「アレルギー成分確認方法のエキス パートセミナー/多職種ワークショップ」

化粧品の安全性研究はどこまで 進んでいるのか -国際情報•代替法-







国立医薬品食品衛生研究所 小島 肇

本発表は、個人的な見解であり、必ずしも厚生 労働省や国立衛研の公式見解ではありませ ん。また、発表に利益相反はありません。

目次

- 国際情報 代替法
- 国内情報 代替法
- 過去の化粧品トラブル

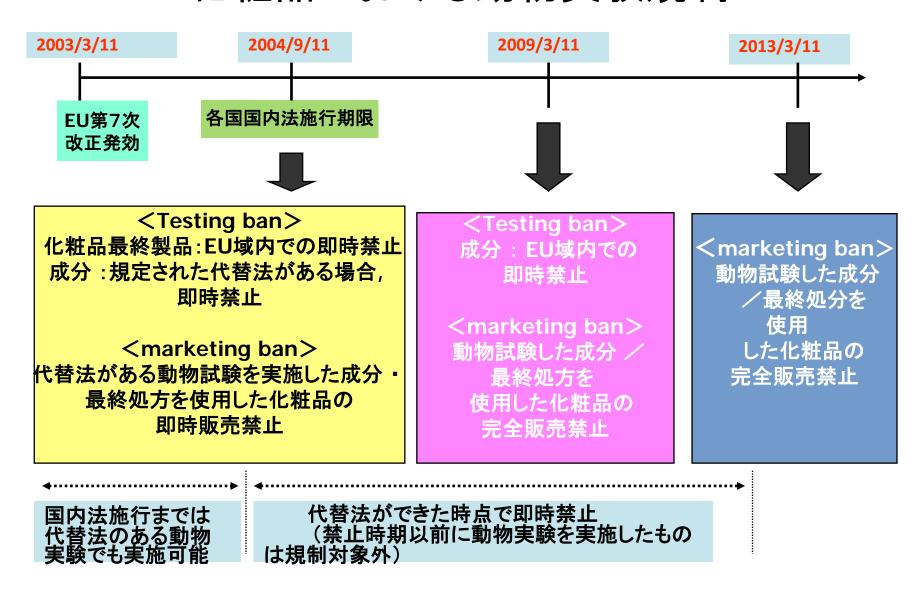
国際情報•代替法



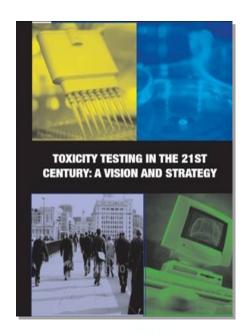




EU化粧品における動物実験規制







The Transatlantic Divide

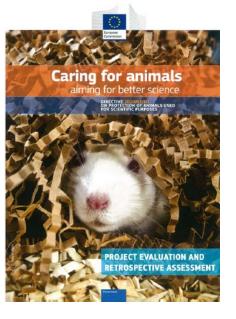
Top-down development of new toxicological tools

Tox-21c



3Rs

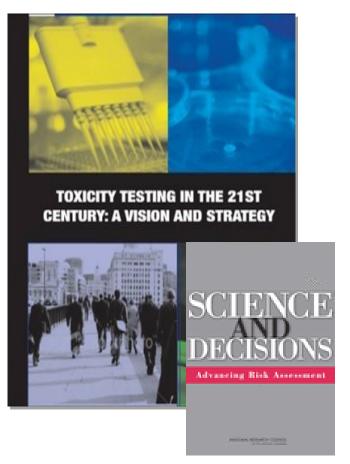
Bottom-up support to alternative methods and legislative pressure





© 2009, Johns Hopkins University. All Rights Reserved

The NTP Roadmap are consistent with the recent NAS Report

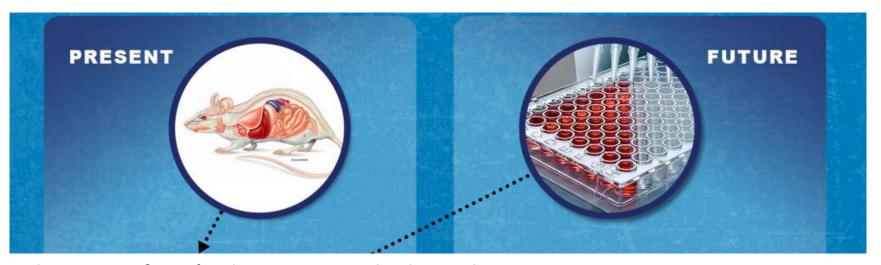


2007 NRC Report:

- Calls for transforming toxicology: "from a system based on whole-animal testing to one founded primarily on in vitro methods that evaluate changes in biologic processes using cells, cell lines, or cellular components, preferably of human origin."
- Envisions pathway-based toxicology,
 where pathway perturbations are used
 to predict adverse effects
- 2009 NRC report: "the realization of the promise [of the 2007 report] is at least a decade away"

National Research Council. 2007. Toxicity Testing in the Twenty-first Century: A Vision and a Strategy. Washington, DC: National Academy of Sciences. Available: http://books.nap.edu/catalog.php?record_id=11970

Advancing Alternative Methods at FDA FDA's Alternative Methods Working Group



Objectives of FDA's Alternative Methods Working Group

- Discuss FDA-wide new in vitro, in vivo, and in silico methods, including research, training, and communication.
- Engage with U.S. Federal partners and global partners to promote discussion, development, and acceptance of regulatory performance criteria for such assays.
- Establish a dialogue and develop partnerships with FDA stakeholders to explore regulatory science applications for such technologies.
- Identify the performance criteria of microphysiological systems by engaging with FDA experts and FDA stakeholders through public-private partnerships.

