



2013年12月7日 安全性評価研究会

昨今の皮膚毒性評価法の動向

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
- 昨今の化粧品・医薬部外品のトラブル
 - 1)小麦加水分解物の動向
 - 2)ロドデノールの動向
- 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

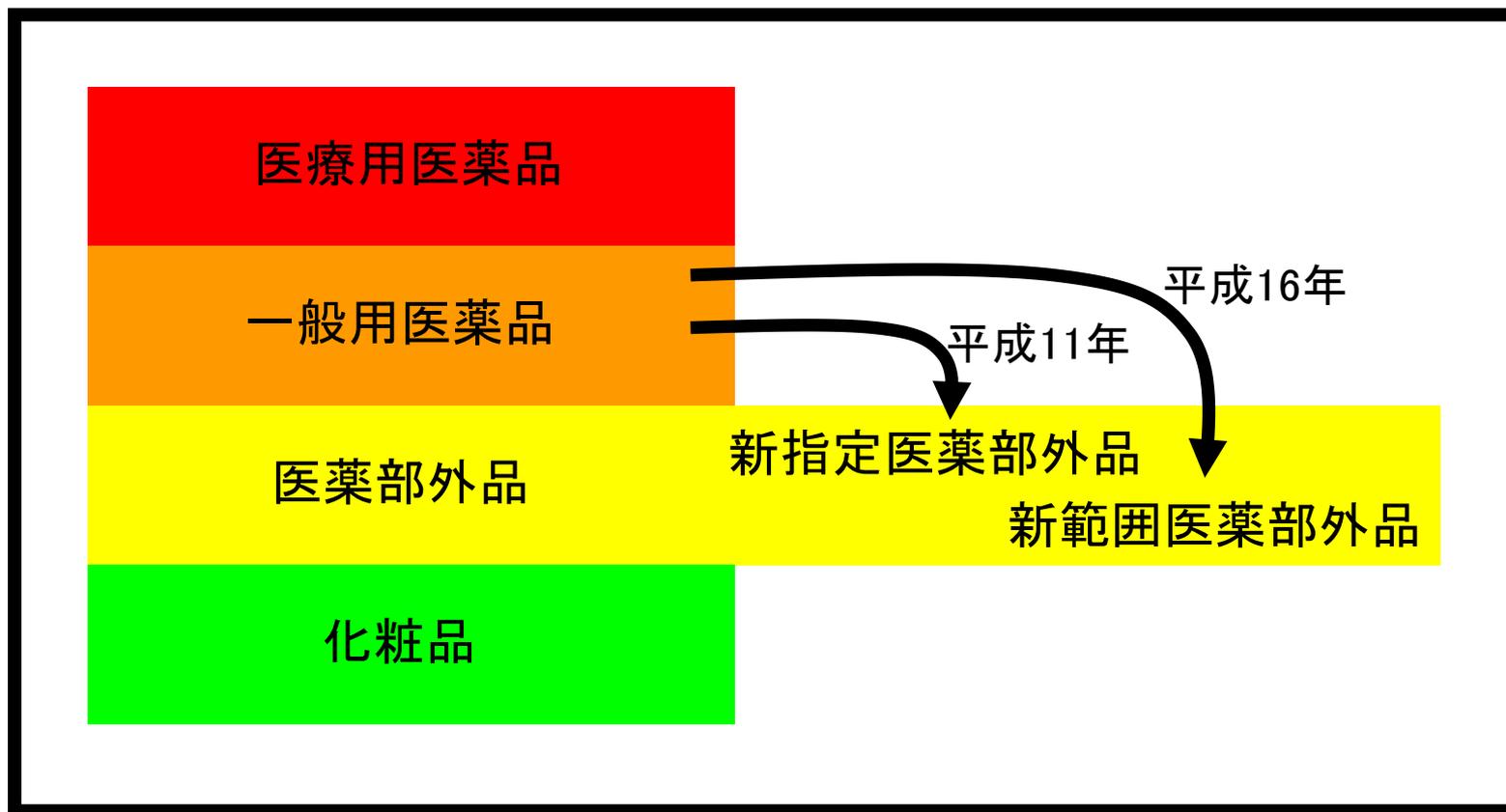
【化粧品】

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

化粧品・医薬部外品製造販売ガイドブック
2011-12、薬事日報社、東京（2011）

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(H18.7.19)

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"> 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

化粧品・医薬部外品製造販売ガイドブック
2011-12、薬事日報社、東京(2011)

