




あり方検討会設立の経緯および 動物実験代替法の現状

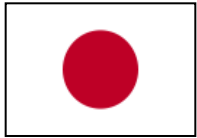
小島 肇

国立医薬品食品衛生研究所
薬理部 新規試験法評価室



各国における安全性試験ガイドラインの比較

				
【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改訂予定)	【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
—	—		光遺伝毒性	光遺伝毒性



科学的にバリデートされた方法については安全性評価法として、またある条件下で評価に適していると考えられる代替試験法は、**スクリーニング**として積極的に活用していくべき。

Q2: 代替試験法による試験成績を申請資料として用いることは可能か。

A2: **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差し支えない。(化粧品・医薬部外品の製造販売ガイドブック2008)



現時点で代替法は規制官庁に完全には受け入れられていないが、**スクリーニングツール**または**総合的安全性プログラム**の一部として有用。



EU委員会によって採択された **3R 戦略**に関する最新策が組み込まれている。特に SCCP は化粧品成分の安全性試験に適した代替法に注意を向けている。



規制・制度	<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
安全性試験法	<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
代替法の活用	<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
⇒ ICCR 等を通じて, 国際間のハーモナイゼーションが必要

目次

あり方検討会設立の経緯

1. 厚生労働科学研究

動物実験代替法を用いた安全性評価体制の確立と
国際協調に関する研究

(H19－医薬－一般－003)概要

2. あり方検討会の組織と検討事項

動物実験代替法の現状

3. 国際的な協調

4. 世界的な代替法の進捗



厚生労働科学研究
動物実験代替法を用いた安全性評価
体制の確立と国際協調に関する研究
(H19－医薬－一般－003)
概要



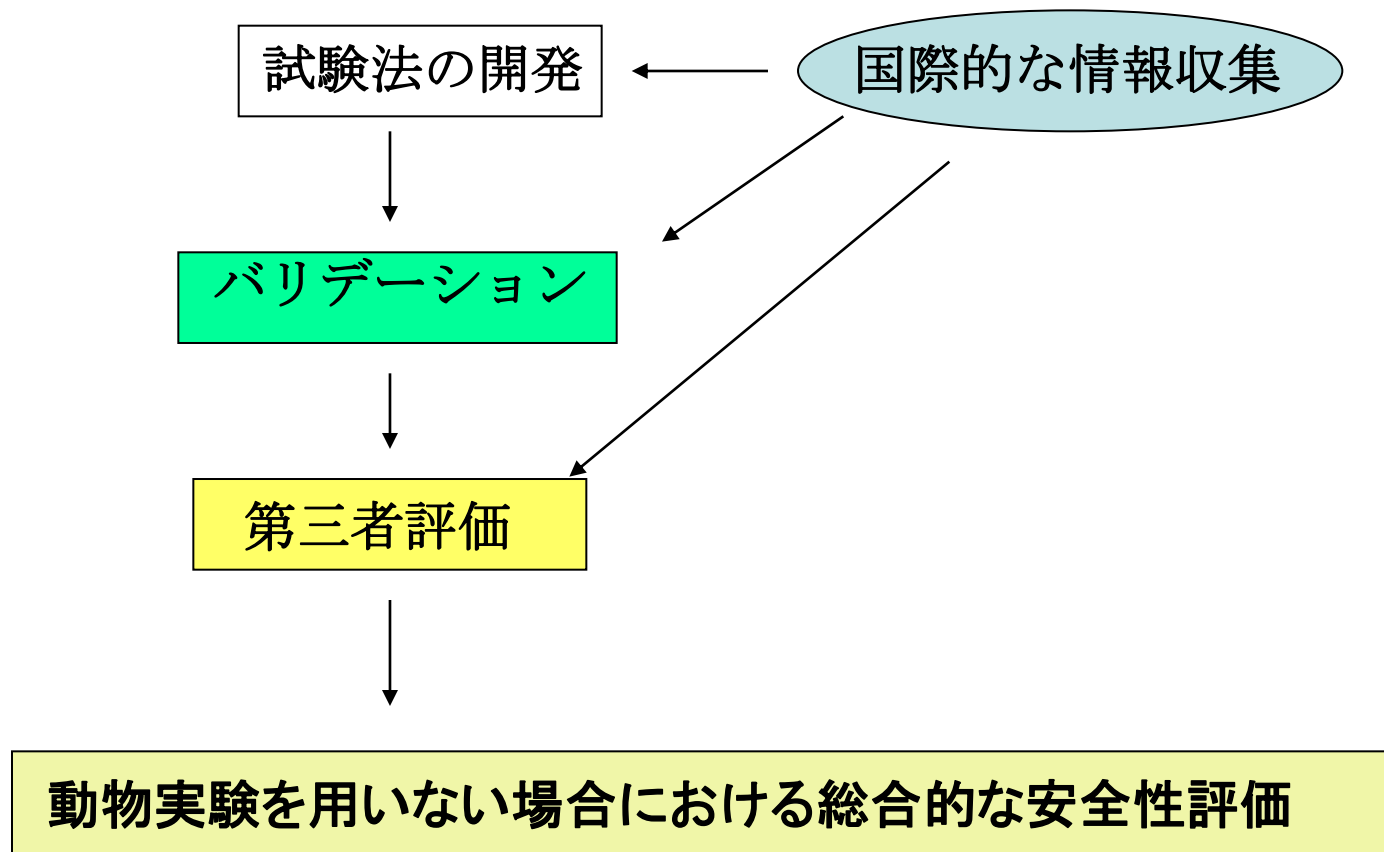
研究班の組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属施設及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属施設における職名	⑥研究費配分予定額(千円)
小島 肇	研究の総括、代替法の評価とバリデーションおよび皮膚刺激性代替法の開発	岐阜大学農学部農芸化学科、昭和58年卒、薬学博士、生化学	国立医薬品食品衛生研究所、安全生物試験研究センター、薬理部、新規試験法評価室、毒性学	室長	8,161
大野泰雄	感作性試験代替法の開発	東京大学薬学系大学院博士課程、昭和51年修了、薬学博士、毒性薬理学	国立医薬品食品衛生研究所、毒性薬理学	副所長	2,500
松永佳世子	ヒト接触皮膚炎評価の見直し	名古屋大学医学部医学科、昭和51年卒、医学博士、皮膚科学	藤田保健衛生大学医学部皮膚科、皮膚科学	教授	500
板垣 宏	代替法に関する国際情勢の調査	東北大学大学院薬学研究科博士課程、昭和58年修了、薬学博士、薬学	日本化粧品工業連合会・技術委員会・動物実験代替専門委員会、毒性学	動物実験代替専門委員会委員長	500
山本直樹	分子生物学的・組織化学的手法を用いた眼刺激性試験・眼毒性試験代替法の開発	藤田保健衛生大学衛生学部、平成6年卒、医学博士、分子生物学・組織化学	藤田保健衛生大学共同利用研究施設、分子生物学・組織化学、(共利研・分子生物学・組織化学研究室)、分子生物学・組織化学	講師	2,500
大森 崇	バリデーションデータの統計解析	東京理科大学工学研究科経営工学専攻・平成11年3月卒、工学博士、工学	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学分野、生物統計学	准教授	500

