2016年7月8日
マツモト交商

代替法試験の基礎から最新知見まで

小島　肇
国立医薬品食品衛生研究所　安全性
生物試験研究センター
日本動物実験代替法評価センター

目次

- 動物実験の3Rsと昨今の社会動向
- 化粧品規制
- 代替法を巡る国際動向
- バリデーションについて考える
- 厚労省の対応
- ヒト試験の現状

動物実験の3Rsと昨今の社会動向

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

動物実験代替法

- **Alternative test　＝　代替法**
  3R原則を実現する試験法
- **3Rs principle　＝　3R 原則**
  使用動物数を削減すること（reduction）、実験動物の苦痛軽減と動物福祉を進めること（refinement）、および動物を用いる試験を動物を用いない、あるいは系統発生的下位動物を用いる試験法に置換すること（replacement）、という原則。

ウサギを救え！
資生堂の動物実験反対キャンペーン

ウサギを救え！
資生堂の動物実験反対キャンペーン

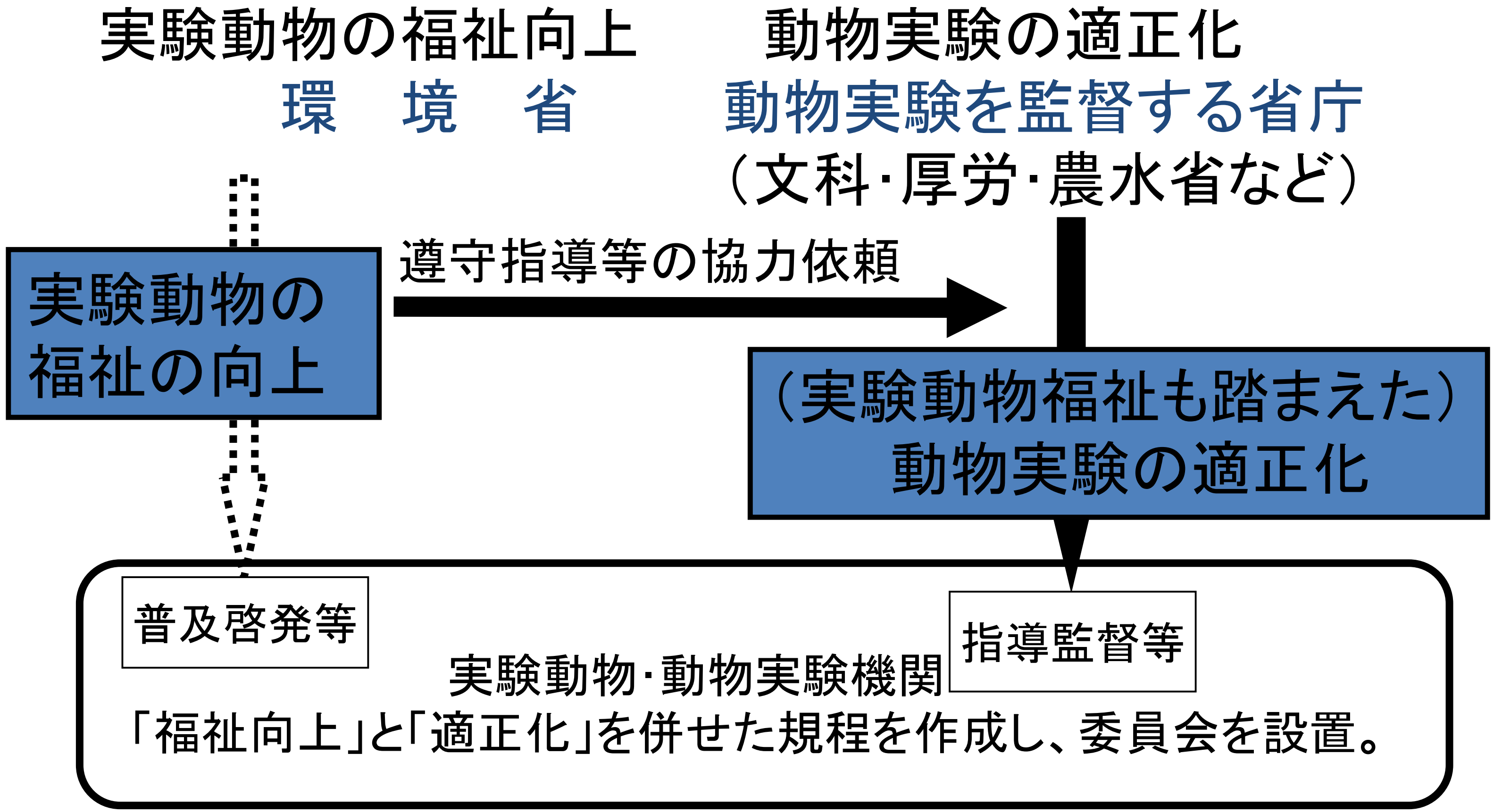
ウサギを救え！
資生堂の動物実験反対キャンペーン

JAVA
JAPAN ANTI-VIVISECTION ASSOCIATION

ALIVE
地球生物会議

ALIVE
地球生物会議

「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



実験動物における3Rsの徹底

動物愛護に関する規制の状況

環境省

「動物の愛護及び管理に関する法律」（平成１７年改正、平成１８年施行）

実験動物の飼養及び管理並びに苦痛の軽減に関する基準（平成１８年環境省告示）

：　実験動物の飼育・管理方法や試験における動物の苦痛軽減の方法等を定めたもの

3Rs：Refinement（苦痛の軽減）、Replacement（代替法の利用）、Reduction（動物利用数の削減）

動物実験等の実施に関する3省の基本方針

文部科学省 基本方針	厚生労働省 基本方針	農林水産省 基本方針
（平成１８年文部科学省告示７１号）	（平成１８年厚生科学課長通知）	（平成１８年農林水産技術会議事務局長通知）
【概要】 大学・試験機関等での動物の管理方法、試験実施のための基準を策定	【概要】 厚労省の研究機関・施設での動物の管理方法、試験実施のための基準を策定	【概要】 農水省の研究機関・施設での動物の管理方法、試験実施のための基準を策定
3Rsの原則	**3Rsの原則**	**3Rsの原則**

平成24年の動愛法改定

衆・参議院の付帯決議で、
「実験動物の取扱いに係る法制度の検討に際しては、関係者による自主管理の取組及び関係府省による実態把握の取組を踏まえつつ、国際的な規制の動向や科学的知見に関する情報の収集に努めること。また、関係府省との連携を図りつつ、3R（Replacement：置換え、Reduction：使用数の削減、Refinement：苦痛の軽減）の実効性の強化等により、実験動物の福祉の実現に努めること」が記載された。

11 March 2013 Last updated at 17:23 GMT

Share

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 search for alternatives to animal testing goes on

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.

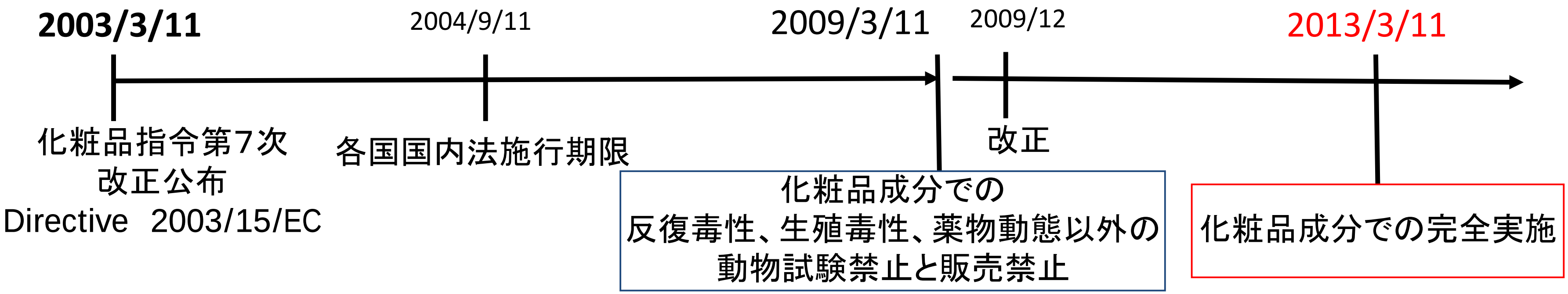
Animal rights lobbyists said EU officials had "listened to the people".

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

Related Stories

UK retains strict animal test law

EUの化粧品製品及び化粧品成分に対する動物実験禁止措置



2013年3月～
　　禁止措置の完全実施（ただし、化学物質のREACH規制等他の規制で実施される動物実験の実施や当該データのアクセスまでを禁止しているものではない。）
　　※　REACH規則とは、欧州連合（EU）における化学品の登録・評価・認可及び制限に関する規則。2007年6月1日に発効。

化粧品の安全性評価と動物実験における各国の状況

国名	状況	補足説明
EU	禁止	化粧品製品とその原料
イスラエル	禁止	化粧品製品とその原料
インド	禁止	2014年より輸入も禁止
中国	動物実験の廃止	2014年より一般化粧品に限る
ブラジル	禁止法案提出	サンパウロ州は禁止
米国	禁止法案提出	
オーストラリア	禁止法案提出	
韓国	一般品の動物実験の要求なし	機能性化粧品においても代替法の受入れを表明
日本	一般品の動物実験の要求なし	医薬部外品においても代替法の受入れ

米国
2014年3月5日、化粧品に対する動物実験の段階的禁止を規定する「人道的化粧品法案(Bill of the Humane Cosmetic Act)」が議会に提出される。

EU(欧州連合)
2013年3月11日、例外とされていた動物実験を含め完全に禁止される。今後、EUへの加盟を希望する国々にも効力が及ぶことになる(アイスランド、マケドニア、モンテネグロ、セルビア、トルコ)。

ノルウェー
EUの化粧品指令(現在は「化粧品規則」)に準じている同国でも、2013年3月のEUの完全禁止に併せて、完全に動物実験が禁止される。

中国
2014年6月から、国内で生産されるシャンプーやスキンケア、香水など一般化粧品に対する動物実験の義務付けを解除する予定。

クロアチア
2006年、改正動物保護法(the Animal Protection Act)で、化粧品に対する動物実験が禁止される。

ベトナム
2012年から、欧米のNGOからの経済的・技術的支援のもと、国立の研究機関において代替法の研究開発がスタート。

イスラエル
2013年1月1日から、動物実験が行われた化粧品、トイレタリー製品、洗剤等の製品の輸入・販売が禁止される。

インド
2013年2月、化粧品安全基準から動物実験の削除を決定。2014年に入って国内生産の化粧品に対する動物実験が法的禁止に。2014年4月、輸入についても禁止する規則が発表され、5月中の施行が予定されている。

ブラジル
2014年5月1日、化粧品の動物実験禁止法案が議会に提出される。

ブラジル・サンパウロ州
2014年1月24日、化粧品に対する動物実験を禁止する法律が州知事の承認を経て施行。

オーストラリア
2014年3月18日、「残酷な化粧品の廃止法案 2014(End Cruel Cosmetics Bill 2014)」が議会に提出される(化学物質を規制する法律 "the Industrial Chemicals (Notification and Assessment) Act 1989" の改正として)。

参考

Govt bans cosmetic companies from testing on animals
Jan 23, 2014 THE TIMES OF INDIA
http://timesofindia.indiatimes.com/city/mumbai/Govt-bans-cosmetic-companies-from-testing-on-animals/articleshow/29225017.cms

Vietnam takes strides to replacing animal testing in cosmetics with CFI grant
Mar 28, 2013 CosmeticsDesign-Asia.com
http://www.cosmeticsdesign-asia.com/Regulation-Safety/Vietnam-takes-strides-to-replacing-animal-testing-in-cosmetics-with-CFI-grant

India to ban import of animal-tested cosmectics
May 11,2014 DECCAN Chronicle
http://www.deccanchronicle.com/140511/nation-current-affairs/article/india-ban-import-animal-tested-cosmectics

SHISEIDO
NEWS RELEASE

2013-2

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。

※1 市場にある製品の成分に関して、改めてその安全性を証明する必要が生じ、そのための選択肢が動物実験しかない場合や、一部の国において化粧品の安全性保証に動物実験が不可欠となっている場合。

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、スティンギングテスト等）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貴重な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。

JAVAでは、長年、化粧品メーカーに対して動物実験の廃止を求め働きかけを続けています。その結果、製薬やフィルムなど他業種から化粧品に参入したメーカーをも次々と動物実験廃止に持ち込むことができました。

Victory!