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: 代替試験法国際協力会議)



Integrated Strategies for Safety Assessments of Cosmetic Ingredients

Organization	Name
ANVISA	Julcemara Gresselle de Oliveira
ANVISA	Nashira Vieira O'Reilly Cabral Podasa
ABIHPEC	Renata Amaral
ABIHPEC	Ariadne Morais
Health Canada	Eric Vaillancourt
Cosmetics Alliance Canada	Fanny Boisleve (J&J)
Cosmetics Alliance Canada	Petra Kern (P&G)
Cosmetics Alliance Canada	Beta Montemayor
European Commission	Andrea Richarz
Cosmetics Europe	Matt Dent (Unilever) *Co-Chair
Cosmetics Europe	Rob Taalman
EffCI	Reinhard Kreiling (Clariant Produkte GmbH)
MHLW/PMDA	Akihiko Hirose
MHLW/PMDA	Hajime Kojima *Co-Chair
JCIA	Masato Hatao (JCIA)
JCIA	Yutaka Kasai (Kao)
<u>US FDA</u>	Stanley Milstein
US FDA	Rajeshwar Verma
ICMAD	Craig Weiss (Cosmetic Product Testing Co.)
PCPC	Jay Ansell
National Department of Health,	Momeena Omarjee
South Africa	
CTFA South Africa	Dershana Valla

ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Computational Toxicology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/comtox



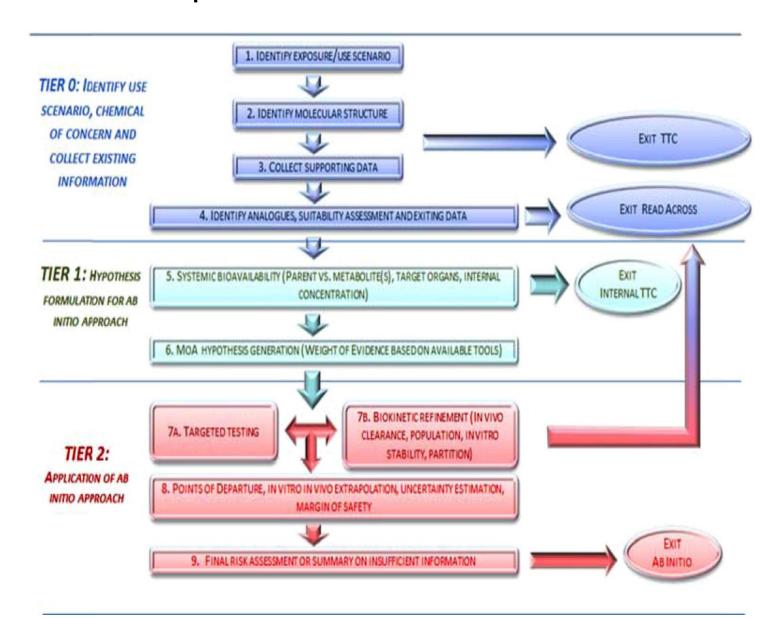
Principles underpinning the use of new methodologies in the risk assessment of cosmetic ingredients



Mas ato Hatao^e, Rena ta Teixeira Amaral^b, Pedro Amores Da Silva^b, Jay Ansell^e, Fanny Boisleve^d, Mas ato Hatao^e, Akihiko Hirose^f, Yuta ka Kasai^g, Petra Kern^b, Reinhard Kreiling^f, Stanley Milstein^f, Beta Montemayor^k, Julcemara Oliveira^f, Andrea Richarz^m, Rob Taalman^f, Eric Vaillancourt^f, Rajeshwar Verma^f, Nashira Vieira O'Reilly Cabral Posada^f, Craig Weiss^f, Hajime Kojima^f

- * Unilover Safety and Environmental Assumma: Centra, Coloroth Science Park, Shambrook, Bedfordshire MK44 1LQ, UK.
- ^b ABHDEC Association of the Council, Tollety and Programse Industry (AMPHEC), Av. Produit, 1313 Computer Char, São Park, SP 01311-000, Brasil
- "US Personal Care Product: Council (PCPC), 1620 L St. NW, Suite 1200, Washington, D.C. 20036, USA
- ⁴ Johnson & Johnson Sarté Beaté France, Domaine de Maigranon; CS 10615, F-27106 VAL DE REUE. Cedex, France.
- ** Jupan Countric Industry Au ociation (JCIA), Matro Cty Kamiyacho 68, 5-1-5, Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-0001 Japan
- *National Irutinate of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoya, Setagayo-ku, 158-8501 Tokyo, Japan
- × Kao Corporation, External Relations & Government Affairs 2-1-3, Bunka, Samida-Ku, Tokyo 131-8501 Japan
- ^b Practer and Gamble Services Company NV, Temselson 100, B-1853 Strombook-Bover, Belgium.
- Clariant Produkts (DE) GmbH, Global Toxicology and Easts xicology, Am Uninyo-Park 1, 658-43 Sulabach, Germany
- ³ US Food and Drug Administration (US FDA), Office of Counstics and Colors (OCAC), Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN), 5001 Compute Drive, College Park, MD 20740, USA
- Connetics Alliance Canada, 420 Britannia Road Bast Suite 102, Mississauga, ON L42-315, Canada.
- ¹ Broadian Health Regulatory Agency (ANVISA), Gerência de Produtos de Higiene, Perfumes, Cosméticos e Sameantes, SIA Trecho 5, lote 200, Area Especial 57 CEP 7.1205-050, Broad
- *** Bur opean Commission, Joint Research Centre (JRC), Directorate for Health, Consumers and Reference Materials, Chemical Safety and Alternative Methods Unit, Via E. Fermi 2749, 21027 Input, VA, Baly
- " Connetics Europs, Avenue Harmann-Debroux 40, 1160 Auderghan, Belgium
- "Health Canada (HC), Consumer Product Safety Directorate, Healthy Brokonments and Consumer Safety Branch, 269 Laurier Avs. W., Ottawa, ON KLA 6K9, Canada
- Independent Countrie Manufacturing and Distribution (ICMAD), 21925 Field Puriousy, Saite 2015, Dear Park, IL 60010, USA

