

平成30年8月23日
東京工科大学
先端化粧品科学シンポジウム

動物実験代替法開発の現状と 化粧品の安全性保証

国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部
足利太可雄

本発表で述べられている見解は発表者の私見であって、国立医薬品食品衛生研究所および厚生労働省の公式な見解では必ずしもありません。

本日の発表内容

1. 化粧品の安全性評価
2. 動物実験代替法とその開発 -皮膚感作性を中心に-
3. 代替法の行政的受け入れについて -JaCVAMの役割-
4. まとめ

1. 化粧品安全性評価

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、又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物で、**人体に対する作用が緩和**なものをいう。

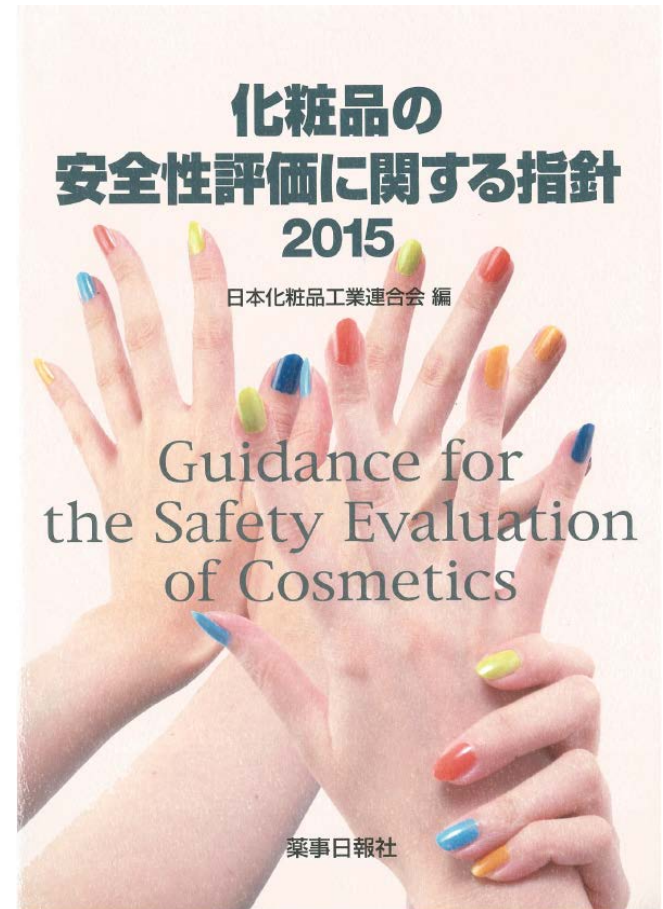
医薬品医療機器等法第2条第3項

化粧品の安全性保証の基本

誰でも購入・使用でき、日常的に皮膚などに直接適用する製品であるため、**安全であることが何よりも大切**

一方、医薬部外品も含め皮膚刺激や皮膚アレルギーなど様々な身体トラブルも生じている。

国内はもちろん、国際的な法規・規制・安全性情報にも細心の注意を払う必要



化粧品、医薬部外品の一般的な安全性試験項目

	項目	調べる内容
1	単回投与毒性試験	一回の投与による全身への影響を調べる (誤飲誤食に対応する基礎データとする)
2	皮膚一次刺激性試験	皮膚に塗布した場合の刺激性を調べる
3	連続皮膚刺激性試験	皮膚に繰り返し塗布した場合の刺激性を調べる
4	感作性試験	皮膚に塗布した場合にアレルギーが起こらないかを調べる
5	光毒性試験	化粧品を塗布した皮膚に光が当たった場合の刺激性を調べる
6	光感作性試験	化粧品を塗布した皮膚に光が当たった場合にアレルギーが起こらないかを調べる
7	眼刺激性試験	誤って目に入った場合の刺激性を調べる
8	変異原性試験	遺伝子への影響を調べる
9	ヒトパッチテスト	ヒトで皮膚に刺激のないことを調べる
10	反復投与毒性試験	繰り返し投与による全身への影響を調べる
11	生殖・発生毒性試験	親世代の生殖と次世代への影響を調べる
12	吸収・分布・代謝・排泄	皮膚に塗布した物質の身体への吸収及び身体中での動きを調べる

眼や皮膚だけでなく、全身に対する安全性も保証することが重要

化粧品はだれでも購入でき、皮膚に直接適用するものであるため、安全性評価は非常に重要と考えられる。

化粧品業界における動物実験廃止の流れ

～1980年代 安全性評価9項目の確立とその動物試験法の進化

2003年 EU化粧品指令第7次改正公布


2006年 改正動愛法施行

2009年

- ・ EU域内での化粧品原料の動物実験禁止
- ・ 一部を除く動物実験を行った化粧品のEU域内での販売禁止

2013年 EU域内における動物実験を行った原料を配合するすべての化粧品の販売禁止

2013年～ 複数の国内化粧品メーカーが動物実験を廃止



世界的な
動物愛護
意識の高
まり

動物実験廃止後の安全性評価

1. 既存の情報による評価

- ・原料情報
- ・論文、CIRなど公開されている安全性情報の収集と解析
- ・社内データの活用
- ・市場実績



2. 原料の化学構造による評価(In silico)

- ・構造活性相関（毒性予測ソフトの活用）
- ・Read across



3. In vitro試験による評価

- ・ガイドラインなどに基づいた試験（主に局所毒性）
- ・独自試験



（上記検討を経てヒト試験実施の可否判断）



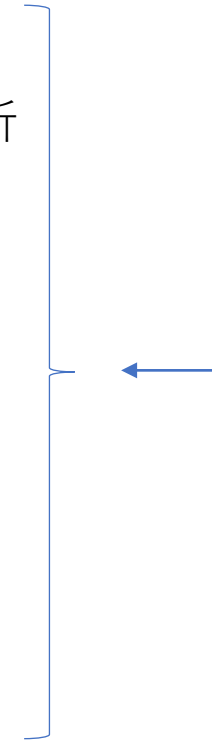
4. ヒト試験

- ・製剤系など実使用に近い条件での評価
- ・感覚刺激性



市販

市販後のフォローアップ



動物実験廃止後の安全性評価の課題

1. 既存の情報による評価

- ・原料情報
- ・論文、CIRなど公開されている安全性情報の収集と解析
- ・社内データの活用
- ・市場実績



2. 原料の化学構造による評価(In silico)

