



#### 本試験法の利点

- ¥ 動物で得られた結果との相関が高く、代替法として信頼性が高い
- ¥ 簡便で、費用もさほどかからない
- ¥ 再現性が高い
- ¥ 十分に評価された方法である。

#### 本試験法の限界

- ¥ 薬物代謝の系が組み込めない、その理由として、S 9 mixに加えられる補酵素による妨害がある
- ¥ 培養系の限界として、水に溶解しない物は測定が難しい場合がある
- ¥ 全てのメカニズムによる光毒性を検出できる訳ではない。

#### 試験結果の解釈

##### 陰性の場合：

ほぼ光毒性はないものと考えられるが、本系では光アレルギー等の可能性については予測できない。

##### 陽性の場合：

①使用にあたっては、ヒトに対するリスク評価をする必要があり、動物を用いる光毒性試験やヒトパッチテスト等で確認するのが望ましい。

②光遺伝毒性や光発がんの可能性等、メカニズムに対応した試験について考慮する必要がある。

#### 結論

- ¥ 動物を用いる光毒性の代替法として多くの方法が開発されているが、本法は多施設による評価試験がなされた唯一の方法である。
- ¥ In vivoのデータとの相関性や施設間での再現性も良く、光毒性の評価に有効である。

## 臨床医師の立場からのコメント

産業医科大学医学部皮膚科  
戸倉新樹

Q. 本試験は何をみる試験か？

細胞毒性あるいは光増感物質の検定。  
従って細胞機能毒性や光アレルギー性を  
みるものではない。

Q. 光毒性と光アレルギー性は平行か？

光アレルギー性物質は多かれ少なかれ光毒性  
を持つが、逆は真ならず。キノロン系物質  
のように両性質が反対になる場合もある。

Q. 臨床において外因物質による光線過敏症  
は光毒性機序が多いか、光アレルギー機序  
が多いか？

光アレルギーの頻度が高い

Q. この試験は何に利用できるか？

光毒性のスクリーニングになる。  
しかし臨床的な光線過敏性物質の  
スクリーニングにはならない。

Q. 従来の動物を用いたシステムは光毒性  
の評価に有効か？

光毒性の非常に強い物質に対しては評価  
可能。しかし臨床的副作用の有無のスク  
リーニングには力足らず。

Q. 光アレルギー性の評価もパラレルに行わないと臨床的意味が希薄になるか？

光毒性の評価はやらないよりですが、臨床的意味合いは濃いとは言えない。どうしても光アレルギー性評価が必要となる。臨床現場での利用を視野に入れた評価にするのか否か。

一つの検査の精度を上げる努力をしても、それが人体にとっての光有害物質であるか否かを判定することに貢献できるかということとは別である。

#### 代替法評価会議

##### 委員長

大野泰雄 (国立衛研 薬理部)

##### 委員

金子豊蔵 (国立衛研 毒性部)

田中憲徳 (食品薬品安全センター 秦野研究所)

豊田英一 (日本化粧品工業連合会・技術委員会)

西岡 清 (東京医科歯科大学医学部)

林 憲一 (厚生労働省医薬局審査管理課 2002年9月まで)

吉田佳督 (厚生労働省医薬局審査管理課 2002年10月より)

溝口 昌子 (聖マリアンナ医科大学皮膚科学)

宮地 良樹 (京都大学大学院医学研究科)

森本雅憲 (城西大学薬学部)

吉村 功 (東京理科大学工学研究科経営工学)

#### 日本動物実験代替法学会 代替法評価委員会

##### 委員長

金子豊蔵 (国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 2002年12月まで)

##### 副委員長

田中憲徳 (食品薬品安全センター・秦野研究所 2003年1月より委員長)

##### 委員

板垣 宏 (資生堂ライフサイエンス研究センター安全性研究所)

今井弘一 (大阪歯科大学・歯科理工学講座)

大野泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)

大森 崇 (国立医薬品食品衛生研究所・審査センター)

岡本裕子 (コーセー基礎研究室)

小島肇夫 (日本メナード化粧品・総合研究所)

畑尾正人 (資生堂・基盤研究センター薬剤開発研究所)

若栗 忍 (食品薬品安全センター・秦野研究所)

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

「動物実験代替法の開発と利用に関する調査研究」

「代替法についての情報収集と解析、代替法の評価」

分担研究者 豊田英一 日本化粧品工業連合会、技術委員会安全性部会長

研究要旨

本年度は動物実験を実施した原料を配合した化粧品の販売禁止を求めるEU化粧品指令第6次改正の最終期限（2002年6月30日）に至ったことから、EU化粧品指令第7次改正の動きが常時注目された年であった。最終的にはEU議会とEU理事会は合意に達し、EU化粧品指令第7次改正が、3月11日付けの官報に掲載された。この第7次改正で、動物実験を実施した原料を配合した化粧品の販売禁止開始に最終期限が設けられたことから、代替法開発が一層促進されることが予測される。

このような中で、ECVAMやICCVAMでは、代替法開発をこれまで以上に促進すべく、バリデーションされた代替法の相互認証や代替法の共同開発に向けての相互協力の流れが生じてきた。この相互認証の結果として、ICCVAMは、ECVAMの諮問委員会ESACが承認した3種のin vitro皮膚腐食性試験を、新規導入の評価促進プロセスにより追認している。また代替法開発に向けた相互協力としては、急性毒性試験代替法としての細胞毒性試験の共同バリデーション実施が挙げられ、この相互協力は今後さらに加速するものと思われる。

OECDでは、皮膚感作性試験として、LLNA法がReduction、Refinementを考慮した試験法として正式に認められた。また、光毒性試験及び皮膚吸収性試験が専門家会議で承認され、近くガイドライン化される見込みである。EU化粧品指令第7次改正において、動物実験を実施した製品等のEU域内の販売禁止とOECDレベルでの代替法の有無が関連付けられたことから、今後、OECDにおける代替法評価・制定は益々加速されると予想される。

