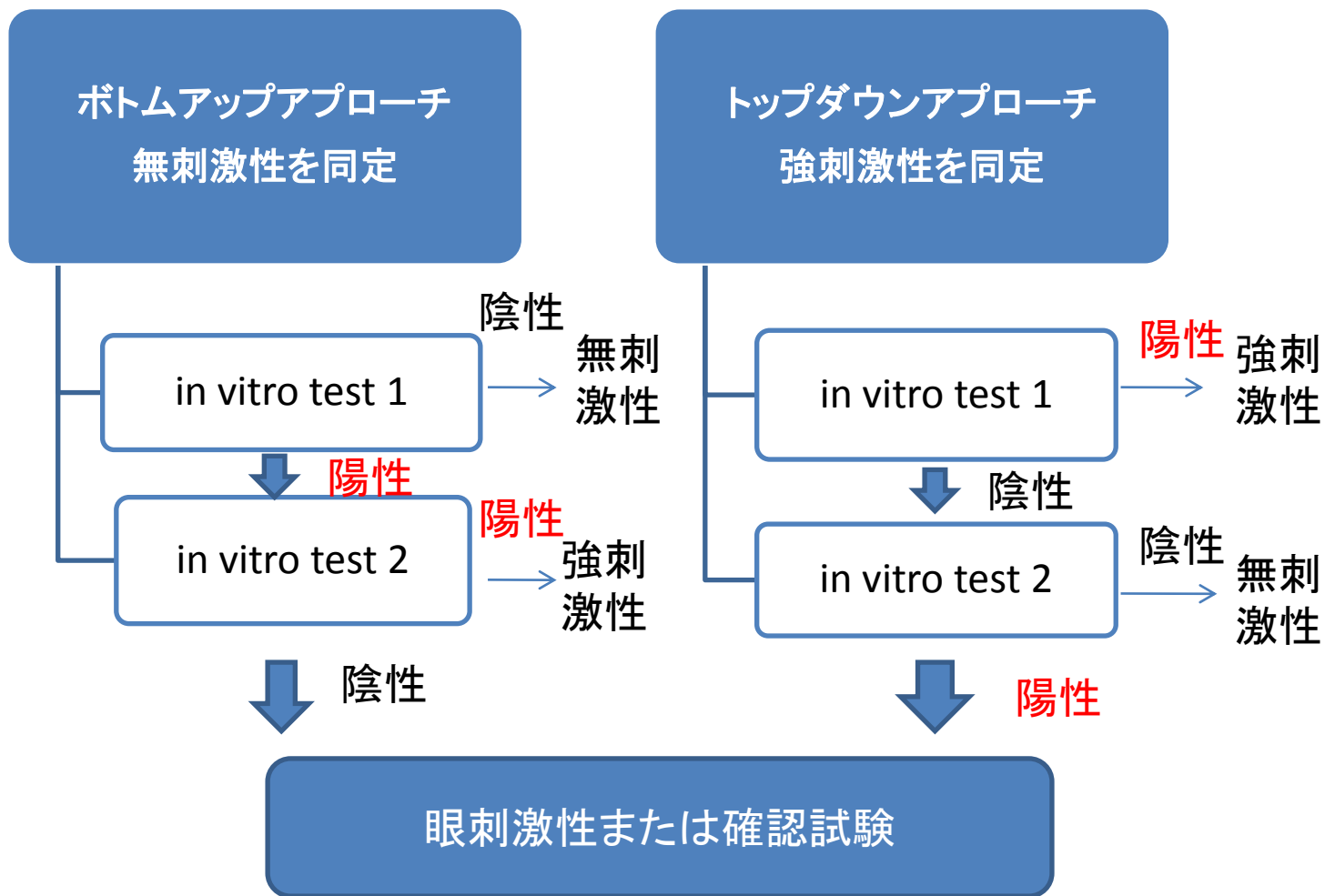
in vitro 試験法がなくても、**2013年に動物実験を用いた製品は販売できない。**

## 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

# DRAFT GUIDANCE DOCUMENT ON **AN INTEGRATED APPROACH ON TESTING AND ASSESSMENT (IATA) FOR SKIN CORROSION AND IRRITATION**

## DRAFT FOR EXPERT GROUP ON SKIN IRRITATION/CORROSION AND THE WORKING GROUP OF NATIONAL COORDINATORS OF THE TEST GUIDELINES PROGRAMME