新添加物に必要な安全性資料

化粧品・医薬部外品製造販売ガイドブック
2011-12、薬事日報社、東京(2011)

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

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

昨今の化粧品・医薬部外品のトラブル

過去の化粧品・医薬部外品トラブル事例

1. 鉛および鉛白(昭和5年販売禁止)
2. ビチオノール含有医薬品および化粧品(昭和45年配合禁止)
3. 赤色219号および黄色204号の不純物(女子顔面黒皮症:昭和52年注意表示、平成12年爪および頭髪用のみ配合可)
4. スクラブ剤入り洗顔剤(眼障害:平成2年注意表示)
5. ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール含有歯磨き(アナフィラキシー:平成15年注意表示)
6. グルコン酸クロルヘキシジン含有洗口剤(アナフィラキシー:平成15年注意表示)
7. ポリオキシエチレンオレイルエーテル(眼障害:平成16年メイク落とし配合禁止)
8. 火山灰由来原料含有洗顔料(眼障害:平成22年注意表示)

小麦加水 分解物の動向

茶のしずく石鹼のアレルギー誘発問題

2005年から2010年に延べ約467万人に対して販売された「茶のしずく石鹼」約4,650万個について、同製品に含有される小麦加水分解物により、小麦アレルギーを発症する事例（重傷者だけでも66人）が報告されており、厚生労働省は2010年10月に消費者に対し、加水分解コムギを使った石鹼全般に対する注意を公表した。

同社は、同年12月8日より小麦加水分解物を含有しない新製品の出荷と、同社のウェブサイトとダイレクトメールなどにより注意喚起と返品交換のお知らせを開始した。その後2011年5月20日に以前に出荷した旧製品の自主回収を開始した。旧製品を使用して呼吸困難や意識不明などのアナフィラキシー症状を発症する例も報告されており、国民生活センターは旧製品の使用中止を呼び掛けた。

茶のしずく石鹼のアレルギー誘発問題

- [加水分解コムギ](#)自体は化粧品等で広く使われている成分であるが、茶のしずく石鹼に含まれる[加水分解コムギ「グルパール19S」](#)([片山化学工業研究所](#))を使用していたのは悠香が製造を委託していたフェニックス社のみであり、他社の製造した製品では同様の症例は報告されていない。もともと小麦に対してアレルギーをもっている者のみが発症するものではなく、アレルギーのない者であっても該当するコムギ成分を含有するものを使用等したことにより発症するようになる。
- その後被害者弁護団が結成され、全国15箇所の裁判所で悠香、フェニックス、片山化学工業研究所の3社に総額70億4千万円の損害賠償を求める集団訴訟に発展。悠香側は請求棄却を求めて争う姿勢を見せている。悠香側は裁判の弁論の中で、「アレルギーは体質や遺伝の問題であり、全ての使用者が発症するわけではない」「小麦アレルギーはパンを食べて発症することがあるので、アレルギー源としてはパンも石鹼と同様である」と述べ、商品の欠陥ではないと主張している。

グルパール19Sによるコムギアレルギー症例の疫学調査 2013年10月中間報告(2013年10月25日)

1. 2013年10月21日時点、確実例は1974例でした。
2. 女性1891例(95.8%)、男性 83例(4.2%)でした。
3. 年齢は1歳(男児)から93歳(女性)、平均45.8歳で、多くは20代から60代の女性でした。
4. 登録患者の都道府県別陽性症例数は、福岡県がトップで260例、次いで北海道118例、第3位は大阪府と東京都が共に113例でした。

図2. 年齢階級・性別の症例数と人口(2013.10.21集計)

※人口は、資料「年齢5歳階級別人口」(総務省統計局)の平成22年次データより引用



図3・都道府県別報告症例数(2013.10.21集計)