目的

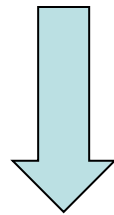
- 代替法の開発が十分でない眼刺激性、皮膚刺激性試験、感作性試験の代替法を開発する。
- 開発された代替法については、信頼性や再現性、対応性などを明らかにする。
- 必要に応じて多施設バリデーションを行い、再現性やin vivo対応性等を明らかにする。
- 代替法の開発・評価についての国際情報を収集する。
- これらの成果により安全性評価のための動物実験代替法の利点と限界が明らかになる。これらを踏まえて動物実験代替法を用いた総合的な安全性評価体制を確立する。

本研究班の検討範囲



本研究班の具体的な目的1

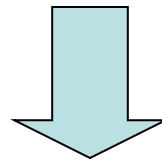
1. 動物実験代替法の開発 実用的な皮膚刺激性、皮膚感作性、眼刺激性試験法の開発
2. 国内外の動物実験代替法の評価
3. バリデーションの支援



実用可能な動物実験代替法を増やす

本研究班の具体的な目的2

- 化粧品業界、学会（動物実験代替法、皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会）の協力を得て、動物実験代替法を用いた医薬部外品（薬用化粧品）の安全性評価のあり方を作成する。
- 必要なら、化粧品業界の協力を得て、試験法毎の検討委員会を設立する。



**医薬部外品（薬用化粧品）申請のための
新ガイドラインの道筋をつける**



あり方検討会の組織と検討事項



あり方検討委員会委員

- 日本化粧品工業会 佐々、岡本、西山
- 皮膚科医 松永(日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会)、飯島(昭和大学)
- 国立衛研 大野、小島、増田
- 日本動物実験代替法学会 板垣

オブザーバー

- 機構 小野寺、濱本(見田)
- 厚生労働省 鷺田、益山

以上、敬称略



基本方針

本検討会は、代替法の第三者評価を行う委員会ではなく、代替法を取り入れて安全性評価をどう担保するかを検討するという基本方針のもと、代替法がある場合、その利用が第一優先、必要に応じてスキームまたはフローチャートを作成する