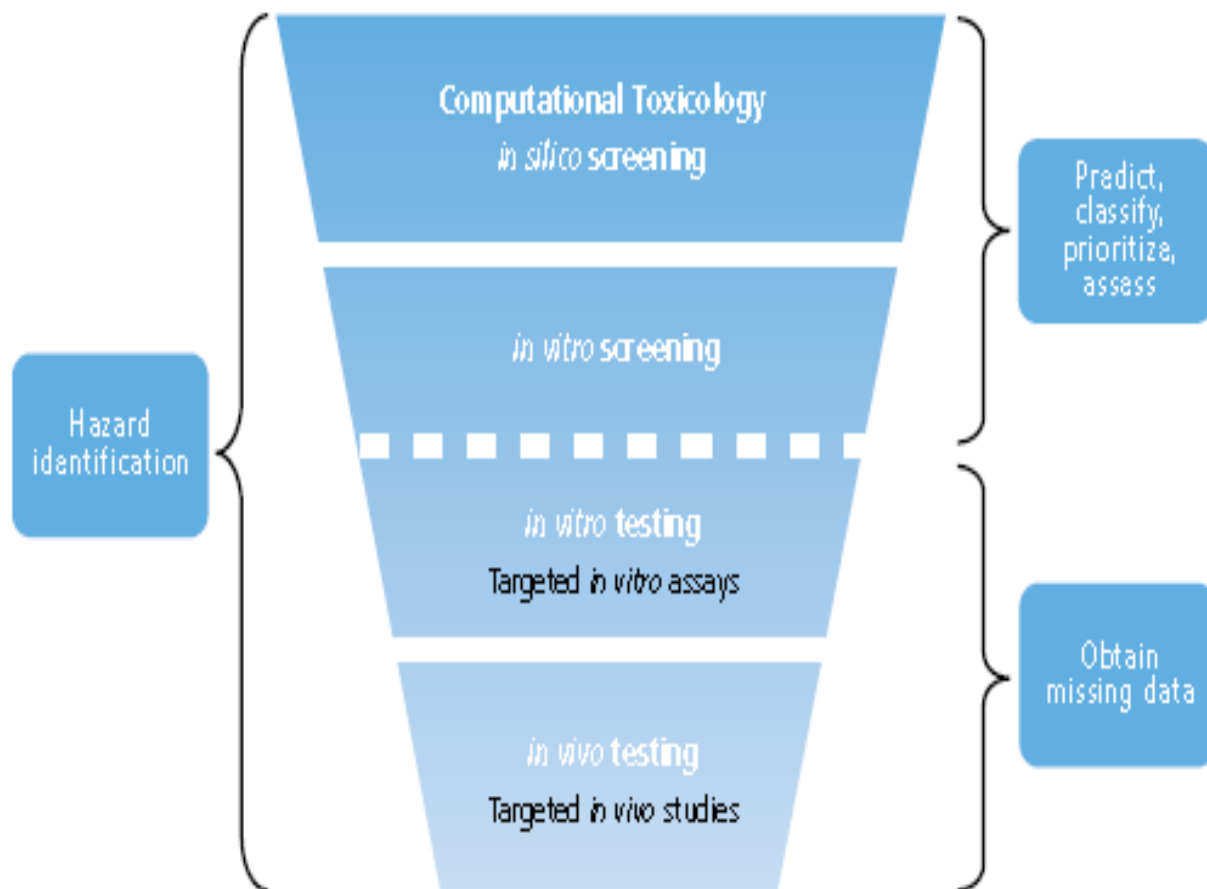
### **SUMMARY:**

This document has two aims:

*First*, it suggests an Integrated Approach on Testing and Assessment (IATA) for skin corrosion and irritation, in view of replacing the "*testing and evaluation strategy*", which is currently provided in the supplement to TG 404 and which requires adaptation to technical progress.

*Second*, the document furthermore provides consistent information on key performance characteristics of each of the individual information sources comprising the IATA and provides guidance on how to integrate information for decision making within the approach (including decisions on the need for further testing) and when integrating all existing and generated information on the corrosive and irritant hazard potential of chemicals for final decisions for classification and labelling.

# GUIDANCE DOCUMENT ON THE EVALUATION AND APPLICATION OF **INTEGRATED APPROACHES TO TESTING AND ASSESSMENT (IATA)** FOR SKIN SENSITISATION



# 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、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と考えている。





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