ロート製薬、開発中の成分を含め化粧品の動物実験廃止！

7ページへ

Good News

花王グループ、化粧品原料調達に「動物実験なし」を徹底！

9ページへ

Good News

富士フイルム、化粧品・医薬部外品の動物実験廃止

10ページへ

化粧品規制

「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．）

厚生労働省

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2号で定める安全性に関する資料
1　単回投与毒性に関する資料
2　反復投与毒性に関する資料
3　遺伝毒性に関する資料
4　がん原性に関する資料
5　生殖発生毒性に関する資料
6　局所刺激性に関する資料
7　皮膚感作性に関する資料
8　光安全性に関する資料
9　吸収・分布・代謝・排泄に関する資料
10　ヒトパッチに関する資料
11　ヒトにおける長期投与(安全性)試験に関する資料

医薬部外品の新添加物に必要な安全性資料

試験項目	皮膚、頭皮、毛髪への適用	口唇への適用	口腔への適用	ソフトコンタクトレンズ用消毒剤
単回経口投与毒性	○	○	○	○
遺伝毒性	○	○	○	○
皮膚一次刺激性	○	○	○	○
連続皮膚刺激性	○	○		
眼粘膜一次刺激性	○			○
連続眼粘膜刺激性				○
口腔粘膜一次刺激性		○	○	
連続口腔粘膜刺激性		○	○	
皮膚感作性	○	○	○	○
光安全性	○	○		○
吸収・分布・代謝・排泄	△	△	△	△
ヒトパッチ	○	○	○	○

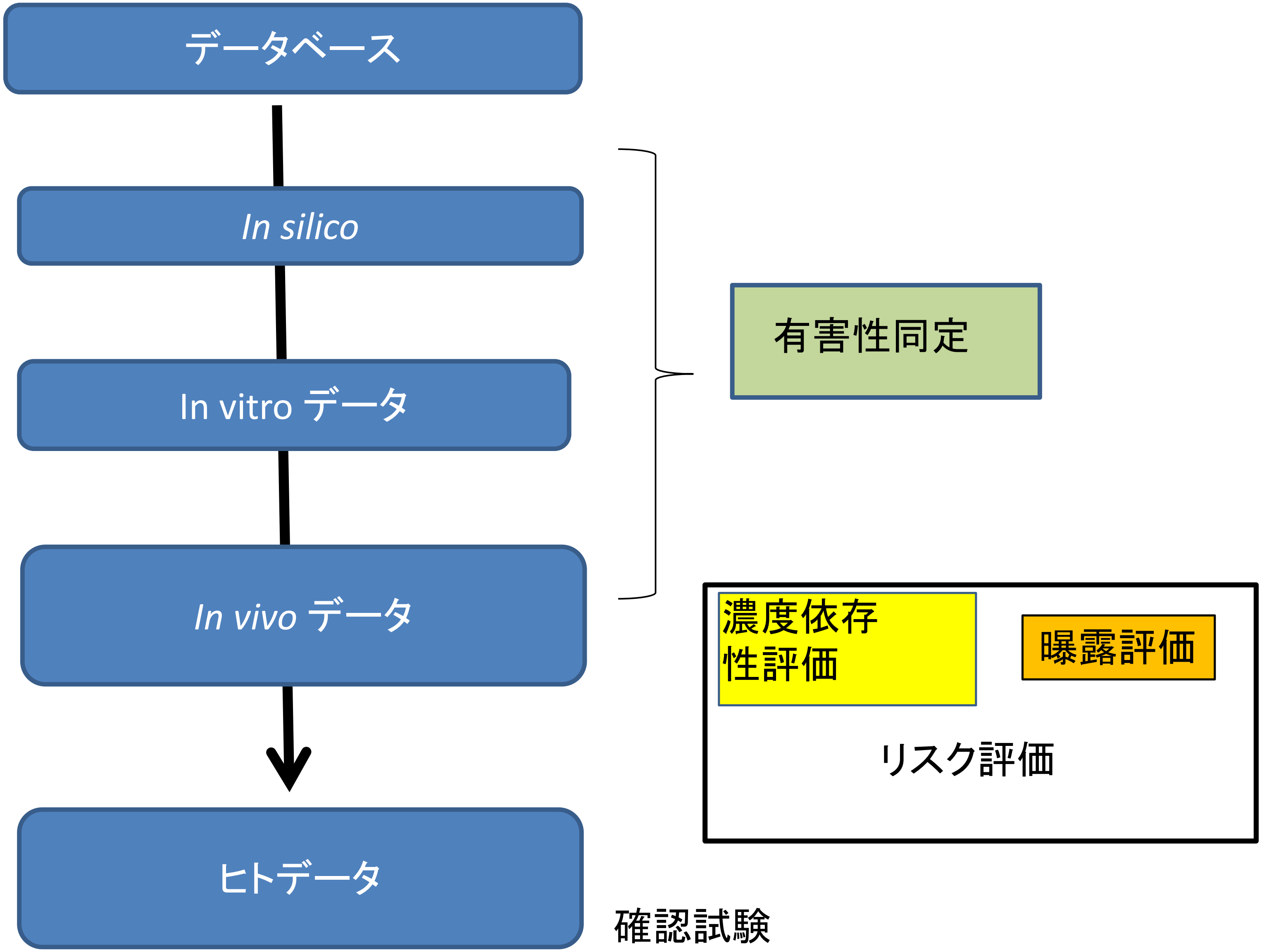
注意事項：①パッチテストは製剤についても実施する。②口中清涼剤は口腔に適用および反復経口毒性に関する資料が必要である。③吸収・分布・代謝・排泄に関する試験結果から、全身に移行することが確認された場合、ならびに当該新規添加物が防腐剤または紫外線吸収剤の場合には、反復投与毒性、生殖毒性および必要に応じてがん原生に関する資料の添付が必要である。また、それ以外の新規添加物についても、毒性についてより慎重に評価する必要があるものについては、反復投与毒性等に関する資料が必要な場合がある。④吸収・分布・代謝・排泄に関する資料については、明らかに全身に移行しないことを科学的根拠に基づき示せる場合は省略することができる。

新添加物および化粧品に必要な安全性資料の範囲

安全性評価項目	試験法名
Ⅰ．単回投与毒性	単回投与毒性試験
Ⅱ．皮膚毒性	1．皮膚一次刺激性試験 2．連続皮膚刺激性試験 3．光毒性試験 4．パッチテスト 5．動物を用いない代替法試験
Ⅲ．眼粘膜刺激性	1．眼粘膜刺激性試験 2．動物を用いない代替法試験
Ⅳ.皮膚アレルギー性	1．皮膚感作性試験 2．動物を用いない代替法試験 3．光皮膚感作性試験
Ⅴ.遺伝毒性	1．細菌を用いる復帰突然変異試験 2．哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験 3．小核試験

化粧品の安全性評価に用いられている方法（業界自主基準）

JCIA safety evaluation guidance（2015）	**PCPC safety evaluation guideline（2014）**	**Cosmetic Europe, COLIPA guideline（2004）**
Single dose toxicity	Oral toxicity	Acute toxicity (oral or inhalation)
Repeat dose toxicity	Dermal toxicity	Sub-chronic toxicity (oral or inhalation)
—	Inhalation toxicity	
Primary skin irritation	Primary dermal irritation	Dermal irritation
Cumulative skin irritation	—	—
Skin sensitization	Dermal sensitization	Skin sensitization
Phtotoxicity	Phtotoxicity& Photoallegy	Phtotoxicity
Photosensitization		
Ocular irritation	Eye irritation	Eye irritation
Genotoxicity	Genotoxicity	Mutagenicity
Human patch test	Controlled use studies in human	Human data
—	—	Toxicokinetics
—	Mucous membrane irritation	Mucous membrane irritation
Skin absorption	Skin absorption	Dermal absorption
Reproductive and developmental toxicity	Reproductive and developmental toxicity	Reproductive toxicity, Carcinogenecity, Additional genotoxicity



化粧品成分の安全性評価フローチャート

OECD/OCDE **404**

Adopted:
28 July 2015

OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS

Acute Dermal Irritation/Corrosion

406

Adopted:
17.07.92

OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS

Adopted by the Council on 17th July 1992

Skin Sensitisation

OECD/OCDE **429**

Adopted:
22 July 2010

OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS

Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay

OECD/OCDE **442A**

Adopted:
22 July 2010

OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS

Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: DA

OECD/OCDE **442B**

Adopted:
22 July 2010

OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS

Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA

OECD/OCDE **405**

Adopted:
2 October 2012

OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS

Acute Eye Irritation/Corrosion

OECD/OCDE **427**

Adopted :
13 April 2004

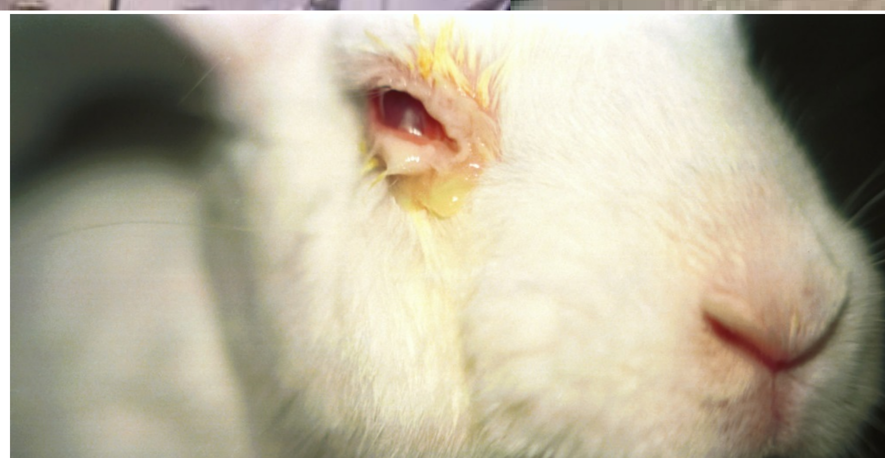
OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS

Skin Absorption: *in vivo* Method

ウサギ眼刺激試験(ドレイズ)法 Draize test

- 1940年代に米国で開発された試験法:
- ウサギの眼に被験物質を投与し、生体反応(眼局所)を観察する
- 鋭敏で簡便である: Very sensitive and simple
- 化粧品の安全性試験法として米国FDAが推奨(勧告)した
- 動物実験反対運動の攻撃対象となった

動物実験反対運動家がDraize testの説明で使う画像



代替法を巡る国際動向

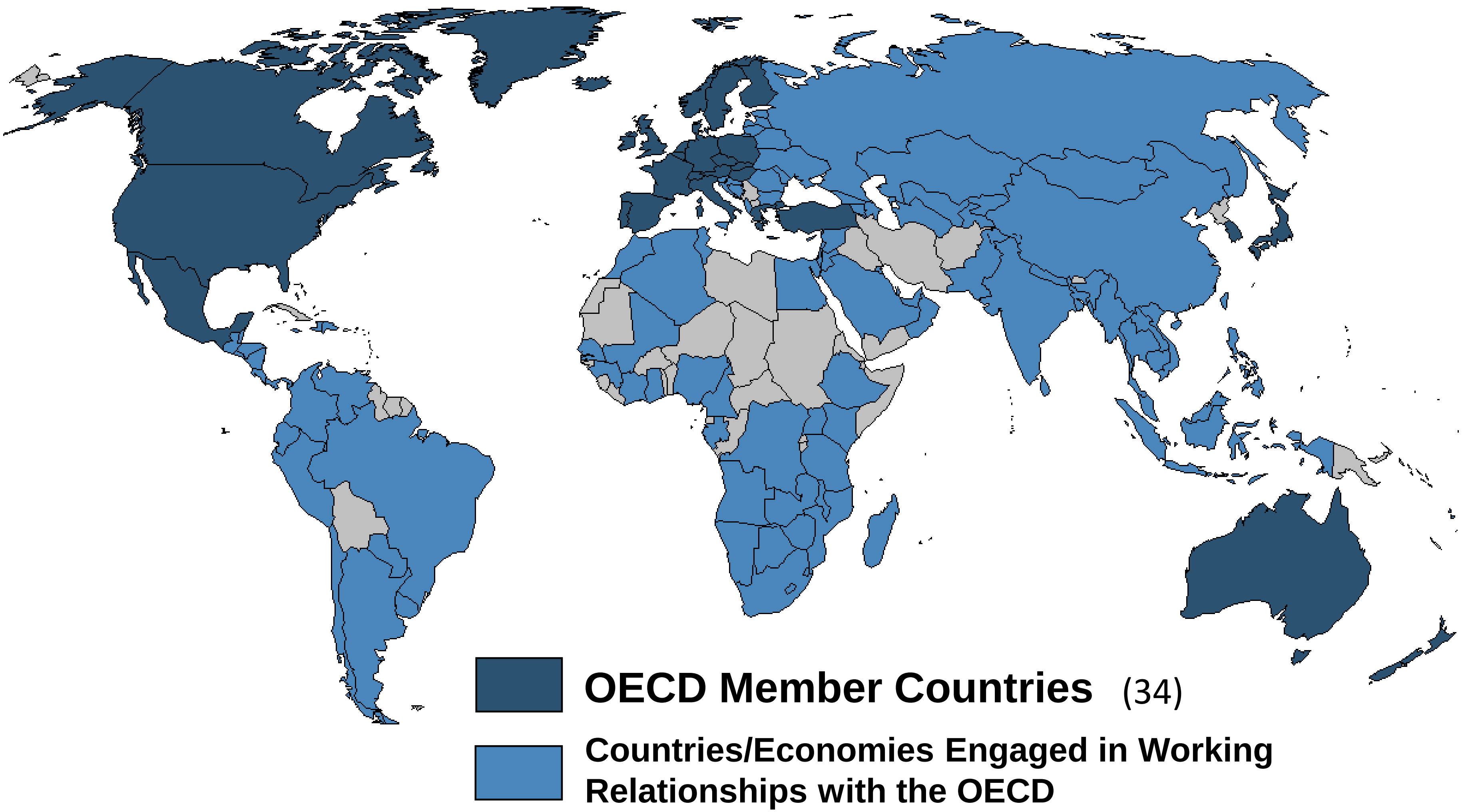
動物実験の国際的流れ

- 国際的な動物実験の施行は3Rsの原則（動物実験代替法）を基盤とすべきとなった。
- Replacement(置換)、Reduction(削減)の実効は当初、化粧品で本格化した。
- 3Rsは医薬品（ICH）、医療機器（ISO）、化学製品等（REACH）の安全性試験、医学研究（OIE, EU Directive, ILAR Guide, CIOMS ）にも拡大している。

国際規約の内容

- 実際に動物実験、試験を行う際の考え方、方法が記載されている
- 動物実験規制とする意見もある
- しかし多くの国際的標準、指針は原則、考え方、体制整備を定めているだけで、具体的な方法は記載されていない:
- 具体的な動物(実験)試験方法はOECDの指針が最上流にあり広く引用される
  - ICHの医薬品試験方法:
  - ISO10993の医療機器試験法
  - 各国の行政庁の指導

A global outreach



APPLY INTEGRATED APPROACHES TO TESTING AND ASSESSMENT

All of the work on alternative methods is undertaken at the OECD with the objective of contributing to more integrated approaches to testing and assessment. In practice, integrated approaches, which take into account the tools outlined above, are used in the OECD Existing Chemicals Programme which generates internationally agreed initial hazard assessments of chemicals.