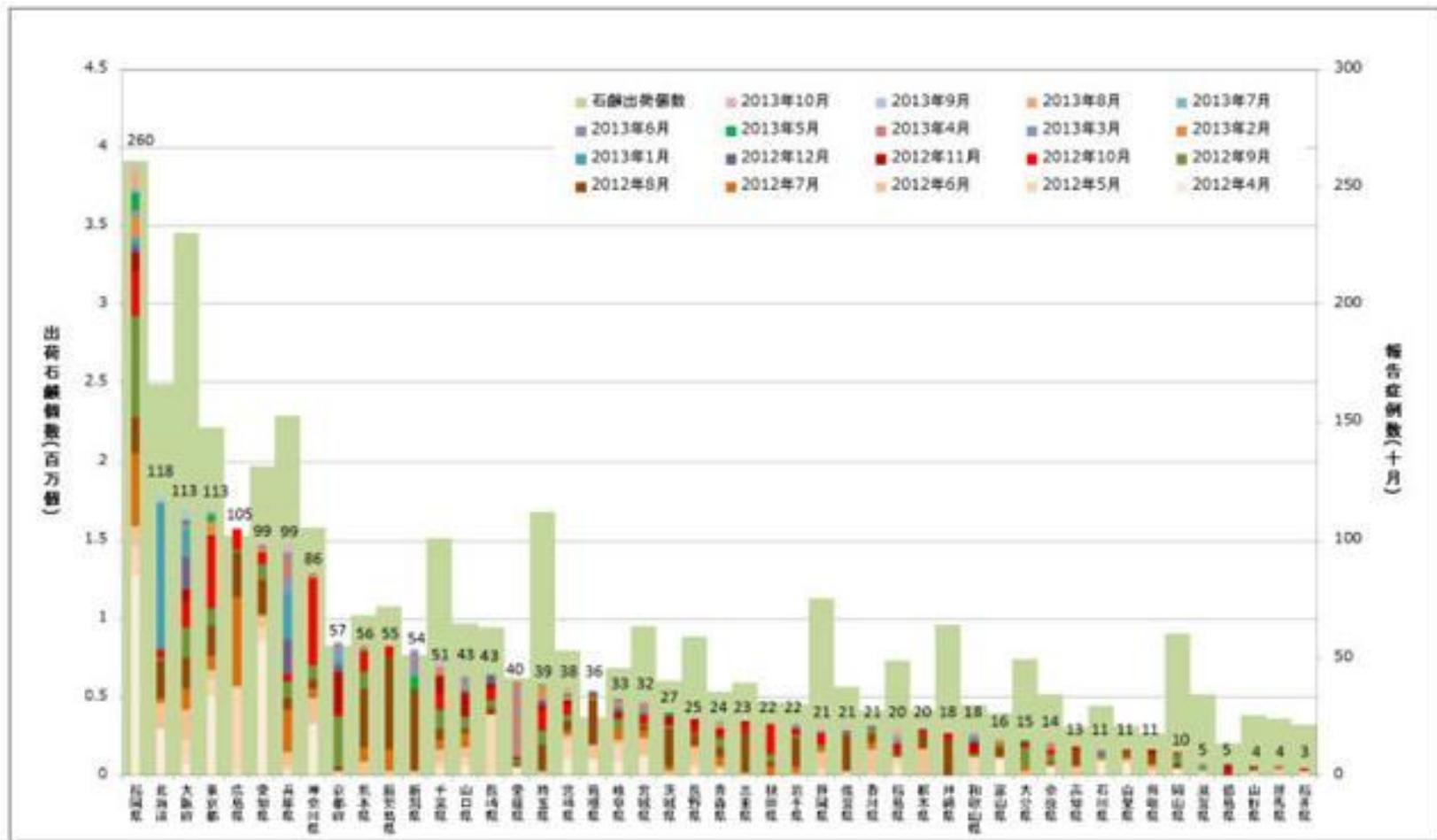
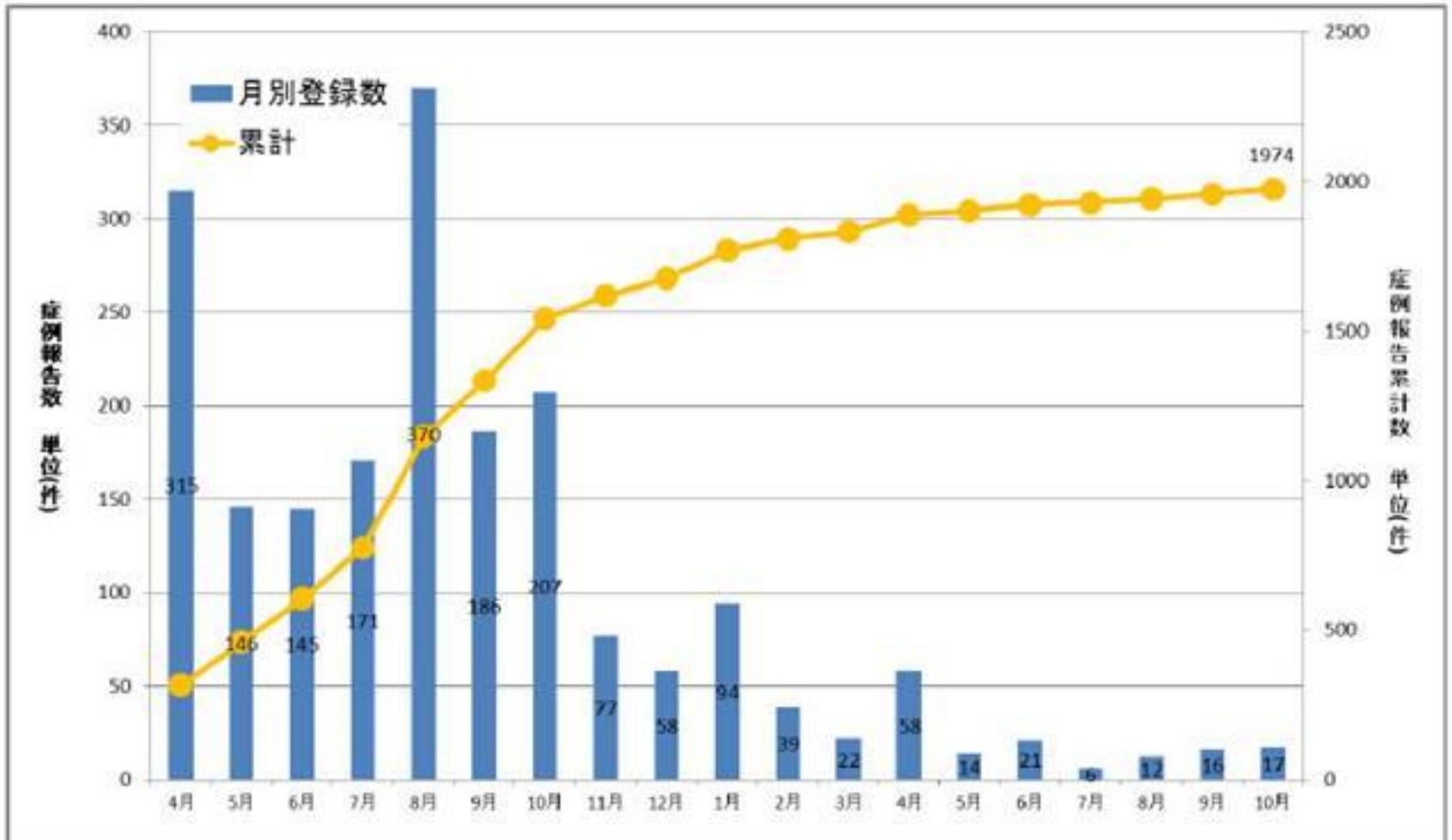
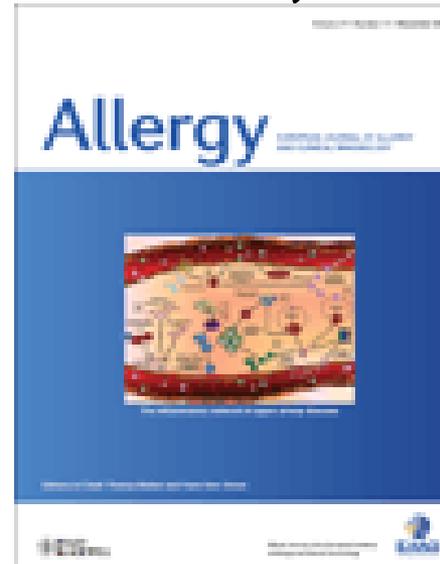