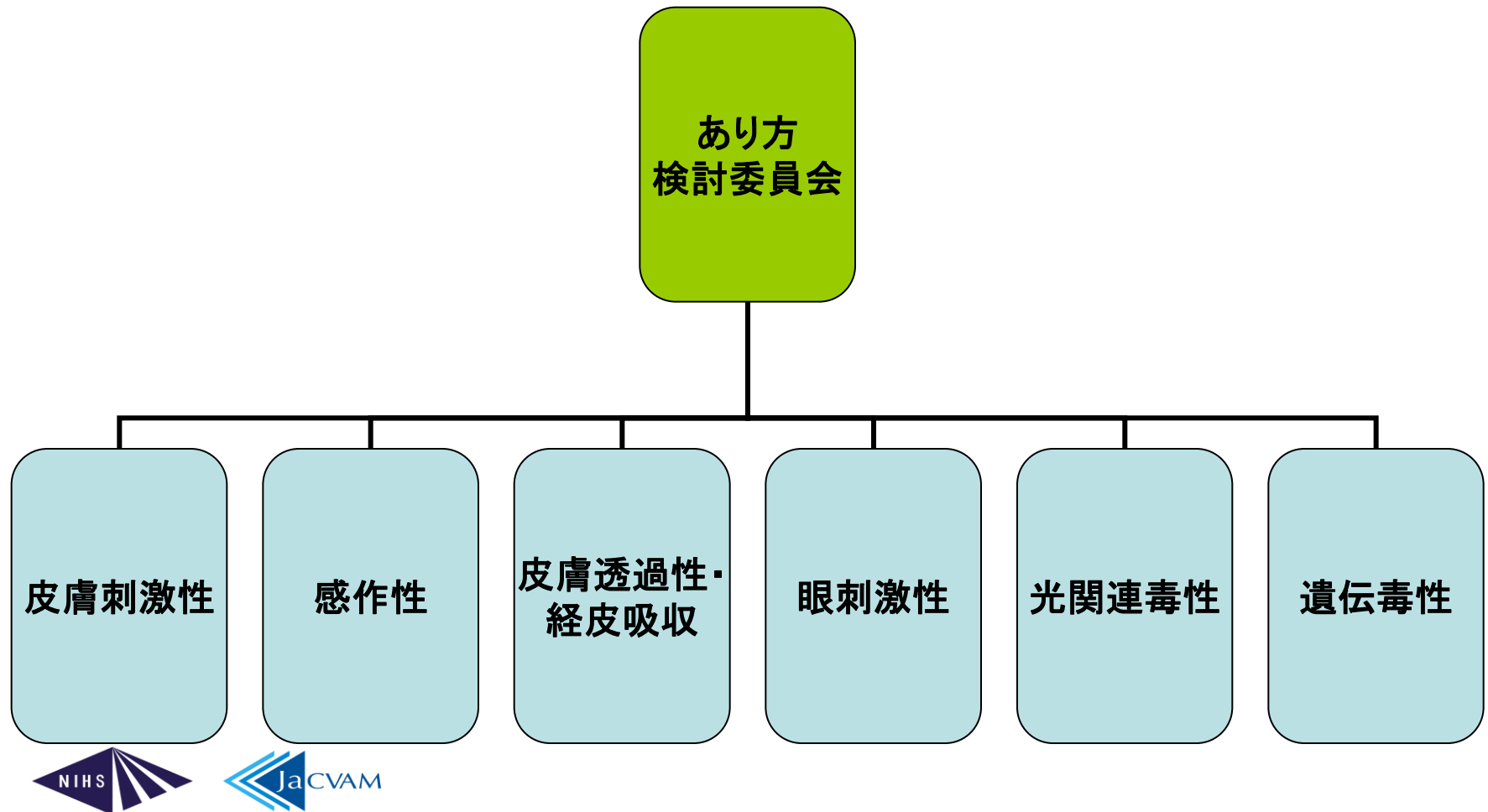
分科会委員構成

- 医師 1～2名
(必ずしも必要でない分科会は不要)
- 毒性試験の専門家
試験法に精通した専門家 1～2名
日本動物実験代替法学会の推薦 1名
- 業界の代表
日本化粧品連合工業会の推薦 1名
- 事務局

計5～6名



検討システム



各分科会の役割

- 試験法の経緯、歴史を再認識する
- 国際動向を調査する
- 動物実験代替法の動向を把握する
- 試験法の関連性を考慮する
代替法からヒト試験、国民の安全確保



- 分担毎に動物実験代替法を用いた医薬部外品（薬用化粧品）の安全性評価のあり方案を作る
- 必要なら評価ストラテジーを作成する

厚生労働科学研究報告書にまとめる
可能なら、論文投稿



【新医薬部外品】、【PL】薬審 1 第 24 号
医薬審発第 325 号

単回投与毒性

反復投与毒性

生殖発生毒性

皮膚一次刺激性

連続皮膚刺激性

皮膚感作性

光毒性

光感作性

眼刺激性

遺伝毒性

ヒトパッチテスト(PT)

吸収・分布・代謝・排泄



検討された代替法

- 皮膚刺激性 EPISKIN
- 眼刺激性 牛摘出角膜試験(BCOP)
鶏摘出眼球試験(ICE)
細胞毒性試験(SIRC、MATREX)
- 感作性 局所リンパ節試験(LLNA)
- 光関連毒性 3T3-NRU
- 皮膚透過性 in vitro
- 遺伝毒性 in vivoの有無

分科会を通しての留意事項

- ・ あり方検討会 分科会は
「代替法の第三者評価を行う委員会ではない。代替法を取り入れて**安全性評価をどう担保するか**を検討する委員会」
- 「扱うべき代替法は**OECDで認められているか、公的な機関でバリデーションが終了し、第三者評価も済んでいるものである**」
- 「時間の関係で、第三者評価は並行して実施する場合あり」
- 「代替法を用いて医薬部外品を扱う場合の**長短所をまとめる**」

評価の遡上に上がった試験法

皮膚刺激性	EPISKIN
眼刺激性	BCOP、ICE
感作性	LLNA
光関連毒性	3T3-NRU
皮膚透過性	in vitro
遺伝毒性	in vivoの有無

皮膚刺激性分科会メンバー

河合 敬一	皮膚科医	河合敬一皮膚科医院
小島 肇	事務局	国立医薬品食品衛生研究所
杉山 真理子	代替法学会	(株)資生堂
寒水 孝司	統計専門家	大阪大学
辰見 寿	粧工連	サンスター(株)
夏秋 優	皮膚科医	兵庫医科大学 皮膚科
森 福義	粧工連	(株)ポーラ
オブザーバー 實川 節子	日本ロレアル(株)	EPISKIN 開発元

眼刺激性分科会メンバー

平野 耕治	医師	藤田保健衛生大学
畠 賢一郎	専門家	株式会社 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
森田 正道	専門家	アイリス動物医療センター
萩野 滋延	粧工連	株式会社 資生堂
金子 豊蔵	専門家	国立医薬品食品衛生研究所
瀬戸 洋一	代替法学会	プロクター・アンド・ギャンブル・ジャパン株式会社
小島 肇	事務局	国立医薬品食品衛生研究所