本邦においては、本研究班が、評価委員会・評価会議を組織し、産官学一体となって、光毒性試験（in vitro）：3T3NRUPTについて評価を行い、公開シンポジウムを通して広く意見を求める等の活動を行い、代替法として採用可能との結論に至った。

本分担研究を通して三極を比較してみると、本邦における問題は、本研究班の結論が行政的なガイドライン等への採用に結びつかない点にある。欧米においては、行政認知の評価機関（ECVAM、ICCVAM）が存在しガイドライン化へ直接結びつく体制がとられているが、本邦においては、行政認知の代替法評価機関がなく、本研究班が代替法の開発、評価研究と海外情報の調査解析を行っているに留まり、その研究成果はガイドライン作成等の行政的な採り上げまでには至っていない。動物実験代替法の開発と利用の促進を図るためには、本邦においても、ECVAMやICCVAMに匹敵する本邦独自の、行政認知の代替法評価機関を設置し、ガイドライン化へと結びつけるシステム作りが急務であると考えられる。

A. 研究目的

本年度は、動物実験を実施した原料を配合した化粧品の販売禁止を求めるEU化粧品指令第6次改正の施行延期の期限である2002年6月30日を迎えることを踏まえ、EU化粧品指令第7次改正に対するEU議会とEU閣

僚理事会の動きが従来よりも活発化し、最終的に決着を迎えた年であった。また、EU化粧品指令第7次改正に伴い、即時適用される代替法が明らかとなり、さらには、今後開発の必要な代替法の目標時期が設定されたために、バリデーションした試験法の相互認証も

含め ECVAM や ICCVAM による代替法の開発や評価の仕組みが大きく変化した年でもあった。

本研究においては、以前よりこれらの欧米の動向をより密接な情報収集活動により把握し、適切な対応を講じることで、動物実験代替法の開発と利用を促進することを目標に調査研究を推進してきた。

## B. 研究方法

### B-1 情報収集

情報収集は、過去の本研究による経験から、いくつかのホームページ (SCCNFP、OECD、ECVAM、ICCVAM など) を定期的に検索するとともに EU については同地域の化粧品工業会である COLIPA、米国については CTFA との連繋を通じて実施した。その他、代替法の承認状況等については、専門学会の会誌やニュースレターも参考とした。

(倫理面への配慮)

本研究は動物実験代替法に関する情報を収集するものであり、実験動物の福祉向上を目指すものであり、ヒトや動物の権利や福祉に抵触するところはない。

## C. 研究結果

### C-1 EU における動物実験禁止、代替法開発の

#### 動向

#### C-1-1 化粧品指令第7次改正

昨年度は、動物実験を実施した原料を配合した化粧品の販売禁止を盛り込んだ EU 化粧品指令第6次改正の施行延期の期限(2002年6月30日)<sup>1)</sup>をにらんで7次改正に関するEU議会、閣僚会議のつばぜり合いが昨年末から激しさを増していた。

本年度に入って、2002年5月23日のEU議会の環境委員会での採択を経て、6月11日のEU議会本会議(第2読会/second reading)での採択が行われた<sup>2)</sup>。議会で採択された内容は、2002年2月14日に採択されたEU閣僚理事会の「共通の立場」とは大きな隔りがあり、8月26日にEU閣僚理事会は、EU議会の第2読会で採択された内容のすべては受け入れられないとの決定をした<sup>4)</sup>。

その後、EU議会とEU閣僚理事会は調停段階に入り、最終的には、12月3日の調停委員

会において、議会及び閣僚理事会の代表団は調停案を承認した<sup>5)6)</sup>。

EU 議会は調停委員会で承認された第7次改正案を2003年1月15日に承認し<sup>5)-7)</sup>、EU理事会も2003年1月27日に承認した<sup>8)</sup>。なお、官報(Official Journal of the European Union)には3月11日付けで掲載された<sup>9)</sup>。この化粧品指令第7次改正の基本的骨子は、以下の通りである<sup>9)-11)</sup>。

#### ●化粧品及び化粧品原料のEU域内の動物実験禁止

- ・化粧品：加盟国の国内法施行後に即時禁止  
※猶予期間は最大18ヶ月(2004年9月)
- ・原料：代替法がある場合は加盟国の国内法施行後に即時禁止、完全な動物実験禁止はEU化粧品指令発効の6年後(2009年3月)。

EU委員会は、OECDのバリデーシヨンの進展を考慮した上で、SCCNFP及びECVAMと協議して、種々の試験の段階的廃止に関する期限などの予定を立案する。

#### ●動物実験を実施した製品または動物実験を実施した原料を含む製品のEU域内の販売禁止(EU域外での動物実験がなされた製品及び原料も含む)

- ・代替法がある場合は、加盟国の国内法施行後に即時禁止  
※猶予期間は最大18ヶ月(2004年9月)
- ・完全な販売禁止は、化粧品指令発効の6年後(2009年3月)以降

例外：反復毒性、生殖毒性、薬物動態試験については2013年3月からの販売禁止

- ・ EU委員会は、OECDのバリデーシヨンの進展を考慮した上で、SCCNFP及びECVAMと協議して、種々の試験の段階的廃止に関する期限などの予定を立案する。

#### C-1-2 ECVAMにおける代替法開発状況

ECVAMの諮問委員会であるESAC(ECVAM Scientific Advisory Committee)がこれまでに承認した安全性試験(承認年月)は以下の通り<sup>12) 13)</sup>。

- ・3T3 NRU 光毒性試験(1997年11月)
- ・EPSKIN™皮膚腐食性試験(1998年4月)
- ・ラットTER皮膚腐食性試験(1998年4月)

- ・紫外線吸収剤への3T3 NRU 光毒性試験の適用（1998年5月）
- ・皮膚感作性のためのLLNA試験（2000年3月）
- ・EpiDerm™皮膚腐食性試験（2000年3月）
- ・CORROSITEX™皮膚腐食性試験（2000年12月）
- ・胎児毒性のための胚性幹細胞試験（2002年5月）
- ・胎児毒性のための全胚培養試験（2002年5月）
- ・胎児毒性のためのマイクロマス試験（2002年5月）