図4・月別登録数推移(2013.10.21集計)



Sensitization to acid-hydrolyzed wheat protein by transdermal administration to BALB/c mice, and comparison with gluten

- 1.R. Adachi^{1,†,*},
- 2.R. Nakamura^{1,†},
- 3.S. Sakai¹,
- 4.Y. Fukutomi^{2,3},
- 5.R. Teshima¹



Allergy

[Volume 67, Issue 11](#), pages 1392–1399, November 2012

Transdermal exposure to hydrolyzed wheat protein (HWP1) is sufficient to activate key immune pathways necessary for sensitizing mice for immediate hypersensitivity reactions. This study shows that HWP has a sensitizing potential as well as gluten, whereas its allergenicity may be different from that of gluten.

▶ 旧石鹼の交換返品につきましては、「[旧石鹼の交換返品について](#)」を御覧くださいませ。

[マイページへログイン](#)

[トップページ](#)[商品一覧](#)[キャンペーン一覧](#)[定期便](#)[よくあるご質問](#)[マイページ](#)

お知らせ

旧茶のしずく石鹼(2010年12月7日まで販売していた旧製品)につきまして

旧茶のしずく石鹼(2010年12月7日まで販売していた旧製品)によるアレルギー問題につき、大変ご迷惑をおかけいたしましたして、誠に申し訳ございません。

また、旧茶のしずく石鹼の自主回収へご協力いただきまして誠にありがとうございます。

この度は、集団訴訟が提起されまして、お客様には、ご心配をおかけ致しましたこと、重ねてお詫び申し上げます。

弊社と致しましては、本訴訟提起がなされたことを、真摯に受け止め、誠心誠意対応してまいる所存でございます。

本訴訟に関わらず、今まで同様、お客様お一人おひとり誠実に対応して参りますので、何卒宜しくお願い申し上げます。

なお、2010年12月8日より販売しております現在の『茶のしずく石鹼』は、

小麦アレルギーを発症することはありませんので、どうぞ安心してご使用下さいませ。

今回のアレルギー問題に対する弊社の取り組み事項につきまして、ご報告させていただきます。(下記バナーからご参照ください。)

旧茶のしずく石鹼(2010年12月7日まで販売していた旧製品)の確認方法も記載しておりますので、どうぞご確認下さいませ。

▶ [今回のアレルギー問題に対する弊社の取り組みについて](#)

▶ [交換返品はこちら](#)

▶ [旧茶のしずく石鹼の確認方法](#)

日本アレルギー学会化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会報告

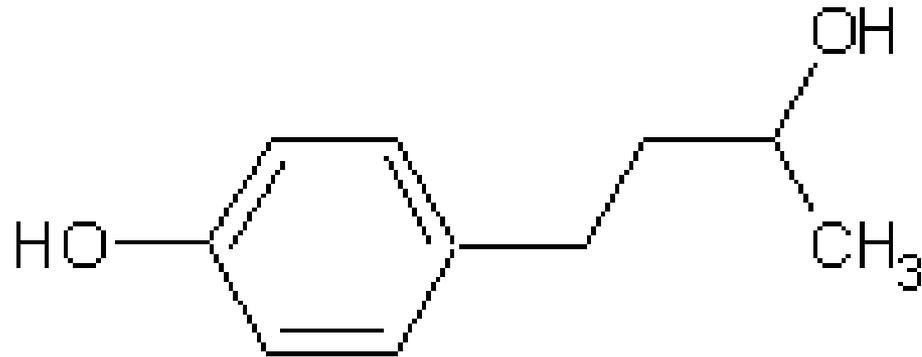
70 化粧品中のタンパク質等の安全性に関する緊急疫学調査

矢上 晶子(やがみ あきこ)¹, 松永 佳世子¹, 杉浦 伸一²

¹ 藤田保健衛生大学, ² 名古屋大学医学部医療システム管理学

【背景】近年、加水分解コムギ（グルパール19S）による即時型コムギアレルギーは多数報告されたが臨床症状はあるものの診断がつかない症例やその他の化粧品による症例も散見された。【目的】1) グルパール19S以外の化粧品中の加水分解コムギによる健康障害、2) 加水分解コムギ以外の成分による健康障害を把握する。【方法】当学会における「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」の症例サイトに登録されている医療施設（244施設）および日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会会員（1582施設）にアンケートを郵送し症例情報を収集した。さらに、これらの詳細な情報を収集するウェブサイトを構築した。【結果】1) 加水分解コムギによる健康障害疑い例は34例。感作源として、シャンプー、ヘアトリートメント、石鹸、化粧水などが挙げられた。2) 化粧品中の成分による健康障害疑い例は33例。感作源として、口紅、洗顔料、アイシャドー・はちみつ含有化粧品などが挙げられた。【結論】加水分解コムギやその他の成分による経皮感作により誘発された食物アレルギーの原因となる成分がグルパール19S以外にも存在すること、また、それらの症例は未だ確定診断がなされておらず、原因成分の確定が必要であることが明らかとなった。

ロドデノールの動向



ロドデノール配合薬用化粧品による白斑症状 問題

2008年1月、「メラニン生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ効果を有する」新規医薬部外品有効成分として厚生労働省の認可を取得。カネボウ化粧品は開発の過程で成人女性約330人を対象に試験などを実施、安全性を確認した。