This practical application of integrated approaches improves their regulatory acceptance and facilitates their implementation into national and regional chemical assessment schemes in OECD member countries.

AVOID DUPLICATION OF TESTING

The OECD **Mutual Acceptance of Data** (MAD) framework has had a major impact on testing practices. MAD guarantees that data generated in the testing of chemicals in an OECD member country, or adhering non-member country, in accordance with OECD Test Guidelines and OECD Principles of Good Laboratory Practice shall be accepted in other member or adhering countries for purposes of chemical assessment and other uses relating to the protection of man and the environment. This proactive framework saves thousands of animals every year and its impact increases as non-OECD economies join the MAD system.

Furthermore, the OECD has developed the **Global Portal to Information on Chemical Substances** (eChemPortal). eChemPortal offers free public access to information on properties of chemicals through a simultaneous search of multiple databases, thereby improving the access to existing test results and reducing the risk of unnecessary testing.

WHERE CAN I FIND OECD TOOLS RELATED TO CHEMICAL SAFETY AND ANIMAL WELFARE ?

(Q)SARs, Grouping of Chemicals and the (Q)SAR Application Toolbox

www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar

Test Guidelines, *in vitro* test methods, molecular screening and toxicogenomics

www.oecd.org/env/testguidelines

Integrated Approaches to Testing and Assessment

www.oecd.org/env/existingchemicals

Mutual Acceptance of Data

www.oecd.org/env/glp

Global Portal to Information on Chemical Substances

www.oecd.org/ehs/eChemPortal

For more information contact the OECD Secretariat at ehscont@oecd.org

OECD

Chemical Safety and Animal Welfare

Progress made at the OECD

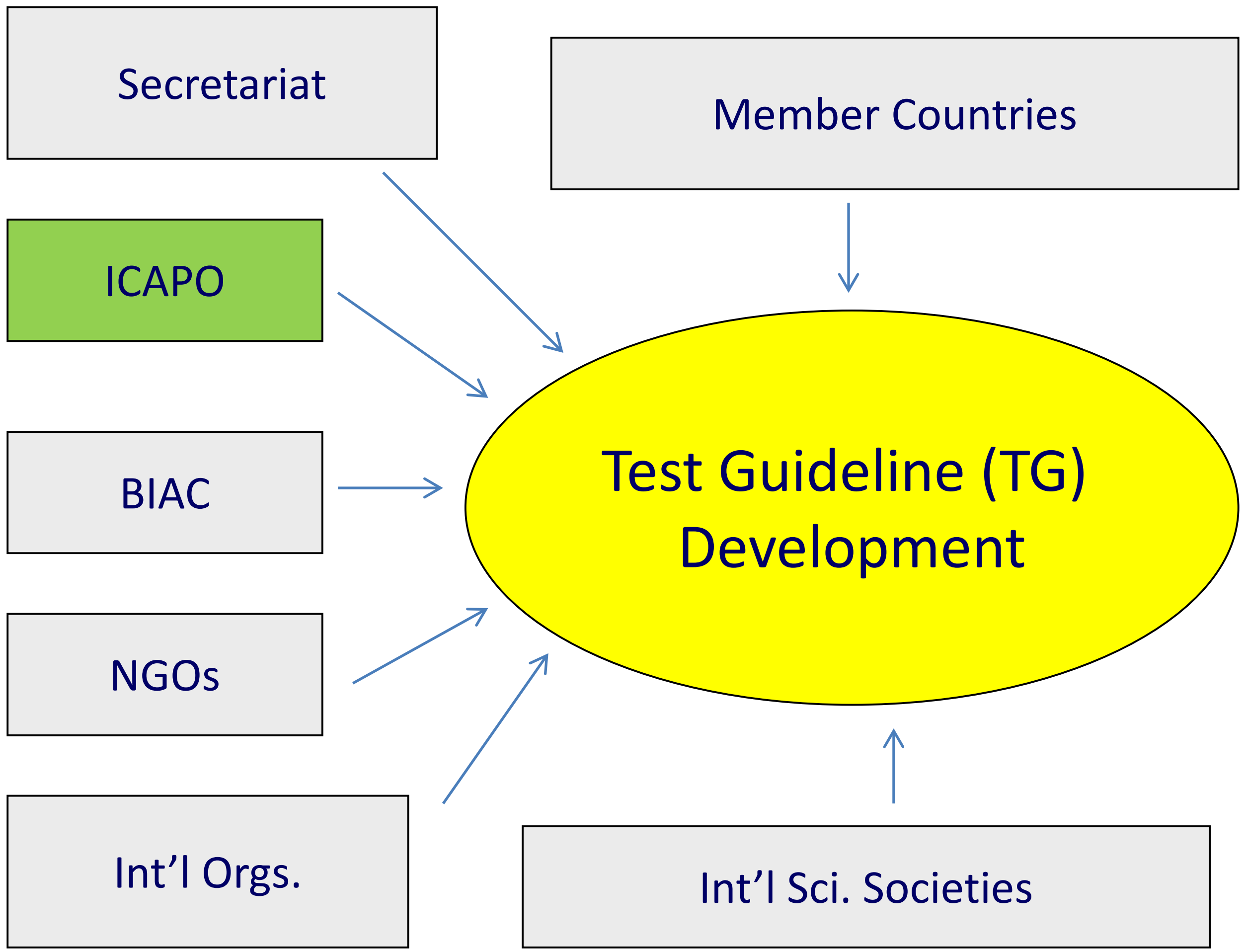
OECD

www.oecd.org/env/ehs

OECDの動物実験の基本的意見

- 3Rsに基づき計画する
- In vitro試験をまず試みる
- In vitro試験では結論がでなく、行政当局が必要とした際にだけ行う:
- 動物試験は積極的な苦痛軽減治療を行いつつ施行する:
- 動物の苦痛の観察を定期的に行う
- 動物の苦痛の判断は試験責任者以外の専門家が行う:
- 苦痛による試験離脱の判断は実験動物獣医師等が行う:

試験法ガイドラインワーキンググループの構成



OECD　TG405眼刺激試験の改訂

- 2012　最終改訂
- 過去にも数回改訂があったs
- ウサギ眼刺激試験の実施方法の提示（引き続き試験続行）：
- 詳細な（苦痛軽減に関する）試験方法も提示
  - 鎮痛治療法
    - ・鎮痛薬の種類、投与量、投与時期
    - 眼局所麻酔薬の種類、投与法、投与期間
  - エンドポイントの設定事前の設定
    - 試験中の苦痛臨床観察
    - 試験中の苦痛臨床診断
    - 総合的に苦痛観察診断を行う者（選任獣医師、実験動物獣医師等）：

新規試験法提案書
改訂OECD TG405

- ウサギを用いる眼刺激性試験法は、麻酔薬の使用および人道的エンドポイントの設定等を行っても、評価結果が基本的には変わらないことから、行政上での利用の可能性は、従来試験法の場合と同様である。

小括

- 国際的実験動物福祉に関する規程は以下の整合性をもっている
  - 3Rsに基づき計画する
  - In vitro試験をまず試みる
  - 動物試験は積極的な苦痛軽減治療（獣医学的ケア）を行いつつ施行する
  - 毒性学の常識を変更

動物実験代替法が関与したOECDのTG(2016)

分類	試験法
皮膚腐食性試験	CORROSITEX Skin Corrosivity Test :TG435
	In vitro skin corrosion: reconstructed human epidermis (RHE) test method :TG431
	In vitro skin corrosion*:* Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER) :TG430
皮膚刺激性試験	*In vitro* 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	Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage:TG492
	Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage:TG491
	Fluorescein Leakage (FL) test method: TG460
	Isolated Chicken Eye (ICE) Test Method :TG438
	Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) Test Method :TG437
	Eye Irritation/Corosion: TG405
皮膚感作性試験	Nonradioactive LLNA protocol, LLNA:DA :TG442A
	Nonradioactive LLNA protocol (LLNA: BrdU-ELISA) :TG442B
	In Chemico Skin Sensitisation Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA): TG442C
	In Vitro Skin Sensitisation ARE-Nrf2 Luciferase Test Method :TG442D
	In Vitro Skin Sensitisation h-CLAT :TG442E
	Updated Murine local lymph node assay (LLNA) for skin sensitization :TG429

動物実験代替法が関与したOECDのTG(2016)

分類	試験法
単回投与毒性試験	Inhalation toxicity - acute toxic class method : TG436
	Up and Down Procedure (UDP): TG425
	Acute Toxic Class Method (ATC) : TG423
	Fixed Dose Procedure (FDP) : TG420
内分泌かく乱スクリーニング	Stably Transfected Transactivation *In Vitro* Assays to Detect Androgen Receptor Test
	Performance-Based Test Guideline for Human Recombinant Estrogen Receptor (hrER) In Vitro Assays to Detect Chemicals with ER Binding Affinity :TG493
	H295R Steroidogenesis Assay :TG456
	Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation *In Vitro* Assays to Detect Estrogen Receptor AgonistsTest : TG455
遺伝毒性試験	*In vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene :TG490
	In vitro micronucleus test : TG487
	In vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test : TG476
	In vitro Mammalian Chromosome Aberration Test : TG473
	Bacterial Reverse Mutation Test : TG471
経皮吸収試験	Skin Absorption: *In Vitro* Method :TG428

皮膚毒性に関係した*in vitro* testのTG(2016)

Class	Test methods
Corrosion	*In vitro* Skin Corrosion*:* Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER) :TG430
	In vitro Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RHE) test method :TG431
	CORROSITEX Skin Corrosivity Test :TG435
Skin irritation	*In vitro* Reconstructed Human Epidermis (RhE) Test methods, EpiDerm, EPISKIN, SkinEthic, LabCyte EPI-Model: TG439
Phototoxicity	3T3 NRU Phototoxicity Test :TG432
Skin sensitisation	*In Chemico* Skin Sensitisation, Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA) :TG442C
	In Vitro Skin Sensitisation, ARE-Nrf2 Luciferase Test Method :TG442D
	In Vitro skin sensitisation: human Cell Line Activation Test (h-CLAT)：TG442E
Skin absorption	Skin Absorption: *In vitro* Method :TG428

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PHOTOSAFETY EVALUATION OF PHARMACEUTICALS

S10

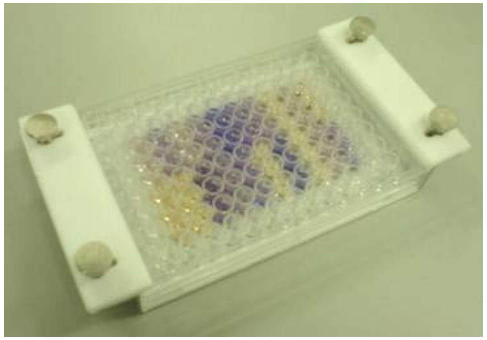
Current *Step 4* version

dated 13 November 2013

41

PhototoxicityTest Methods in ICH S10

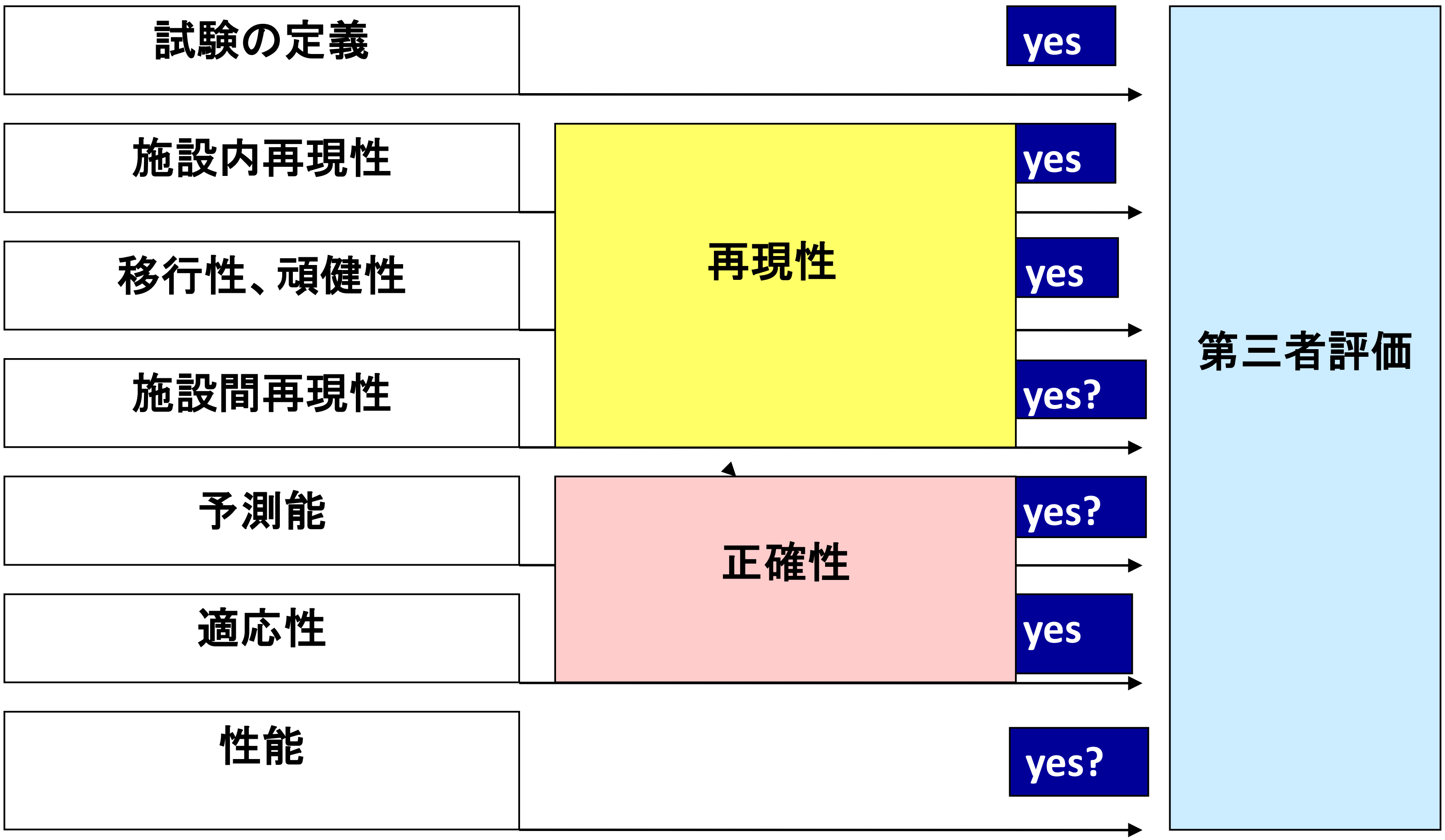
Method	Current Status	Lead Action Organization	International Acceptance
3T3 NRU Phototoxicity Test	Completed		OECD TG 432 (2004)
In vitro test method based on reactive oxygen species (ROS) and photostability	Peer review of the JaCVAM-sponsored validation study finalized in 2013.	JaCVAM; EURL ECVAM, NICEATM-ICCVAM, Health Canada and KoCVAM VMT liaisons	ICH S10 including the ROS assay and the 3T3 NRU test method was completed in 2014