またECVAMは、2002年6月4～6日にIspra (Italy)でEVCAM Status Seminar 2002を開催した。このセミナーの目的は、約10年間に及ぶECVAMの業務を総括すること、並びにEUの化学物質ポリシー白書、化粧品指令第7次改正、動物保護法に関連して今後の活動におけるprioritiesを見出すことであつたらしい<sup>14)</sup>。

### C-1-3 代替法開発に関する SCCNFP の見解

SCCNFPは、2002年6月4日に化粧品原料の安全性試験としての動物実験代替法開発の位置付けについて以下の見解を示した<sup>15)</sup>。このSCCNFPの見解は化粧品指令第7次改正に直接関係する行政サイドの意見として重要であった。

- 正式にバリデートされた試験法
  - ・光毒性試験 (in vitro) : 3T3 NRU PT
  - ・皮膚腐食性試験 (in vitro) : ラットTER、EPISKIN™、EpiDerm™
- 正式にバリデートされた試験法と同等の試験法
  - ・皮膚感作性試験 (in vivo) : LLNA
  - ・経皮吸収試験 (in vitro)
- バリデーション中の試験法（検討中だが未確立）
  - ・胎児毒性試験
  - ・急性毒性試験
  - ・眼刺激性試験
  - ・皮膚刺激性試験

### C-1-4 小括

今年のEUにおける動物実験禁止の動向としては、1993年の化粧品指令第6次改正以来、約9年に亘る結果として、議会と閣僚理事会との調停により第7次改正が成立したことが挙げられる。

また代替法開発の動向としては、行政サイドとして第7次改正に直接影響を与えるSCCNFPが、現時点で適用可能な代替法を明確にしたことが挙げられる。このSCCNFPの見解は、化粧品やその原料の安全性を評価する上で、ECVAMが承認した試験法の中でも使用可能な試験法を示し、さらには今後開発が必要な代替法を明確にする意味でも重要であった。

### C-2 米国における代替法開発の動向

#### C-2-1 ICCVAM における代替法評価状況

ICCVAMは、米国官庁間の調整を図り共通の目標である代替法のValidationを統括する委員会として機能してきており、現在はNIEHSの恒久的委員会として位置付けられている。現在、ICCVAMは9省庁の15研究機関からの委員で構成されている。

本年度は、in vitro 皮膚腐食性試験として、市販のヒト皮膚モデルであるEPISKINやEpiDermを用いる試験、さらにはRat Skin Transcutaneous Electrical Resistance Assay (TER法)について、ICCVAMが最終的に推奨することが官報 (Federal Register)<sup>16)</sup>に公表された。これらの試験法の評価には、欧州のECVAMがバリデーションを実施して諮問委員会のESACが承認した方法については、ICCVAMのピアレビューパネルによる評価プロセスを省略して追認する新規導入の評価促進プロセスが適用された。最終報告書では、EPISKIN、EpiDerm、Rat Skin TER法が皮膚腐食性/皮膚刺激性を評価する統合的試験スキームにおける皮膚腐食性試験として使用することが可能であり、in vitroで陽性の結果が得られた場合は動物試験を省略することができるが、in vitroで陰性の結果が得られた場合は、in vivoでの確認試験が必要であるとしている<sup>17) 18)</sup>。

また、ICCVAMはECVAMと情報交換を持ち、お互いが承認した試験法については、完

備型の評価を実施しない評価促進プロセスを適用するのみならず、急性全身毒性を評価するための細胞毒性試験については共同のバリデーションを実施中である<sup>19) 20)</sup>。

現在、ICCVAMにノミネートされている安全性に係わる試験法(毒性カテゴリー)は以下の通りである。このうち、OECDにおいてガイドライン化されたUp-and-Down法やドラフトガイドラインが作成された3T3NRU光毒性試験については、実質的な動きはない模様である。

- ・ Up-and-Down法(急性毒性)
- ・ 急性全身毒性を評価するためのin vitro試験(急性毒性)
- ・ カエル胚を用いる催奇形性試験(発生毒性)
- ・ EipOcular™ Model(眼刺激性)
- ・ 3T3NRU光毒性試験(光毒性)

2002年11月8-9日にシカゴで開催されたTrans Atlantic Business Dialogueの会議(米国とEUの産業に係わる閣僚会議)において、EUにおける化粧品指令第7次改正に伴う動物実験実施製品の販売禁止に向かう欧州の動向に対応するために、動物実験代替法のパイロットプロジェクト設立が化粧品関連グループより推奨された。この会議での化粧品関連グループの提案は、米国ICCVAM及び欧州のECVAMがバリデーションに使用している基準の連携、もしくは相互認証を求め、さらに早い時期での情報交換、これら2つの評価機関によりバリデーションされた代替法の相互受容、そして代替法開発に向けての相互協力を求めるものであるとしている<sup>21)</sup>。

### C-2-2 小括

本年の米国における代替法開発の動向としては、ICCVAMが、3種のin vitro皮膚腐食性試験を承認したことが挙げられる。これは、ECVAMのESACが承認した試験法について、ICCVAMが評価促進プロセスを適用することにより、バリデーションされた代替法の相互認証、そして代替法開発に向けての相互協力の流れを明示するものと思われる。

ICCVAMとECVAMの相互協力の流れは、急性毒性試験代替法としての細胞毒性試験の共同バリデーション実施や2002年11月に開催されたTransAtlantic Business Dialogue

の会議により加速するものと思われる。

## C-3 OECDの動向

### C-3-1 OECDガイドラインの動向

これまでにLLNAガイドライン、in vivo経皮吸収試験ガイドライン、in vitro経皮吸収試験ガイドライン、in vitro光毒性試験ガイドライン、皮膚刺激性・腐食性・眼刺激性試験法のガイドラインについて日本化粧品工業連合会・技術委員会安全性部会で検討し、質問やコメントを全般的なものと同別なものに分けて取りまとめ、厚生科学研究班を通じて、OECDに提出してきた。