2008年から2013年4月にかけて、ロドデノール配合の美白化粧品が全国の百貨店や量販店など約1万5千店で累計436万個販売された。

2013年5月13日、ロドデノール配合の製品を使って肌がただらに白くなった人が3名いるとの連絡が皮膚科医からカネボウ化粧品に入り、これにより社長が被害を把握した¹。それまでは担当者が「化粧品による症状ではない」と判断して医師を紹介する対応に留め経営陣には伝わらず、社内の被害情報システムにも登録していなかった。2週間後の5月27日に同社が医療機関を訪問して調査を開始し、6月には2011～13年にかけて34件の症例が見つかった。その後調査が進み8月には症状が確認された人数が5702人となった。

ロドデノール含有化粧品の安全性に関する特別委員会報告

2013.07.31 (wed)

日本皮膚科学会 ロドデノール含有化粧品の安全性に関する特別委員会からの報告となります。

情報は、順次アップしていく予定です。

【診療の手引き等について】

[ロドデノール含有化粧品の使用後に生じた皮膚障害に対する診療の手引き及び一次調査票についてはこちらをクリックしてください。](#)

【患者さん向けのFAQ】

[患者さん向けのFAQにつきましてはこちらをご覧ください。](#)

2. 到達目標の設定について

本委員会は以下を主な到達目標と定め、おおよその結論が確定しない場合を除き、委員会としての活動期間は2年間を目途とすることとした。

- ①診断基準の確定
- ②病態解明をし、原因を究明する
- ③治療方法の確定

3. 組織構成の検討WG決定について

上記目標の到達のためWGを以下のとおり設置し、それぞれ委員が分担し取り組むこととした。

臨床情報の共有、治療方法の確定については、委員全員で当たることとした。

- ①パッチテスト、アレルギー検査WG
- ②病態の仕組みを検討するWG

ロドデノール配合薬用化粧品による白斑症状の
原因究明・再発防止に関する研究班
(研究代表者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所長)

①原因究明に関する分担研究

【臨床症状からの分析】

- ・ 日本皮膚科学会と緊密に連携を図り、研究班として疫学的な観点等も踏まえ、調査検討。
- ・ 企業の訪問調査の記録等の分析。

【非臨床試験データからの分析】

- ・ 科学的知見の収集、非臨床試験結果の評価。
- ・ 品質面での試験検査に関する検討。

②再発防止に関する分担研究

【医薬部外品の安全性等に関するデータ収集・解析手法のあり方】

- ・ 白斑等の検出のための試験方法の検討
- ・ 製造販売後調査方法の検討
- ・ 適正使用に係る情報提供の検討
- ・ その他製造販売後の情報収集の検討

「医薬部外品の安全性評価ガイドライン(仮称)」の検討

外部組織

日本皮膚科学会特別委員会

- ・ 症例調査票の集計・解析
- ・ 予備的な試験結果

情報提供等

企業

- ・ 申出者訪問時の記録
- ・ 非臨床試験(細胞・動物試験)
- ・ その他社内データ

資料提出等

分担研究者(○)及び研究協力者

①原因究明に関する分担研究

群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学教授 石川 治(○臨床)
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学教授 岩月 啓氏
国立医薬品食品衛生研究所代謝生化学部長 最上知子(○基礎)
国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部第二室長 秋山卓美

②再発防止に関する分担研究

国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部第二室長 秋山卓美(○)
昭和大学名誉教授 飯島正文
国立医薬品食品衛生研究所総合評価研究室主任研究官 小野 敦
東京女子医科大学皮膚科教授 川島 眞
国立医薬品食品衛生研究所薬理部新規試験法評価室長 小島 肇
城西大学薬学部薬粧品動態制御学教室教授 杉林堅次

ロドデノール配合薬用化粧品による白斑症状 の原因究明・再発防止に関する研究班趣旨

ロドデノール配合薬用化粧品によるとみられる白斑が広範囲に発生していることから、厚生労働科学研究補助金による研究班を設置して、以下の検討を行う。

臨床症状及び非臨床試験データを踏まえた原因分析に関する研究

これまで発症の症例調査等の検討を進めてきた日本皮膚科学会の特別委員会と、現在、白斑の申出者への訪問調査や非臨床試験を実施している企業から、データ等の提供を受け、原因分析に関する調査研究を実施する。

医薬部外品の安全性等に関するデータ収集・解析手法の検討に関する研究

原因分析の結果を踏まえ、白斑等の検出のための試験方法の検討、適正使用に関する情報提供のあり方に関する検討、医薬部外品の安全性評価ガイドラインの検討などを実施する。