42

バリデーションについて考える

バリデーションの検討項目*



*from Thomas Hartung, ECVAM, 2003

バリデーションで明らかにすべき試験法の条件

- 科学的な意義付けと必要性
- 順調に増殖し、安定な指標を発現する生物材料の存在
- 機能的で安定供給できる試験材料（素材）の存在
- 試験経験のない施設が実施可能なプロトコルの存在
- 試験経験のない施設(実験者)への高い技術移転性
- 3施設以上における施設内・施設間再現性
- コード化物質を用いた予測性
- 有用性と適用限界

試験法開発の課題と懸念事項

再現性
（施設間および施設内）

プロトコル
1．複雑で難解
2．採用基準が厳しすぎる
3．「
被

バリデーションとはこれらを評価・確認する研究

4．コード化
5．物性（水溶性、揮発性）
細胞
6．不安定
7．増殖が遅い

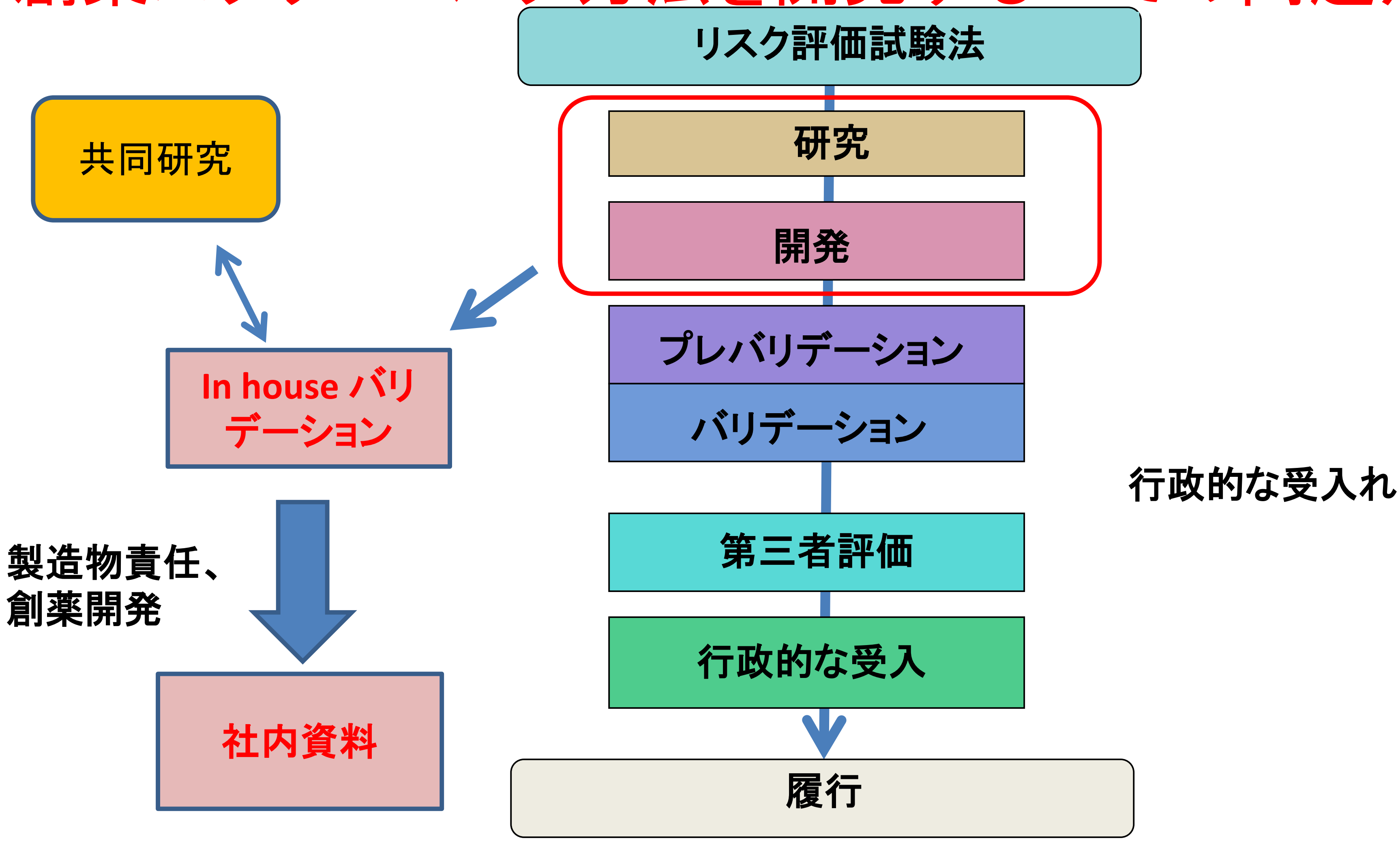
妥当性

プロトコル
1．陽性基準が曖昧
3．バイアスがかかった選択
4．数が不十分
適用限界
5．不明確

試験法開発時に解決すべき項目

試験法の利用手順

創薬スクリーニング方法を開発する上での問題点



ばらつきによる公定化の失敗

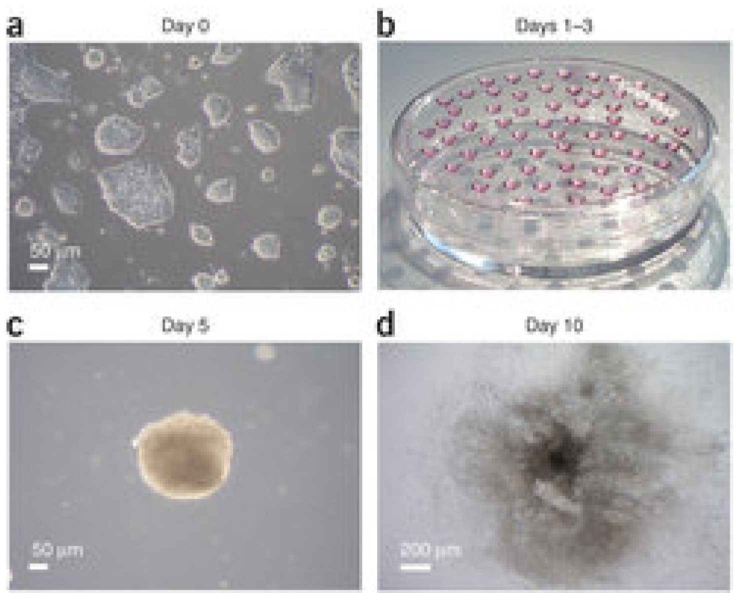
PROTOCOL

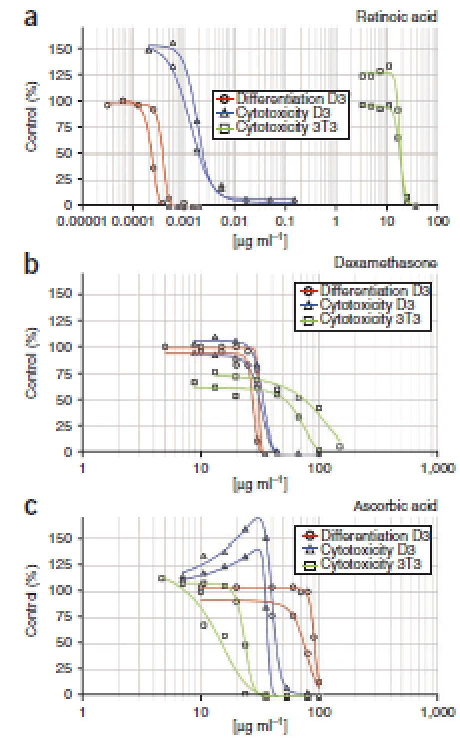
The validated embryonic stem cell test to predict embryotoxicity *in vitro*

Andrea E M Seiler[1] & Horst Spielmann[2]

[1]Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Center for Alternative Methods to Animal Experiments (ZEBET), Berlin, Germany. [2]Faculty of Biology, Chemistry and Pharmacy, Free University of Berlin, Berlin, Germany. Correspondence should be addressed to A.E.M.S. (andrea.seiler@bfr.bund.de).

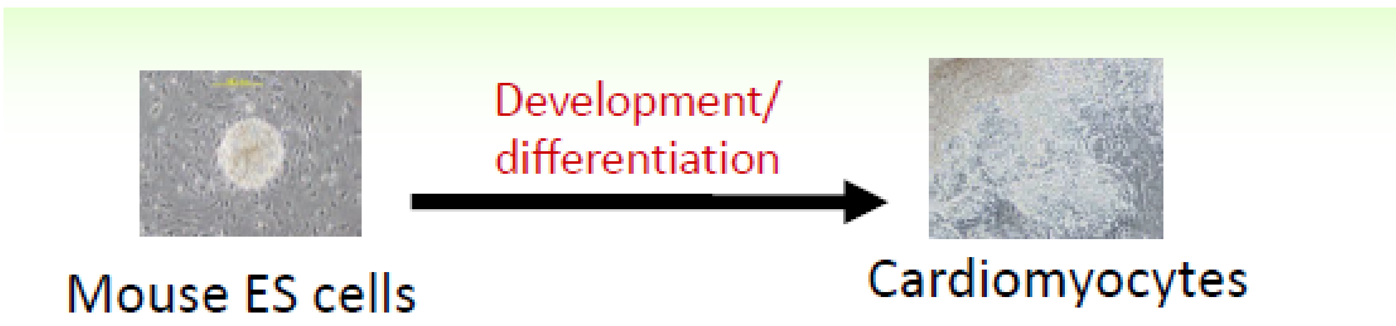
Validation of the embryonic stem cell test in the international ECVAM validation study on three in vitro embryotoxicity tests.