- ・構造活性相関（毒性予測ソフトの活用）
- ・Read across



3. In vitro試験による評価

- ・ガイドラインなどに基づいた試験（主に局所毒性）
- ・独自試験



（上記検討を経てヒト試験実施の可否判断）



4. ヒト試験

- ・製剤系など実使用に近い条件での評価
- ・感覚刺激性

- ・原料（銘柄）の多様化
- ・情報の限界（質と量）
- ・専門家の不足
（情報の解釈）

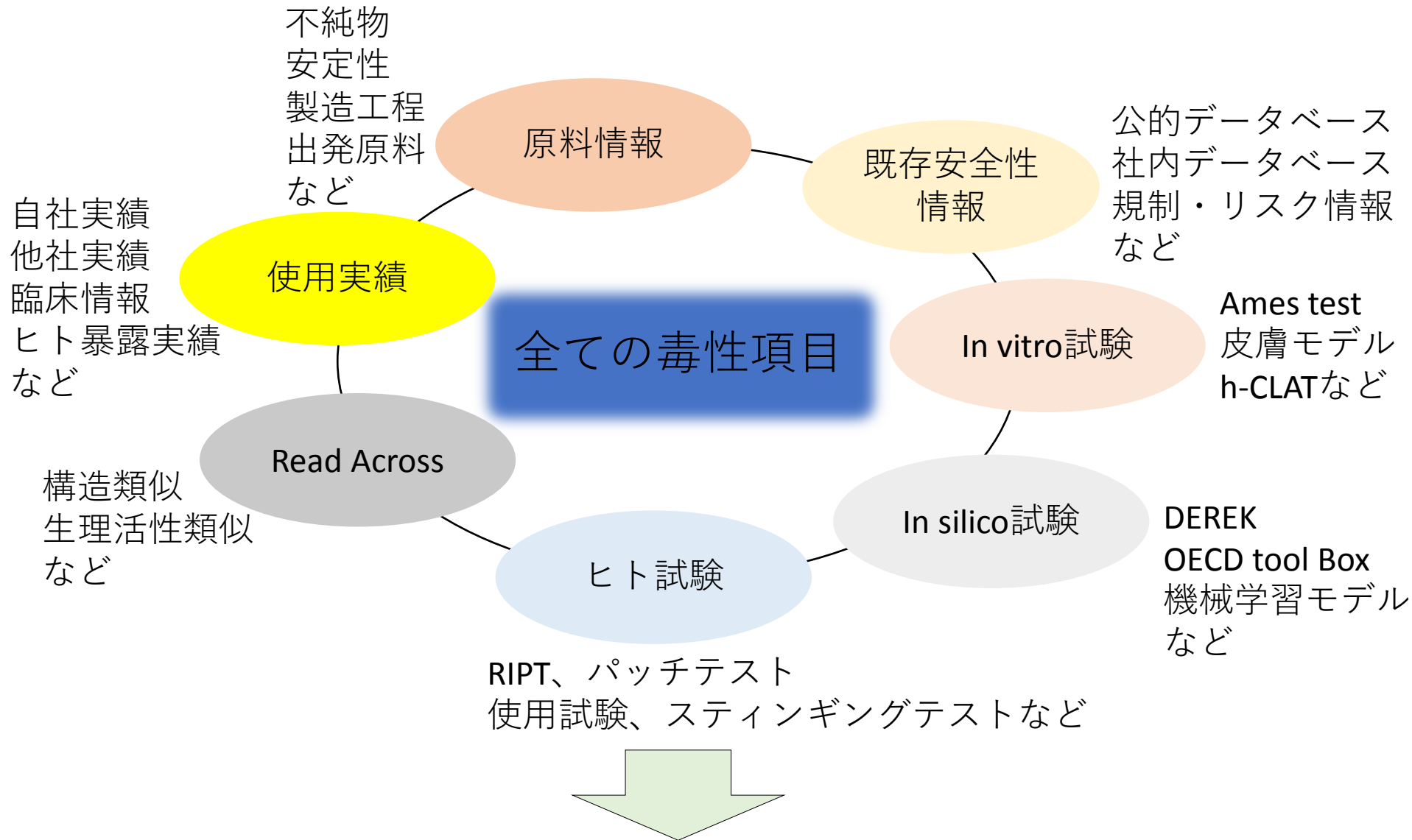
- ・天然物や不純物は不可能
- ・高価なソフト
- ・専門家の不足
（結果の解釈）

- ・適用限界
- ・偽陽性、偽陰性
- ・結果の解釈

- ・動物実験なしでヒト試験が可能か？

安全性評価は大きな変化の最中にあり、試行錯誤が不可欠

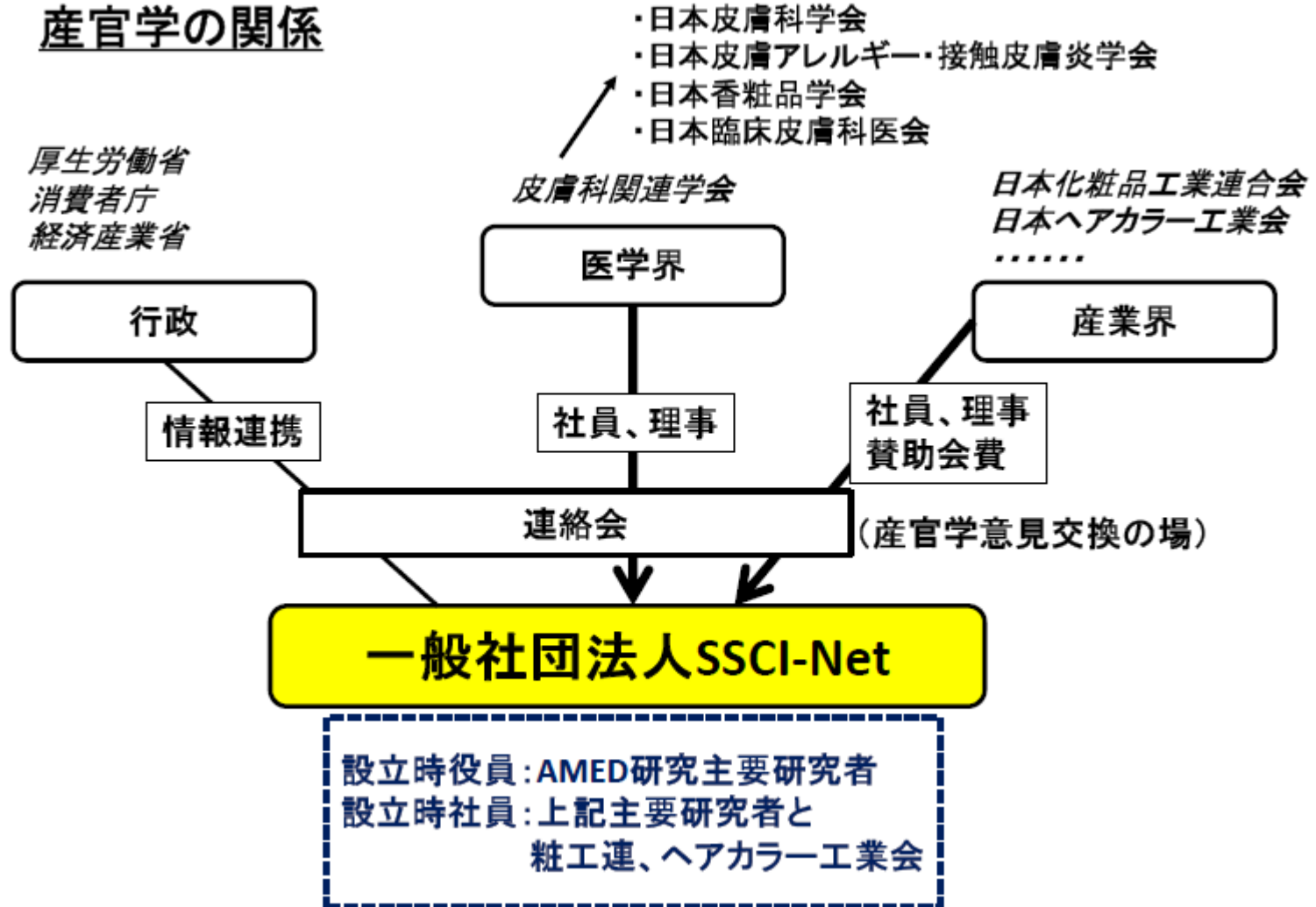
Weight of Evidenceの基本的考え



全ての情報の重みづけ(expert judge)による総合判断

SSCI-net

産官学の関係



社会全体のネットワークが重要

2. 動物実験代替法とその開発

化粧品分野の代替法開発の方向性①

1. 皮膚刺激性

化粧品は皮膚に直接使用するものであるため、皮膚刺激性評価は非常に重要。3次元皮膚モデルを中心に複数の試験法が存在。ただしOECDガイドライン化されている方法は4時間パッチの予測であり、24時間パッチや連続皮膚刺激性を評価する方法ではない。

2. 眼刺激性

化粧品は目の周りに使用することがあり、シャンプーやマスカラなど製品によっては目に入ることも考慮しなければならないため、眼に対する刺激性評価は重要。摘出眼球モデル、単層培養モデル、3次元モデルなど多数存在

3. 光毒性

化学物質によっては光の存在下で皮膚刺激性を示すものもあり、化粧品を塗布して野外で活動することを考慮しなければならないため、光毒性評価は重要。3T3 NRU assay, ROS assay、3次元皮膚モデルを用いた方法などが存在

4. 単回投与毒性

化粧品を誤って誤飲・誤食した場合の安全性も考慮すべきであり、単回投与毒性評価は重要。試験法の限界などを考慮したうえで、細胞毒性試験による単回投与毒性による初回投与用量の推定に用いることが可能

化粧品分野の代替法開発の方向性②

5. 皮膚感作性・光感作性

生体にとって異物である化学物質を皮膚に適用した場合、アレルギー反応を生じる可能性がある。事実過去における化粧品による深刻な身体トラブルの多くがアレルギー性接触皮膚炎と考えられ、化粧品の安全性評価では極めて重要と考えられる。