医薬部外品及び化粧品の副作用報告制度及び製造販売後安全管理の基準（GVP）の強化について

＜副作用報告制度の強化＞

- ・医薬部外品及び化粧品の副作用報告（企業からの報告）について、これまで個別症例の報告義務は法令上なかったが、重篤な副作用について医薬品と同様に個別症例の報告を義務化する。
- ・副作用報告が必要な症例の範囲については、死亡、障害等、入院相当以上の重篤な症例（ここまでは医薬品と同様）に加え、「治療に要する期間が30日以上」の症例」を含める。

＜製造販売後安全管理の基準（GVP）の強化＞

- ・医薬部外品及び化粧品の製造販売業者に収集が義務付けられている安全管理情報の範囲は、「学会報告、文献報告その他研究報告に関する情報」及び「その他安全管理情報」のみであるが、医薬品と同様に、「医療関係者からの情報」、「行政機関からの情報」、「外国政府、外国法人からの情報」等を追加する。



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.



The search for alternatives to animal testing goes on

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

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

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^{*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おりません。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	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

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-ICE	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。

7次改正の影響

基本概念:

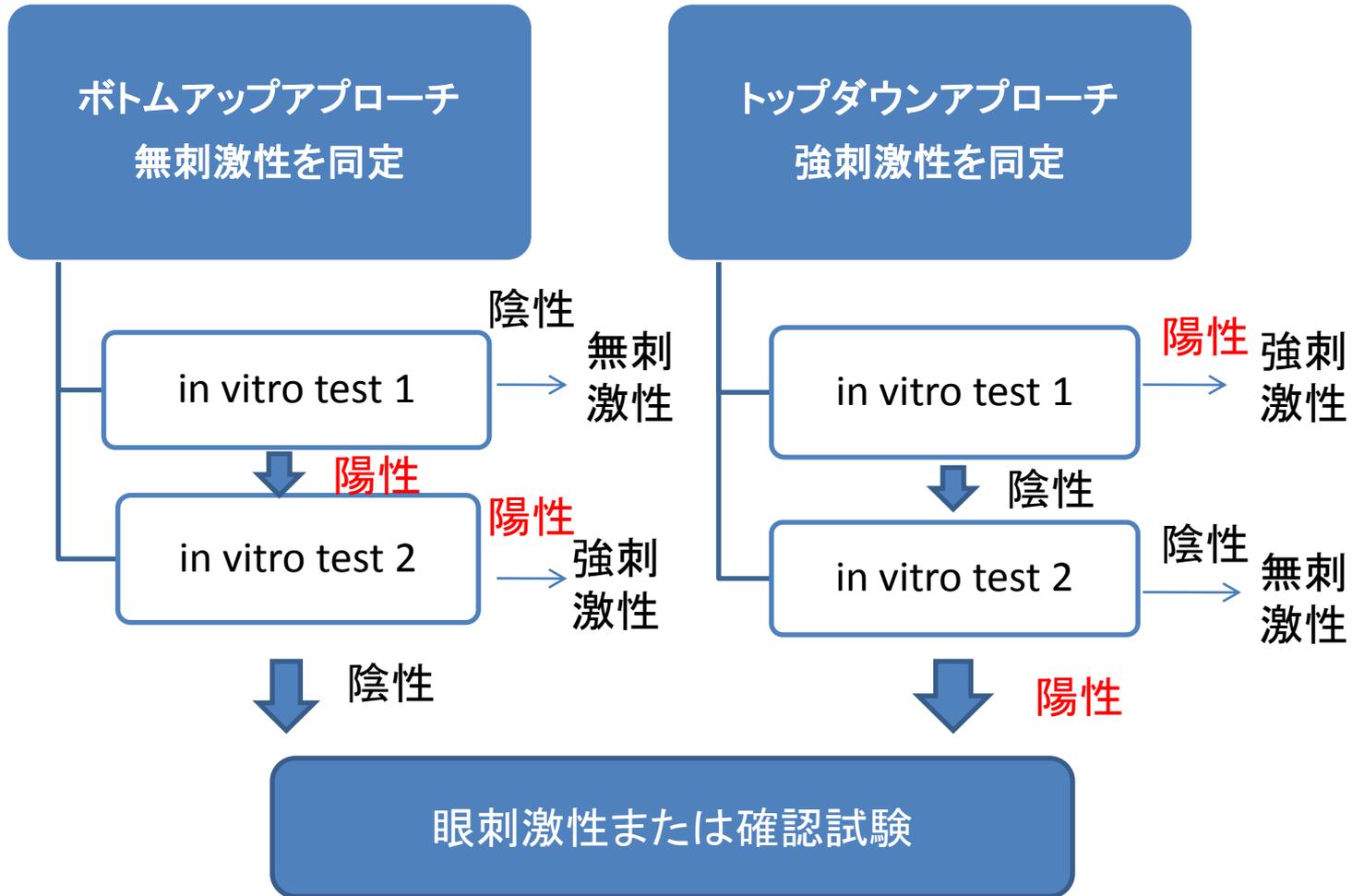
OECDで認証された代替法は即座に安全性試験に用いる。

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

Adler, S., et.al. [Arch Toxicol.](#);85(5):367-485 (2011)



眼刺激性評価における代替法の組合せ

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

5TH DRAFT FOR EXPERT GROUP ON SKIN IRRITATION/CORROSION AND THE WORKING GROUP OF NATIONAL COORDINATORS OF THE TEST GUIDELINES PROGRAMME

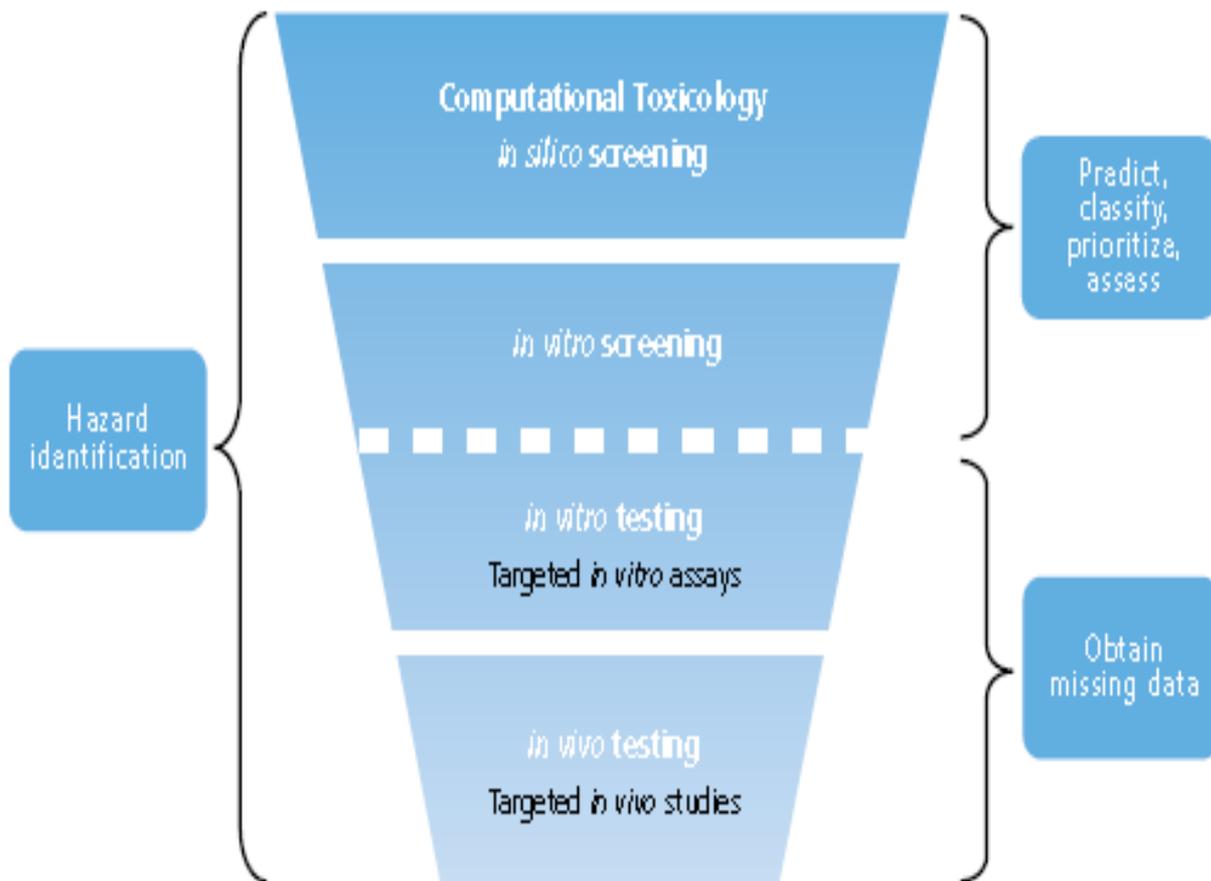
SUMMARY:

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.

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





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

(to lessen pain or distress and to enhance animal well-being)
the replacement of an animal test with one that uses non-animal systems or phylo-genetically 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