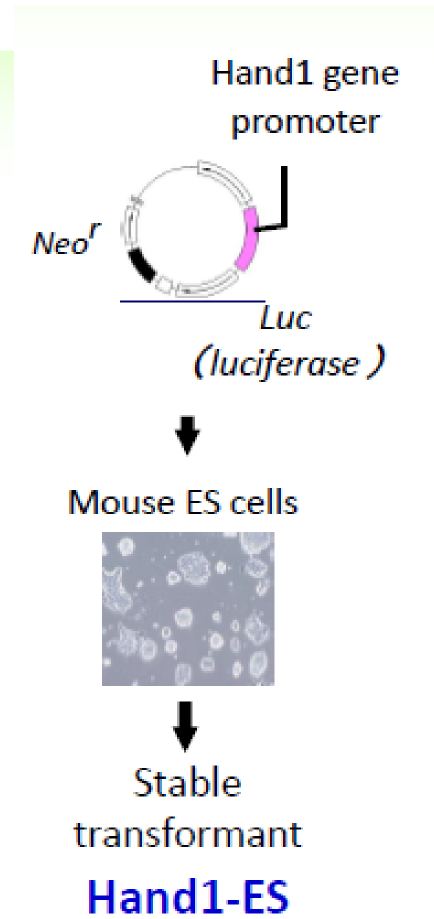


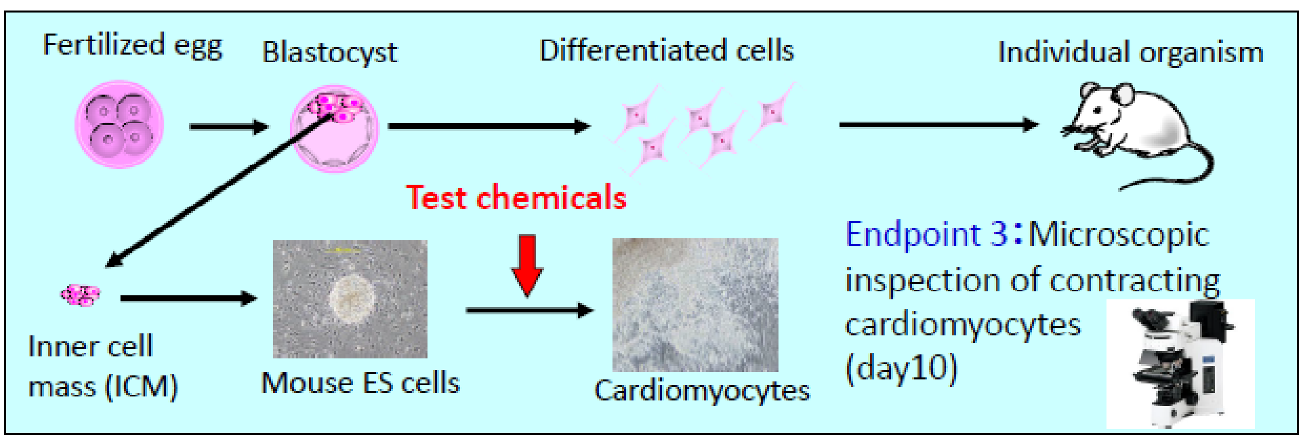


バリデーションは終了したが、第三者評価で心拍数ばらつきの大きさが指摘され、プロトコルの改良が求められた。

バイオマーカーの検出は細胞毒性検出より難しいことによるばらつき



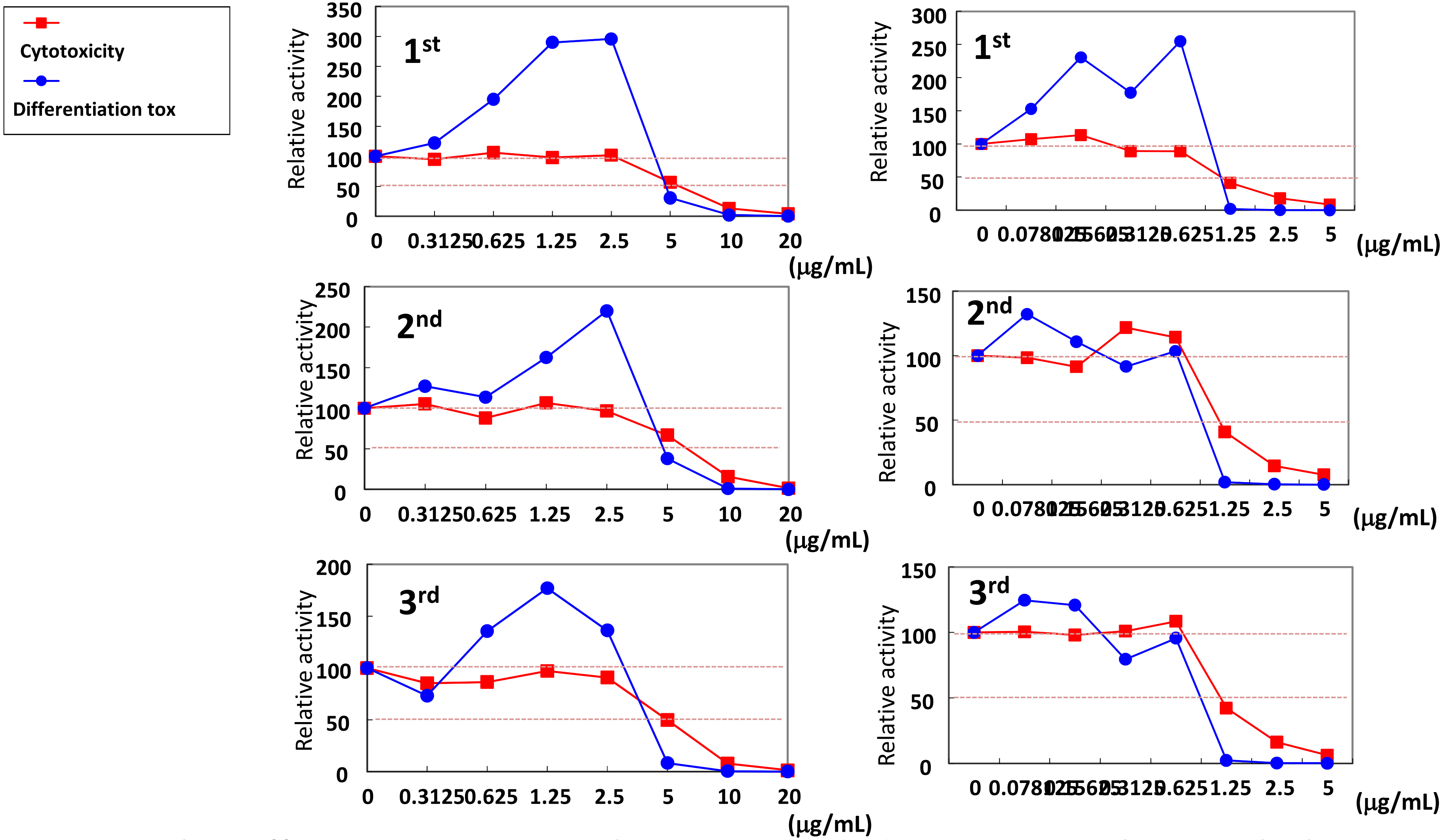




Results of test chemicals

Hydroxyurea

6-Aminonicotinamide



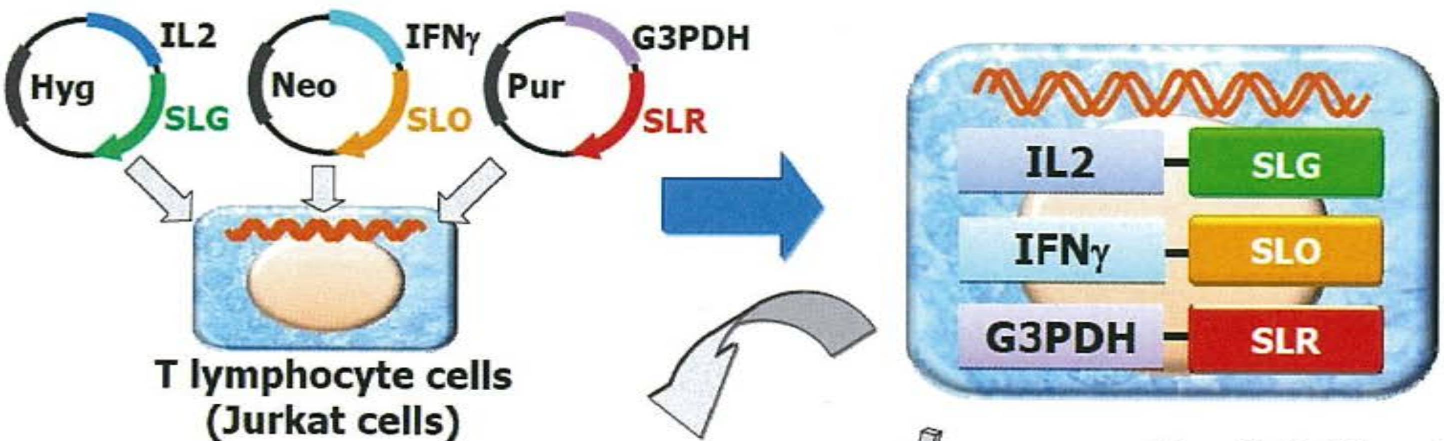
In the differentiation assay, the curve tended to increase along with the concentration of chemical beyond 100% the relative Luc activity value

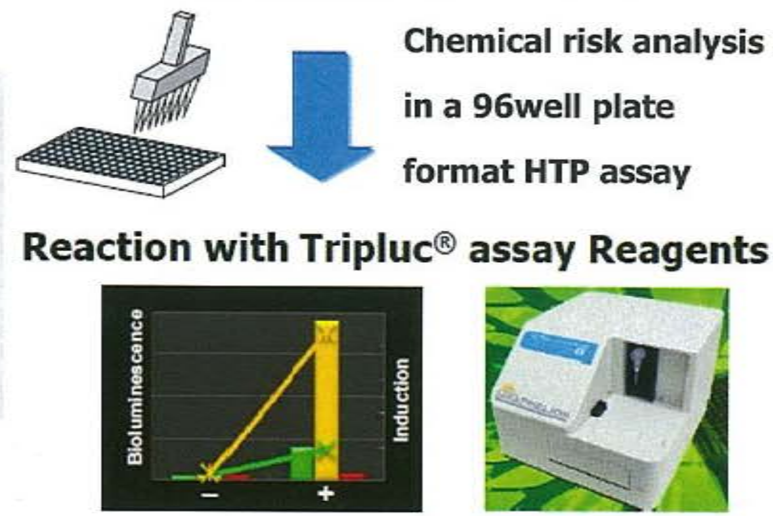
>>>>> Is the ID_{50} actually increasing?

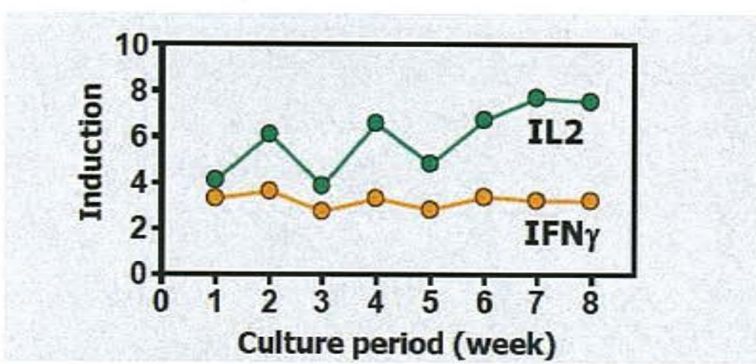
レポーター遺伝子の脱落によるばらつき

Example of toxicity test for immunology using a multireporter assay

Generation of T cells stably express SLG, SLO and SLR enzymes under two marker gene promoters and internal control gene promoter.

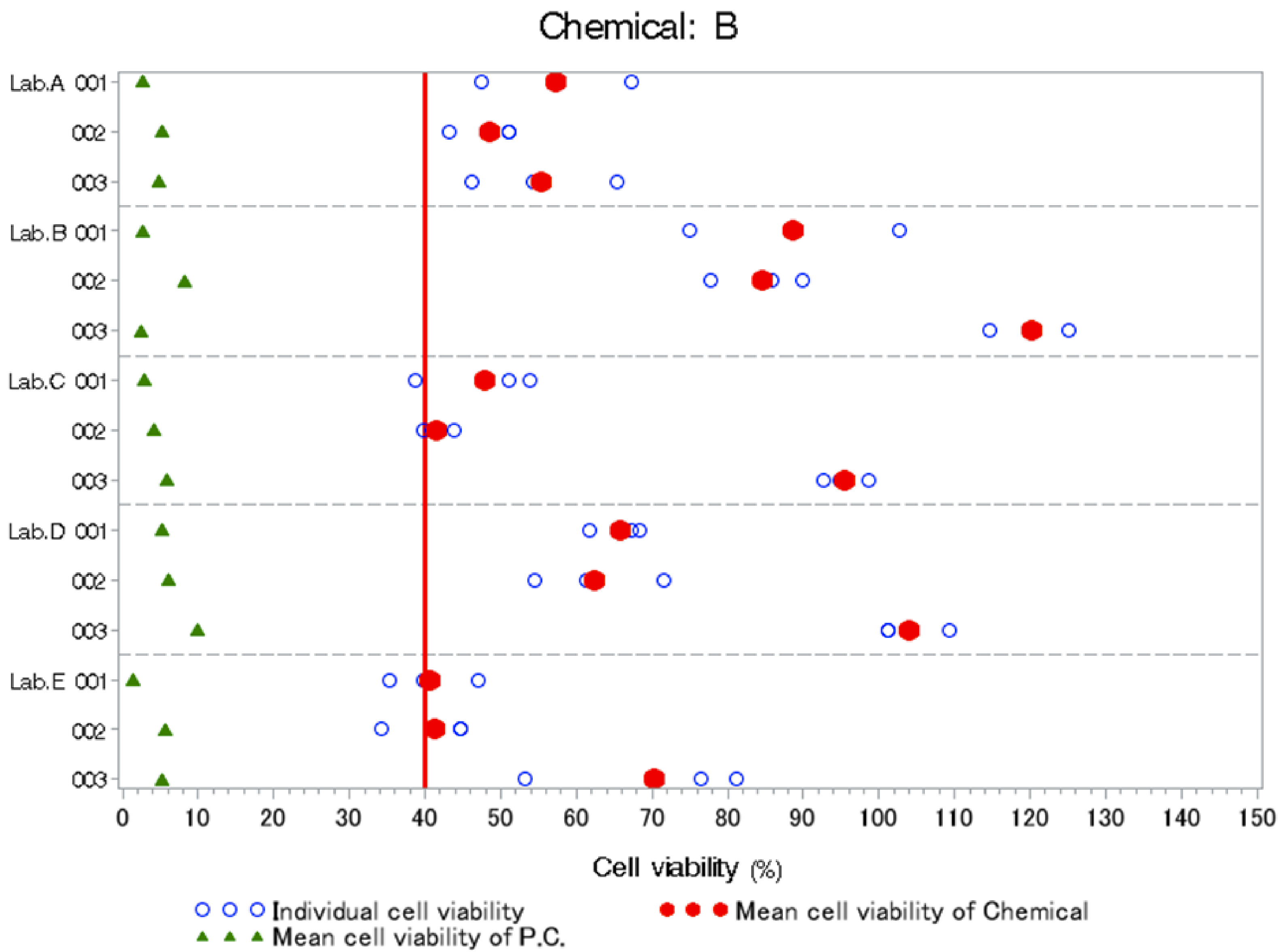




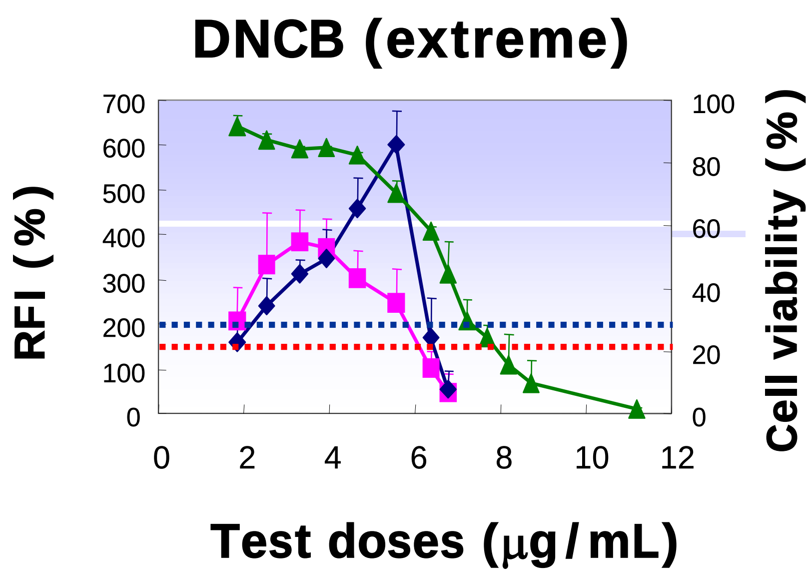


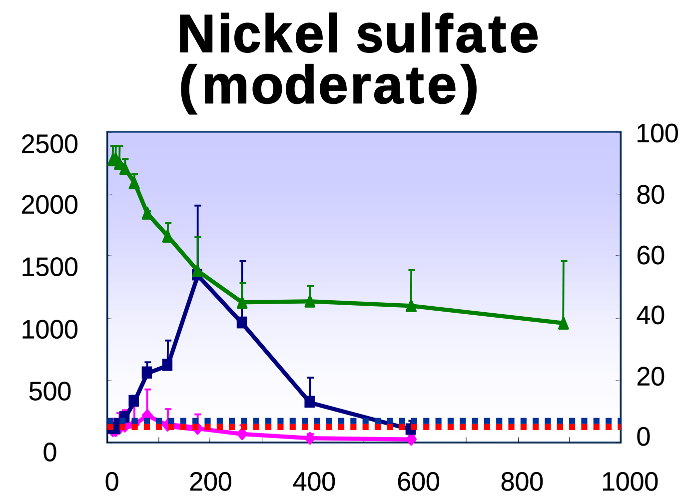
Cells display stable luciferase expressions and respond to chemicals during prolonged culture.