今年度は、皮膚感作性試験として、LLNA法がReduction, Refinementを考慮した試験法として正式に認められた(OECDガイドライン429)。

また、in vitro光毒性試験ガイドライン432、in vitro経皮吸収試験ガイドライン428については専門家会議で承認され、近くガイドライン化される見込みである。また、in vitro皮膚腐食性試験ガイドライン430(Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test)、in vitro皮膚腐食性試験ガイドライン431(Skin Corrosion: Human Skin Model Test)については、最終版確定にむけ審議中である。

急性経口毒性試験に関しては、急性経口毒性試験ガイドライン401が、2002年12月にOECDガイドラインから削除された。

その他の試験法については、現在のところ審議状況に関する情報は得られていない。

### C-3-2 小括

本年のOECDの動向としては、LLNA法が皮膚感作性試験(OECDガイドライン429)として正式に認められたこと、in vitro光毒性試験ガイドライン432、in vitro経皮吸収試験ガイドライン428については専門家会議で承認され、近くガイドライン化される見込みであることがあげられる。EU化粧品指令第7次改正において、動物実験を実施した製品等のEU域内の販売禁止に、OECDレベルでの代替法の有無が記述されたことから、今後、代替法開発の加速が予想される。この動向は、代替法開発に関するECVAMとICCVAMの相互協力の最終目標がOECDガ



イドラインへの共同提案であることから伺える。

OECD 毒性試験ガイドラインは、新規化学物質に適用されることから、本邦においては、行政を中心とした産官学による組織的な対応が必要と考えられる。

#### C-4 日本における代替法開発の動向

##### C-4-1 厚生科学研究班における代替法の評価

平成13年度に本厚生科学研究班『動物実験代替法の開発と利用に関する調査研究』が設置された。この研究班の目的は、海外におけるバリデーションに関する情報を収集し、それを関連科学分野の専門家と行政担当者を含めた会議により総合的に評価することである。この評価により、欧米あるいはOECDで承認された代替法の利点・欠点を明らかにし、それらの本邦における採用の可否の決定並びに適正利用に資することを意図している。

平成13年度及び平成14年度は、ECVAMで既に承認され、現在、OECDでガイドライン案が検討されている『Balb/c 3T3 細胞を用い Neutral red 取り込みを指標とした光毒性試験代替法』について、評価会議や評価委員会を組織して、総合的に評価してきた。それらの結果の詳細については、平成13年度及び平成14年度の本厚生科学研究班の報告書に詳細に記載されている。

平成14年度の本研究班の特筆すべき活動としては、12月5日の日本動物実験代替法学会第16回大会において公開シンポジウムとして、本研究班の目的並びにこれまでの評価結果の概要を報告したことが挙げられる。また、評価すべき試験法を広く公募した点も挙げられる。さらには、OCEDガイドラインが成立した場合を想定し、使用する光源の影響について、複数機関のバリデーションを実施したことが挙げられる。

##### C-4-2 日本動物実験代替法学会における動向

日本動物実験代替法学会には、バリデーション委員会と評価委員会が組織として設置されている。バリデーション委員会は、バリデーションに関する実務を担当する委員会で、現在は、市販キットである3次元皮膚モデル

を用いる皮膚刺激性試験代替法の施設間バリデーションの結果を解析中である。また過去に提案された注射剤の細胞毒性試験に関して、バリデーションが実施可能か否かを検討中である。一方、評価委員会は、本研究班から委託された『Balb/c 3T3 細胞を用い Neutral red 取り込みを指標とした光毒性試験代替法』の評価の実務を担当している。

本邦においては、その他の試験法に関して、行政や学会が関与したバリデーションに関する報告は見あたらない。

##### C-4-3 小括

本邦における代替試験法の社会的認知に向けた活動は、本厚生科学研究班のみが実施している状況にある。また、評価すべき試験法のバリデーションについても、日本動物実験代替法学会が主催している市販キットによる皮膚刺激性試験代替法のみが挙げられる。この原因は、代替法の開発は、化粧品に関連する産業とそれに係わる行政のみの問題と考えられているところにあるのかも知れない。また、過去、約8年にも亘る厚生科学研究班の『眼刺激性試験代替法のバリデーション研究』の成果がガイドライン作成に結びつかなかったことも一因として考えられる。

この状況を打開するためには、欧米のような行政の積極的な関与が必要であり、本研究班の成果がガイドライン等の作成に直接結びつくようなルート構築が必要であろう。

#### D. 考察

各結果小括の項で述べた如く、本年の特筆すべき動向としては、EUにおける化粧品指令第7次改正の成立が挙げられる。この第7次改正の成立により、現在使用可能な代替法と今後開発の必要な代替法が明らかとなった。

そのような中で、欧州、米国における代替法開発においては、ECVAMとICCVAMが「バリデーションされた代替法の相互認証」や「共同バリデーションの実施」など、相互協力の動きが顕在化してきた。これらの成果は、EU化粧品指令への対応のみならずグローバルスタンダードとしてのOECDガイドラインへの収載へとつながるものである。

このECVAMやICCVAMの積極的な行動の原動力は、ECVAM、ICCVAMがそれぞれ

の行政認知の機関であることに起因していると考えられる。

一方、本邦においては、ECVAM や ICCVAM のような行政認知の代替法評価機関がなく、本研究班が代替法の開発、評価研究と海外情報の調査解析を行っているに留まり、その研究成果はガイドライン作成等の行政的な採り上げまでには至っていない。その結果、OECD ガイドライン化における本邦の提案力も弱くなり、欧米主導の OECD ガイドラインとなってしまうている。