Part 2 Report: SEURAT-1 workflow as a basis



化粧品原料の安全性評価に使われる選抜された新規試験法の現状 (Amaral et al., 2018)

すでに使用中	未成熟な状況	不十分な状況
Read across (カテゴリー分類を 含む)	'Omics (特に transcriptomics)	Organ-on-chip
曝露回避	In vitro薬理学的プロファイリング	ゼブラフィッシュ受精卵試験
In silicoツール	経路モデル	
代謝と代謝物同定	3D培養システム (全身影響)	
薬物動態モデル		
In chemico 試験		
レポーター遺伝子試験		
3D 培養システム (局所および 遺伝毒性)		
ヒト試験		

Status of AAT science: prospects by 2020

RESEARCH

COMPLETED





CASE STUDIES

Test applicability in safety assessment



REGULATORY ACCEPTANCE

Guidance on safety assessment capability gaps

Verification of results in safety assessment practice



DELIVER NEW SCIENCE

Develop new approaches to safety assessment (tools, methods, strategies) Toxicodynamics, toxicokinetics

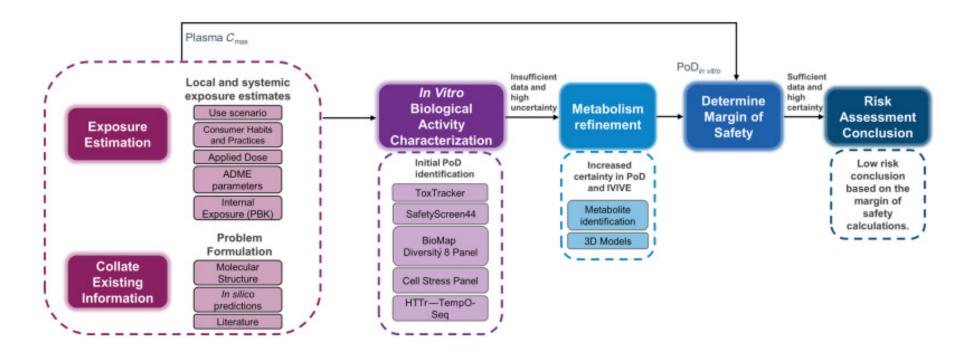


OECD Fifth and Sixth meeting of IATA CS Project

Discussion of the case studies

- Case Study on use of an Integrated Approach to Testing and Assessment (IATA) and New Approach Methods to Inform a Theoretical Read-Across for Dermal Exposure to Propylparaben from Cosmetics [BIAC (Cosmetics Europe)]
- Case Study on the use of Integrated Approaches for Testing and Assessment for Systemic Toxicity Arising from Cosmetic Exposure to Caffeine [BIAC (Cosmetics Europe)]
- 3. Case Study on the use of Integrated Approaches for Testing and Assessment for the Systemic Toxicity of Phenoxyethanol when included at 1% in a body lotion [BIAC (Cosmetics Europe)]





A Next-Generation Risk Assessment Case Study for Coumarin in Cosmetic Products Maria T Baltazar, et al. Toxicol Sci. 2020 Jul; 176(1): 236–252.

小括

- EUの動物実験規制および米国の毒性試験パラダイムシフトにより、代替法の利用は広がりつつある。
- Cosmetic Europeは、OECDや国際化粧品規制(ICCR: International Cooperation on Cosmetic Regulation)等の国際組織を利用して、これまでにクマリン、プロピルパラベン、フェノキシエタノール、カフェインなどの事例報告を作成または作成中である。
- ICCR では, 2014年には *In Silico* Approaches for Safety Assessment of Cosmetic Ingredientsの報告書を, 2017年にはIntegrated Strategies for Safety Assessments of Cosmetic Ingredientsの報告書の作成を進めてきた。