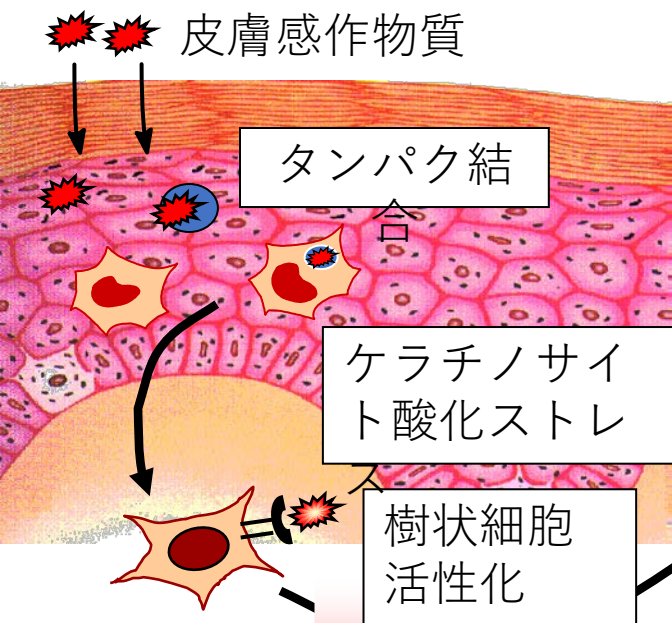
本日は、私が開発と公定化に取り組んできた皮膚感作性試験代替法に関して、その道のりなどを紹介する。

6. 反復投与毒性、生殖発生毒性、ADME

化学物質を人体に直接適用する以上、化粧品においても全身毒性の評価は重要である。こうした極めて複雑な全身毒性の代替法開発は活発に研究が行われているが、社会的に受け入れられる代替法が開発されるには多くの時間と労力が必要と考えられる。

皮膚感作のメカニズムとh-CLATの着眼点

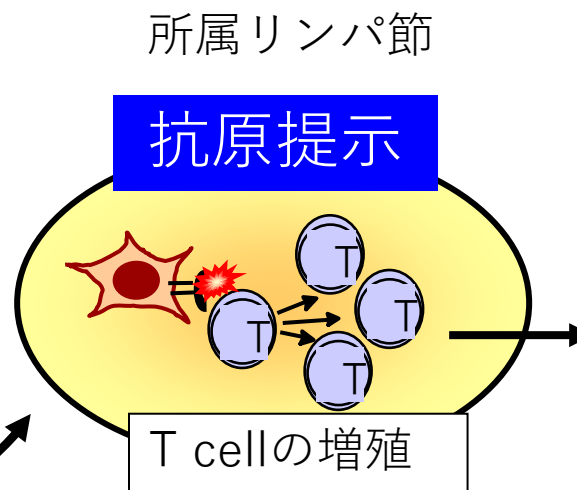
感作誘導過程



In vitro評価法

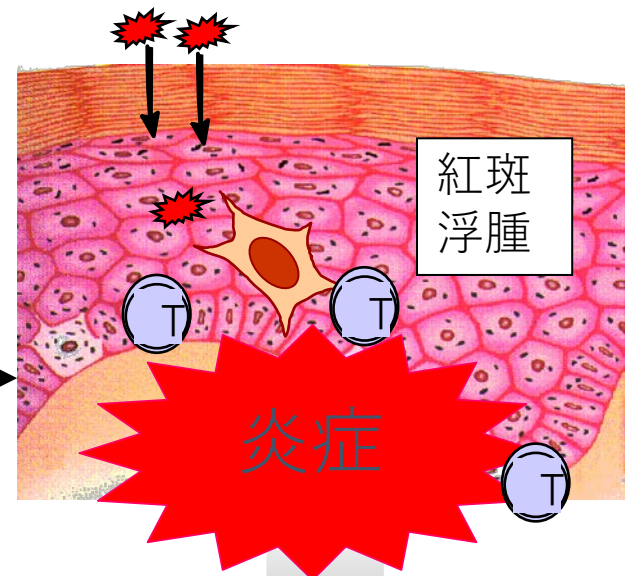
- タンパク結合性試験
- ケラチノサイト試験
- 樹状細胞活性化試験

感作誘発過程



Ex vivo評価法

- マウス試験 (LLNA)



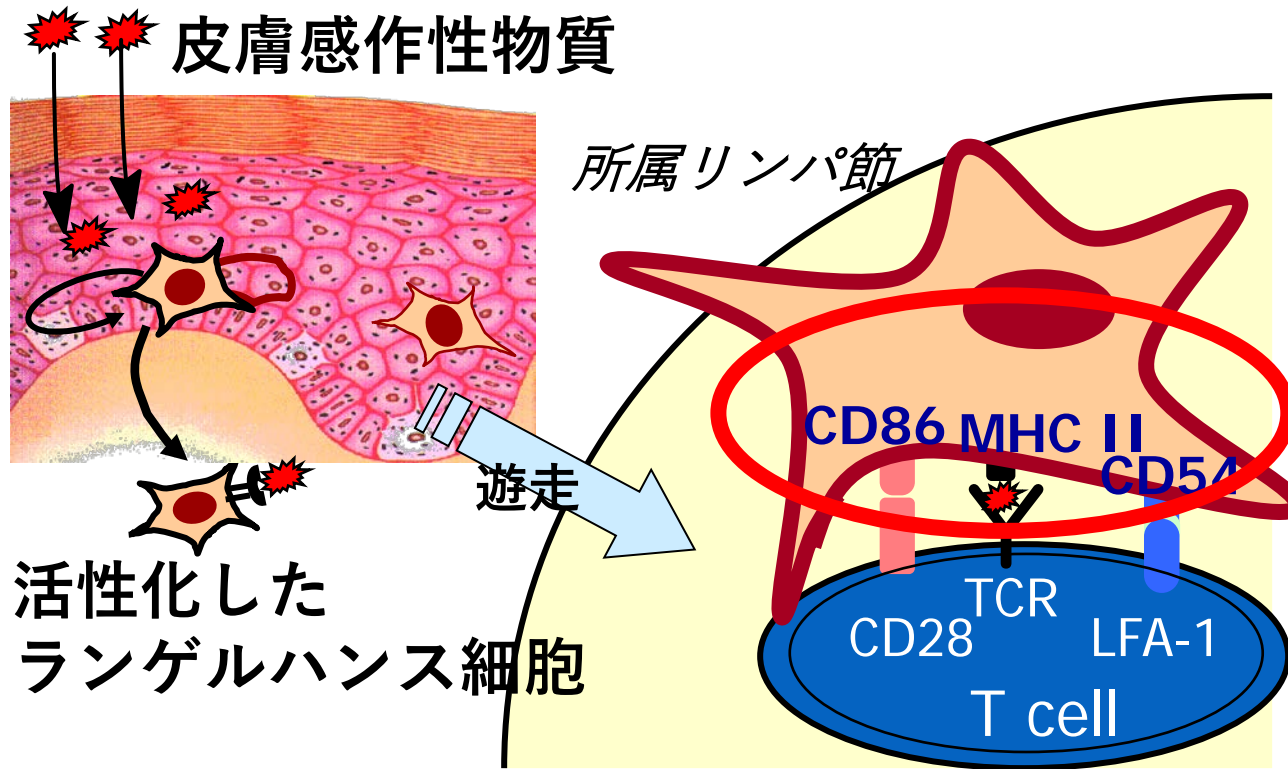
In vivo評価法

- モルモット試験
- ヒト試験

皮膚感作性試験h-CLATの原理

感作誘導過程

活性化に伴う発現変化



表面抗原

MHC class II
CD86, CD54,
CXCR4, CCR7等

サイトカイン

TNF- α , IL-1 β ,
CXCL8, MIP-1 β 等

その他

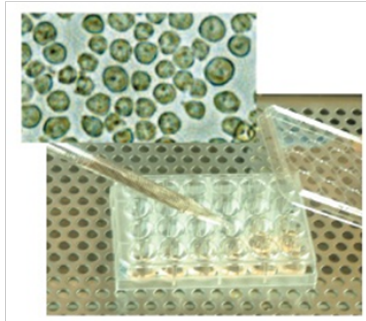
Notch3, SLAM,
BMP6等

測定指標として、抗原提示に関わる表面抗原である**CD86, CD54**の発現変化*に着目

*: S. Aiba, et al., Eur. J. Immunol., 27, 3031-3038, 1997.