昨年度の分担研究報告書にも記述したが、今後の動物実験代替法に関する国際的ハーモナイゼーションを考えると、行政認知の、本邦独自の代替法評価機関の設置が必要と考える。そうすることによって、ECVAM や ICCVAM との国際ハーモナイゼーション活動への足掛かりができ、OECD ガイドライン化においても日本の提案力強化にもつながり、三極が真に合意したグローバルスタンダードが作れると考えるものである。

#### D. 結論

動物実験を実施した原料を配合した化粧品の販売禁止開始に最終期限を設けた EU 化粧品指令第 7 次改正が、EU 議会および EU 理事会で承認され、3 月 11 日付けの官報に掲載された。このような中で、ECVAM や ICCVAM では、代替法開発をこれまで以上に促進すべく、バリデーションされた代替法の相互認証や代替法の共同開発に向けての相互協力の流れが生じてきた。OECD においても皮膚感作性試験として LLNA 法がガイドライン化され、光毒性試験及び皮膚吸収性試験が専門家会議で承認される等の動きがあった。

本分担研究を通して三極を比較してみると、本邦における問題は、本研究班の結論が行政的なガイドライン等への採用に結びつかない点にある。動物実験代替法の開発と利用の促進を図るためには、本邦においても、ECVAM や ICCVAM に匹敵する本邦独自の、行政認知の代替法評価機関を設置し、ガイドライン化へと結びつけるシステム作りが急務であると考えられる。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 参考文献

- 1) Commission Directive 2000/41/EC, June 19, 2000; Official Journal of the European Communities, L145, 20/06/2000, P0025-0026 (添付資料-1)
- 2) EUROPEAN PARLIAMENT, P5-TA(2002)0292, (添付資料-2)
- 3) Council documents, 9843/02, 17/06/2002, (添付資料-3)
- 4) Council Press, 11584/02(Press†255), 26/08/2002, (添付資料-4)
- 5) PE-CONS 3668/2002, 08/01/2003 (添付資料-5)
- 6) EUROPEAN PARLIAMENT, A5-0001, 08/01/2003 (添付資料-6)
- 7) EUROPEAN Daily Notebook, 15/01/2003 (添付資料-7)
- 8) Council Press, 5433/03(Press†13), 27/01/2003 (添付資料-8)
- 9) Directive 2003/15/EC of the European Parliament and of the Council, February 27, 2003; Official Journal of the European Union, L66, 11/03/2003, P0026-0035 及び日本語訳文 (添付資料-9)
- 10) CTPA News update, February 6, 2003 (添付資料-10)
- 11) CTPA News update, March 3, 2003 (添付資料-11)
- 12) ATLA, 30, 261-262 (2002) (添付資料-12)
- 13) FRAME News, Issue No.55, August 2002 (添付資料-13)
- 14) The Proceeding of the ECVAM Status Seminar 2002, ATLA, 30, Suppl 2 (2002).
- 15) SCCNFP/0546/02, final June 4, 2003, Memorandum concerning of the actual status of alternative methods to the use of animals in the safety testing of cosmetic ingredients. (添付資料-14)
- 16) Federal Register Vol.67, No.147, 31/07/2002, p49706-49707 (添付資料-15)

17) The Rose Sheet, Vol23, No.31, p8  
(2002) (添付資料-16)

18) <http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/epiderm.htm>

19) ATLA, 30, Suppl 2, 23-32 (2002) (添付資料-17)

20) ATLA, 30, Suppl 2, 227-236 (2002)  
(添付資料-18)

21) The Rose Sheet, Vol23, No.49, p32  
(2002) (添付資料-19)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

無し

### 2. 学会発表

豊田英一、“動物実験代替法の国際動向”  
押し寄せてくる外国の圧力 1) OECD が目指しているもの：最近の動向、第16回日本動物実験代替法学会 フォーラム2002年1月2月5日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

**COMMISSION DIRECTIVE 2000/41/EC  
of 19 June 2000**

**postponing for a second time the date after which animal tests are prohibited for ingredients or combinations of ingredients of cosmetic products**

(Text with EEA relevance)

THE COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES,

Having regard to the Treaty establishing the European Community,

Having regard to Council Directive 76/768/EEC of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products <sup>(1)</sup>, as last amended by Commission Directive 2000/11/EC <sup>(2)</sup>, and in particular Article 4(1)(i) thereof,

After consulting the Scientific Committee on cosmetic products and non-food products intended for consumers,

Whereas:

- (1) The main objective of Directive 76/768/EEC is to protect public health. To this end it is indispensable to carry out certain toxicological tests to evaluate the safety for human health of ingredients and combinations of ingredients used in cosmetic products.
- (2) Pursuant to Article 4(1)(i) of Directive 76/768/EEC Member States should prohibit the marketing of cosmetic products containing ingredients or combinations of ingredients tested on animals after 30 June 2000 in order to meet the requirements of the Directive.
- (3) The second subparagraph of this provision also provides that the Commission should submit draft measures to postpone the date of implementation of this provision if there has been insufficient progress in developing satisfactory methods to replace animal testing, and in particular in those cases where alternative methods of testing, despite all reasonable endeavours, have not been scientifically validated as offering an equivalent level of protection for the consumer, taking into account OECD toxicity test guidelines.
- (4) In the absence of any scientifically validated alternative methods to animal experiments and any pertinent toxicity test guidelines in the field of alternative methods adopted by the OECD, it was necessary to postpone the date provided for in Article 4(1)(i) of Directive 76/768/EEC for the first time by Commission Directive

97/18/EC in compliance with the second subparagraph of this provision.