国内情報•代替法







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。

参考: 化粧品事典 日本化粧品技術者会編 丸善株式会社

^{**}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。

主な製品カテゴリーが各国で異なる場合の例

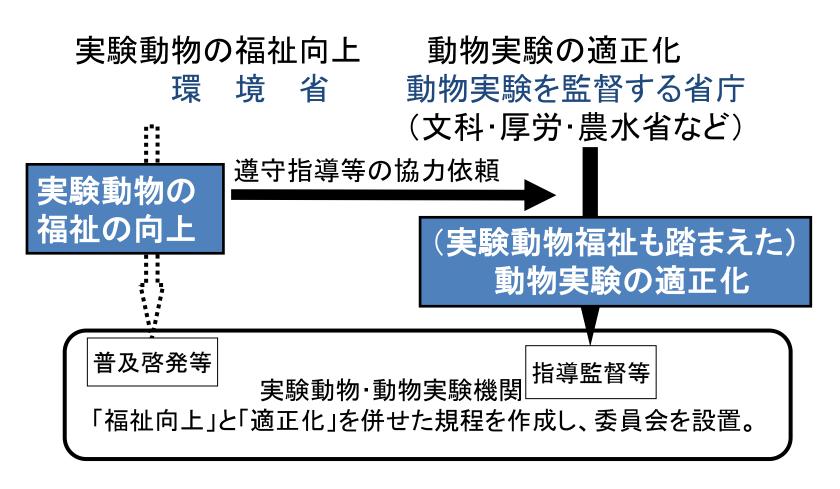
	米国	欧州	中国	韓国	日本
日焼け止め製 品(サンスク リーン)	OTC医薬品	化粧品	特殊用途化 粧品	化粧品	化粧品
美白製品*	化粧品	化粧品	特殊用途化 粧品	機能性化粧品	医薬部外品
腋臭防止剤	化粧品(デ オドラント) 又は OTC 医薬品(制 汗剤)	化粧品(デオドラント)	特殊用途化 粧品	化粧品	医薬部外品
ヘアカラー	化粧品	化粧品	特殊用途化 粧品	機能性化粧品	医薬部外品

^{*}メラニン生成抑制製品。

日米欧の化粧品工業会における安全性評価試験ガイドライン 資生堂より借用

【医薬薬部外品】 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)	【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

「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

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。

皮膚腐食性および皮膚刺激性試験に関するTG(2018)

分類	試験法
	Acute Dermal Irritation/Corrosion:TG404 In vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test
	Method (TER) :TG430
	In vitro Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RHE)
皮膚刺激性	test method :TG431
	CORROSITEX Skin Corrosivity Test :TG435
	In vitro Reconstructed Human Epidermis (RhE) Test methods,
	EpiDerm, EPISKIN, SkinEthic, LabCyte EPI-Model: TG439



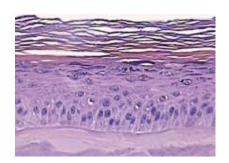
22 July 2010

OECD/OCDE

OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS

In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method

4. There are three validated test methods that adhere to this Test Guideline. Prevalidation, optimisation and validation studies have been completed for an in vitro test method (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20), using a RhE model, commercially available as EpiSkin™ (designated the Validated Reference Method – VRM). Two other commercially available in vitro skin irritation RhE test methods have shown similar results to the VRM according to PS-based validation (21), and these are the EpiDerm™ SIT (EPI-200) and the SkinEthic™ RHE test methods (22).



EpiSkin



EpiDerm Tissue Model



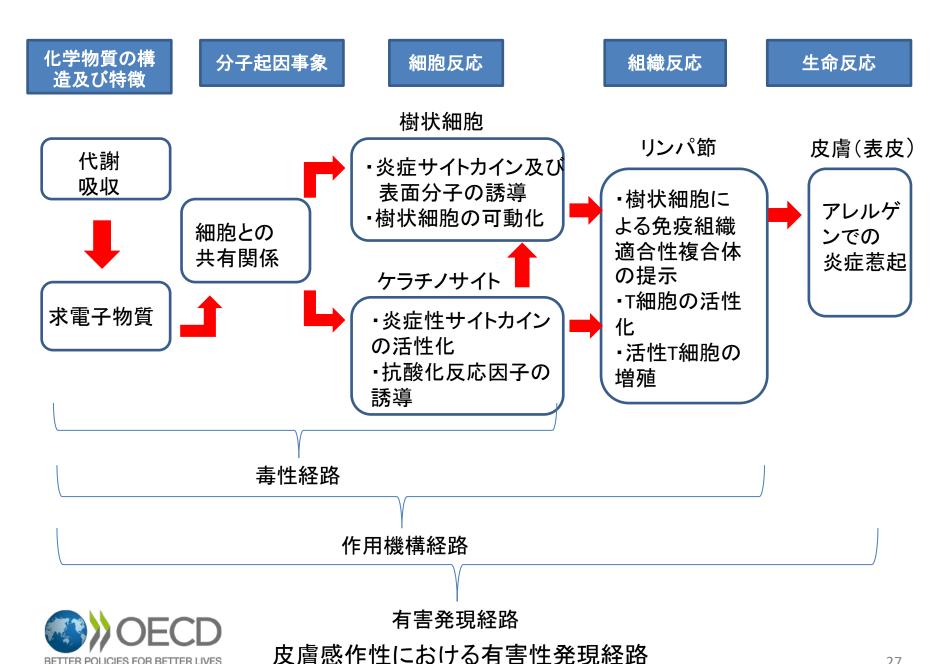




皮膚感作性試験に関するTG (2020)