感作性分科会メンバー

横関博雄	皮膚科医	東京医科歯科大
中田 土起丈	皮膚科医	昭和大
坂口 斉	粧工連	花王株式会社
金澤 由基子	代替法学会	医薬品医療機器総合機構
大野泰雄	専門家	国立医薬品食品衛生研究所
小島 肇	事務局	国立医薬品食品衛生研究所

光関連毒性分科会メンバー

上出 良一	皮膚科医	慈恵会医科大学
田中 憲穂	専門家	食品薬品安全センター
森 辰実	粧工連	ノエビア
今井 教安	代替法学会	コーセー
小島 肇	事務局	国立医薬品食品衛生研究所

遺伝毒性分科会メンバー

林 真	専門家	(財) 食品農医薬品安全性評価センター
能美 健彦	専門家	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部
本間 正充	専門家	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部
江幡 真也	粧工連	ライオン株式会社
笠松 俊夫	代替法学会	花王株式会社
小島 肇	事務局	国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

経皮吸収・皮膚透過性分科会メンバー

藤井まき子	専門家	昭和薬大
杉林堅次	専門家	城西大薬
桑原裕史	粧工連	カネボウ化粧品
上月裕一	代替法学会	資生堂
小島 肇	事務局	国立医薬品食品衛生研究所

動物実験代替法の現状

JaCVAM (Japanese Center for the
Validation of Alternative Methods)



国際的な協調



用語

- JaCVAM（日本動物実験代替法検証センター）
- 新規試験法評価室
- バリデーション研究
- 専門家による第三者評価
- ICCR（化粧品協力規制国際会議）
- ICATM（代替試験法協力国際会議）
- ECVAM（欧州動物実験代替法検証センター）
- ICCVAM（米国動物実験代替法に関する省庁連絡委員会）



国際動向：欧州規制

2003/3/11

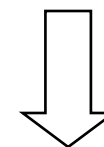
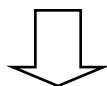
2004/9/11

2009/3/11

2013/3/11

EU第7次
改正発効

各国国内法施行期限



＜試験禁止＞

製品：EU域内での即時禁止

成分：

危険物指令Annex V or 化粧品指令Annex IX で
規定された代替法がある場合，即時禁止
(光毒性・皮膚腐食性・経皮吸収性)

＜販売禁止＞

共同体レベルでバリデートされ採択された代替
法がある動物試験を実施した成分・最終処方
を使用した化粧品の即時販売禁止
(光毒性・皮膚腐食性)

＜試験禁止＞

成分：EU域内での
即時禁止

＜販売禁止＞

動物試験した成分 /
最終処方を
使用した化粧品の
完全販売禁止

* 毒物動態、生殖毒性、
反復投与毒性試験は除外

＜販売禁止＞

動物試験した成分
／最終処方を使用
した化粧品の完全
販売禁止

* 毒物動態、生殖毒性、反復
投与毒性試験の代替法
開発状況によっては、
期限延長もあり得る

国内法施行までは代替法のある
動物実験でも実施可能

代替法ができた時点で即時禁止
(禁止時期以前に動物実験を実施したものは規制対象外)



すなわち

- 2009年3月より、
代替法が開発された動物実験がEUで禁止になった
- 一部のメーカーでは、動物実験をしない
 - 1) 新しい原料を使用しない
 - 2) 代替法の開発を急ぐ

JaCVAM活動

一般化学物質等(医薬品、化粧品、化学物質、食品添加物)

バリデーション
研究

試験法の
第三者評価

評価会議

医薬部外品の
あり方検討会

OECD

行政
機関

この手順はOECDが
ガイダンス文書NO. 34で
2002年に決定

新規試験法



なぜ？そのような仕組みが？

- 安全性評価に人間国宝は不要
- 科学論文の何割かはデータの捏造あり
- マスコミ受けを狙った発表



- ある程度の技術を持ったヒトすべてが実施できる試験法の必要性（安全性評価の土台）
- 世界的に共通の試験法が必要

**ICCR (International Cooperation on
Cosmetics Regulations:化粧品協力規制国
際会議)と**

**ICATM (International Cooperation on
Alternative Test Methods:代替試験法協力
国際会議)への関与**



ICCRの動向1

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**

ICCRの動向2-1

化粧品規制協力国際会議(ICCR)第2回結果概要

平成20年8月14日

厚生労働省は、米国FDA、カナダ厚生省及び欧州委員会企業産業総局と2008年7月30日から8月1日に米国メリーランド州ロックビルで化粧品規制協力国際会議(ICCR)の第2回会合を開催し、それぞれの地域の化粧品業界団体と対話しつつ、化粧品関連の問題について議論した。

今回の会合では、以下の問題について議論した。

- ・ GMP
- ・ 市場監視
- ・ 成分の安全性／認可物質リスト
- ・ 日焼け止め剤
- ・ 動物代替試験法
- ・ ナノテクノロジー
- ・ INCI命名法

ICCR動向2-2

5. 動物代替試験法

ICCRは動物実験の削減、洗練、代替についての協力を推進するためのワーキンググループである代替試験法協力国際会議(ICATM)を設立した。

ICCRの規制当局は、ICATMの枠組についての案を確定した。これは各当局に提示され、2008年9月までに各当局により承認される見込みである。文書が最終化されれば公表される予定である。

ICATMの枠組は次の重要な分野の協力について言及している。

- (1) 検証研究
- (2) 試験法の科学的妥当性についての独立したピアレビュー
- (3) 代替試験法の正式な試験法勧告の策定

ICCR動向3-1

化粧品規制協力国際会議(ICCR)