- (5) Three alternative methods have been validated in Europe to date. It is unlikely that the scientific state of the art will change significantly before 30 June 2000. Therefore, the date provided for in Article 4(1)(i) of Directive 76/768/EEC should be postponed for a second time in compliance with the second subparagraph of this provision and Article 2 of Directive 97/18/EC.
- (6) These three methods are being incorporated into Community law through their entry onto Annex V to Council Directive 67/548/EEC of 27 June 1967 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances <sup>(3)</sup>, as last amended by Commission Directive 2000/33/EC <sup>(4)</sup>.
- (7) Council Directive 86/609/EEC <sup>(5)</sup> of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes <sup>(6)</sup> provides that an animal test shall not be carried out if an alternative method is available.
- (8) These methods are therefore mandatory for use in all sectors including that of cosmetics.
- (9) The Commission has proposed a Directive amending for the seventh time Directive 76/768/EEC in order to solve definitively the issue of experiments on animals in the cosmetic products sector. Such a proposal should be adopted by co-decision procedure involving the European Parliament and the Council.
- (10) Taking into account that it can be expected that validated alternative methods will become available for other tests in the next two years and that the proposed Directive shall be adopted by that point of time, it is appropriate to postpone for the last time the date to 30 June 2002.
- (11) The measures provided for in this Directive are in accordance with the opinion of the Committee on the adaptation to technical progress of the Directives on the removal of technical barriers to trade in the cosmetic products sector,

HAS ADOPTED THIS DIRECTIVE:

*Article 1*

The date of '30 June 2000' shall be replaced by '30 June 2002' in the first sentence of Article 4(1)(i) of Directive 76/768/EEC.

<sup>(1)</sup> OJ L 262, 27.9.1976, p. 169.

<sup>(2)</sup> OJ L 65, 14.3.2000, p. 22.

<sup>(3)</sup> OJ L 114, 1.5.1997, p. 43.

<sup>(4)</sup> OJ L 196, 16.8.1967, p. 1.

<sup>(5)</sup> OJ L 136, 8.6.2000, p. 90.

<sup>(6)</sup> OJ L 358, 18.12.1986, p. 1.

*Article 2*

1. Member States shall bring into force the laws, regulations and administrative provisions necessary to comply with this Directive by 29 June 2000 at the latest. They shall forthwith inform the Commission thereof.

When Member States adopt those provisions, they shall contain a reference to this Directive or be accompanied by such a reference on the occasion of their official publication. Member States shall determine how such reference is to be made.

2. Member States shall communicate to the Commission the provisions of national law which they adopt in the field covered by this Directive.

*Article 3*

This Directive shall enter into force on the third day following that of its publication in the *Official Journal of the European Communities*.

*Article 4*

This Directive is addressed to the Member States.

Done at Brussels, 19 June 2000.

*For the Commission*

Erkki LIIKANEN

*Member of the Commission*

• P5\_TA(2002)0292

**Cosmetic products \*\*\*II**

**European Parliament legislative resolution on the Council common position for adopting a European Parliament and Council directive amending Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products (15073/1/2001 – C5-0072/2002 – 2000/0077(COD))**

**(Codecision procedure: second reading)**

*The European Parliament,*

- having regard to the Council common position (15073/1/01 – C5-0072/2002<sup>1</sup>),
  - having regard to its position at first reading<sup>2</sup> on the Commission proposal to Parliament and the Council (COM(2000) 189<sup>3</sup>),
  - having regard to the Commission's amended proposal (COM(2001) 697<sup>4</sup>),
  - having regard to Article 251(2) of the EC Treaty,
  - having regard to Rule 80 of its Rules of Procedure,
  - having regard to the recommendation for second reading of the Committee on the Environment, Public Health and Consumer Policy (A5-0180/2002),
1. Amends the common position as follows;
  2. Instructs its President to forward its position to the Council and Commission.

**P5\_TC2-COD(2000)0077**

**Position of the European Parliament adopted at second reading on 11 June 2002 with a view to the adoption of European Parliament and Council Directive 2002/.../EC amending Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products**

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty establishing the European Community, and in particular Article 95 thereof,

<sup>1</sup> OJ C 113E, 14.5.2002, p. 109.

<sup>2</sup> OJ C 21E, 24.1.2002, p. 88.

<sup>3</sup> OJ C 311E, 31.10.2000, p. 134.

<sup>4</sup> OJ C 51E, 26.2.2002, p. 385.

Having regard to the proposal from the Commission <sup>5</sup>,

Having regard to the Opinion of the Economic and Social Committee <sup>6</sup>,

Acting in accordance with the procedure laid down in Article 251 of the Treaty <sup>7</sup>,

Whereas:

- (1) Council Directive 76/768/EEC <sup>8</sup> has comprehensively harmonised the national laws relating to cosmetic products and has as its main objective the protection of public health. To this end, it continues to be indispensable to carry out certain toxicological tests to evaluate the safety of cosmetic products.
- (2) The Protocol on protection and welfare of animals annexed by the Treaty of Amsterdam to the Treaty establishing the European Community stipulates that the Community and the Member States are to pay full regard to the welfare requirements of animals in the implementation of Community policies, in particular with regard to the internal market.
- (3) *In accordance with Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes<sup>9</sup> and with Council Directive 93/35/EEC of 14 June 1993<sup>10</sup> amending for the sixth time Directive 76/768/EEC, it is essential that the aim of abolishing animal experiments for testing cosmetic products be pursued and that the prohibition of such experiments becomes effective in the territory of the Member States. In order to ensure that this prohibition is fully implemented, it may be necessary for the Commission to bring forward further proposals to amend Directive 86/609/EEC.*
- (4) *Directive 86/609/EEC has established common rules for the use of animals for experimental purposes within the Community and laid down the conditions under which such experiments must be carried out in the territory of the Member States. In particular, Article 7 of that Directive requires that animal experiments be replaced by alternative methods, when such methods exist and are scientifically satisfactory. In order to facilitate the **development and use of alternative methods** in the cosmetic sector **which do not use live animals**, specific provisions have been introduced by Directive 93/35/EEC. However, these provisions concern only alternative methods which do **not use animals** and do not take account of alternative methods developed in order to reduce the number of animals used for experiments or to reduce their suffering. Therefore, in order to afford optimal protection to animals used for **testing cosmetic products pending implementation of the***

---

<sup>5</sup> OJ C 311E, 31.10.2000, p. 134 and OJ C 51E, 26.2.2002, p. 385.