分類	試験法
皮膚感作性	Skin sensitization: TG406 Murine local lymph node assay (LLNA) for Skin Sensitisation :TG429 Nonradioactive LLNA protocol, LLNA:DA: TG442A Nonradioactive LLNA protocol (LLNA: BrdU-ELISA): TG442B Nonradioactive LLNA protocol (LLNA: BrdU-FCM): TG442B In Chemico Skin Sensitisation, Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA):TG442C In Cheico Skin Sensitisation, Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA):TG442C In Vitro Skin Sensitisation, ARE-Nrf2 Luciferase Test Method (KeratinoSens):TG442D In Chemico Skin Sensitisation, ARE-Nrf2 Luciferase Test Method (LuSens):TG442D In Vitro Skin Sensitisation, Human Cell Line Activation Test (h-CLAT): TG442E In Vitro Skin Sensitisation, U-SENS: TG442E
	In Vitro Skin Sensitisation, IL-8 Luc assay: TG442E





BETTER POLICIES FOR BETTER LIVES

27

皮膚感作性試験に関するTG (2020)

Skin sensitization: TG406 Murine local lymph node assay (LLNA) for Skin Sensitisation :TG429 Nonradioactive LLNA protocol, LLNA:DA: TG442A Nonradioactive LLNA protocol (LLNA: BrdU-ELISA): TG442B Nonradioactive LLNA protocol (LLNA: BrdU-FCM): TG442B In Chemico Skin Sensitisation, Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA): TG442C In Cheico Skin Sensitisation, Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA): TG442C In Vitro Skin Sensitisation, ARE-Nrf2 Luciferase Test Method (KeratinoSens): TG442D In Chemico Skin Sensitisation, ARE-Nrf2 Luciferase Test Method (LuSens): TG442D In Vitro Skin Sensitisation, Human Cell Line Activation Test (h-CLAT): TG442E	Murine local lymph node assay (LLNA) for Skin Sensitisation :TG429 Nonradioactive LLNA protocol, LLNA:DA:TG442A Nonradioactive LLNA protocol (LLNA: BrdU-ELISA): TG442B Nonradioactive LLNA protocol (LLNA: BrdU-FCM): TG442B In Chemico Skin Sensitisation, Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA):TG442C In Cheico Skin Sensitisation, Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA):TG442C In Vitro Skin Sensitisation, ARE-Nrf2 Luciferase Test Method (KeratinoSens):TG442D In Chemico Skin Sensitisation, ARE-Nrf2 Luciferase Test Method (LuSens):TG442D In Vitro Skin Sensitisation, Human Cell Line Activation Test (h-CLAT): TG442E In Vitro Skin Sensitisation, U-SENS: TG442E	分類	試験法
In Vitro Skin Sensitisation, U-SENS: TG442E	In Vitro Skin Soncitication II -8 Luc accav: TCM2F		Murine local lymph node assay (LLNA) for Skin Sensitisation: TG429 Nonradioactive LLNA protocol, LLNA:DA: TG442A Nonradioactive LLNA protocol (LLNA: BrdU-ELISA): TG442B Nonradioactive LLNA protocol (LLNA: BrdU-FCM): TG442B In Chemico Skin Sensitisation, Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA): TG442C In Cheico Skin Sensitisation, Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA): TG442C In Vitro Skin Sensitisation, ARE-Nrf2 Luciferase Test Method (KeratinoSens): TG442D In Chemico Skin Sensitisation, ARE-Nrf2 Luciferase Test Method (LuSens): TG442D In Vitro Skin Sensitisation, Human Cell Line Activation Test (h-CLAT): TG442E



医薬部外品の申請資料で動物実験の結果を求めている項目とOECD TG

	申請資料(試験項目)	OECDに採択された in vitro試験	OECDに採択された in vivo法(代替法)
<u>1</u>	単回投与毒性	なし	TGs420,423,425,436
<u>2</u>	皮膚一次刺激性	TG439	TG404
<u>3</u>	連続皮膚刺激性	なし	
<u>4</u>	皮膚感作性	TGs442C, 442D, 442E	TGs429,442A,442B
<u>5</u>	光毒性	TG432, 495	
<u>6</u>	光感作性	なし	
<u>Z</u>	眼刺激性	TGs 437, 438, 460, 491, 492, 494	TG405
<u>8</u>	変異原性	TGs 471,473,476,487	
9	反復投与毒性	なし	
10	生殖発生毒性	なし	
11	吸収•分布•代謝•排泄	TG428	



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評価センター)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。

医薬部外品のための代替法の活用に関するガイダンス

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(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
8	In vitro 皮膚透過試験(In vitro 経皮吸収試験)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
9	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
10	医薬部外品・化粧品の安全性評価における眼刺激性試験代替法としての ウサギ角膜由来株化細胞を用いた短時間曝露法(STE 法)に関するガイダンス
11	医薬部外品・化粧品の安全性評価における眼刺激性試験代替法としての再構築ヒト角膜様上皮モデル法(RhCE 法)に関するガイダンスについて

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。



Historical Accuracy of Animal Tests Against Human Data

LLNA



<u>Hazard</u> <u>Potency (GHS)</u>

72%-82% 54% - 60%

GPMT / Buehler



<u>Hazard</u> <u>Potency (GHS)</u>

~72% ~60%

ICCVAM. 1999. NIH Publication No. 99-4494 ICCVAM. 2010. NIH Publication No. 11-7709 Urbisch et al. 2015. Reg Tox Pharm 71:337-351. Hoffmann et al. 2017 in preparation