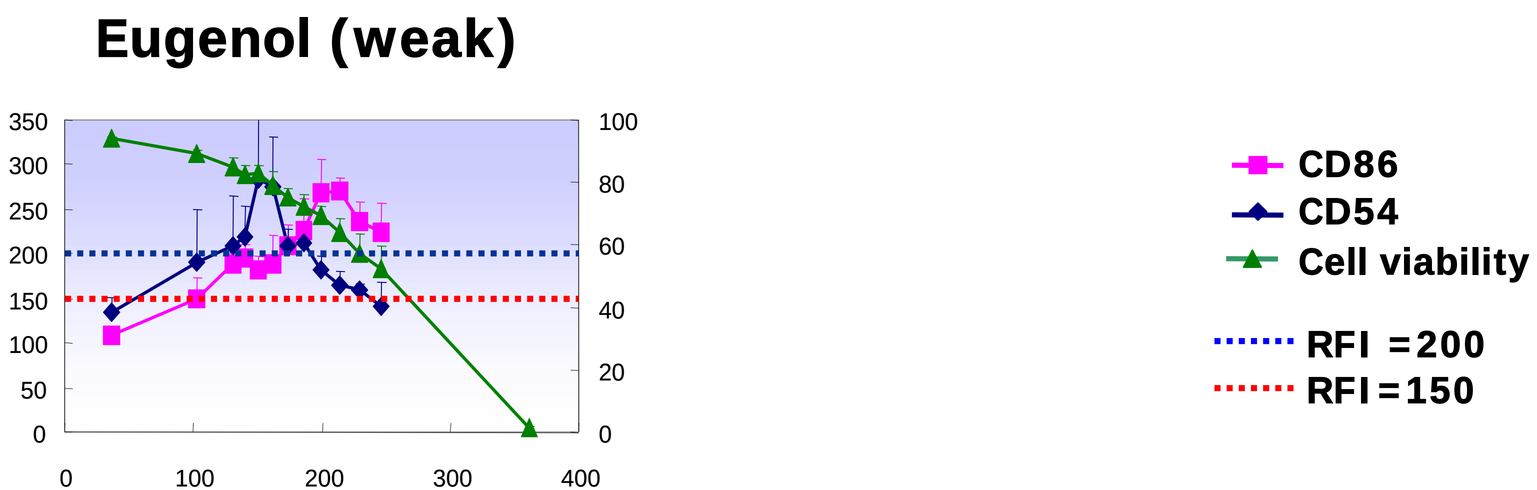
施設内再現性および施設間再現性の低さ



活性域が狭いことによる判定の難しさ







Sakaguchi et al., 2009 Cell Biol Toxicol 25, 109-126

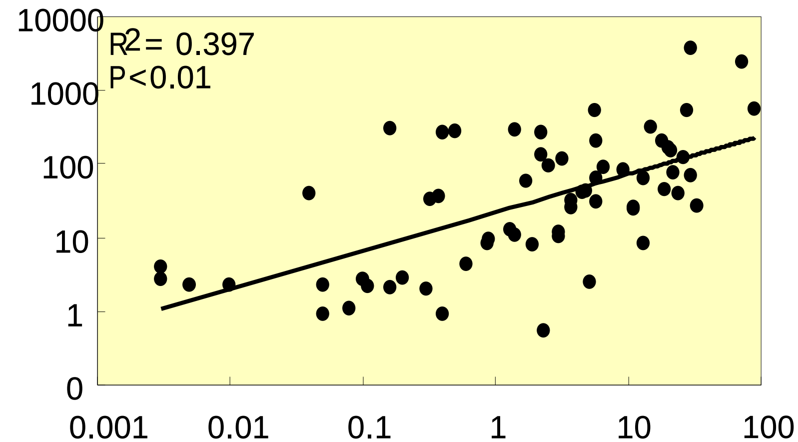
バリデーションと論文の予測性が異なる

相関性と予測性は別ものである

	n	正確度	感度	特異度
ECVAM validation study	24	76%	81.3%	65.6%
Ashikaga（2010）	100	84%	87%	75%

結果として、論文の100物質はバイアスが掛かっていた
（適用しやすい物質：水溶性が高い物質）を用いていたことが判明。

開発者の論文は信頼性に欠ける。
やはりバリデーションは必要？



技術移転性　神の手プロトコルによるばらつき

Figure 4.

round bottom clear	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Distilled water 50ul	Distilled water 50ul	Distilled water 50ul	Distilled water 50ul	Distilled water 50ul	Distilled water 50ul	Distilled water 50ul	Distilled water 50ul	Distilled water 50ul	Distilled water 50ul	Distilled water 50ul	Chemical 100mg/ml in distilled water 100ul
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

2-fold dilution : transfer 50 ul (pipetman, yellow tip)

Figure 5. Final concentrations of chemical after serial dilution

round bottom clear	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Distilled water 50ul	Chemical 0.10mg/ml in distilled water 50ul	Chemical 0.20mg/ml in distilled water 50ul	Chemical 0.39mg/ml in distilled water 50ul	Chemical 0.78mg/ml in distilled water 50ul	Chemical 1.56mg/ml in distilled water 50ul	Chemical 3.13mg/ml in distilled water 50ul	Chemical 6.25mg/ml in distilled water 50ul	Chemical 12.5mg/ml in distilled water 50ul	Chemical 25mg/ml in distilled water 50ul	Chemical 50mg/ml in distilled water 50ul	Chemical 100mg/ml in distilled water 50ul
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

2-3) Add 1 µl diluted chemical to THP-G8 in 96 well plate using an 8 channel or 12 channel pipetman (optimized for 0.5~10 µl). Shake the plate with a plateshaker, and incubate in CO_2 incubator for 5 hours (37 °C , 5%).

Figure 6.

施設内再現性および施設間再現性の低さ
陽性基準の設定による差

基準A

	Lab.		
	A	B	C
No.	Judge(AVE)	Judge(AVE)	Judge(AVE)
08	SSS	SNS	NNS
12	SSS	NSS	SSS
19	NNN	NNN	NNN
21	NNN	SSS	NSS
22	NSN	NNN	NNN

基準B

	Lab.		
	A	B	C
No.	Judge(AVE)	Judge(AVE)	Judge(AVE)
08	SSS	SSS	SSS
12	SSS	NSS	SSS
19	NSN	SNN	NNN
21	SSN	SSS	SSS
22	NSN	NNN	NNN

予測性の悪さ

Table 6 (a). 2 by 2 tables for the case A

Case A			
JUDGE	GHS		
	Irritant	Non irritant	Total
Pos.	36	19	55
Neg.	27	18	45
Total	63	37	100

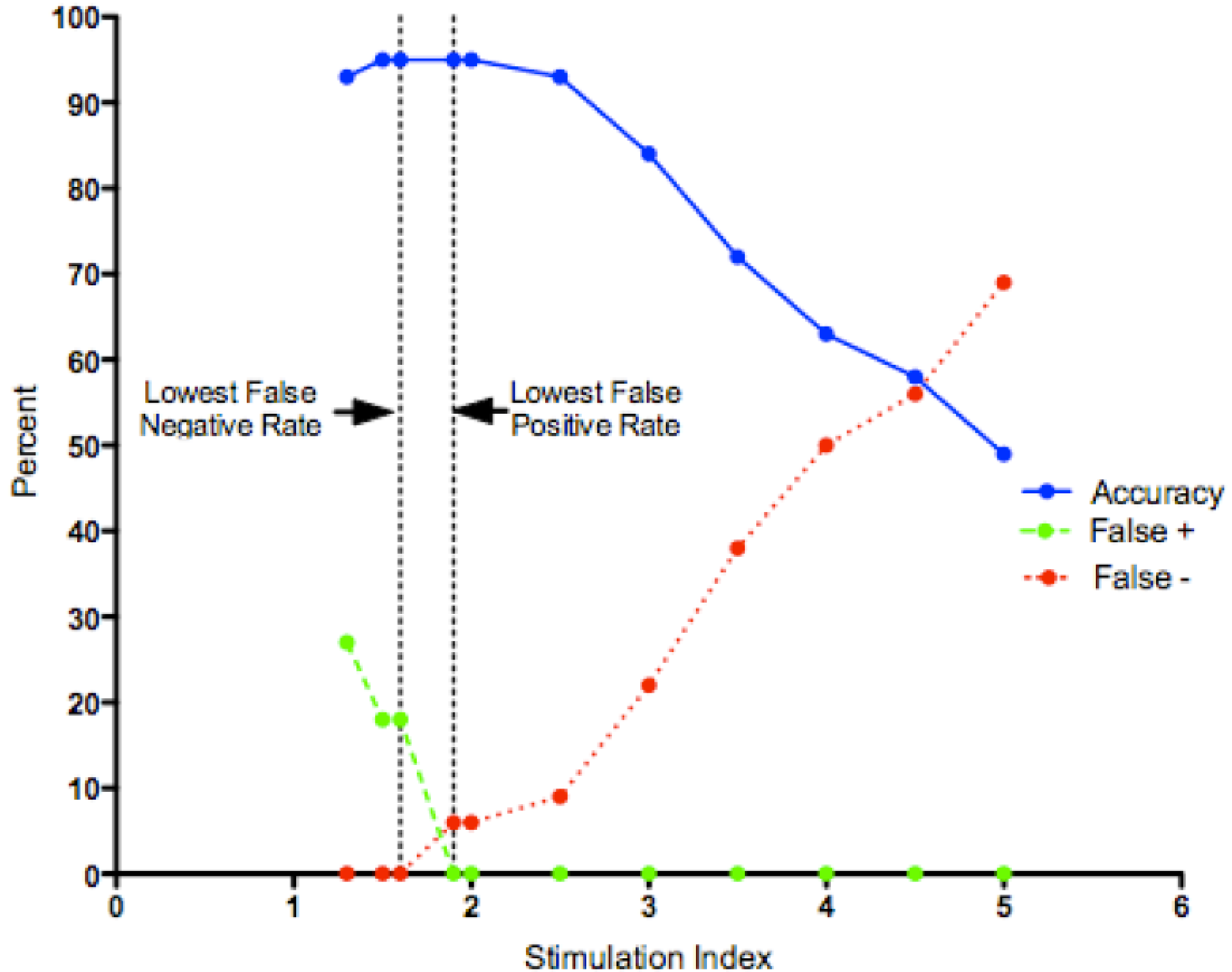
正確度：54%
感度：57%
特異度：48.6%

解決策

1. 適合基準や陽性判定基準を変えて再解析する。
2. 予測性が悪かった結果から、データの補正を考える。
3. 有用性と適用限界を明確にして、適用物質のみで再解析する。

偽陽性と偽陰性のバランス

Figure C-1 Performance of the LLNA: BrdU-ELISA for 43 Substances with SI Compared to the Traditional LLNA Using the Most Prevalent Outcome for Substances with Multiple Tests