皮膚感作性試験h-CLATの概要

● プロトコル*



THP-1

- ・皮膚由来のランゲルハンス細胞や血液由来の樹状細胞の代わりにヒト単球細胞株を使用
- ・花王と資生堂の共同開発

24h

被験物質暴露

↑
蛍光標識抗体染色
(**CD86 & CD54**)

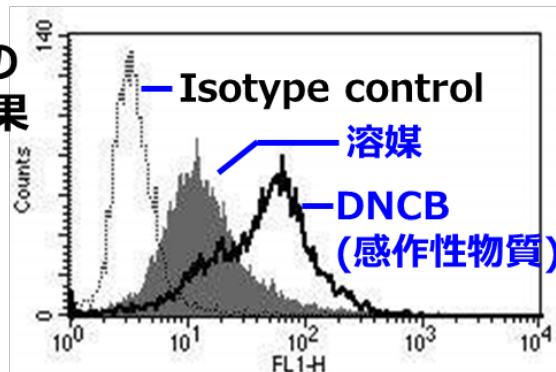


フローサイトメーター
による解析

*Ashikaga et al., 2006, *Toxicol. in Vitro* 20(5), 767-773.
Sakaguchi et al., 2006, *Toxicol. in Vitro* 20(5), 774-784.

● 結果と予測モデル

CD86の
解析結果



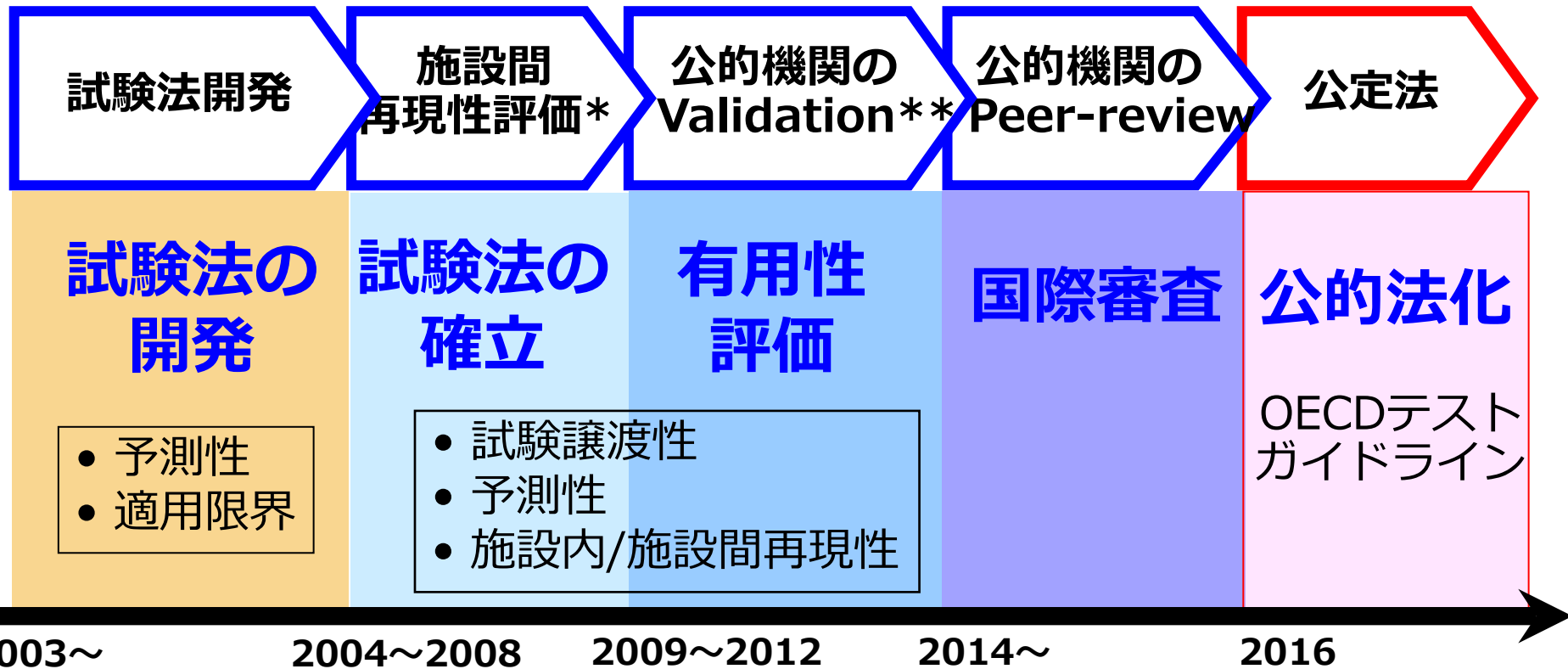
陽性判定基準値:

溶媒対照群に対する相対蛍光強度RFIを算出し
CD86 RFI ≥ 150% or CD54 RFI ≥ 200%

“h-CLAT”と命名

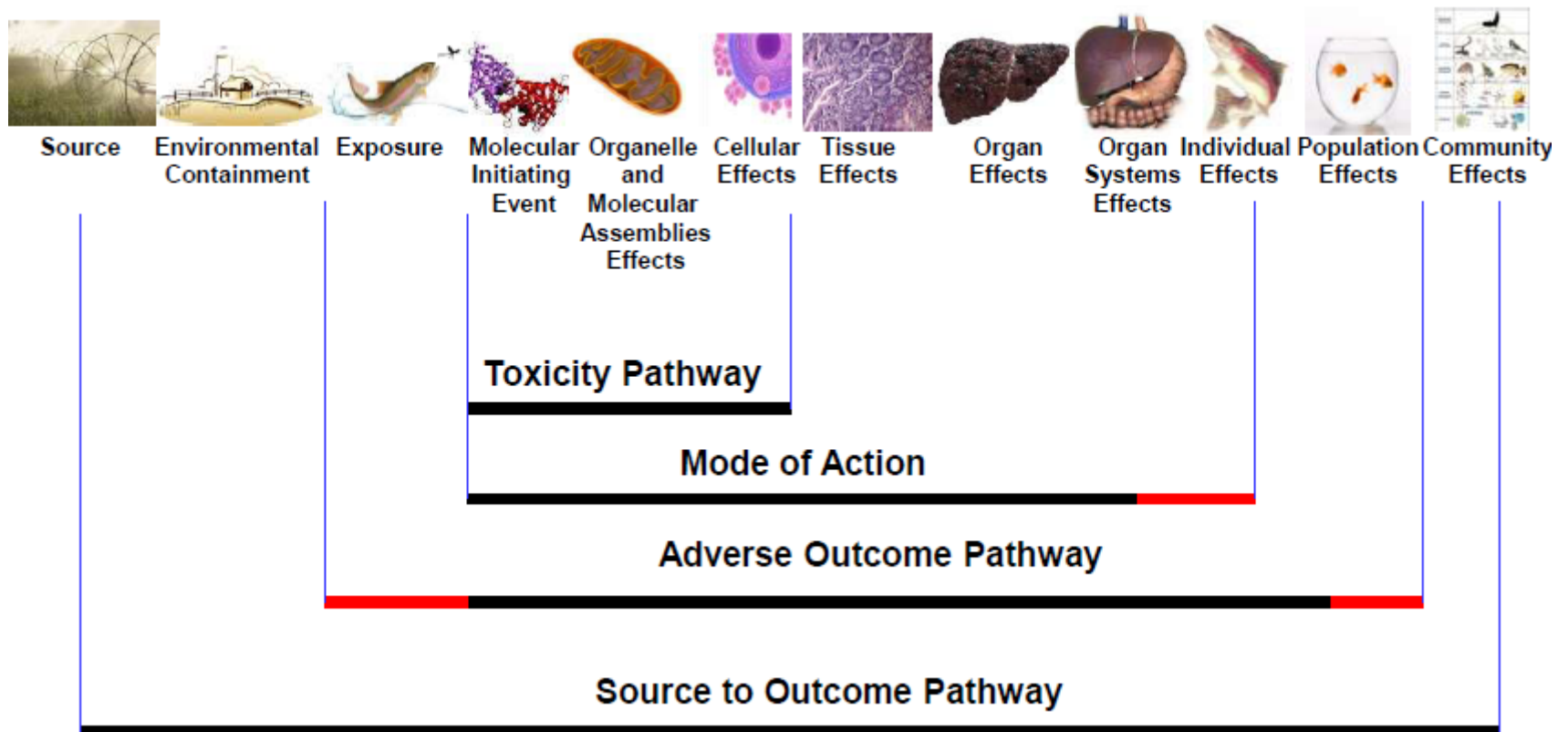
human Cell Line Activation Test, ヒト由来の培養細胞を用いた活性化試験

OECDテストガイドライン化プロセス



- 国内外の多くの化粧品企業、公的機関、専門家が関与
- 開発から公定化まで10年以上
- 皮膚感作の国際標準試験としてREACHや医薬部外品申請など公的申請への活用が期待