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

表. ボトムアップ 3 out of 3 の予測性

	vs human data		_	vs LLNA data				
	感度 特異度 一致率			感度	特異度	一致率	N	
	[%] [%]			[%]	[%]	[%]		
LLNA	92	65	85		-	-	-	
ボトムアップ	0.7	25	01		00	4.0	0.0	100
3 out of 3	97	35	81		99	43	86	

- •感作性物質とタンパク質との結合性を評価するDPRA(Direct Peptide Reactivity Assay: OECDTG 442C)
- ・感作性物質によるケラチノサイトのストレス応答を評価するケラチノサイト 株レポーターアッセイ(ARE-Nrf2 luciferase test: OECDTG442D
- ・感作性物質による樹状細胞の活性化を評価するh-CLAT(human Cell Line Activation Test: OECD TG442E)13)

医薬部外品の申請に必要な安全性資料

新規主成分	新規添加剤(皮膚、髪)	新規添加剤(口腔)
単回投与毒性	単回経口投与毒性	単回経口投与毒性
反復投与毒性	不要	不要
生殖毒性	不要	不要
局所刺激性	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
	眼粘膜一次刺激性	口腔粘膜一次刺激性
		連続口腔粘膜刺激性
皮膚感作性	皮膚感作性	皮膚感作性
光安全性*	光安全性*	光安全性*
遺伝毒性	遺伝毒性	遺伝毒性
がん原性	不要	不要
吸収•分布•代謝•排	吸収•分布•代謝•排	吸収•分布•代謝•排
泄	泄**	
ヒトパッチ	ヒトパッチ	ヒトパッチ
ヒトにおける長期投与(安全性)試験	个 安 	不要

*:紫外線、可視光の吸収がなければ不要、現状でも光毒性のガイダンスはある

**:吸収のみのガイダンス

代替法ガイダン スが存在しない 試験法

本年度中にガイダ ンス発出予定

薬生薬審発 0413 第 1 号 平成 29 年 4 月 13 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)

医薬部外品に関する臨床評価ガイドラインについて

医薬部外品の製造販売の承認申請に際し添付すべき資料の範囲等については、「医薬部外品等の承認申請について」(平成 26 年 11 月 21 日付け薬食発 1121 第 7 号厚生労働省医薬食品局長通知)により取り扱っているところです。

今般、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「安全性に関する資料」及び「効能又は効果に関する資料」のうち臨床評価に関する資料について、その作成上の留意点等を別添のとおりまとめたので、貴管下関係業者に対し周知方よろしく御配慮をお願いします。

化粧品の曝露に関する情報

- 化粧製品の分類
- 適用方法(洗い流し、スプレーなど)
- 製品中の物質の濃度
- 製品の使用量
- 使用頻度
- 適用面積
- 適用部位(日焼けした皮膚、粘膜)
- 接触期間(洗い流し製品)
- 予知できる誤使用
- 消費グループ(子供、老人)
- 体内に入る量
- 太陽光を浴びた皮膚へ適用

Original Article

Actual consumption amount of personal care products reflecting Japanese cosmetic habits

Masahiko Yamaguchi^{1,2}, Daisuke Araki^{1,3}, Takeshi Kanamori^{1,4}, Yasuko Okiyama^{1,5}, Hirokazu Seto^{1,6}, Masaki Uda^{1,7}, Masahito Usami^{1,8}, Yutaka Yamamoto^{1,9}, Takuji Masunaga^{1,10} and Hitoshi Sasa^{1,2}

'Safety Subcommittee, Japan Cosmetic Industry Association, 6th Fl., Metro City Kamiyacho,
5-1-5, Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-0001, Japan

²Global Innovation Center, Shiseido co., Ltd, 2-2-1, Hayabuchi, Tsudzuki-ku, Yokohama, Kanagawa, 224-8558, Japan

³Quality Assurance Department, Kanebo Cosmetics Inc., 5-3-28, Kotobukicho, Odawara, Kanagawa, 250-0002, Japan

⁴R&D Promotion Center, Sunstar Group, 3-1, Asahi-machi, Takatsuki, Osaka, 569-1195, Japan

⁵R&I Center, Nihon L'Oréal K.K., 3-2-1, Sakado, Takatsu-ku, Kawasaki, Kanagawa, 213-0012, Japan

⁶Reseach and Development, Procter and Gamble Japan, 7-1-18, Onoe-Dori, Chuo-ku, Kobe, Hyogo, 651-0088, Japan

⁷Research Institute, FANCL Corporation, 12-13, Kamishinano, Totsuka-ku, Yokohama, Kanagawa, 244-0806, Japan

⁸GENERAL RESEARCH&DEVELOPMENT INSTITUTE, Hoyu co., Ltd., 1-12, Roboku, Nagakute, Aichi, 480-1136, Japan

⁹Product Planning and Development Group, Noevir Co., Ltd.,

6-13-1, Minatojimanakamachi, Chuo-ku, Kobe, Hyogo, 650-8521, Japan

¹⁰Research Laboratories, KOSÉ Corporation, 48-18, Sakae-cho, Kita-ku, Tokyo, 114-0005, Japan

[Recommended by Takemi Yoshida]

(Received August 8, 2017; Accepted October 6, 2017)

小括

- 眼刺激性、アレルギー性試験を中心に代替法が 開発され、行政的な利用も進んでている。全身 毒性試験の開発はまだ始まったばかりである。
- 代替法から、あるいは試験なしでヒト使用試験に 入る場合の倫理評価体制の構築が必須である。
- 代替法のみの安全性評価は化粧品および医薬 部外品添加物で可能になりつつある。