第3回結果概要

2009年9月9日から11日に化粧品規制協力国際会議が東京で開催され、化粧品について議論した。化粧品規制協力国際会議(ICCR)は米国、日本、欧州連合及びカナダ化粧品規制当局からなる国際的グループである。ICCRの目的は、国際貿易への障壁を最小化しつつ、最高レベルの世界的な消費者保護を維持することである。本会議の一部において、この規制当局のグループは各地域の化粧品業界団体との対話に参加する。

今回の会合では、以下の問題について議論した。

動物実験代替法

GMP

成分の安全性／認可物質リスト

ナノテクノロジー

化粧品表示

日焼け止め剤

規制当局と業界団体の技術ワーキンググループとの連携

ICCRの拡大



ICCR動向3-2

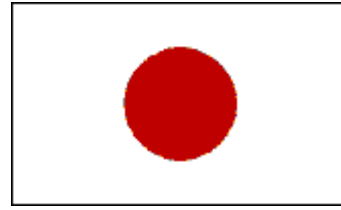
会合の結果の概略

動物実験代替法

- －規制当局はICATM の活動について報告を受け、確認した。
- －規制当局はICATMの活動への協力、調整、支援を継続する。



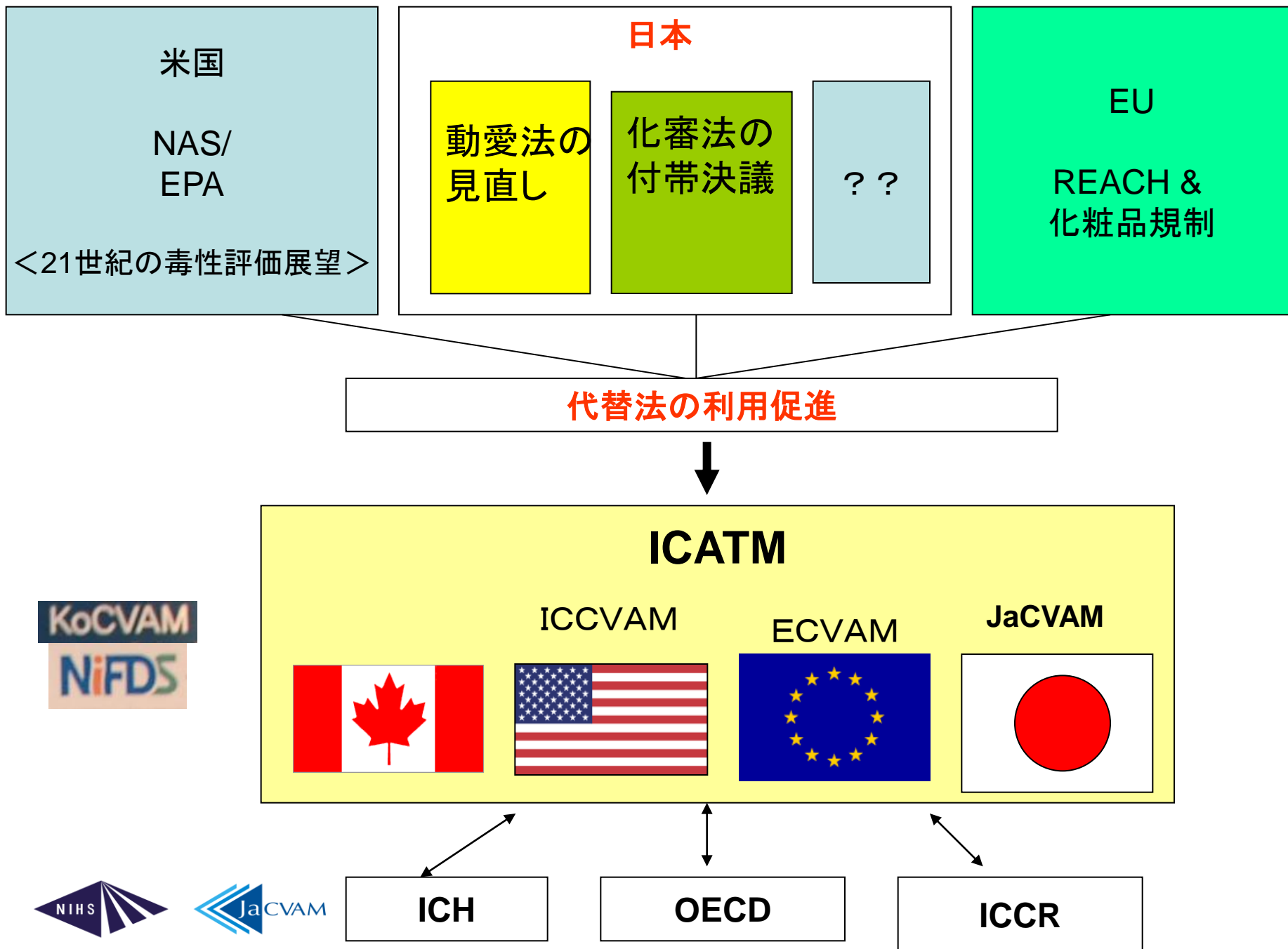
International Cooperation on Alternative Test Methods (ICATM)



ICATM



2009年4月27日 日米欧カナダの代表による調印式（日本からは
国立衛研 所長代理として小島が出席）



ICATMの協力内容

3つの重要な領域における協力の枠組みを以下に示す:

- 1) バリデーション研究
- 2) 科学的妥当性についての第三者評価
- 3) 代替法における公式な試験法勧告の推奨



世界的な動物実験代替法の進捗



【新医薬部外品】、【PL】薬審 1 第 24 号
医薬審発第 325 号

1. 単回投与毒性

反復投与毒性

生殖発生毒性

2. 皮膚一次刺激性

連続皮膚刺激性

3. 皮膚感作性

4. 光毒性

光感作性

5. 眼刺激性

6. 遺伝毒性

ヒトパッチテスト(PT)

7. 吸収・分布・代謝・排泄



1. 単回投与毒性試験

方法	状況	中心組織	行政受入れ	国際合意
アップダウン法 (UDP)	OECD TG 425 (2001)		OECD TG 425 (2001)	OECD TG 425 (2001)
固定用量法 (FDP)	OECD TG 420 (2001)		OECD TG 420 (2001)	OECD TG 420 (2001)
段階法 (ATC)	OECD TG 423 (2001)		OECD TG 423 (2001)	OECD TG 423 (2001)
細胞毒性試験による削減	<ul style="list-style-type: none"> ・ OECDで検討中 ・ JaCVAM 第三者評価中 	ICCVAM/ECVAM	U.S., 2008	
細胞毒性による予測	バリデーション研究終了	ECVAM		

2. 皮膚一次刺激性試験

方法	状況	中心組織	行政受入れ	国際合意
-EpiDerm -EPISKIN -SkinEthic	OECDガイドライン最終段階	ECVAM	E U (2009)、 JaCVAM (EPISKINのみ)	
LabCyte EPI-MODEL24	バリデーション終了、OECDガイドライン申請	JSAAE/JaCVAM		

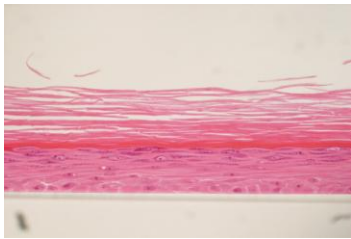
JSAAE: 日本動物実験代替法学会



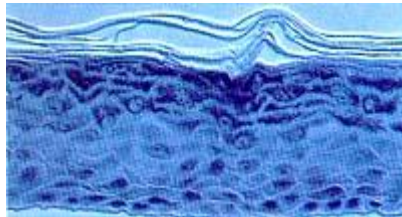
日本で購入可能な培養皮膚モデル

表皮モデル

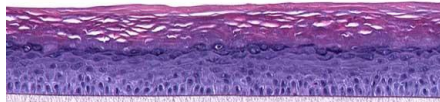
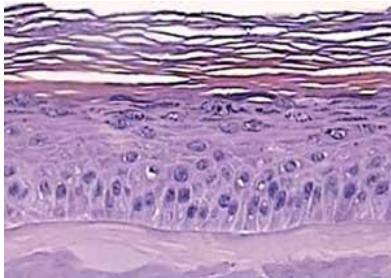
**LabCyte
(J-TEC)**



**EpiDerm
(KURABO-MATEK)**

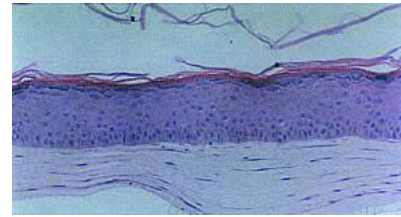


EPISKIN & SkinEthics (NDR)

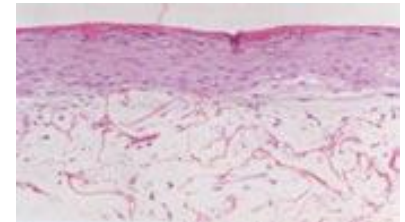


皮膚モデル

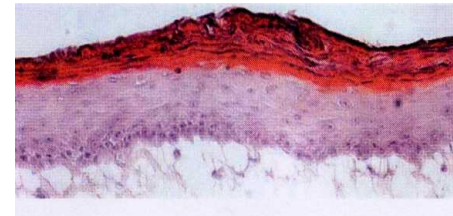
**TESTSKIN
(TOYOBO-Organogenesis)**



**Vitrolife-Skin
(GUNZE)**



Neoderm (TEGO ; Korea)



3. 皮膚感作性試験 I

方法	状況	中心組織	行政受入れ	国際合意
局所リンパ節試験 (LLNA)	OECD TG 429 (2002) ISO (2002)	ICCVAM	OECD TG 429 (2002) ISO (2002)	OECD TG 429 (2002) ISO (2002)
放射線物質未使用LLNA (LLNA: DA)	OECDガイドライン検討中	JSAAE/JaCVAM/ICCVA M	JaCVAM	
削減LLNA (rLLNA)	<ul style="list-style-type: none"> • OECDガイドライン検討中 • JaCVAM 第三者評価 	ICCVAM/ ECVAM		

3. 皮膚感作性試験Ⅱ

方法	状況	中心組織	行政受入れ	国際合意
放射線物質未使用LLNA (LLNA: BrdU フローサイト)	ICCVAM バリデーション計画中	ICCVAM		
放射線物質未使用LLNA (LLNA: BrdU ELISA)	OECDガイドライン検討中	JSAAE/JaCVAM/ICCVAM	JaCVAM	
<i>In vitro</i> 試験 (h-CLAT; DPRA; MUSST)	バリデーション研究が近日開始	ECVAM/JaCVAM		