<sup>6</sup> OJ C 367, 20.12.2000, p. 1.

<sup>7</sup> Position of the European Parliament of 3 April 2001 (OJ C 21E, 24.1.2002, p. 88), Council Common Position of 14 February 2002 (OJ C 113E, 14.5.2002, p. 109) and Position of the European Parliament of 11 June 2002.

<sup>8</sup> OJ L 262, 27.7.1976, p. 169. Directive as last amended by Commission Directive 2000/41/EC (OJ L 145, 20.6.2000, p. 25).

<sup>9</sup> OJ L 358, 18.12.1986, p. 1.

<sup>10</sup> OJ L 151, 23.6.1993, p. 32.

*prohibition of animal tests for cosmetic products and the marketing of animal-tested cosmetic products in the Community, these provisions should be amended in order to provide for the systematic use of alternative methods which reduce the number of animals used or reduce the suffering caused, in those cases where full replacement alternatives are not yet available, as provided by Article 7(2) and (3) of Directive 86/609/EEC, when these methods offer consumers a level of protection equivalent to that of the conventional methods which they are intended to replace.*

- (5) Currently, only alternative methods which are scientifically validated by the European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) or the Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) and applicable to the whole chemical sector are systematically adopted *at Community level*. However, the safety of cosmetic products *and their ingredients may* be ensured through the use of alternative methods which are not necessarily applicable to all uses of chemical ingredients. Therefore, the use of such methods by the whole cosmetic industry should be promoted and their adoption at Community level ensured, when such methods *offer* an equivalent level of protection to *consumers*.
- (6) The safety of finished cosmetic products can already be ensured on the basis of knowledge of the safety of the ingredients that they contain. Provisions prohibiting animal testing of finished cosmetic products can therefore be incorporated into Directive 76/768/EEC. The Commission should establish guidelines in order to facilitate the application, in particular by small and medium-sized enterprises, of methods which do not involve the use of animals for assessing the safety of finished cosmetic products.
- (7) *It will gradually become possible to ensure the safety of ingredients used in cosmetic products by using non-animal alternative methods validated at Community level, or approved as being scientifically validated, by ECVAM. After consulting the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers (SCCNFP) as regards the applicability of the validated alternative methods to the field of cosmetic products, the Commission will immediately publish the validated or approved methods recognised as being applicable to such ingredients. In order to achieve the highest possible degree of animal protection, a deadline must be set for the introduction of a definitive prohibition.*
- (8) *The Commission should agree a timetable of deadlines for the prohibition of each test currently carried out using animals up to a maximum of five years for all tests. An exception may however be made for tests concerning repeated-dose toxicity, reproductive toxicity and toxicokinetics, for which there are no alternatives yet under consideration, in which case the deadline should be a maximum of ten years from the date of adoption of this Directive. Such exceptions should be authorised by the Commission.*
- (9) Better coordination of resources at Community level will contribute to increasing the scientific knowledge indispensable for the development of alternative methods. It is essential, for this purpose, that the Community continue *and increase* its efforts and take the measures necessary for the promotion of research and the development of new *non-*



*animal alternative* methods, in particular within its Sixth Framework Programme as set out in Decision No .../2002/EC of the European Parliament and of the Council<sup>11</sup>.

- (10) *If necessary, in order not to prevent the introduction of new products which offer significant improvements in health protection in terms of preventing illness, disease or serious health disorders, the Commission should bring forward a proposal in accordance with the procedure laid down in Article 251 of the Treaty. Such a proposal should not compromise the objectives of this Directive.*
- (11) The recognition by third countries of alternative methods developed in the Community should be encouraged. In order to achieve this objective, the Commission and the Member States should take all appropriate steps to facilitate acceptance of such methods by the OECD. The Commission should also endeavour, within the framework of European Community cooperation agreements, to obtain recognition of the results of safety tests carried out in the Community using alternative methods so as to ensure that the export of cosmetic products for which such methods have been used is not hindered and to prevent or avoid third countries requiring the repetition of such tests using animals.
- (12) *Public opinion demands that animal testing for cosmetic products should be forbidden. In order to promote rapid development of alternatives and to ensure animal testing is not relocated to third countries, a Community prohibition on animal testing needs to be combined with mandatory labelling of products and ingredients tested on animals and measures which ensure that cosmetic products and ingredients tested on animals are not put on the Community market after a specified date. If satisfactory non-animal alternatives are not fully available by that date, it will be possible to apply such measures without compromising consumer safety while still allowing a considerable amount of product innovation.*
- (13) It should be possible to *claim on a cosmetic product that no animal testing was carried out in relation to its development. The Commission, in consultation with the Member States, should develop guidelines to ensure that common criteria are applied in the use of claims and that an aligned understanding of the claims is reached, and in particular that such claims do not mislead the consumer. In developing such guidelines, the Commission must also take into account the views of the many small and medium-sized enterprises which make up the majority of the 'non-animal testing' producers, relevant non-governmental organisations, and the need of consumers to be able to make practical distinctions between products on the basis of animal testing criteria.*
- (14) *Fragrances should not be used where they do not fulfil an essential purpose, in particular in products intended for children or products for external intimate hygiene.*
- (15) *The SCCNFP stated in its opinion of 25 September 2001 that substances classified pursuant to Council Directive 67/548/EEC of 27 June 1967 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances<sup>12</sup> as carcinogenic (except substances only*

---

<sup>11</sup> OJ L

<sup>12</sup> OJ Special Edition Series I, Chapter 1967, p. 234. Directive as last amended by Commission Directive 2001/59/EC (OJ L 225, 21.8.2001, p. 1).