過去の化粧品トラブル

- 小麦加水分解物含有石鹸「茶のしずく石鹸」 の自主回収
- ロドデノールの自主回収

化粧品等による危害の実例とその対応

に使用。中によるだらの大利により方式			
No.	原因物質	状況	対応
1	鉛および鉛白	明治20年ごろ、歌舞伎役者の発 作、乳幼児における脳髄膜炎	昭和9年鉛白を使用した化粧品の販売禁止
2	ビチオノール	昭和42年、光線過敏症を発症す る理由で米国が配合禁止	昭和45年 化粧品品質基準にお ける配合禁止物質
3	赤色219号、黄色204号の不純 物であうスダン I	女子顔面黒皮症の発症、損害賠 償請求訴訟	昭和52年 日本化粧品工業連合 会による爪用及び頭髪用以外の 化粧品への配合自粛
4	スクラブ剤(ポリエチレン、ポリア クリル酸Na、クルミ殻粒等)	眼の危険事例に関する国民生活 センターから情報提供、1990年 眼科医からの報告	平成2年 日本化粧品工業連合 会による注意表示の要請
5	ポリオオキシエチレンポリオキシ ピロピレングリコール	当該成分を含有する歯磨きによ るアナフィラシキーの発症	平成15年、厚生労働省からの注 意表示に関する通知
6	グルクロン酸クロルヘキシジン	当該成分を含有する洗口剤によ るショックの発症	平成15年、厚生労働省からの注 意表示に関する通知
7	ポリオキシエチレンオレイルエー テル(2E0,5E0,10E0)	眼に入ると時間経過とともに眼 の痛み、かすみ等の症状が現れ、 視力に影響を及ぼす	平成16年 日本化粧品工業連合 会による眼周辺部に用いるメー ク落としへの配合自粛
8	シラスパルーン(火山灰由来原料)	当該成分を配合した洗顔料を使用した場合、眼球を傷つけた事 例	平成22年 厚生労働省による注 意表示に関する通知
9	加水分解コムギ末(平均分子量 5-6万程度)	当該成分を配合した石鹸を使用した場合、局所および全身アレルギー症状の事例が発生	平成22年 厚生労働省による表示義務に関する通知 平成23年 厚生労働省による加水分解コムギ由来成分を配合する成分表示および注意表示
1 0	ロドデノール	当該成分を配合した製品群を使 用した場合、白斑症状の事例が 発生	平成26年 化粧品等の使用上の 注意について

高野勝弘: 化粧品・医薬部外品およびその原料の安全性評価と規格・試験法設定 (サイエンス&テクノロジーより)

ご意見募集やパブリックコメ

テーマ別に探す

報道:広報

政策について

厚生労働省について

統計情報·白書

所管の法

ホーム > 報道・広報 > 報道発表資料 > 2011年5月 > 小麦加水分解物含有石鹸「茶のしずく石鹸」の自主回収について

平成23年5月20日(金)

医薬食品局安全対策課

(代表番号)03-5253-1111 (直通番号)03-3595-2435

(扫当•内線) 佐藤 大作(内線2755)

石黒 昭博(内線2754)

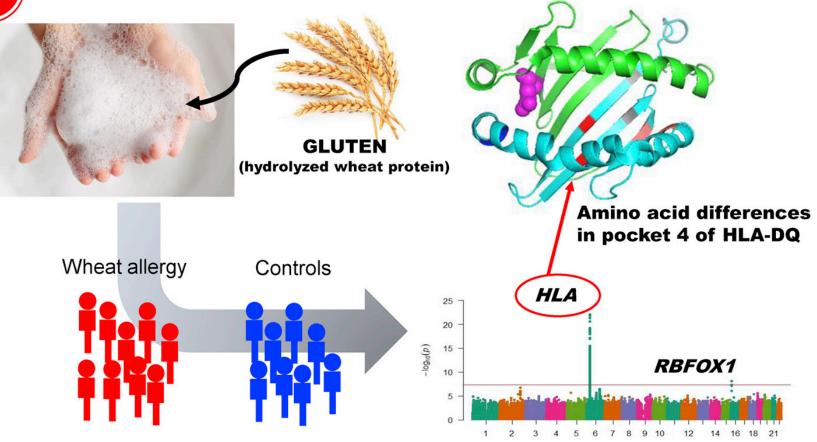
報道関係者各位

小麦加水分解物含有石鹸「茶のしずく石鹸」の自主回収につ いて

平成22年10月、小麦を加水分解した成分を含有した製品の使用者において、小麦含有食品を摂取してその後に 運動した際に全身性のアレルギー(運動誘発性のアレルギー)を発症した事例が報告されたことを受けて、小麦加水 分解物を含有する医薬部外品・化粧品について、小麦アレルギーに関する注意喚起、副作用報告の徹底等を製造販 売業者に対して通知しました。

その後 (株)攸香が製造販売する[茶のしずく石鹸」(愛称)(小麦加水分解物を含有する旧製品注))の使用者に





Genome-wide association study (GWAS, 452 cases, 2700 controls)

Noguchi, E. et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology
Volume 144, Issue 5, 2019, 1354-1363