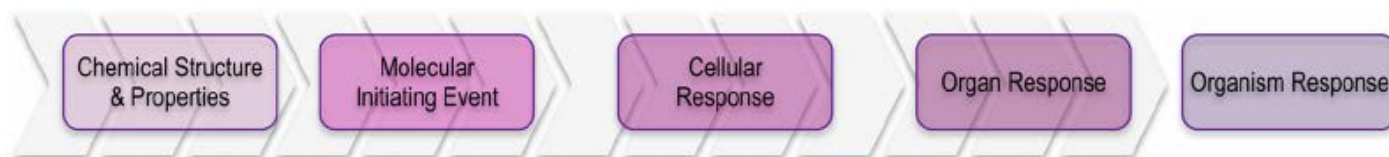
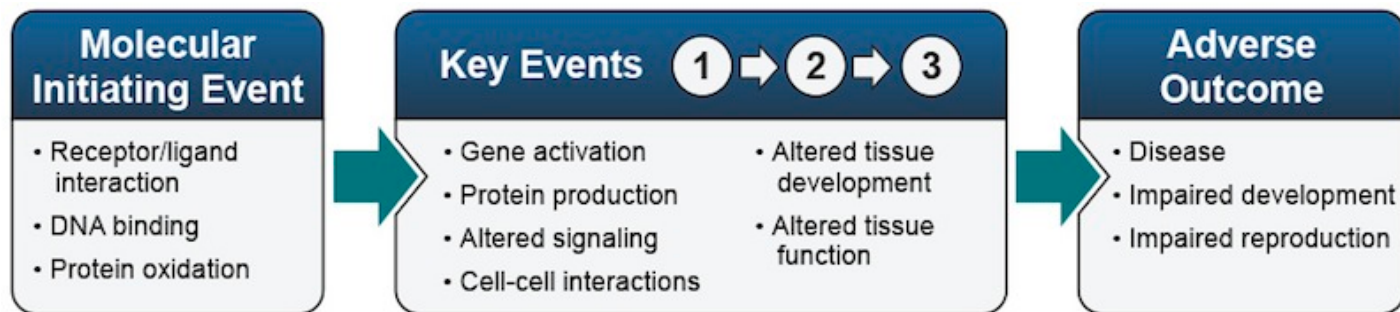
Adverse Outcome Pathway



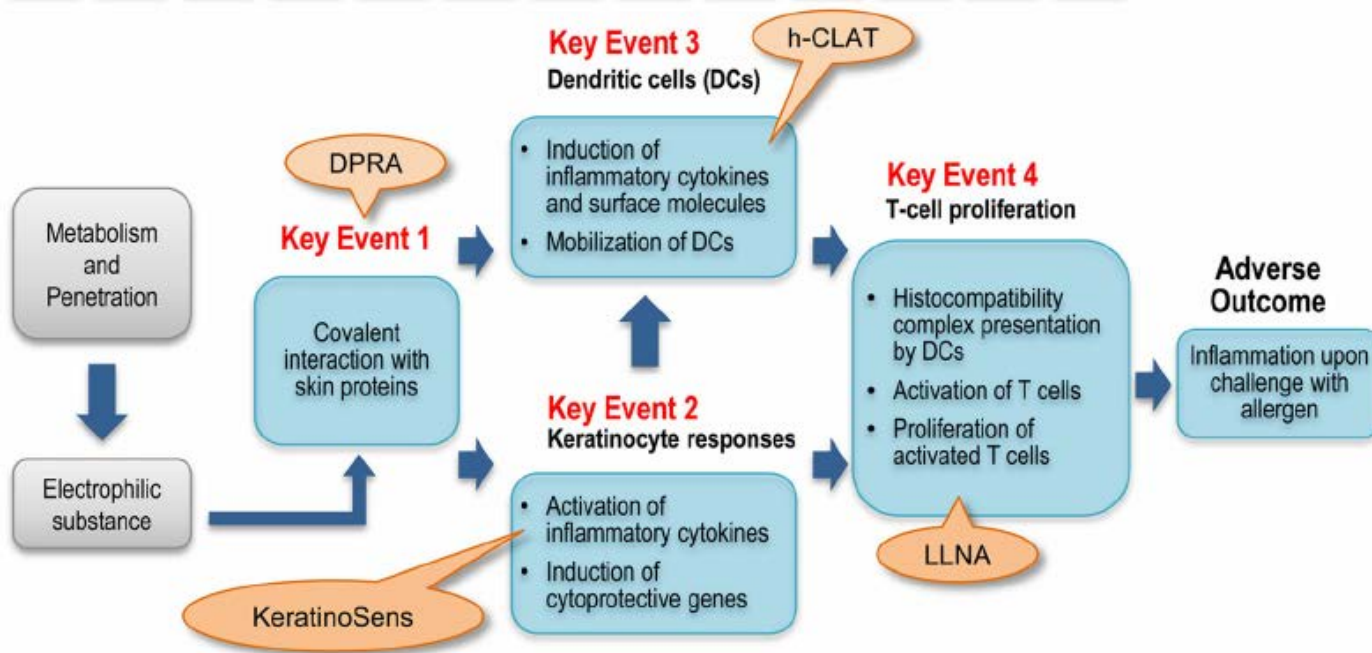
毒性評価には、暴露に加え、分子レベルから個体・集団レベルそれぞれの評価を総合することが必要

皮膚感作におけるAOPの考え

Adverse 有害性
Outcome 発現
Pathway 経路



皮膚感作に関するAOP



組み合わせ戦略(IATA)によるOECDガイダンス

皮膚感作性試験代替法について、すでにOECDはDPRA, Keratinosens, h-CLATの3種のガイドラインが収載されており、最近h-CLATと同じTG442EとしてU-SENS™とIL-8 Luc assayも収載された。ただしこうしたin vitro試験法単独での評価は不可能であるため、組み合わせ戦略 (Integrated Approaches to Testing and Assessment; IATA)が必要である。

そこでOECDでは行政評価におけるIATAの活用を目指し、2013年7月にガイダンス作成グループを発足させ、2016年にガイダンスを発行した。

タイトルと内容

GUIDANCE DOCUMENT ON THE REPORTING OF DEFINED APPROACHES AND INDIVIDUAL INFORMATION SOURCES TO BE USED WITHIN INTEGRATED APPROACHES TO TESTING AND ASSESSMENT (IATA) FOR SKIN SENSITISATION

TABLE OF CONTENTS

FOREWORD.....	6
1. INTRODUCTION.....	8
2. BACKGROUND.....	9
3. MAPPING OF INFORMATION SOURCES THAT CAN BE USED WITHIN DEFINED APPROACHES AND IATA FOR SKIN SENSITISATION BY APPLYING THE AOP AS A FRAMEWORK.....	11
4. DEFINED APPROACHES TO TESTING AND ASSESSMENT AND THEIR ROLE WITHIN IATA FOR SKIN SENSITISATION	17
REFERENCES.....	19

ANNEX I: CASE STUDIES

ANNEX II: INFORMATION SOURCES

- ・ 2016年10月27日 発行
- ・ Annexを含め、全部で317ページ

前言（一部抜粋）

With a view to assisting the evaluation of integrated approaches to testing and assessment (IATA) in regulatory decision-making within OECD Member Countries, this guidance document provides guidance on the reporting of defined approaches to testing and assessment. A **defined approach** consists of a **fixed data interpretation procedure** (DIP) (e.g. statistical, mathematical models) applied to data (e.g. in silico predictions, in chemico, in vitro data) generated with a **defined set of information sources** to derive a prediction.