4. 光毒性試験

方法	状況	中心組織	行政受入れ	国際合意
細胞毒性試験 3T3 NRU	OECD TG 432 (2004)	ZEBET	OECD TG 432 (2004)	OECD TG 432 (2004)
3T3 NRU PT および培養皮 膚モデル	研究進行中	ECVAM		
酵母膜破壊お よび赤血球溶 血試験	データ不足、 追加データ必 要	JaCVAM		

ZEBET:ドイツ代替法検証センター



5. 眼刺激性試験 I

方法	状況	中心組織	行政受入れ	国際合意
牛摘出角膜試験 (BCOP)	OECD TG 437 (2009)	ICCVAM	OECD TG 437 (2009)	OECD TG 437 (2009)
鶏摘出眼球試験 (ICE)	OECD TG 438 (2009)	ICCVAM	OECD TG 438 (2009)	OECD TG 438 (2009)
細胞毒性試験 SIRC cells	第三者評価中	JaCVAM		
細胞毒性試験 (MATREX)	第三者評価を 近日開始	JaCVAM		
細胞毒性試験 (STE)	バリデーショ ン終了	JSAAE		
少容量法	データ不足	ICCVAM/ ECVAM		

5. 眼刺激性試験Ⅱ

方法	状況	中心組織	行政受入れ	国際合意
-BCOP -ICE -IRE -HET-CAM	第三者評価 中	ICCVAM		
培養眼モデル -EpiOcular -SkinEthic	バリデーション研究が近日開始	ECVAM		
4種の細胞機能試験 -Cytosensor Microphysiometer ® (CM) -ニュートラルレッド放出試験 -蛍光物質の放出試験 -赤血球溶血試験	第三者認証が終了	ECVAM	CM および蛍光物質放出試験を認証	

6. 遺伝毒性試験

方法	状況	中心組織	行政受入れ	国際合意
<i>In vivo/in vitro</i> コメットアッセイ	バリデーション研究	JEMS/JaCVAM		
<i>In vitro</i> 小核試験	OECDガイドライン検討中	ECVAM		
培養皮膚モデルの利用	バリデーション研究	COLIPA/ECVAM		

JEMS: 日本環境変異原学会

COLIPA: 欧州化粧品工業会



6+α. 発がん性試験

方法	状況	中心組織	行政受入れ	国際合意
Bhas形質転換試験	バリデーション研究中	JaCVAM		
SHE pH 6.7, SHE pH 7 形質転換試験	第三者評価	ECVAM		
Balb/c 3T3 形質転換試験	第三者評価	ECVAM		



7. 皮膚透過性・経皮吸収試験

方法	状況	中心組織	行政受入れ	国際合意
<i>In vivo</i> 皮膚吸収試験	OECD TG 427(2002)		OECD TG 427 (2002)	OECD TG 427 (2002)
<i>In vitro</i> 皮膚吸収試験	OECD TG 428(2002)		OECD TG 428 (2002)	OECD TG 428(2002)

日本語

English

Google

Search



www



jaovam.jp



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)

Refinement (to lessen pain or distress and to enhance animal well-being)

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



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 Ocular irritation test	(1)BCOP, ICE	ECVAM, ICCVAM 	Mar-09 	on going 		Guideline 	
	(2)Cytotoxicity (STE)	Feb-09 					JSAAE
	(3)Cytotoxicity in Japan	Mar-98 	start in 2009 				

午前の終わりに

- 午後は、各分科会報告の後に総括報告をお話します。
- その後、主に会場の皆さんから意見を頂きたいと思います。
- 本検討会の内容以外のどんなことでも構いません。ご意見、ご質問をよろしくお願い致します。

御清聴ありがとうございました



あり方検討会総括



基本方針

本検討会は、代替法の第三者評価を行う委員会ではなく、代替法を取り入れて安全性評価をどう担保するかを検討するという基本方針のもと、代替法がある場合、その利用が第一優先、必要に応じてスキームまたはフローチャートを作成する

あり方検討委員会委員

- 日本化粧品工業会 佐々、岡本、西山
- 皮膚科医 松永(日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会)、飯島(昭和大学)
- 国立衛研 大野、小島、増田
- 日本動物実験代替法学会 板垣

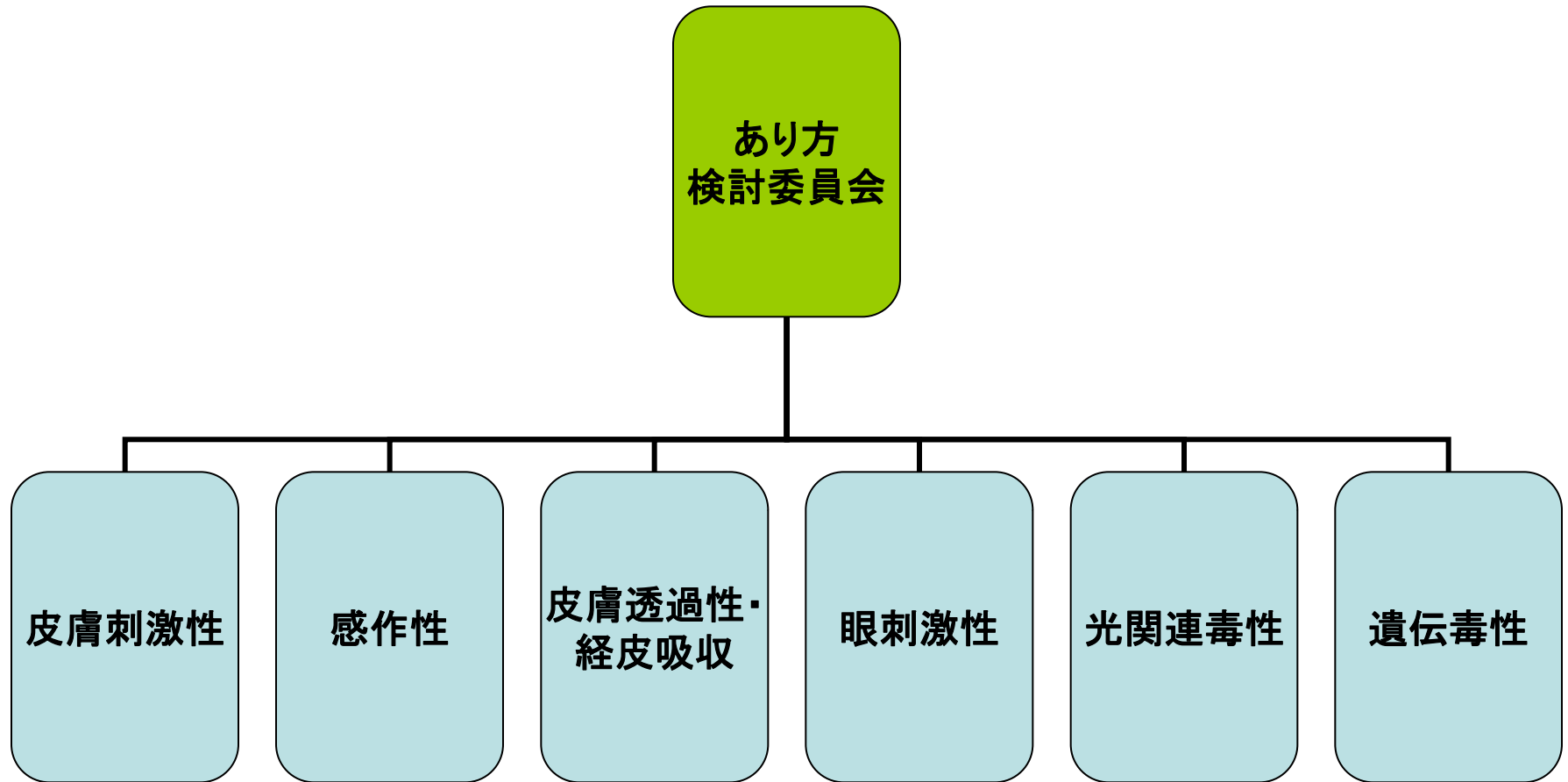
オブザーバー

- 機構 小野寺、濱本(見田)
- 厚生労働省 鷺田、益山

以上、敬称略



検討システム



【新医薬部外品】、【PL】薬審 1 第 24 号
医薬審発第 325 号

単回投与毒性

反復投与毒性

生殖発生毒性

皮膚一次刺激性

連続皮膚刺激性

皮膚感作性

光毒性

光感作性

眼刺激性

遺伝毒性

ヒトパッチテスト(PT)

吸収・分布・代謝・排泄



急性毒性試験

細胞毒性試験の利用に関する第三者評価を実施中
(欧米のデータを参照)

皮膚光感作性試験および連続皮膚刺激性試験

日本独自のガイドラインのため、案なし

反復投与毒性試験および生殖毒性試験

代替法の開発がまだ不十分、生殖毒性試験には
スクリーニング法あり(行政的認証はされていない)



EU規制を想定した場合の申請資料(予想)

- 皮膚刺激性 代替法(培養表皮モデル)
- 連続皮膚刺激性 動物実験を継続
- 感作性 LLNA(非RI法、rLLNAも可:削減)
- パッチテスト
- 眼刺激性 動物実験を継続
- 光毒性 代替法
- 光感作性 動物実験を継続
- 急性毒性 動物実験を継続(削減)
- 遺伝毒性 2種の*in vitro*

いずれも陰性の場合は、追加の動物実験不要

陽性の場合には、動物実験等を用いたリスク評価が必要

あり方検討会の最終方針

1. 動物福祉や動物実験の 3Rs (Reduction, Refinement and Replacement)は尊重しなければならない。
2. ただし、医薬部外品の安全性レベルを維持することがより重要である。単純に、動物実験を実施しない、代替法のみという選択肢はありえない。
3. 代替法はOECD テストガイドライン や公的な機関でバリデーション研究や第三者評価が実施されたものしか認めない。
4. 代替法を利用する際には、その適用範囲や限界を理解した上で実施されるべきである。
5. 申請者は、他の利用可能な情報(物性、既存化学物質からの毒性予測、構造活性相関、他の動物実験結果)を用いて、動物実験または代替法の実施の必要性を判断し、得られた結果解釈を慎重に行うべきである。

あり方検討会最終結論

1. 約2年間のあり方検討会における検討で、皮膚科専門医や業界団体の意見を加えた行政的な評価システムを構築できた。
2. 代替法の導入を積極的な導入を考慮しながら、安全性評価の質の維持を基本にして協議した。
3. その結果、現状では、使用可能な代替法が少ないことが明らかになった。
4. 医薬部外品の評価に使うための試験法として、代替法の適用範囲と限界が明らかになった。

今後の予定

国際的な状況を鑑み、医薬部外品の評価に必要な in vitro 試験の開発を後押しするとともに、本あり方検討会での継続審議が必要である。

具体的に何が必要か？
何をすればいいのか？

ご清聴ありがとうございました

すべての協力者にこの場をお借りして感謝します。