平成 25 年 7 月 4 日

薬用化粧品の使用で肌に白斑が生じることがあります 一株式会社カネボウ化粧品、株式会社リサージ及び株式会社エキップが 製造販売した薬用化粧品の使用中止のお願い及び自主回収のお知らせー

株式会社カネボウ化粧品、株式会社リサージ及び株式会社エキップが製造販売する薬用化粧品のうち、「医薬部外品有効成分 ロドデノール」*1の配合された製品を使用された方に、「肌がまだらに白くなった」ケースが確認されたことから、3社では、被害の拡大を防ぐため使用中止を呼び掛けるとともに、本製品について自主回収を行うこととしました。

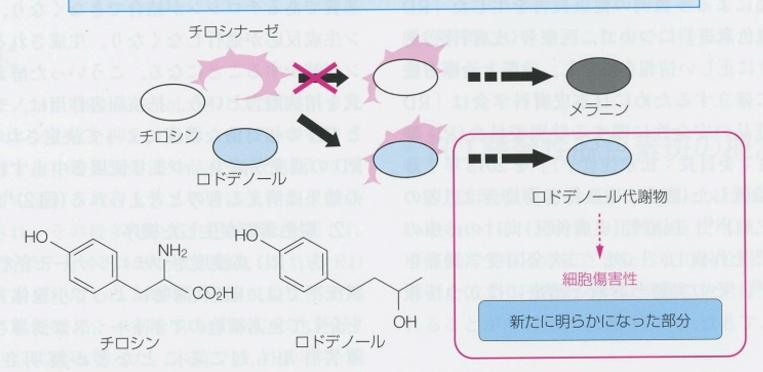
当該製品に関して、消費者庁にも「白斑が生じた」という事故情報が寄せられています。

回収の対象となる製品をお持ちの方におかれましては、直ちに使用を中止するとともに、下記の相談窓口に御連絡ください。

※1 ロドデノール:製品には、成分名として、4-(4-ヒドロキシフェニル)-2 ブタノール と記載されています。株式会社カネボウ化粧品は、ロドデノールを有効成分として配合した製品について、メラニン生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ効果を有する医薬部外品として、平成20年に厚生労働省の承認を取得しています。

(これまでの知見)

色素細胞のチロシナーゼが「チロシン」と「ロドデノール」を取り違えることにより、 メラニン合成量が低下して美白効果をもたらす



ここでの「細胞傷害性」とは:

細胞に、機能障害や増殖阻害などの何らかのダメージを与える作用、および細胞死を引き起こす作用

図 2 RD 誘発性脱色素斑の発生機序

(文献 4 より引用)

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。



サイト内検索 Google カスタム検索

症例情報でつなぐ皮膚の安全

私達は、医学界と産業界の連携により、化粧品等による国民の皮膚健康被害を早期に 発見し、これを最小化することを通じ、我が国をより安全で安心な国とすることを目的としています。





組織概要 活動内容



お問い合わせ

症例登録(医師)はこちら

関係省庁の方はこちら

企業の方はこちら

新着情報 Hot Information

2018.8.2 『一般社団法人SSCI-Netと連携している企業一覧』を更新しました。

『一般社団法人SSCI-Netと連携している企業一覧』 (pdf)

夏季休業期間 8月13日 (月) ~ 8月15日 (水) 2018.7.18

ご不便をおかけしますが、何卒ご了承いただけますよう

宜しくお願い申し上げます。

2017.10.1 SSCI-Net新事務局体制のお知らせ

本日より事務局長篭橋と、事務局員張山の2名で事務局の運営を行いますので、

宜しくお願い申し上げます。

事務局連絡先は次の通りとなります。

連絡先: 張山 幸江 hariyama@sscinet.or.jp

篭橋 雄二 kagohashi@sscinet.or.jp

電話·FAX: 052-684-6035



















小括

- 小麦加水分解物やロドデノール問題により、化 粧品の安全性に関わる情報が増した。
- 引き続き、過去のトラブルをもとに、化粧品の安全性は強化されねばならない。

最後に

- 化粧品において、代替法による安全性評価が普及していくと考える。
- 過去のトラブルを活かした安全性情報の蓄積を お願いしたい。
- 行政による市販後調査および皮膚科医による安全性監視体制の充実を切に求める。



日本動物実験代替法評価センター

Japanese Center for the Validation of Alternative Methods

⇔お問い合わせ

ENGLISH

ENHANCED BY Google

Q

TOP

JaCVAMとは

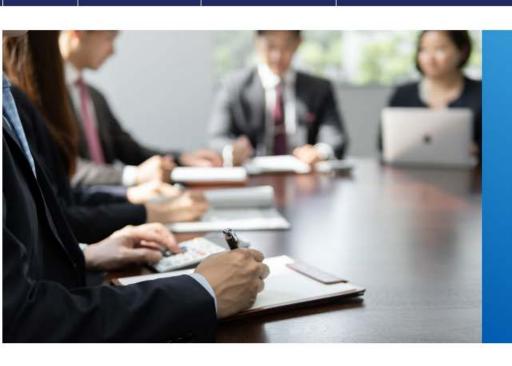
JaCVAMの活動

進行中の試験一覧と資料

試験法の公募 パブリックコメント募集

国際協調

JaCVAM関連委員会



JaCVAMは、化学物質の安全性評価における 動物実験の 3Rs の促進と国際協調を重視した 新規動物実験代替法の公定化を進めます。

御静聴ありがとうございました