Defined approachは、一連のdefined information sourcesから得られるデータに適用されるfixed data interpretation procedureからなる。

These defined approaches are proposed for **hazard and/or potency prediction**. It is **not the intent** of this document to seek for endorsement of **any specific defined approach** provided in the case studies

このdefined approachは、ハザードまたは強度予測のために提案されるが、case studyで提示される特定のアプローチの推奨を行うことは意図していない。

Defined approach (確定方式)

IATAには、情報源の選択や重み付けといった専門家の判断の過程が必然的に含まれるが、IATAにおけるいくつかの部分は、defined approachのように標準化され得る。

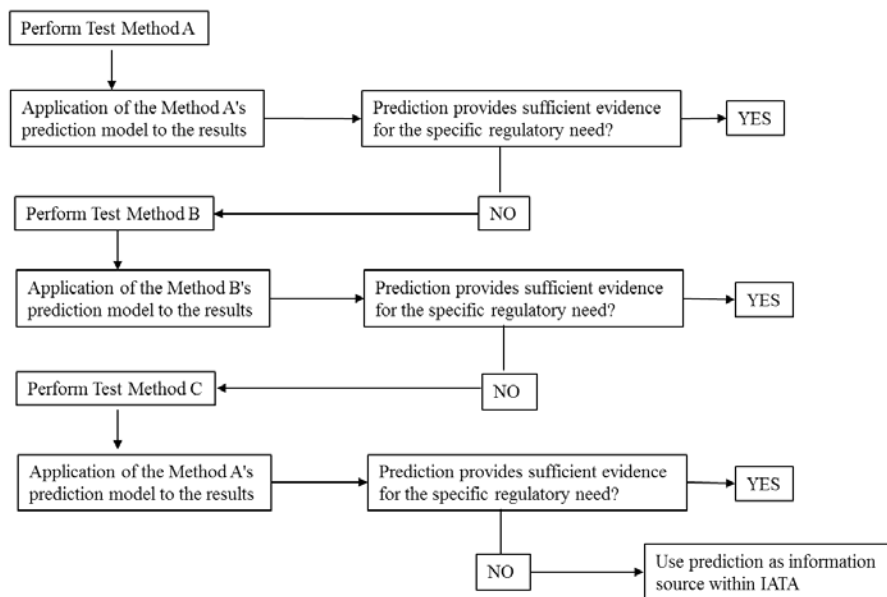
Defined approachとは、一連の確かな情報源(defined set of information sources)と、それらを用いて行われる確立されたデータ解釈作業(fixed data interpretation procedure)からなる客観的評価手法である。

一連の確かな情報源とは、ガイドライン化された試験法など客観的に有用性や妥当性が検証された方法のことである。

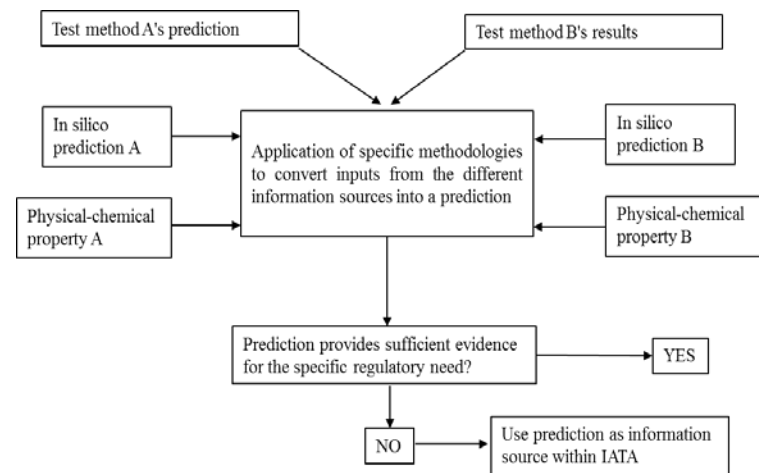
確立されたデータ解釈作業とは、明確なルールに基づいた組み合わせによる評価作業のことであり、その予測性能や限界などが明確になっていることも必要とされている。

Defined approachの例

Defined approachには、Sequential Testing Strategy (STS)やIntegrated Testing Strategy (ITS)を用いたさまざまな情報源の解釈により、さまざまな方法があり得る。



STSの例



ITSの例

Case studies(≠ defined approaches)

Case Study	Bioavailability	Phys-chem properties	In silico	Protein binding /reactivity	Events in Keratinocytes	Events in DC	Events in T cells	Adverse effect	Others
1 Sensitiser potency prediction Key event 1+2 (Givaudan)		X	TIMES SS	Cor1C420-assay	TG 442D				
2 The artificial neural network model for predicting LLNA EC3 (Shiseido)		X		TG442C SH Test	TG 442D AREc32 assay	TG442E			
3 ITS/DS for hazard and potency identification of skin sensitisers (P&G)	penetration (PBPK model)	X	TIMES SS	TG 442C	TG 442D	TG442E	TG 429		
4 Tiered system for predicting sensitising potential and potency of a substance (STS) (Kao Corporation)				TG 442C		TG442E			
5 Score-based battery system for predicting sensitising potential and potency of a substance (ITS) (Kao Corporation)			DEREK Nexus	TG 442C		TG442E			
6 IATA for skin sensitisation risk assessment (Unilever)	penetration modified OECD TG428			modified OECD TG428					
7 Weight of evidence in vitro ITS for skin hazard identification (BASF)				TG 442C	TG 442D LuSens	TG442E			
8 STS for hazard identification of skin sensitisers (RIVM)			Various	TG 442C	TG 442D HaCaT gene signature	TG442E			
9 IATA (Dupont)		X	Various	TG 442C glutathione depletion assay	TG 442D	TG442E	TG 429	TG 406	E.g. Skin Irr/Corr, Ames
10 Decision strategy (L'Oréal)		X	Various	TG 442C	TG 442D ARE-Nrf2 Assay	TG442E PGE2 Assay			
11 Integrated decision strategy for skin sensitisation hazard (ICCVAM)		X	OECD Toolbox			TG442E			
12 Consensus model for hazard identification (EC JRC)			TIMES SS Dragon			TG442E			

多くの事例で3種のin vitroガイドライン法が採用されているが、それ以外にin silicoやin vivoの活用もあり、information sourceは多様と言える。

EURL ECVAM OECD WNT報告資料
一部改変

"2 out of 3" integrated testing strategy approach

提案機関: BASF

目的: Hazard identification

用いる試験法・ソフトウェア・物化定数: DPRA (Key event 1), KeratinoSens or LuSens (Key event 2), h-CLAT or (m)MUSST (Key event 3)

予測モデル: Key event 1から3までの3種のin vitro試験のうち、少なくとも2つが陽性なら感作性ありと判断。

予測性能:

Chemical Set	A				B			
	LLNA data				human data			
Cooper statistics	Se	Sp	Ac	n	Se	Sp	Ac	n
"2-out-of-3" WoE	82	72	79	180	90	90	90	101
DPRA	76	72	75	194	84	84	84	102
KeratinoSens	77	63	73	188	82	84	82	102
h-CLAT	81	64	76	166	89	64	82	98

ヒトに対して、感度、特異度および一致率90% (101化合物)

Stacking meta-model for skin sensitisation hazard identification

提案機関: L'Oreal

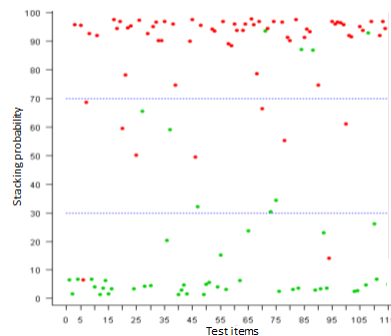
目的: Hazard identification

用いる試験法・ソフトウェア・物化定数: Toxtree, Derek nexus, TIMES-SS, DPRA (Key event 1), KeratinoSens (Key event 2), MUSST, PGE2 (Key event 3), pH, volatility.

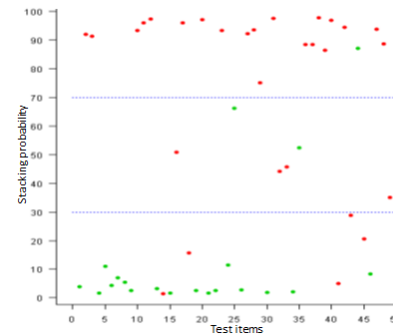
予測モデル: Boosting, Naïve Bayes, Support Vector Machine (SVM), Sparse PLS-DA and Expert ScoringからStacking meta-modelにより陽性の確率を計算。Expert judgmentも。

予測性能:

70%以上は陽性
30%未満は陰性
その間はexpert judge



Learning Set (n= 115)
Accuracy=94%
Sensibility=97%
Specificity=91%
Expert judgment = 11%



Validation Set (n =50)
Accuracy =86%
Sensibility=81%
Specificity=94%
Expert judgment = 12%

Integrated testing strategy (ITS) for sensitising potency classification

提案機関: 花王

目的: カテゴリー予測

用いる試験法・ソフトウェア・物化定数: DPRA (Key event 1), h-CLAT (Key event 3), DEREK (in silico)

予測モデル: In vitroおよびin silicoによりLLNAの陽性・陰性またはカテゴリー(GHS分類)を予測するIntegrated testing strategy (ITS)モデル。

Table 4. Conversion of the outcome in h-CLAT, DPRA and DEREK for integrated testing strategy

Score	h-CLAT MIT ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	DPRA depletion (%) (cysteine only)	DEREK Alert
0	Not calculated	<6.376 (<13.89)	No alert
1	>150, \leq 5000	\geq 6.376, < 22.62 (\geq 13.89, < 23.09)	Alert
2	>10, \leq 150	\geq 22.62, < 42.47 (\geq 23.09, < 98.24)	-
3	\leq 10	\geq 42.47 (\geq 98.24)	-

DPRA, direct peptide reactivity assay; h-CLAT, human cell line activation test; MIT, minimal induction threshold.

予測性能:

Table 6. (a) Predictive performance of ITS in determining sensitizing potential. (b) Predictive performance of ITS in determining sensitizing potency

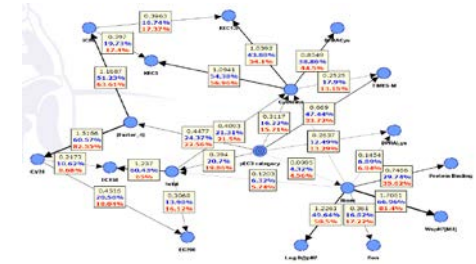
Hazard identification		ITS	
		Positive	Negative
102 sensitizers		91	11
37 non-sensitizer		11	26
Sensitivity (%)		89 (91/102)	
Specificity (%)		70 (26/37)	
Accuracy (%)		84 (117/139)	
Potency identification		ITS	
		Strong	Weak
LLNA	Extreme/strong	15	14
	Moderate/weak	5	57
	Non-sensitizer	0	11
Overprediction rate (%)		12 (16/139)	
Underprediction rate (%)		18 (25/139)	
Accuracy (%)		71 (98/139)	
		Not classified	
			0
			11
			26

ITS, integrated testing strategy; LLNA, local lymph node assay.

Bayesian Network DIP (BN-ITS-3) for hazard and potency identification

提案機関: P&G

目的: カテゴリー予測



用いる試験法・ソフトウェア・物化定数: Log Kow, Epidermal bioavailability (software), TIMES, DPR (Key event 1), KeratinoSens (Key event 2), U-937 assay or h-CLAT (Key event 3)

予測モデル: In vitro, in silico, 物化定数によりLLNAのカテゴリーを予測する非線形モデル。Bayesian network解析により作成されたモデルにより予測を行う。全てのパラメーターが揃わなくても予測可能。

予測性能: カテゴリー一致率= 88%

GHS C&L	Observed ->									
	Class	Training set n=147				Class	Test set n=59			
		NS(39)	W(39)	M(40)	S(29)		NS(14)	W(18)	M(12)	S(15)
none	NS	36	2	1	0	NS	14	0	0	0
1B	W	2	32	3	3	W	0	16	3	0
	M	0	3	38	5	M	0	2	9	2
1A	S	1	2	8	21	S	0	0	0	13

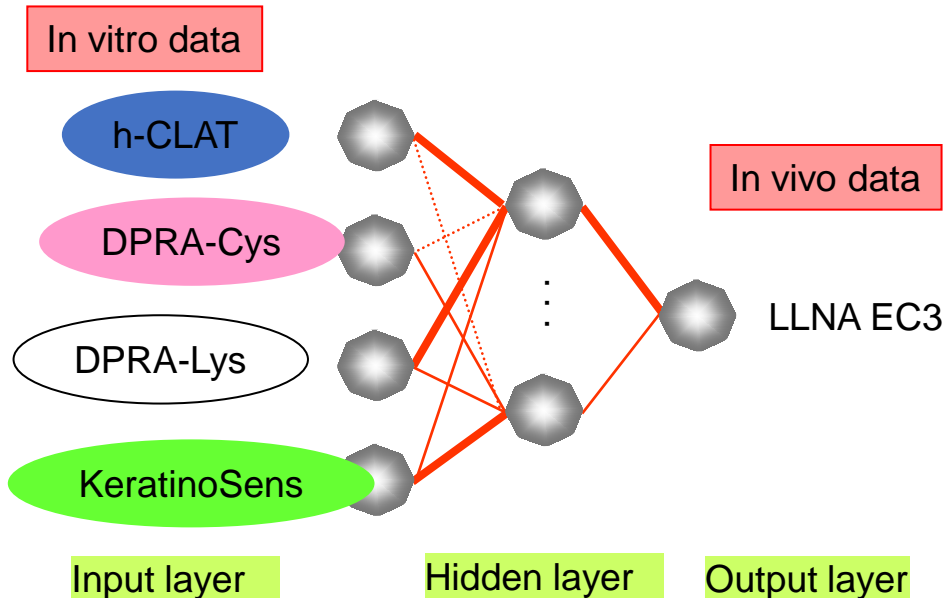
The artificial neural network model for predicting LLNA EC3

提案機関: Shiseido

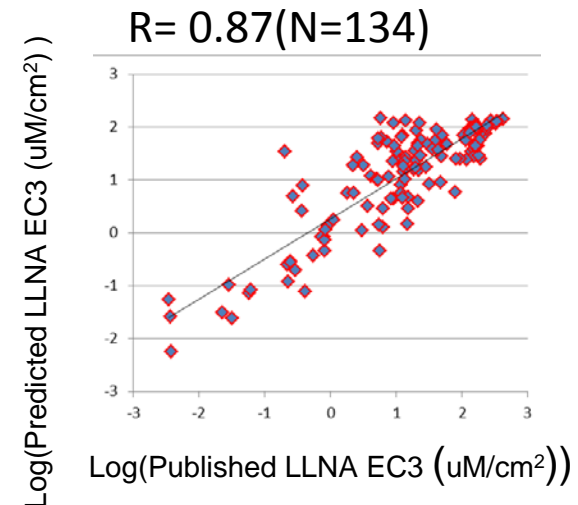
目的: 強度予測

用いる試験法・ソフトウェア・物化定数: DPRA or SH-test (Key event 1), KeratinoSens or ARE assay (Key event 2), h-CLAT (Key event 3), QwikNet Ver. 2. 23

予測モデル: In vitroによりLLNAのEC3を予測する非線形モデル。
Artificial neural network解析により作成されたモデルにより予測を行う。



予測性能:



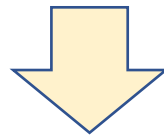
皮膚感作性代替法開発のまとめ

- 今から20年以上前に代替法開発が始まり、数年前にようやくいくつかの代替法がOECDガイドライン化された。そのうちh-CLATは日本の化粧品会社が開発した試験法である。
- In vitro皮膚感作性試験は単独では評価が不可能とされ、組み合わせ戦略(IATA defined approach)によるOECDガイダンスが2016年10月に発行された。このように代替法開発は長い時間と多くの労力が必要とされるものである。
- 今後より実用性を高めていくためには、リスク評価への適用や適用範囲の拡大が期待されるが、そのためには技術的ブレークスルーのみでなく社会的な受け入れが必要である。

(世界中で20年以上取り組んできても、まだ道半ば・・・)

化粧品分野の代替法開発の課題

- ▶ 試験法の限界：適用範囲（代謝、難水溶性物質、揮発性物質、分子量不明素材、混合物、その他）の狭さ
- ▶ 偽陰性、偽陽性が存在する。
- ▶ リスク評価の困難さ
- ▶ 一部の毒性項目では代替法が整ってきたが、全ての毒性項目がカバーされている訳ではない。
- ▶ 特に全身毒性に関して、公的に受け入れられる代替法の成立は目途が
ついていない状態
- ▶ 医薬部外品申請に活用できる代替法はまだまだ少ない。



今後こそ多大な努力が必要

3. 代替法の行政受け入れについて

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 第二室の業務内容

厚生労働省令第九〇号 厚生労働省組織規則（国立医薬品食品衛生研究所関係）第五百二十五条において、安全性予測評価部の所掌事務は「関連物質に関する試験結果に基づく安全性の総合的な予測及び評価、動物実験代替法の評価、化学物質の安全性に関する情報の収集等及びこれに必要な情報の調査並びにこれらに必要な研究を行うことをつかさどる」とされています。この所掌業務のうち、第二室は「動物実験代替法の評価並びにこれらに必要な研究」を行っています。

この業務の一つとして、化学物質、医薬品、化粧品等の安全性確保と動物福祉のために開発された新規試験法の評価および公定化を行っている日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM: Japanese Center for the Validation of Alternative Methods）の事務局を担当しています。



JaCVAMの目的と業務

JaCVAMの目的は、国立衛研安全センターの組織規定に示された化学物質等の業務関連物質の安全性評価において、国民の安全を確保しつつ、動物実験に関する3Rs（Reduction：削減、Refinement：苦痛の軽減、Replacement：置き換え）の促進に資する新規動物実験代替法を行政試験法として、可能な範囲での導入に貢献することである。これにより、我が国の医薬品等の製造販売承認申請資料の作成及び審査、化粧品基準の改正並びに化学物質、農薬の適正な規制等にも寄与する。

JaCVAMは、本目的のために、業務関連物質の安全性に係る試験法の有用性とその限界及び行政試験法としての妥当性についての評価と、それに必要なバリデーションを実施するとともに、関連分野における国内及び国際協力並びに国際対応に携わる。



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. 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運営委員会

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

毒性部

病理部

動物管理室

薬理部

変異遺伝部

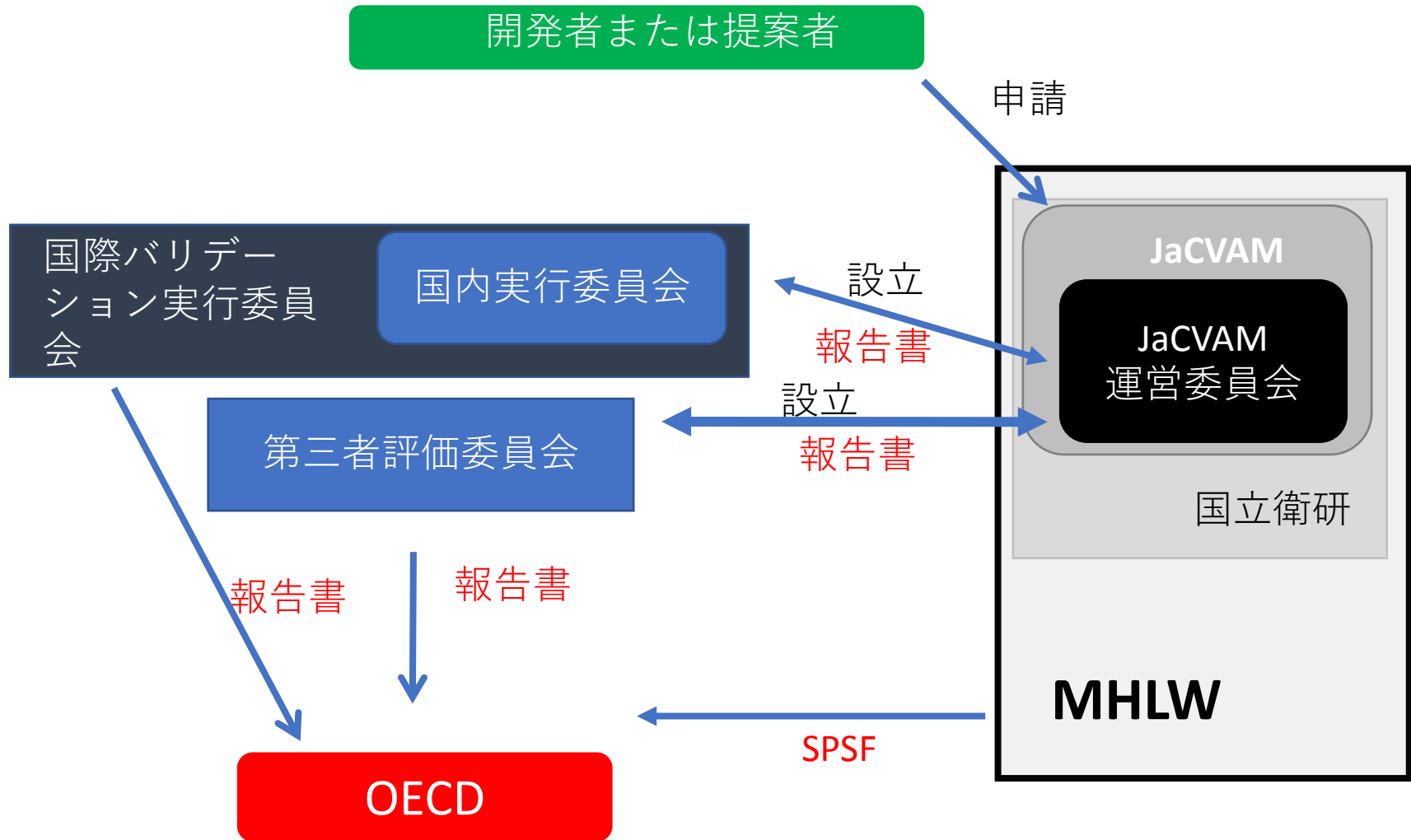
安全性予
測評価部

厚生労働省

国立感染症研究所

PMDA

JaCVAMの目的1 (テストガイドライン)



Test Guideline

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 (February, 2016) Guidance document
- ✓ h-CLAT assay for skin sensitization testing, TG442E (September, 2016)
- ✓ Stable transfected transcriptional activation (STTA) assay for androgen disruptor screening (AR-Ecoscreen), TG458 (September, 2016)
- ✓ IL-8 Luc assay for skin sensitization testing, TG442E (September, 2017)

我が国発の試験法を国際標準化

JaCVAMの目的 2（行政的受入れ及び公表）

資料編纂委員会

- ・ ICATM、OECDからの提案のreview → 日本での概要と論点作成
- ・ 評価書の作成



JaCVAM評価会議

評価書の行政試験としての有用性確認



公表・行政への提案

JaCVAMが厚生労働省に受入れを提案した試験法

No.	試験法
1	皮膚腐食性試験代替法 Vitrolife-Skin, EpiDerm, Episkin, SKinEthics, EpiCS
2	皮膚腐食性試験代替法 TER法
3	皮膚腐食性試験代替法 <i>in vitro</i> メンブランアッセイ
4	皮膚刺激性試験代替法 Episkin, EpiDerm, SkinEthics, LabCyte EPI-MODEL
5	眼刺激性試験代替法 牛摘出角膜の混濁および透過性試験(BCOP)
6	眼刺激性試験代替法 ニワトリの摘出眼球試験(ICE)
7	眼刺激性試験代替法 フルオレセイン (FL)漏出試験法
8	眼刺激性試験 代替法 <i>In vitro</i> 短時間曝露法 (STE法)
9	眼刺激性試験代替法 再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (RhCE法)
10	改訂OECD TG 405:ウサギを用いる眼刺激性試験
11	光安全性試験法 活性酸素種 (ROS) アッセイ
12	皮膚感作性試験代替法 LLNA : DA
13	皮膚感作性試験代替法 LLNA : BrdU-ELISA
14	皮膚感作性試験代替法 rLLNA
15	皮膚感作性試験代替法 ペプチド結合試験(DPRA)
16	皮膚感作性試験代替法 角化細胞レポーターアッセイ
17	皮膚感作性試験代替法 ヒト細胞活性化試験 (h-CLAT)
18	<i>In vitro</i> 皮膚透過性試験
19	単回投与毒性試験代替法
20	ヒトエストロゲン受容体結合による活性化・拮抗作用物質を検出するBG1 Luc ER TA 法
21	ER STTA法 : hER α -HeLa-9903細胞を用いたエストロゲン受容体恒常発現系転写活性化試験法
22	SHE 形質転換試験

2017年度成立

複数の代替法を組み合わせた医薬部外品のガイダンス



薬生薬審発 0111 第 1 号
平成 30 年 1 月 11 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（公印省略）

医薬部外品・化粧品の安全性評価のための複数の皮膚感作性試験代替法を
組合せた評価体系に関するガイダンスについて

今般、「医薬品等の安全性評価に関する in vitro 試験（代替法）の開発、国際標準化及び普及促進に関する研究」（平成 29 年度日本医療研究開発機構研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業、代表研究者 小島肇））において、医薬部外品・化粧品の安全性評価に皮膚感作性試験代替法の活用促進を図るため、その活用事例を解説するとともに、留意点等を取りまとめたガイダンスを別添のとおり作成されたので、貴管下関係業者に対して周知願います。



About JaCVAM



Update on JaCVAM



Academic activities



Submission of Alternative
Methods to JaCVAM



International Cooperation

是非JaCVAMのHPをご覧ください。
皆様にお役に立つ情報を提供し続けられるよう努めています。

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

4. まとめ

まとめ

- 化粧品開発において安全性は何よりも優先すべきである一方で、動物実験が困難になっており、さまざまな動物実験代替法が開発されている。
- 代替法が実用化されるためには、その社会的受け入れも含め、多くの時間と労力が必要とされる。
- 現在まで化粧品開発に活用できるさまざまな代替法が開発されてきているが、課題も山積しており、今後（こそ）多くの努力が必要である。