OECD/OCDE **TG 442C**

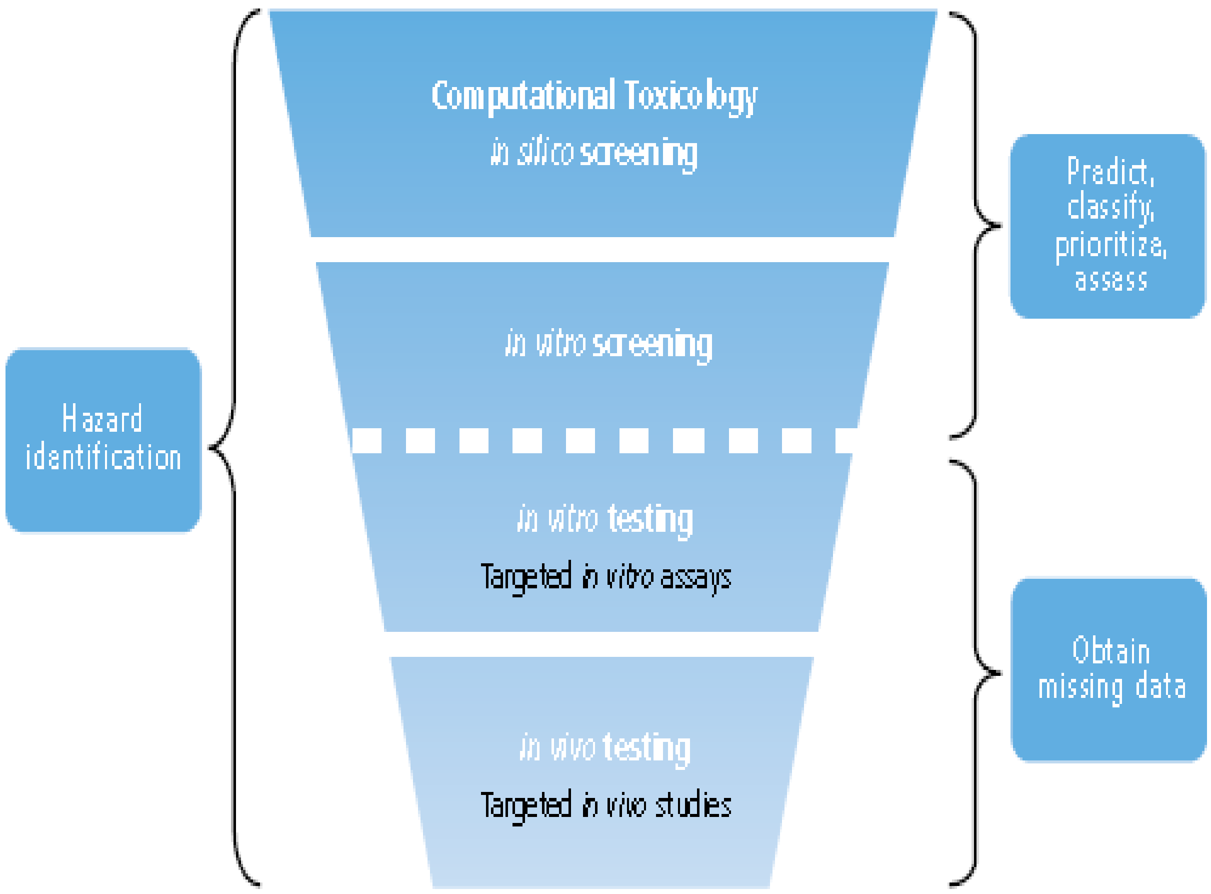
Adopted: 4 February 2015

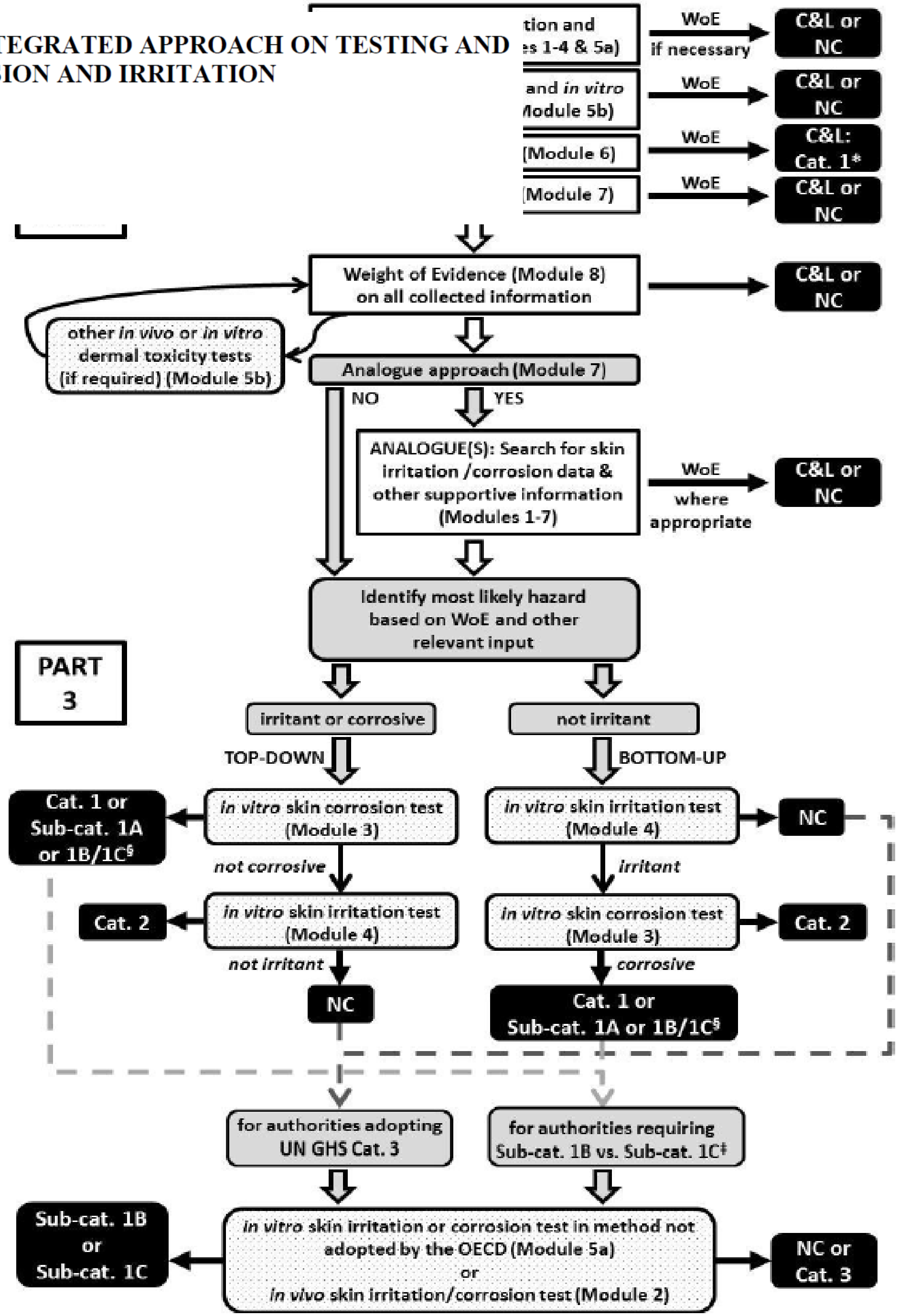
OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS

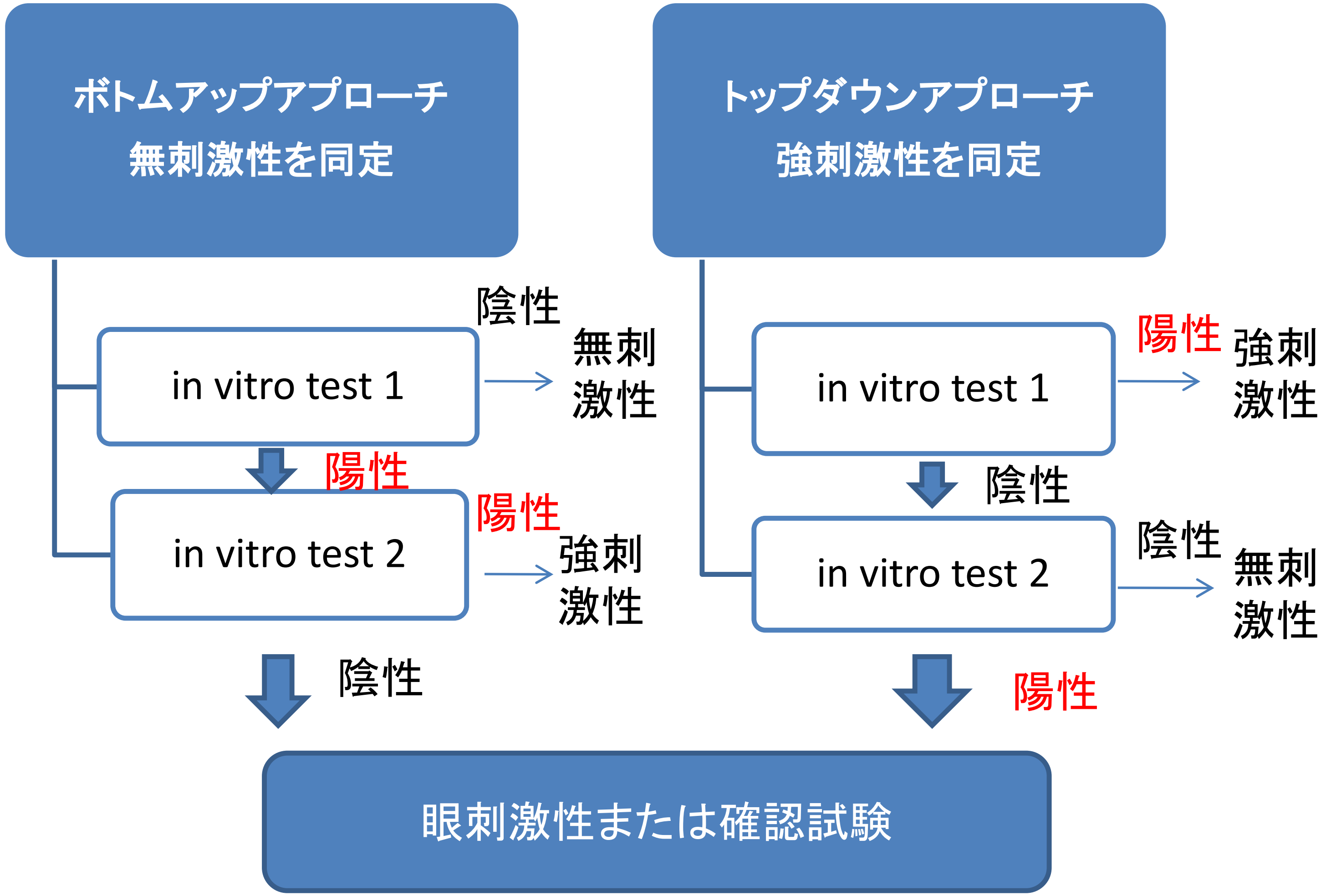
In Chemico Skin Sensitisation: Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA)

9. The test method described in this Test Guideline can be used, in combination with other complementary information, to support the discrimination between skin sensitisers (i.e. UN GHS Category 1) and non-sensitisers in the context of IATA. This Test Guideline cannot be used on its own, neither to sub-categorise skin sensitisers into subcategories 1A and 1B as defined by UN GHS (1), for authorities implementing these two optional subcategories, nor to predict potency for safety assessment decisions. However, depending on the regulatory framework, a positive result with the DPRA may be used on its own to classify a chemical into UN GHS category 1.

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




tion and
es 1-4 & 5a)
WoE
if necessary
C&L or NC
and in vitro
Module 5b)
WoE
C&L or NC
(Module 6)
WoE
C&L: Cat. 1*
(Module 7)
WoE
C&L or NC
Weight of Evidence (Module 8) on all collected information
C&L or NC
other in vivo or in vitro dermal toxicity tests (if required) (Module 5b)
Analogue approach (Module 7)
NO
YES
ANALOGUE(S): Search for skin irritation /corrosion data & other supportive information (Modules 1-7)
WoE
where appropriate
C&L or NC
Identify most likely hazard based on WoE and other relevant input
PART 3
irritant or corrosive
not irritant
TOP-DOWN
BOTTOM-UP
Cat. 1 or Sub-cat. 1A or 1B/1C§
in vitro skin corrosion test (Module 3)
in vitro skin irritation test (Module 4)
NC
not corrosive
irritant
Cat. 2
in vitro skin irritation test (Module 4)
in vitro skin corrosion test (Module 3)
Cat. 2
not irritant
corrosive
NC
Cat. 1 or Sub-cat. 1A or 1B/1C§
for authorities adopting UN GHS Cat. 3
for authorities requiring Sub-cat. 1B vs. Sub-cat. 1C‡
Sub-cat. 1B or Sub-cat. 1C
in vitro skin irritation or corrosion test in method not adopted by the OECD (Module 5a) or in vivo skin irritation/corrosion test (Module 2)
NC or Cat. 3



眼刺激性評価における代替法の組合せ

小括

- 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。
- 正確性が良くても、偽陰性の多い方法は認められない。
- 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。
- 有害性の評価には有用だが、リスク評価はできない。

厚労省の対応

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（平成23年2月4日審査管理課事務連絡）

- 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。

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 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

表２　代替法ガイダンス一覧[26,31,32]

No.	試験法
1	皮膚感作性試験代替法としてのLLNAを化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンス
2	光毒性試験代替法としての*in vitro* 3T3 NRU光毒性試験を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンス
3	皮膚感作性試験代替法としてのLLNA：DA を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンス
4	皮膚感作性試験代替法としてのLLNA：BrdU-ELISA を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンス
5	眼刺激性試験代替法としての牛摘出角膜の混濁および透過性試験法(BCOP)を化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するためのガイダンス
6	眼刺激性試験を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンス
7	眼刺激性試験代替法としての鶏摘出眼球試験法(ICE)を化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するためのガイダンス

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)

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。

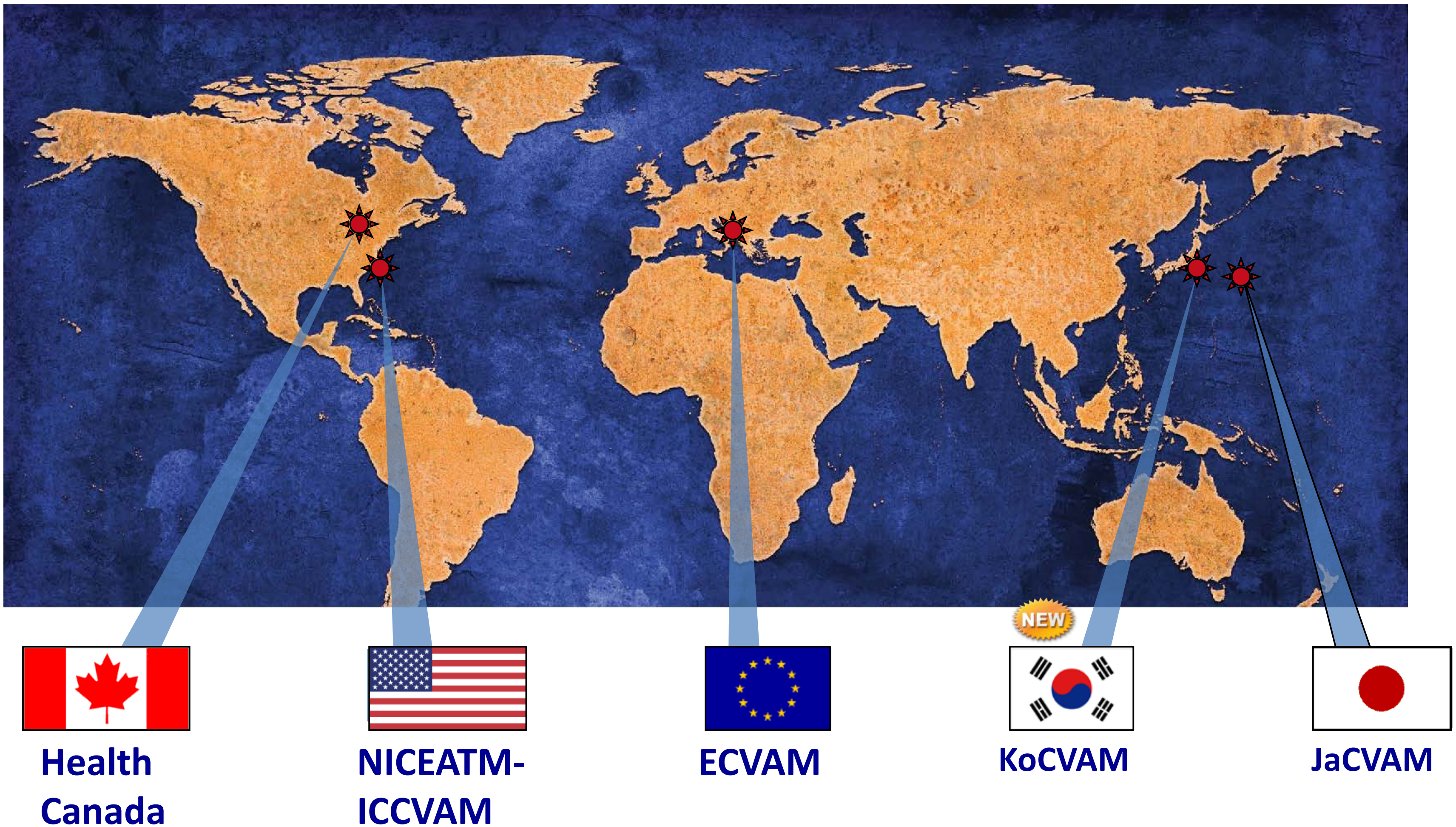
これは「化粧品規制協力国際会議」(International Cooperation on Cosmetics Regulations, ICCR)の最初の会議であり、この会議は化粧品の安全性を国際協力を通じて確保するための情報交換の場となるものである。

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

ICATM cooperation

ICATM is a **voluntary** international cooperation of national organizations: Canada, the European Union, Japan, South Korea, and the United States.



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

JaCVAMの歴史

2005年11月　国立医薬品食品衛生研究所

安全性生物試験研究センター薬理部　新規試験法評価室内に臨時の組織が設立

2011年4月　　正式な組織に昇格

JaCVAMの目的

1. 国際的な協力の下、日本で開発された方法をOECDのガイドラインとする。

2. 主に、国際的な協力の下、バリデーションや第三者評価を通じて評価された代替法について、行政的受入れの適否及びその適用可能な範囲を明確にし、公表する。

JaCVAMが成立に寄与した日本発のOECD TGまたはGD

- ✓ Skin sensitization assay, LLNA：DA, TG 442A (2010)
- ✓ Skin sensitization assay, LLNA：BrdU-ELISA , TG 442B (2010)
- ✓ *In vivo* comet assay TG 489 (2014)

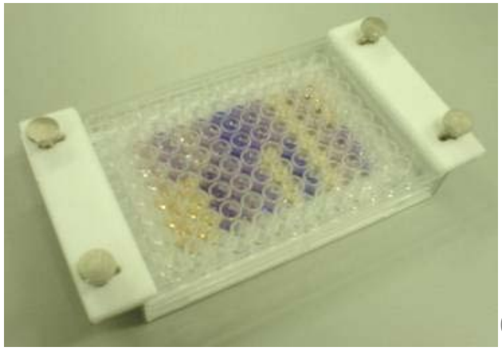
- ✓ Skin irritation assay with LabCyte EPI-MODEL 24, TG 439 (2013)
- ✓ Performance-based Test Guideline for stably transfected transactivation *in vitro* assays to detect estrogen receptor agonists and antagonist, Revised TG 455 (2015)
- ✓ Short time exposure (STE) assay for eye irritation testing TG490 (2015)
- ✓ Bhas 42 cell transformation assay (2016) Guidance document
- ✓ h-CLAT assay for skin sensitisation testing (2016)
- ✓ Stable transfected transcriptional activation (STTA) assay for androgen disruptor screening (AR-Ecoscreen)(2016)

ICH guideline

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

Guideline on Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals S10 (Step 4 Version: 2013)

ROS (Reactive oxygen species) assay including superoxide anion and singlet oxygen approved in the guideline.



厚労省の方針

行政的に必要な代替法を開発および普及する。

医薬部外品等の許認可を円滑に進める。

ヒト試験の現状

ロドデノール配合薬用化粧品による白斑症状問題

- ロドデノールを配合した薬用化粧品（医薬部外品）の使用者において、製 品との関連性が疑われる白斑の症例が確認されたことから、平成25 年7月4 日より、製造販売業者による製品の自主回収が行われている。 また、厚生労働省では、平成25 年８月８日付けで、すべての医薬部外品及 び化粧品の製造販売業者に対し、白斑等の医療関係者から入手した健康被害 に関する情報の有無について自主点検を行い、必要に応じて独立行政法人医 薬品医療機器総合機構（PMDA）に研究報告を行うとともに、必要な安全確 保措置を実施するよう通知した。 この通知に基づき、ロドデノール配合薬用化粧品以外の医薬部外品・化粧品に関連すると思われる白斑等の症例が、製造販売業者からPMDAに報告さ れており、情報が得られた症例から順に個々の因果関係の評価を行っている。

公益社団法人　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
2015.8.7作成（VER.7）

医薬部外品に関する臨床評価ガイドライン（案）

１．目的

本ガイドラインは、医薬部外品の製造販売承認申請時に添付すべき資料として求められる臨床評価に関する資料を作成する上で留意すべき点等について示すものであり、その対象は、医薬部外品のうち皮膚に適用するものであって、継続的に使用される製品及びその有効成分の開発段階での有効性及び安全性の評価において検討すべき事項を示すものである。

本ガイドラインは、現時点における科学的知見に基づき、基本的な考え方をまとめたものであり、学問上の進歩等に応じて見直されるべきものであり、最新の科学的知見を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めているものではない。

２．開発の考え方

新規に開発される医薬部外品は、新医薬品と同様、製造販売後に初めて広く多くの人に使用されるものであるが、その使用においては医薬品と異なり対象を限定することなく広く一般の消費者によって使用されるものである。その開発段階においては、ヒトにおける使用経験は限定されていることから、有効性に加えて、特に安全性については、適切な評価に加え、様々な視点から、情報収集・分析されるなど慎重に確認されるべきである。

ヒトパッチ試験の単回刺激性評価の試験条件と評価方法

対象	**日本人40例以上**
投与濃度	原則、原料を用いるパッチテストにおいては、十分な安全域を確認するためにも使用時濃度を含めた数段階で実施する。なお、濃度設定については、倫理的問題がない場合には、使用時よりも高い濃度を設定すること。
陰性対照	通常は溶媒又は生理食塩水が用いられる。蒸留水は浸透圧によって皮膚反応を生じる場合があるため、皮膚刺激性評価では陰性対照として用いるのは好ましくない。ただし、蒸留水で希釈した原料のアレルギー反応を判定する場合の陰性対照として用いる。
貼付部位	通常、上背部（傍脊椎部：正中線の部分は除く）の外観上正常な部位に閉鎖貼付する。
観察・評価	・皮膚刺激評価では原則、貼付24時間又は48時間後にパッチテストユニットを除去し、通常2時間後に除去による一過性の紅斑の消退を待って初回の観察を行い、24時間後に持続する2回目の刺激反応を観察する。皮膚反応の発現状態によっては72時間以後も実施し、刺激反応の評価とアレルギー反応の有無を判定する。 ・判定は本邦基準[注)]又はこれに準じた方法により実施する。なお、皮膚アレルギーの判定はICDRG基準を用いる。 ・皮膚科専門医により紅斑、浮腫等の程度を判定、評価する。また、アレルギー反応は刺激評価の対象から除外する。

ヒト長期投与（安全性）試験

試験期間 被験者数	長期間、継続的に使用される製剤であることから、原則、投与期間は12か月、評価対象例数として100例以上の安全性データを収集する。試験開始時点の登録例数は、脱落例等を考慮し設定する。なお、最低6か月間投与の試験成績をもって医薬部外品の承認申請を行うことが可能である。その場合には、12か月間投与して得られた試験成績を審査期間中の可能な限り早い時期に追加提出すること。
用量設定	原則、実使用部位で実施し、実際の使用方法から想定され得る皮膚内濃度を考慮した用量設定を行う。
評価項目	評価項目（評価基準）及び観察日・回数は試験製剤個々の特徴を踏まえ、皮膚科専門医と相談の上、設定する。 薬理作用、非臨床安全性試験や類似の薬理作用を有する既知の成分の安全性情報等から想定される有害事象があれば、それらも十分に評価できるような評価項目を設定する。
観察・評価	試験期間中、観察・評価は皮膚科専門医が行うこと。 観察日毎に被験者の使用部位の状態を写真で記録し、写真上でも評価を行うこと。

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。

2014年5月吉日

日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会
会員各位

〒470-1192　豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98
藤田保健衛生大学医学部皮膚科内
日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会
パッチテスト試薬共同研究委員会
委員長　松永佳世子

化粧品等皮膚安全性症例情報ネットへの登録のお願い

日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会パッチテスト試薬共同研究委員会では、2009年からジャパニーズスタンダードアレルゲンの陽性率及び2010年から皮膚テストで確定し得た接触皮膚炎症例を報告しております。

これまで、この2つの情報は年度（4月から翌年3月までの1年間）が終わった後に、学会員全員に報告をお願いするお手紙をお送りし、過去3年間で約150施設より紙ベースで報告していただきました。

この2つの情報は、皮膚障害や皮膚安全情報に非常に重要な役割を果たしてきました。今後ウェブサイトでの随時入力を測ることで、旧茶のしずくの事例や、ロドデノール誘発性白斑などに類似した事例の早期発見と対処に繋がることが強く示唆されます。そこで、2013年度のデータ、および今年度からのデータよりウェブサイトでの入力に移行することとしました。


ホーム
ホーム
jsac-public.sharepoint.com/Pages/default.aspx
化粧品等皮膚安全性症例情報ネット
交通案内
お願い
manual
共有ファイル
検索...
化粧品等皮膚安全性症例情報ネット
(Skin Safety Case Information Network of Cosmetics and Other Products)
この Web サイトでは、Japanese Standard Allergens 等の登録や最新情報を閲覧できます。
入力サイトへの入り口は以下の Enter に統一されました。
画像ボタンから入力サイトに入ってください
Enter
連絡フォーム
IDとパスワードが必要です
施設ごとのIDおよびPWは最初に事務局で設定いたします。
WebとWindowsを検索

Japanese Center for the Validation of Alternative Methods

Office : New Testing Method Assessment, Division of Pharmacology,
National Biological Safety Research Center (NBSRC),
National Institute of Health Sciences (NIHS)

日本語 English Google Search www jacvam.jp

About JaCVAM | Update on JaCVAM | Academic activities | Submission of Alternative Methods to JaCVAM | International Cooperation

御静聴ありがとうございました

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

86


Asian Congress 2016
on Alternatives and
Animal Use in the Life Science

開催概要

第29回日本動物実験代替法学会大会と同時開催

日時：平成28年11月15-18日

場所：唐津市民会館　15-16日

　　　九州大学馬出地区　16-18日

主催：日本動物実験代替法学会

Program (Correct as of May31st）

Plenary Keynote Lecture

"Phasing out the use of experimental animals for regulatory risk assessment purposes before 2025"
Dr. Herman B.W.M. Koeter
Chairman of the Alternatives Congress Trust (ACT), Italy

Plenary Lecture 1

"Looking to the Future - WC10: The Three Rs in Action"
Dr. Joanne Zurlo
Director of Science Strategy Center for Alternatives to Animal Testing (CAAT), Johns Hopkins University, USA

Plenary Lecture 2

"BioMed21: Toward a Pathway-Based Paradigm in Health Research"
Dr. Troy Seidle
Director of Research & Toxicology Humane Society International, Canada

Session 1 "Asian trends in 3Rs of animal experiments"

Session 2 "Cosmetics regulation and alternatives in Animal Experiments"
Session 3 "3Rs in pesticides and Chemicals"
Session 4 "3Rs in Biologicals and others Session"
Session 5 "Future Approaches to alternatives in 3Rs"