*carcinogenic by inhalation), mutagenic or toxic for reproduction, of category 1 or 2, and substances with similar potential, must not be intentionally added to cosmetic products, and that substances classified pursuant to Directive 67/548/EEC as carcinogenic, mutagenic or toxic for reproduction, of category 3, and substances with similar potential, must not be intentionally added to cosmetic products unless it can be demonstrated that their levels do not pose a threat to the health of the consumer.*

- (16) Given the special risks that substances classified as carcinogenic, mutagenic or toxic for reproduction, category 1 and 2, pursuant to Directive 67/548/EEC may entail for human health, their use in cosmetic products should be *prohibited*. *For the same reasons, the use of substances classified pursuant to Directive 67/548/EEC as carcinogenic, mutagenic or toxic for reproduction, category 3, in cosmetic products should also be prohibited*, unless the SCCNFP considers such use as safe. The evaluation of these substances for use in cosmetic products should not *involve the* use of animals.
- (17) In order to improve the information provided to consumers, cosmetic products should bear more precise indications concerning their durability for use.
- (18) Certain substances have been identified as an important cause of contact-allergy reactions in fragrance-sensitive consumers. In order to ensure that such consumers are adequately informed, it is therefore necessary to amend the provisions of Directive 76/768/EEC to require that the presence of these substances be mentioned in the list of ingredients. This information will improve the diagnosis of contact allergies among such consumers and will enable them to avoid the use of cosmetic products which they do not tolerate.
- (19) *A number of substances have been identified by the SCCNFP as likely to cause allergic reactions and it will be necessary to restrict their use and/or impose certain conditions concerning them.*
- (20) The measures necessary for the implementation of this Directive should be adopted in accordance with Council Decision 1999/468/EEC of 28 June 1999 laying down the procedures for the exercise of implementing powers conferred on the Commission <sup>13</sup>,

HAVE ADOPTED THIS DIRECTIVE:

#### Article 1

Directive 76/768/EEC is hereby amended as follows:

- 1) Article 4(1)(i) shall be *replaced by the following*:
- "(i) ingredients or combinations of ingredients tested on animals in order to meet the requirements of this Directive, where satisfactory methods to replace animal testing exist or, where these are not yet available, methods exist which reduce the number of animals used, or reduce the suffering caused, in particular methods which are scientifically validated as offering an equivalent level of protection for the consumer, and in any case not later than ...."*

<sup>13</sup> OJ L 184, 17.7.1999, p. 23.

\* *Five years after the adoption of this Directive.*

*The Commission shall agree a timetable of deadlines for the prohibition of each test currently carried out using animals up to a maximum of five years for all tests. An exception may however be made for tests concerning repeated-dose toxicity, reproductive toxicity and toxicokinetics, for which there are no alternatives yet under consideration, in which case the deadline shall be a maximum of ten years from ...\*\* . Such exceptions must be authorised by the Commission.*

*Animal testing conducted after the date referred to in the first subparagraph shall not preclude the marketing of cosmetic products or ingredients already in use within the Community if such testing was not conducted by or on behalf of the manufacturer, his agents or suppliers.*

*When implementing this provision, the Commission and the Member States shall take account of the need to ensure that producers in third countries are afforded notice and treatment equivalent to those in the Community and in particular to avoid any discriminatory or unfair treatment.*

*Testing authorised in accordance with the procedure laid down in Article 4a (2), second subparagraph, shall be exempted from this provision."*

2) *in Article 4(1), the following points (j) and (k) shall be added:*

*"(j) substances listed in Directive 67/548/EEC which are classified as carcinogenic, mutagenic or toxic for reproduction, category 1 or 2,*

*(k) substances listed in Directive 67/548/EEC which are classified as carcinogenic, mutagenic or toxic for reproduction, category 3, unless they have been evaluated by the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers (SCCNFP) and found acceptable for use in cosmetic products."*

3) *the following Article shall be inserted:*

*"Article 4a*

*1. Member States shall take all necessary measures to prohibit the performance within their territory of animal tests:*

*(a) for testing finished cosmetic products;*

*(b) for testing ingredients or combinations of ingredients, as soon as an alternative method has been published by the Commission, after endorsement of its scientific validity by the European Centre for the Validation of Alternative*

---

*\*\* Date of adoption of this Directive.*

*Methods (ECVAM) and the ECVAM Scientific Advisory Committee, following consultation of the SCCNFP, and in any case from 31 December 2004.*

2. *In exceptional circumstances where serious concerns arise with regard to the safety of an existing cosmetic ingredient, but are not such as to necessitate a precautionary immediate withdrawal from use, a manufacturer or competent authority may apply for a derogation from paragraph 1(b). An application shall be made to the Commission, which shall consult the SCCNFP and the European Parliament.*

*The decision shall be taken in accordance with the procedure referred to in Article 10(2). A derogation shall only be granted if:*

- (a) the ingredient is in wide use and cannot be replaced by another ingredient able to perform a similar function;*
- (b) the specific human health problem is explained and the need to conduct animal tests is justified, supported by a detailed research protocol proposed as the basis for the evaluation;*
- (c) the results of the research are made publicly available and independently assessed.*

*Ingredients tested in accordance with this procedure and found to be safe shall be listed in a separate annex to the Directive, which shall include a reference to the location of the test data.*

*Ingredients found to be unsafe or only safe to be used under specific conditions shall be listed in a separate annex to the Directive, which shall include a reference to the location of the test data and any specific conditions of use which shall apply.*

3. For the purpose of this Article, "*finished* cosmetic product" means the cosmetic product in its final formulation, as placed on the market and made available to the final consumer, *or its prototype.*"

4) *in Article 5a(2) the following indent shall be added after the first indent:*

*"- the information required under Article 7a(1) (a), (b), (d), (f), (g) and (h). The quantitative information required under Article 7a(1)(a) that is to be included in the public inventory shall be limited to dangerous substances covered by Directive 67/548/EEC,"*

5) Article 6(1)(c) shall be replaced by the following:

"(c) the date of minimum durability. The date of minimum durability of a cosmetic product shall be the date until which this product, stored under appropriate conditions, continues to fulfil its initial function and, in particular, remains in conformity with Article 2.

The date of minimum durability shall be indicated by the words: "*best used before the end of ...*" followed by either: