

- ④エストロゲン結合試験
(エストロゲンレセプターへのラベルしたリガンドの結合)
- ⑤エストロゲンレセプター化学的活性化・ルシフェラーゼ発現試験
(レセプタープラスミドに作動するエストロゲンレセプター成分-プロモーターのルシフェラーゼ活性)
- ⑥ERE- β Glob-Luc-SVNeo を安定導入した MCF-7 細胞 (ER+) 試験
(レセプタープラスミドに作動するエストロゲンレセプター成分-プロモーターのルシフェラーゼ活性)
- ・受胎能
 - ⑦卵胞バイオアッセイ (マウス)
(卵巣の機能、卵形性、排卵刺激における 13 日目の極体卵母細胞)
 - ⑧ウシ *in vitro* 成熟試験
(成熟段階中期 II の良好な成果; 中期 II への減数分裂の終了)
 - ⑨ウシ *in vitro* 受精試験
(ウシ精子の成熟卵母細胞への透過および雌雄前核の形成)
 - ⑩マウス胚周囲着床試験
(未分化胚芽細胞段階における 8 日目の生存)
 - ⑪イシカワ細胞試験
(プロゲステロン受容体の mRNA レベル)
- ・胚発生
 - ⑫全胚培養
(ラット胎仔の成長と形態)
 - ⑬胚性幹細胞試験
(マウス胎児の心筋細胞を拍動させる分化の 50%阻害濃度)
 - ⑭ReProGlo 試験
(マウス胎性幹細胞のレセプタープラスミドを作動させる Tcf/Lef プロモーターのルシフェラーゼ活性)

日本では、EST 法の課題を克服する研究が NEDO プロジェクト「高機能簡易型有害性評価手法の開発」として平成 18 年から平成 22 年の 5 カ年で研究が進められた¹¹⁻¹⁴⁾。本研究により、心筋細胞、神経細胞、筋・骨格系細胞への分化誘導法を確定し、心筋細胞および神経細胞について発光細胞株が樹立され、基本プロトコールが作成された。本試験法は EST を発展・改良させた位置づけとなり、化学物質のリスクアセスメントや催奇形性のスクリーニングとして活用できる価値があるとされており、第 25 回日本動物実験代替法学会

において、有用性の検証に関して報告された¹⁵⁾。また、ヒト ES 細胞を用いた検討を行い、マウス ES 細胞で選定したマーカー遺伝子群のヒトにおける有効性も明らかにされた。

さらに、ラット全胚培養法にラット代謝酵素 (S-9 mix) を組み合わせ、代謝による被験物質の変化を考慮した催奇形性予測試験法も開発され、24 穴プレートと酸素透過フィルムを用いた培養装置を開発し、培養用の血清を採取する動物数の削減とハイスループット化が達成された。第 25 回日本動物実験代替法学会においても、ラット全胚培養法を用いてフォルスコリン、 α -リポ酸、ルテインの研究結果が報告された¹⁶⁻¹⁸⁾。

OECD テストガイドライン提案に向けてプレバリデーションも計画され、今後のガイドライン化に向けての動きが注目されることである。

この他、内分泌かく乱物質スクリーニングに関して試験が進んでいる¹⁹⁾。ER α レポーターアッセイ法である HeLa レポーター遺伝子アッセイ (アゴニスト) (STTA 法) は、2009 年 9 月 7 日に OECD ガイドライン 455 として採択、2012 年 10 月に更新された²⁰⁾。一方、HeLa レポーター遺伝子アッセイ (アンタゴニスト) は現在 EURL ECVAM および米国 EPA の共同のもと国内 3 施設、欧州、韓国の 5 施設における国際バリデーション試験中である¹⁹⁾。Lumi-cell アッセイに関しては、2012 年 10 月に OECD テストガイドライン 457 として採択された²¹⁾。Cci アッセイは、バリデーションが終了し専門家による第三者評価への準備段階である¹⁹⁾。また、MELN アッセイは EURL ECVAM にてバリデート中、AR-Ecoscreen および Hand1-Luc 試験法はバリデート準備中である¹⁹⁾。

以上、生殖発生毒性を予測するための *in vitro* 試験法の開発が進められ、一部においては ESAC の承認が得られ、領域毎に有望な方法が開発されつつあるが、生殖発生毒性の検討項目の多さ、複雑さを考えた時、化粧品指令第 7 次改正の期限である 2013 年までに規制に用いることのできる代替法の承認は不可能であると思われる。

C-6-8 経皮吸収性

経皮吸収試験は化粧品、医薬部外品及び医薬品等の皮膚への適用による角質、表皮及び真皮への透過ならびに全身的曝露を評価するために行われる。経皮吸収試験代替法につい

ては、実験動物を用いた *in vivo* 試験法 (TG 427)¹⁾ と同時に、動物 (主にラット及びブタ) 又はヒト摘出皮膚を用いた透過拡散セルによる *in vitro* 試験法 (TG 428)²⁾ が標準化されている。現在、このガイドラインが経皮吸収試験代替法の中心的な役割を担っている。2006年3月アップデートされた SCCP の“化粧品成分の皮膚吸収における *in vitro* 評価基準”においても、原則的に TG 428 の遵守が求められている³⁾。TG 428 を含めた *in vitro* 試験法において、皮膚の選定、難溶性物質のレセプター相の選択、試験物質の物性など、幾つかの考慮すべき点も報告されている⁴⁾。

さらに「経皮吸収に関するガイダンス注記」⁵⁾ が 2011年8月18日公表されており、*in vivo/in vitro* 実験データ評価における課題解説、*in vivo/in vitro* 動物、*in vivo* ヒトデータの組み合わせ (トリプルバック) アプローチの推奨、実験データ不在の場合の経皮吸収予測に関する解説が示されている。

SCCS は、2010年6月の第7回 SCCS 総会で「化粧品成分の皮膚吸収の *in vitro* 評価のための基本的規準」を採択した⁶⁾。内容として、経皮吸収に用いる皮膚のサンプル必要数、皮膚質量、経皮吸収係数の相対標準偏差に関する項目などが記載されている。

TG 428 の改良として、代替材料については、再構築ヒト皮膚モデルが最も研究されている。6種の再構築皮膚モデルを用いた透過性が比較され、再構築皮膚モデルの透過性はそれぞれ異なっている事⁷⁾、バリア寄与率や皮内エステラーゼ活性が異なっている事が報告されている⁸⁾。また、親油性物質を用いて再構築皮膚モデルとヘアレスマウスの皮膚浸透性⁹⁾ や再構築皮膚モデルとヒト摘出皮膚の皮膚透過性についても検討されている¹⁰⁾。

その他、人工脂質膜や PVDF (ポリフッ化ビニリデン)、PDMS (ジメチルポリシロキサン) などの人工膜を用いた評価^{11,12)}、リポソームを用いた評価方法も検討されている¹³⁾。さらにダーマトーム皮膚を使用し、評価時間を短縮した方法についても検討されている¹⁴⁾。

シミュレータによる検討もなされており、*in silico* 手法を用いた化粧品の安全性リスク評価¹⁵⁾ や薬物皮膚吸収の *in silico* 予測¹⁶⁾、QSAR モデルについても報告されている¹⁷⁾。

また Reduction を考慮した透過性試験における多検体評価用セルについても検討されている¹⁸⁾。

反復投与による経皮吸収試験については限られた試験期間以内の反復投与でデザインさ

れたいくつかの試験法はあるが、現在、標準化された反復局所投与に利用できる *in vitro* 試験法はなく、代謝を組み込んだ皮膚吸収/透過に利用できる *in vitro* 試験法もない。また、ヒトボランティアによる皮膚吸収試験は、化粧品原料や化粧品製品の低い毒性の場合において行うことができるが、利用できるヒトのデータはほとんどないのが実情である¹⁹⁾。

C-6-9 小括

代替法の開発と評価に関する状況を安全性評価項目ごとに取りまとめた。2012年4月26日付で厚生労働省医薬食品局審査管理課から、「皮膚感作性試験代替法及び光毒性代替法を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンスについて」の事務連絡が発出され、これにより代替法の公的な利用が実質的に示された。

感作性試験代替法について、EURL ECVAM では *in vitro* 感作性試験代替法として DPRA、h-CLAT 及び MUSST のプレバリデーションが進められている。DPRA についてはすでに評価が終了し、ESAC による Peer Review が開始された。複数の *in vitro* 法を組み合わせた評価体系の構築を目指すワーキンググループが日本化粧品工業連合会の動物実験代替専門委員会内に組織された。

反復投与毒性試験代替法では、2011年1月から開始された EU における研究プログラム SEURAT-1 は2年目を迎え、プログラム内の各プロジェクトの研究に進展が認められた。

D. 結論

動物実験を行った原料を配合する化粧品の EU における販売が禁止される 2013年3月の延期問題に関連して、欧州委員会保健衛生担当理事や Cosmetics Europe の意見の公表など、様々な論議があったものの、変更なく決着の 때가近づいている。

国際協調の観点からは、2012年7月10~13日にワシントン DC (米国) で開催された第6回化粧品規制協力国際会議 (ICCR) において、動物実験代替法と共に安全性評価のためのコンピューター予測モデルに関するトピックにも焦点があてられ、ワーキンググループが設立された。

代替法の開発と評価の観点からは、2012年4月26日付で厚生労働省医薬食品局審査管理課から、「皮膚感作性試験代替法及び光毒性代替法を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンスについて」の事務

連絡が発出されたことが 2012 年のトピックとして第一に挙げられる。これにより代替法の公的な利用が実質的に示された。

感作性試験代替法について、EURL ECVAM では *in vitro* 感作性試験代替法として DPRA、h-CLAT 及び MUSST のプレバリデーションが進められている。DPRA についてはすでに評価が終了し、ESAC による Peer Review が開始された。一方、日本では複数の *in vitro* 法を組み合わせた評価体系の構築を目指すワーキンググループが日本化粧品工業連合会の動物実験代替専門委員会内に組織された。

反復投与毒性試験代替法については、2011 年 1 月から開始された EU における研究プログラム SEURAT-1 は 2 年目を迎え、プログラム内の各プロジェクトの研究に進展が認められた。

代替法の開発と評価は、非常に長い年月を要するためガイドラインとして文書化された場合は別として、単年度では明確にその全貌を捉えることは困難である。したがって、本邦における動物実験代替法の開発と評価を推進し、さらには今後の国際協調への参考情報とするためには、関連する国際情勢の調査と解析を継続して実施し、積み重ねていく必要があると考える。

E. 健康危険情報 なし

F. 参考文献

EU における動物実験禁止と代替法開発の動向 (C-1) 関連

- 1) Directive 2003/15/EC of the European Parliament and of the Council of 27 February 2003, Official Journal of the European Union, L66/26, 2003
- 2) http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/documents/public_consultation/index_en.htm
- 3) http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/pdf/animal_testing/annual_report2009.pdf
- 4) <https://cosmeticseurope.eu/downloads/5212.html>
- 5) <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:EN:PDF>
- 6) http://www.effci.org/assets/files/EFFCI_PS/COLIPA-EFfCI.pdf
- 7) CTPA News update, February 6, 2003.

- 8) CTPA News update, March 3, 2003.
- 9) [http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/doc/antest/\(4\)_chapter_2_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/doc/antest/(4)_chapter_2_en.pdf)
- 10) <http://www.predict-iv.toxi.uni-wuerzburg.de/>
- 11) http://www.predict-iv.toxi.uni-wuerzburg.de/periodic_reports/4th_annual_report/
- 12) <http://axlr8.eu/overview/>
- 13) <http://axlr8.eu/assets/axlr8-progress-report-2012.pdf>
- 14) http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/eurl-ecvam/eurl-ecvam-launch-of-two-esac-peer-reviews-in-august-2012
- 15) <http://web.jrc.ec.europa.eu/callsfortender/index.cfm?action=app.showdoc&id=3634>
- 16) http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/eurl-ecvam/eurl-ecvam-recommendations/EURL-ECVAM%20-Recommendation.pdf
- 17) http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/eurl-ecvam/now-available-ecvam-search-guide-on-alternatives-to-animal-testing/?searchterm=DATA RETRIEVAL PROCEDURES
- 18) <http://ecvam-dbalm.jrc.ec.europa.eu/>
- 19) http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/eurl-ecvam/protocols-in-vitro-methods-skin-irritation-genotoxicity-pyrogenicity
- 20) http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_002.pdf
- 21) http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_003.pdf
- 22) http://ec.europa.eu/enterprise/epaa/1_3_partners.htm
- 23) http://ec.europa.eu/enterprise/epaa/1_about_epaa/1_2_governance/action_programme_2011-2015.pdf
- 24) http://ec.europa.eu/enterprise/epaa/2_activities/2_4_progress_reports/epaa-report-final-2012.pdf
- 25) http://ec.europa.eu/enterprise/epaa/2_activities/2_3_comm_and_dissem/comp-chem-flash-report.pdf
- 26) http://ec.europa.eu/enterprise/epaa/2_activities/2_3_comm_and_dissem/adme-flash-report.pdf

- 27) <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.06.00>
- 28) http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_intro.htm
- 29) http://ec.europa.eu/enterprise/reach/index_en.htm
- 30) <http://ecb.jrc.it/reach/>
- 31) <http://www.nikkakyo.org/reach/>
- 32) COLIPA Statement, 1 March, 2011
- 33) <http://www.seurat-1.eu/pages/library/seurat-1-annual-report.php>
- 34) <http://www.seurat-1.eu/pages/posts/launch-of-the-seurat-1-second-annual-report-at-esof-67.php>
- 35) <http://www.cosmostox.eu/home/symposium-2012-09-12/>
- 36) De Silva, O. et al., The COLIPA research programme. Abstracts 6th World Congress 2007, 279, 2007
- 37) McNamme, P. et al., Update on the COLIPA research programme for development of *in vitro* methods for eye irritation. Abstracts 6th World Congress 2007, 61, 2007
- 38) Aeby, P. et al., The COLIPA strategy for developing and pre-validating *in vitro* alternatives for skin sensitization testing. Abstracts 6th World Congress 2007, 70, 2007
- 39) Pfuhler, S. et al., Towards animal-free genotoxicity testing: the COLIPA strategy. Abstracts 6th World Congress 2007, 66, 2007
- 40) Ryan, C. et al., Further examination of a human cell line activation test (h-CLAT) for predicting skin sensitization potential. Abstracts 6th World Congress 2007, 253, 2007
- 41) Ovigne, J-M. et al., The U937/CD86 harmonized *in vitro* assay protocol for the prediction of skin sensitization potential moving forwards a COLIPA ring study. Abstracts 6th World Congress 2007, 247, 2007
- 42) Aeby, P., et al. "Identifying and characterizing chemical skin sensitizers without animal testing: Colipa's research and method development program", *Toxicol. in vitro*, 24, 1465-1473 (2010)
- 43) www.seurat-1.eu/media/users/Downloads/2nd_Annual_Meeting_8-9_February_Short_summary.pdf
- 44) www.seurat-1.eu/pages/library/events/2nd-annual-meeting.php
- 45) ec.europa.eu/enterprise/epaa/3_events/ann-conf-2012/3-heerink.pdf
- 46) <http://www.bfr.bund.de/>
- 47) <http://www.nc3rs.org.uk/>
- 48) www.nc3rs.org.uk/news.asp?id=1850
- 49) <http://www.frame.org.uk/>
- 50) <http://www.forschung3r.ch/en/>
- 51) <http://www.nca-nl.org/>
- 52) ec.europa.eu/enterprise/epaa/
- 53) ec.europa.eu/enterprise/epaa/3_events/ann-conf-2012/mou-epaa_iivs.pdf
- 54) ec.europa.eu/enterprise/epaa/3_events/ann-conf/2012/press-release.pdf
- 55) ec.europa.eu/enterprise/epaa/3_2_conf_2012.htm
- 56) <http://www.setox.eu/IUTOX2010.pdf>
- 57) <http://www.estiv.org/>
- 58) www.estiv.org/docs/Report%20ESTIV2012.pdf
- 59) <http://www.altex.ch/en/>
- 米国における代替法開発の動向 (C-2) 関連
- 1) Federal Register/Vol. 77, No.135/ Friday, July 13, 2012/Notices /41406-41408
- 2) Federal Register / Vol. 76, No. 156 / Friday, August 12, 2011 / Notices / 50220-50221
- 3) Federal Register / Vol. 77, No. 196 / Wednesday, October 10, 2012 / Notices/61610-61611
- 4) <http://www.cpsc.gov/BUSINFO/animaltesting.html>
- 5) <http://www.cpsc.gov/library/animaltesting.html>
- 6) Federal Register/Vol. 77, No. 237 Monday, December 10, 2012/Rules and Regulations/73286-73288
<http://iccvam.niehs.nih.gov/SuppDocs/FedDocs/CPSC/CPSC-FR-2012-29260.pdf>
<http://iccvam.niehs.nih.gov/SuppDocs/FedDocs/CPSC/CPSC-FR-2012-29258.pdf>
- 7) Federal Register / Vol. 76, No. 145 / Thursday, July 28, 2011 / Notices / 45254-45256
- 8) Federal Register / Vol. 77, No. 38 / Monday, February 27, 2012 /

- Notices/11536-11538
- 9) <http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/immunotox/LLNapotency.htm#agencyresponses>
 - 10) Federal Register /Vol. 77, No. 141 /Monday, July 23, 2012 /Notices/43087-43089
 - 11) <http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/endocrine/endocrine.htm>
 - 12) http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/endo_docs/EDPRPrept2011.pdf
 - 13) http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/endo_docs/EDPRP-Correction.pdf
 - 14) Federal Register/Vol. 77, No. 30/Tuesday, February 14, 2012/Notices/8258-8260
 - 15) Federal Register/Vol. 77, No. 162/Tuesday, August 21, 2012/Notices/50510-50511
 - 16) http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/endocrine/end_eval.htm
 - 17) Federal Register /Vol. 77, No. 141 /Monday, July 23, 2012 /Notices 43089-43090
 - 18) The NICEATM-ICCVAM Five-Year Plan (2008-2012), NIH Publication No. 08-6410, January 2008
 - 19) Federal Register/Vol. 77, No. 114/Wednesday, June 13, 2012/ Notices/35395-35396
<http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/5yearplan.htm>
 - 20) Federal Register /Vol. 77, No. 114 /Wednesday, June 13, 2012 /Notices/35393-35394
<http://iccvam.niehs.nih.gov/about/ICCVAMrpts.htm>
<http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/annrpt/Biennial2012-508.pdf>
 - 21) <http://www.asccto.org/meetings.cfm>
 - 22) The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, CTFA Safety Evaluation Guidelines, 2007

アジアにおける代替法開発の動向 (C-3) 関連

- 1) 黒澤努, アジアにおける動物実験代替法の現状, 日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.) 138, 108~111, 2011
- 2) China Cosmetic Research Center, The First International Symposium on Cosmetic

Alternatives to Animal Experimentation for Cosmetics, Supplement, 2011.

- 3) <http://www.crdb.jp/content/view/1273/1218/>
- 4) <http://www.asas.or.jp/jsaae/news/41.pdf>
- 5) <http://www.reach24h.com/en/news-a-events/item/487-china-consults-on-3t3-nru-phototoxicity-test.html>
- 6) <http://www.asas.or.jp/jsaae/news/42.pdf>
- 7) <http://iccvam.niehs.nih.gov/meetings/SOT11/ICATM/SOTsessionKoCVAM.pdf>
- 8) <http://iccvam.niehs.nih.gov/meetings/SOT11/ICATM/StokesICATM-OverviewV4.pdf>

その他の国際的な代替法開発の動向 (C-4) 関連

- 1) http://www.oecd.org/document/55/0,2340,en_2649_34377_2349687_1_1_1_1,00.html
- 2) http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals_chem_guide_pkg-en
- 3) http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-460-fluorescein-leakage-test-method-for-identifying-ocular-corrosives-and-severe-irritants_9789264185401-en
- 4) http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-457-bgluc-estrogen-receptor-transactivation-test-method-for-identifying-estrogen-receptor-agonists-and-antagonists_9789264185395-en
- 5) http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-455-performance-based-test-guideline-for-stably-transfected-transactivation-in-vitro-assays-to-detect-estrogen-receptor-agonists_9789264185388-en
- 6) http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en
- 7) http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-405-acute-eye-irritation-corrosion_9789264185333-en
- 8) [http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/DRAFT%20Cytosensor%20TG%20\(V9\)%2021%20Dec%2012_clean.pdf](http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/DRAFT%20Cytosensor%20TG%20(V9)%2021%20Dec%2012_clean.pdf)
- 9) <http://www.oecd.org/env/chemicalsafety>

- andbiosafety/testingofchemicals/CM%20SD%2020%20Dec%2012_clean.pdf
- 10) <http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/Draft%2017%20October%202012.pdf>
- 11) http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/BCOP%20TG%20437%202012-12-21_clean.pdf
- 12) http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/Draft_ICE_TG438_clean_21%20Dec%202012.pdf
- 13) http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/REV%20%20TG431%2020%20Dec%202012_clean.pdf
- 14) <http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/TG473%20Oct2012%20updated%2029oct.pdf>
- 15) <http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/TG487%20Oct%202012%20updated%2029oct.pdf>
- 16) <http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/Clean%20Draft%20Updated%20TG%20439%2018%20September%202012.pdf>
- 17) <http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/Clean%20TG%20430%2020%20September%202012.pdf>
- 18) <http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/Draft%20TG%20474.pdf>
- 19) <http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/Draft%20TG%20475.pdf>
- 20) ICATM Current Alternative Test Method Validation and Regulatory Acceptance Status Report for ICCR.
(http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/alt-animal-testing/alt_test_cosmetics/ICATM%20Table%20of%20Assays%2021%20June%202012.pdf)
- 21) Applicability of Animal Testing Alternatives in Regulatory Frameworks within ICCR Regions.
(<http://www.fda.gov/downloads/Cosmetics/InternationalActivities/ConferencesMeetingsWorkshops/InternationalCooperationonCosmeticsRegulationsICCR/UCM320464.pdf>)
- 22) 化粧品規制協力国際会議 (ICCR) 第 6 回
結果概要
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002fz06.html>)
- 23) <http://www.fda.gov/Cosmetics/InternationalActivities/ConferencesMeetingsWorkshops/InternationalCooperationonCosmeticsRegulationsICCR/default.htm>
- 24) http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html
- 25) 「ICH S10 : 医薬品の光安全性評価ガイドライン (案)」に関する御意見・情報の募集について
(http://www.pmda.go.jp/ich/s/step3_sl0_12_12_28.pdf)
- 26) http://www.jpma.or.jp/about/board/ich/sokuji/pdf/06_ich121214.pdf
- 27) http://www.jpma.or.jp/about/board/ich/sokuji/pdf/07_ich121214.pdf
- 日本における代替法開発の動向 (C-5) の動向
- 1) <http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/Clean%20Draft%20Updated%20TG%20439%2018%20September%202012.pdf>
- 2) 宮澤正明, 日本化粧品工業連合会 感作性試験代替法ワーキンググループ, 粧工連における代替法を用いた皮膚感作性評価への取り組み, 第 25 回日本動物実験代替法学会学術大会講演要旨集, 58, 2012.
- 3) 井上周, 日本化粧品工業連合会 *in silico* 研究ワーキンググループ, 化粧品原料の *in silico* 安全性評価に向けた粧工連の取り組み, 第 25 回日本動物実験代替法学会学術大会講演要旨集, 59, 2012.
- 4) <http://www.pmda.go.jp/regulatory/file/guideline/generic/hifu.pdf>
- 5) <http://www.pref.ibaraki.jp/bukyoku/hoken/dobutsu/toriatukai/2011/2012kaisei%20date/tuchi%2020120521.pdf>
- 6) 萩野滋延, 動物実験代替法をめぐる最新動向, フレグランスジャーナル, 6 月号, 7-11, 2012.
- 単回投与毒性 (C-6-1) 関連
- 1) Organisation for Economic Co-operation and Development. Chemicals Testing-Guidelines.
(http://www.oecd.org/document/55/0,2340,en_2649_34377_2349687_1_1_1_1,00.htm)
- 2) ZEBET - Centre for Documentation and

- Evaluation of Alternatives to Animal Experiments
(<http://www.bfr.bund.de/cd/1591>)
- 3) Report of the International Workshop on *In vitro* Methods for Assessing Acute Systemic Toxicity, NIH Publication No. 01-4499, August 2001
 - 4) Clemedson, C. et al., Development of an *in vitro* test battery for the estimation of acute human systemic toxicity: An outline of the EDIT project. Evaluation-guided Development of New *In vitro* Test Batteries. ATLA, 30, 313, 2002
 - 5) Ekwall, B. et al., EDIT - a New International Multicenter Programme to Develop and Evaluate Batteries of *In vitro* Tests for Acute and Chronic Systemic Toxicity. ATLA, 27, 339, 1999
 - 6) ACuteTox - Research Project For Alternative Testing. Welcome to ACuteTox. (<http://www.acutetox.eu/>)
 - 7) ACuteTox Final Newsletter October 2010, ACuteTox: Prevalidation, Highlights and Main Achievements of the Project (http://www.acutetox.eu/Final_newsletter_Oct_2010.pdf)
 - 8) ToxRTool - Toxicological data Reliability Assessment Tool (<http://ecvam.jrc.it/index.htm>)
 - 9) H. J. Klimisch, et. Al., A systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicology and Ecotoxicological Data. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 1-5, 1997
 - 10) Federal Register, 69, 61504, 2004
 - 11) Casati, S. et al, Preliminary (Phase I) Results of a Validation Study to Evaluate the Reliability and Relevance of Two *In vitro* Cytotoxicity Assays for Predicting Rodent and Human Acute Systemic Toxicity, 41st Congress of the European Societies of Toxicology EUROTOX 2003, 2003
 - 12) Strickland, J. A. et al., Data Collection and Analysis Systems for an *In vitro* Cytotoxicity Validation Study, Society of Toxicology 43rd Annual Meeting, The Toxicologist, 50, 2004
 - 13) Stokes, W. S. et al., Results of the final phase of a validation study to evaluate *in vitro* cytotoxicity assays for estimating rodent acute systemic toxicity, ALTEX, 22, Special Issue, Abstracts 5th World Congress 2005, 196, 2005
 - 14) Background Review Document: *In vitro* Cytotoxicity Test Methods for Estimating Acute Oral Systemic Toxicity, NIH Publication No. 07-4518, November 2006
 - 15) ICCVAM Test Method Evaluation Report: *In vitro* Cytotoxicity Test Methods for Estimating Starting Doses for Acute Oral Systemic Toxicity Testing, NIH Publication No. 07-4519, November 2006
 - 16) JaCVAM (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods), 急性毒性試験代替法の第三者報告書 (http://www.jacvam.jp/files/news/2010_0601_news_public_acute_tox.pdf)
 - 17) Guidance Document on using Cytotoxicity Tests to Estimate Starting Doses for Acute Oral Systemic Toxicity Tests ([http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2010\)20&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2010)20&doclanguage=en))
 - 18) Draft Guidance Document for the Derivation of an Acute Reference concentration (ARfC) (<http://www.oecd.org/dataoecd/13/49/45799595.pdf>)
 - 19) 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 (<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2006/file/jimu20060719.pdf>)
 - 20) The CTFA Safety Evaluation Guidelines, 2007
- 皮膚毒性 (C-6-2) 関連
- 1) Basketter, D. A. et al., Predictive testing in contact dermatitis: irritant dermatitis, Clinics in Dermatology, 15, 637, 1999
 - 2) York, M. et al., Evaluation of a human patch test for the identification and classification of skin irritation potential, Contact Dermatitis, 34, 204, 1996
 - 3) Van de Sandt, J. et al., The use of human keratinocytes and human skin models for predicting skin irritation, ATLA, 27, 723

- 1999
- 4) ECVAM, Statement of the ECVAM Science Advisory Committee (ESAC) on the Validity of *in vitro* Tests for Skin Irritation, 2007 <http://ecvam.jrc.it/index.htm>
 - 5) ECVAM, Statement of the ECVAM Science Advisory Committee (ESAC) on the Validity of *in vitro* Tests for Skin Irritation Testing, 2008 <http://ecvam.jrc.it/>
 - 6) SCCP/1145/07, Memorandum on the *in vitro* test episkin™ for skin irritation testing, adopted by the SCCP during the 14th plenary meeting on 18 December 2007
 - 7) SCCP/1392/10, Memorandum (addendum) on the *in vitro* test episkin™ for skin irritation testing, adopted by the SCCS during the 9th plenary meeting on 14 December 2010
 - 8) OECD, OECD test guideline 439; GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS: *In vitro* Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method, <http://iccvam.niehs.nih.gov/SuppDocs/FedDocs/OECD/OECD-TG439.pdf>
 - 9) Katoh M. et al., Assessment of human epidermal model LacCyte EPI-MODEL for *in vitro* skin irritation testing according to European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) - validation protocol, The Journal of Toxicological Sciences, 34, 327, 2009
 - 10) 小島肇ら, 培養皮膚モデル LacCyte EPI-MODEL24 を用いた皮膚刺激性試験代替法のバリデーション研究 追加試験, 第23回日本動物実験代替法学会学術大会講演要旨集, 105, 2010.
 - 11) Peer reviews of ecotoxicity and human health test methods. (http://www.oecd.org/document/58/0,3746,en_2649_34377_44493498_1_1_1_1,00.html)
 - 12) 医薬品食品衛生研究所、新規試験法提案書「ヒト皮膚モデル(3次元皮膚モデル EPISKIN)を用いた皮膚刺激性試験代替法」JACVAM 評価会議、平成22年3月4日
 - 13) 医薬品食品衛生研究所、「ヒト皮膚モデル(3次元皮膚モデル EPISKIN)を用いた皮膚刺激性試験代替法の評価会議報告書」JaCVAM 評価会議、平成22年3月4日、平成23年4月20日(改定)
 - 14) 大野泰雄ら, 24時間閉塞による皮膚刺激性試験の代替法開発のための被験物質リストの作成, 日本動物実験代替法学会第24回大会講演要旨集, 116, 2011
 - 15) OECD, OECD test guideline 432; OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS: *In vitro* 3T3 NRU phototoxicity test, (<http://iccvam.niehs.nih.gov/SuppDocs/FedDocs/OECD/OECDtg432.pdf>)
 - 16) <http://jacvam.jp/files/news/20111208-1.pdf>
 - 17) 厚生労働省医薬食品局審査管理課, 皮膚感作性試験代替法及び光毒性試験代替法を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンスについて, 事務連絡, 平成24年4月26日 (<http://www.pmda.go.jp/regulatory/file/guideline/generic/hifu.pdf>)
 - 18) Ceridono M. et al., The 3T3 neutral red uptake phototoxicity test: Practical experience and implications for phototoxicity testing - The report an ECVAM-EFPIA workshop, Regul Toxicol Pharmacol., 63, 480, 2012
 - 19) Lelièvre D. et al., The Episkin Phototoxicity Assay (EPA): Development of an *in vitro* Tiered Strategy using 17 Reference Chemicals to Predict Phototoxic Potency, Toxicol. *in vitro*, 21, 977, 2007
 - 20) Spielmann, H. et al., *In vitro* phototoxicity testing: The report and recommendations of ECVAM Workshop 2., ATLA, 22, 314, 1994 (<http://ecvam.jrc.it/publication/WorkshopReport2.pdf>)
 - 21) Spielmann, H. et al., The Second ECVAM Workshop on Phototoxicity Testing: The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 42., ATLA, 28, 777, 2000. (<http://ecvam.jrc.it/publication/WorkshopReport42.pdf>)
 - 22) 森眞輝ら, *In vitro* 光毒性試験の動物実験代替法としてのYeast-RBCアッセイの開発の提案, 第33回日本環境変異原学会第18回日本動物実験代替法学会合同学術大会講演要旨集, 84, 2004
 - 23) 田中憲穂ら, 酵母光生育阻害試験及び赤血球光溶血試験を用いた光毒性: バッテリーのバリデーション及び評価委員会での

- 検討中間報告, 第 33 回日本環境変異原学会第 18 回日本動物実験代替法学会合同学術大会講演要旨集, 85, 2004
- 24) 吉村 功ら, 酵母-赤血球試験の光毒性試験代替法としてのバリデーション研究, 第 33 回日本環境変異原学会第 18 回日本動物実験代替法学会合同学術大会講演要旨集, 86, 2004
- 25) 医薬品食品衛生研究所、評価報告書「酵母光生育阻害試験法と赤血球光溶血性試験の組み合わせによる光毒性試験代替法」JACVAM 評価会議、平成 22 年 1 月
- 26) 笹木 修ら, 光毒性試験代替法の第三者評価報告書 評価対象: 酵母光生育阻害試験と赤血球光溶血試験の組み合わせ, AATEX-JaCVAM, J1(1), 45, 2012
- 27) JaCVAM, 進行中の試験一覧マップ (2012 年 12 月 20 日更新)
(<http://jacvam.jp/effort/index.html>)
- 28) 厚生労働省医薬食品審査管理課, 「ICH S10: 医薬品の光安全性評価ガイドライン(案)」に関する御意見・情報の募集について, 平成 24 年 12 月 28 日,
<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495120309&Mode=0>
- 眼刺激性 (C-6-3) 関連
- 1) Kay, J. H. and Calandra, I. C., Interpretation of eye irritation tests, J. Soc. Cosmetic Chem., 13, 281, 1962
- 2) OECD Test No. 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants,
<http://www.oecdilibrary.org/oecd/content/book/9789264076303-en>
- 3) OECD Test No. 438: Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants,
<http://www.oecdilibrary.org/oecd/content/book/9789264076310-en>
- 4) http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/BCOP%20TG%20437%202012-12-21_clean.pdf
- 5) http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/Draft_ICE_TG438_clean_21%20Dec%202012.pdf
- 6) http://www.oecd-ilibrary.org/test-no-405-acute-eye-irritation-corrosion_5k91hsnvqhx.pdf?contentType=/ns/Book&itemId=/content/book/9789264185333-en&containerItemId=/content/serial/20745788&accessItemIds=/content/serial/20745788&mimeType=application/pdf
- 7) http://www.oecd-ilibrary.org/test-no-460-fluorescein-leakage-test-method-for-identifying-ocular-corrosives-and-severe-irritants_5k91hsf15nrx.pdf?contentType=/ns/Book&itemId=/content/book/9789264185401-en&containerItemId=/content/serial/20745788&accessItemIds=&mimeType=application/pdf
- 8) Overview of histopathology in ocular safety testing, November 2011., http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/ocutox_docs/OcularHistoUpdateWEB.pdf
- 9) Scott, L. et al., (2010). A proposed eye irritation testing strategy to reduce and replace *in vivo* studies using Bottom-Up and Top-Down approaches. *Toxicol. in vitro* 24:1-9.
- 10) http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/BCOP%20TG%20437%202012-12-21_clean.pdf
- 11) http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/Draft_ICE_TG438_clean_21%20Dec%202012.pdf
- 12) http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-460-fluorescein-leakage-test-method-for-identifying-ocular-corrosives-and-severe-irritants_9789264185401-en;jsessionid=2ai4qvw6scox1.x-oecd-live-01
- 13) <http://www.oecd.org/env/chemicalsafetyandbiosafety/testingofchemicals/section4healtheffects.htm>
- 14) http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/eurl-ecvam/eurl-ecvam-launch-of-two-esac-peer-reviews-in-august-2012
- 15) ENV/JM/TG (2011) 47, Environment directorate, Joint meeting of the chemicals committee and the working party on chemicals, pesticides and biotechnology, Test guidelines programme, work plan for the test guidelines programme (TGP), 24-Oct-2011
- 16) <http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/STE-IRE.htm>
- 17) Federal Register/Vol. 77, No. 135/ Friday, July 13, 2012/Notices

- /41406-41408
- 18) <http://www.oecd.org/dataoecd/11/50/48850793.pdf>
- 19) <http://www.oecd.org/dataoecd/7/23/48108995.pdf>
- 20) <http://iccvam.niehs.nih.gov/SuppDocs/FedDocs/OECD/OECD-TG405-2012-508.pdf>
- 21) Federal Register / Vol. 75, No. 180 / Friday, September 17, 2010 / Notices / 57027-57029
- 22) <http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/cutox/Transmit-2010.htm>
- 23) Using fewer animals to identify chemical eye hazards: Revised criteria necessary to maintain equivalent hazard classification., J. K. Haseman et al., 2011, 98-104, 61, Regulatory Toxicology and Pharmacology
- 24) Federal Register/ Vol. 76, No. 156, 50220-50221 NOTICE, August 12, 2011
- 25) Federal Register / Vol. 77, No. 196 / Wednesday, October 10, 2012 / Notices/61610-61611
<http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/cutox/reducenum.htm>
- 26) <http://www.cpsc.gov/library/animaltesting.html>
- 27) Federal Register/Vol. 77, No. 237 Monday, December 10, 2012/Rules and Regulations/73286-73288
<http://iccvam.niehs.nih.gov/SuppDocs/FedDocs/CPSC/CPSC-FR-2012-29260.pdf>
- 28) Prospective validation study of reconstructed human tissue models for eye irritation testing, P. McNamee, et al., 2011, World Congress on Alternatives to Animal Testing (WC8), <http://www.colipa.eu/safety-a-science-colipa-the-european-cosmetic-cosmetics-association/alternative-methods-8thworldcongressonalternativeswc8montrreal21-25august2011.html#Prospective-validation>
- 29) <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233312003165>
- 30) SCCS Memorandum on Alternative Test Methods in Human Health Safety Assessment of Cosmetic Ingredients in the European Union
http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_001.pdf
- 31) http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/publication/ESAC31_CBA_eye-irritation_20091005.pdf
- 32) 眼刺激性試験代替法の第三者評価報告書 評価対象試験: 眼に対する腐食性及び強刺激性評価のためのウシ摘出角膜の混濁及び透過性試験法
- 33) 眼刺激性試験代替法の第三者評価報告書 評価対象試験: 眼に対する腐食性及び強刺激性評価のためのニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法
- 34) <http://jacvam.jp/news/news110517.html>
- 35) <http://jacvam.jp/news/news110513.html>
- 皮膚アレルギー性 (C-6-4) 関連
- 1) Gerberick, G. F. et al., (2007) Quantification of chemical peptide reactivity for screening contact allergens: a classification tree model approach. *Toxicological sciences*, 97, 417-427.
- 2) Ashikaga, T. et al., (2006) Development of an *in vitro* skin sensitization test using human cell lines; human Cell Line Activation Test (h-CLAT). I. Optimization of the h-CLAT protocol. *Toxicology in vitro*, 20, 763-773.
- 3) Sakaguchi, H. et al., (2006) Development of an *in vitro* skin sensitization test using human cell lines; human Cell Line Activation Test (h-CLAT). II. An inter-laboratory study of the h-CLAT. *Toxicology in vitro*, 20, 774-784.
- 4) Ashikaga, T. et al., (2010) A comparative evaluation of *in vitro* skin sensitization tests: The human cell-line activation test (h-CLAT) versus the local lymph node assay (LLNA). *Altern Lab Anim*, 38, 275-284.
- 5) Ovigne, J. M. et al., (2007) The U937/CD86 harmonized *in vitro* assay protocol for the prediction of skin sensitization potential moving towards a COLIPA ring study. 6th World Congress on Alternatives to Animal Testing, 247.
- 6) 日本動物実験代替法学会 第25回講演要旨集, P58, P150-152, 2012.
- 7) OECD, (2002) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Test No. 429: Skin Sensitization Local Lymph Node Assay

<http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/immunotox/llnadocs/OECD429.pdf>

8) OECD, (2010) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Test No. 429: Skin Sensitization Local Lymph Node Assay
<http://iccvam.niehs.nih.gov/SuppDocs/FedDocs/OECD/OECD-TG429-2010.pdf>

9) <http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T12050110010.pdf>

10) SACATM meeting 2012 6 Sep
http://ntp.niehs.nih.gov/NTP/About_NTP/SACATM/2012/September/Presentations/11ECVAM_Amcoff_SACATM_508BE.pdf

11) <http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/immunotox/LLNApotency.htm>

12) OECD, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Test No. 442A: Skin Sensitization Local Lymph Node Assay: DA.

<http://iccvam.niehs.nih.gov/SuppDocs/FedDocs/OECD/OECD-TG442A.pdf>

13) OECD, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Test No. 442B: Skin Sensitization Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA.

<http://iccvam.niehs.nih.gov/SuppDocs/FedDocs/OECD/OECD-TG442B.pdf>

変異原性 (C-6-5) 関連

1) 医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイドランス

<http://www.ich.org/>

http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

2) OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS, No. 487, *In vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test

3) Fairbairn DW. et al., (1995) The comet assay: a comprehensive review., *Mutat Res.*, 339 (1) :37-59.

4) 小島 肇 (2009), *Fragrance Journal*, 1月号, 65-69.

反復投与毒性 (C-6-6) 関連

1) <http://www.seurat-1.eu/>

2) <http://www.epa.gov/ncct/>

3) http://www.safe.nite.go.jp/seika2012/pdf/slide/2012_02_s.pdf

4) http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/pdf/animal_testing/chapter_1_repeat_dose_toxicity_en.pdf

生殖発生毒性 (C-6-7) 関連

1) <http://ecvam.jrc.it/index.htm>

2) OECD Test No. 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study,

<http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/fulltext/9744301e.pdf?expires=1326809913&id=id&accname=freeContent&checksum=FF837A20E00BBC6BD86A40EB4DA49A87>

3) http://echa.europa.eu/web/guest/view-article/-/journal_content/11d02889-6a85-4f17-a6c3-b749a2a54963

4) <http://www.reprotect.eu>

5) <http://ecvam.jrc.it/publication/ECVAM%20Technical%20Report%202006-2007%20final.pdf>

6) Schwarz, M., Dencker, L., Lazzari, G., Mantovani, A. And Spielmann, H. (2009) The PeProTect project, ALTEX, 26, Spec. Issue, 175.

7) Schenk, B., Weimer, M., Bremer, S., van der Burg, B., Cortvrintt, R., Freyberger, A., Lazzari, G., Pellizzer, C., Piersma, A., Schafer, W. R., Seiler, A., Witters, H. and Schwarz, M. (2010) The ReProTect Feasibility Study, a novel comprehensive *in vitro* approach to detect reproductive toxicants. *Reprod Toxicol* 30, 200-218.

8) Thematic Review: Alternative Methods for Reproductive Toxicity testing -Revision and update of the sector Reproductive Toxicity testing of the publicly available " DataBase service on ALternative Methods to animal experimentation (DB-ALM) " Final Progress Report

http://ec.europa.eu/enterprise/epaa/2_activities/2_3_comm_and_dissem/report_alternative_methods_reproductive_toxicity_testing.pdf

9) Akita, M. (2008). Current status and future progress of reproductive/developmental toxicity test. *Yakugaku Zasshi* 128 (5), 765-772.

10) Schenk B, Weimer M, Bremer S, van der Burg B, Cortvrintt R, Freyberger A, Lazzari G, Pellizzer C, Piersma A, Schafer WR, Seiler A, Witters H, and Schwarz M. (2010) The ReProTect

- Feasibility Study, a novel comprehensive *in vitro* approach to detect reproductive toxicants. *Reproductive Toxicology* 30, 200-218.
- 11) 斎藤幸一, 鈴木紀之, 安藤覚, 堀江宣行 (2009) 発生毒性試験の代替法開発: 1) ES細胞を用いたレポータージーンアッセイの開発, 日本動物実験代替法学会第22回大会要旨集, 大阪, 50, 51.
 - 12) 秋田正治, 石塚典子, 横山篤 (2009) 胎児培養法の改良, 日本動物実験代替法学会第22回大会, 大阪, 52, 53.
 - 13) 鈴木紀之, 斎藤幸一, 秋田正治 (2010) 発生毒性試験の代替法開発-ES細胞を用いたレポータージーンアッセイの開発とラット胎児培養法の改良-, 日本動物実験代替法学会第23回大会要旨集, 東京, 71.
 - 14) NEDO「高機能簡易型有害性評価手法の開発」事後評価分科会資料
 - 15) 鈴木紀之, 山下典久, 斎藤幸一 (2012) ES細胞の神経分化過程を利用した新規発生毒性代替法試験の検討, 日本動物実験代替法学会第25回大会要旨集, 東京, 170.
 - 16) 横山篤, 秋田正治 (2012) 培養ラット胎児へのフォルスコリンの影響, 日本動物実験代替法学会第25回大会要旨集, 東京, 178.
 - 17) 横山篤, 秋田正治 (2012) 培養ラット胎児への α -リポ酸の影響, 日本動物実験代替法学会第25回大会要旨集, 東京, 179.
 - 18) 秋田正治, 横山篤 (2012) 培養ラット胎児へのルテインの影響, 日本動物実験代替法学会第25回大会要旨集, 東京, 180.
 - 19) <http://jacvam.jp/effort/index.html>
 - 20) <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9712221e.pdf?expires=1358130553&id=id&accname=guest&checksum=B4B083B1AD1030D643DA48B3E342956A>
 - 21) <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9712231e.pdf?expires=1358130787&id=id&accname=guest&checksum=F2F5F4772DE30986BB1D2ACDD02B2792>
- 経皮吸収性 (C-6-8) 関連
- 1) OECD guidelines for testing chemicals, 427, Paris, OECD (2004)
 - 2) OECD guidelines for testing chemicals, 428, Paris, OECD (2004)
 - 3) http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_02j.pdf
 - 4) Fujii M. et al., Review of an alternative to animal testing for safety evaluation of cosmetic ingredients using Quasi-drug-Skin permeation and absorption test task force-. AATEX, Suppl. 13, 235, 2008
 - 5) <http://www.oecd.org/dataoecd/63/12/48532204.pdf>
 - 6) http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_002.pdf
 - 7) Kano S. et al., Utilization of reconstructed cultured human skin models as an alternative skin for permeation studies of chemical compounds, AATEX, 15, 61-70, 2010
 - 8) 藤堂浩明ら, 三次元培養培養皮膚モデルを用いた皮膚刺激性試験においてfalse-positive/-negativeを引き起こす原因について, 日本化粧品学会誌, 35 (3), 220, 2011
 - 9) Hikima T. et al., Prediction of percutaneous absorption in human using three-dimensional human cultured epidermis LabCyte EPI-MODEL. *Biol Phram Bull*, 35 (3), 362, 2012.
 - 10) 河村静香ら, ヒト摘出皮膚および三次元培養ヒト皮膚モデルを用いた物質の皮膚透過性および皮膚中濃度評価, 日本薬学会年会要旨集, 132 (4), 269, 2012
 - 11) Sinko B. et al., Skin-Pampa - Fast prediction of skin penetration. *Inter J Cosme Sci*, 34 (4) 383, 2012
 - 12) Joshi V. et al., A synthetic membrane model for studying *in vitro* diffusion in transdermal area. *Inter J Cosme Sci*, 34 (4) 357, 2012
 - 13) 北尾勇樹ら, リポソームを用いた経皮吸収促進剤のスクリーニング法の確立, 日本動物実験代替法学会第25回大会プログラム/講演要旨集, 194, 2012
 - 14) Fabian E. et al., A screening method to estimate dermal absorption *in vitro*. *ATLA*, 40 (4) A46, 2012
 - 15) 上月裕一, *In silico* 経皮吸収予測手法を用いた化粧品の安全性リスク評価, 日本動物実験代替法学会第25回大会プログラム/講演要旨集, 80, 2012
 - 16) 東條角治ら, 薬物皮膚吸収の *In silico* 予測, 日本動物実験代替法学会第25回大会プログラム/講演要旨集, 81, 2012
 - 17) Garrigues-Mazert A. et al., Alternative

approach to maximum flux for TTC applied to safety evaluation of cosmetic ingredients, ALTEX, 28 Spec Issue, 285, 2011

- 18) 藤堂浩明ら, 3Rs の Reduction を考慮した High-throughput 皮膚透過性試験に向けて, 第 24 回日本動物実験代替法学会要旨集, 125, 2011
- 19) Diembeck W. et al., Skin absorption and penetration. ATLA, 33, Suppl. 1, 105, 2005

G. 研究発表

G-1 論文発表

- 1) Hiromi KANTO, Kumiko WASHIZAKI, Masatoshi ITO, Kayoko MATSUNAGA, Hirohiko AKAMATSU, Keiichi KAWAI, Norito KATOH, Masaru NATSUAKI, Isao YOSHIMURA, Hajime KOJIMA, Yuko OKAMOTO, Minehiro OKUDA, Hirofumi KUWAHARA, Tomohiro YOKOTA, Mariko SUGIYAMA, Shigemi KINOSHITA, Fukuyoshi MORI, J. Dermatol., in press.
- 2) 鈴木加奈子、松永佳世子、矢上晶子、足立厚子、伊藤正俊、乾 重樹、宇宿一成、海老原 全、大磯 直毅、岡 恵子、河合敬一、鹿庭 正昭、関東裕美、佐々木和実、杉浦真理子、杉山真理子、大迫順子、高山かおる、角田孝彦、尾藤利憲、中田土起丈、西岡和恵、堀川達弥、横関博雄、ジャパニーズスタンダードアレルギー(1994)の2005年度~2007年度陽性率とジャパニーズスタンダードアレルギー(2008)の2009年度陽性率、J. Environ Dermatol Cutan Allergol, 6 (2), 67-84, 2012

G-2 学会発表 (講演及び学会発表)

- 1) 杉山真理子, 化粧品の安全性, 第 44 回 化粧品技術基礎講習会, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小島 肇夫	第4章 眼刺激性試験代替法の実験手法	小島肇夫	最新 動物実験代替法の技法ノウハウ	技術情報協会	東京	2011	71-87

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Kojima H</u> , Ando Y, Idehara K, Katoh M, Kosaka T, Miyaoaka E, Shinoda S, Suzuki T, Yamaguchi Y, Yoshimura I, Yuasa A, Watanabe Y, and Omori T.	Validation Study of the <i>In Vitro</i> Skin Irritation Test with the LabCyte EPI-MODEL24	Altern Lab Anim.	40	1-18	2012
<u>Kojima H.</u>	The Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM): Recent ICATM Contributions and Future Plans	ALTEX Proceeding	1/12		2012
小島 肇、西川秋佳	日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) 平成23年度報告書	AATEX-JaCVAM	1(1)	88-103	2012
Eriko Kimura, Yui chiro Kawano, Hiroaki Todo, Yoshia ki Ikarashi, <u>Kenji Sugibayashi</u>	Measurement of Skin Permeation/Penetration of Nanoparticles for Their Safety Evaluation	Biol. Pharm. Bull.	35(9)	1476-86	2012
Kazuhiro Inoue, <u>Kenji Sugibayash</u>	In vivo enhancement of transdermal absorption of ketotifen by supersaturation generated by amorphous form of the drug	European Journal of Pharmaceutical Sciences	47	228-34	2012
Takeshi Oshizaka, Hiroaki Todo, <u>Kenji Sugibayashi</u>	Effect of Direction (Epidermis-To-Dermis and Dermis-To-Epidermis) on the Permeation of Several Chemical Compounds through Full-Thickness Skin and Stripped Skin	Pharm. Res.	29	2477-88	2012
Yudate HT, Kai T, Aoki M, Minowa	Identification of a novel set of biomarkers for evaluating ph	Toxicology	295	1-7	2012

Y, Yamada T, Kimura T, Ono A, Yamada H, <u>Ohno Y</u> , Urushidani T	ospholipidosis-inducing potential of compounds using rat liver microarray data measured 24-h after single dose administration				
<u>Onoue S</u> , Seto Y, Kato M, Aoki Y, Kojo Y, Yamada S	Inhalable Powder Formulation of Pirfenidone with Reduced Phototoxic Risk for Treatment of Pulmonary Fibrosis	Pharm. Res.			in press.
Seto Y, Inoue R, Kato M, Yamada S, <u>Onoue S</u>	Photosafety assessments on pirfenidone: Photochemical, photobiological, and pharmacokinetic characterization	J. Photochem. Photobiol. B			in press.
<u>Onoue S</u> , Kato M, Yamada S	Development of an albuminous reactive oxygen species assay for photosafety evaluation under experimental biomimetic conditions	J. Appl. Toxicol.			in press.
<u>Onoue S</u> , Hosoi K, Wakuri S, Iwase Y, Yamamoto T, Matsuoka N, Nakamura K, Toda T, Takagi H, Osaki N, Matsumoto Y, Kawakami S, Seto Y, Kato M, Yamada S, <u>Ohno Y</u> , <u>Kojima H</u>	Establishment and intra-/inter-laboratory validation of a standard protocol of reactive oxygen species assay for chemical photosafety evaluation	J. Appl. Toxicol.			in press.
Seto Y, Hosoi K, Takagi H, Nakamura K, <u>Kojima H</u> , Yamada S, <u>Onoue S</u>	Exploratory and regulatory assessments on photosafety of new drug entities	Current Drug Safety,	7(2)	140-8	2012
<u>松永佳世子</u>	化粧品は安全か？	Aesthetic Dermatology	22	163-8	2012
鈴木 加余子, <u>松永佳世子</u> , 矢上晶子, 足立 厚子, 伊藤 正俊, 乾 重樹, 宇宿 一成, 海老原 全, 大磯直毅, 岡 恵子, 河合 敬一, 鹿庭正昭, 関東 裕美, 佐々木 和実, <u>杉浦真理子</u> , <u>杉山真理子</u> , 大迫 順子, 高山 かおる, 角田 孝彦, 尾藤利憲, 中田 土起丈, 西岡 和恵,	ジャパニーズスタンダードアレルギー(1994)の2005年度～2007年度陽性率とジャパニーズスタンダードアレルギー(2008)の2009年度陽性率	Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergy	6(2)	67-84	2012

堀川 達弥, 横関 博雄					
Suzuki K, Yagami A, <u>Matsunaga K</u>	Allergic contact dermatitis caused by a skin-lightening agent,5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'- diol	Contact Dermatitis	66(1)	51-2	2012
小島 肇夫	動物実験代替法における国際 協調	日本薬理学雑誌日 薬理誌	138	103-7	2011
Kano S, Todo H Furui K, Sugie K, Tokudome Y, Has himoto F, Kojima H and <u>Sugibayashi K.</u>	Comparison of Several Recons tructed Cultured Human Skin Models by Microscopic Obse rvation: Their Usefulness as an Alternataive Membrane for Skin in Drug Permeation Exp eriments	AATEX.	16(2)	51-8	2011
Hiroshi Ishii & Tsukasa Suzuki & Hiroaki Todo & Mitsuhiro Kamimura & Kenji Sugibayashi	Iontophoresis-Facilitated Delivery of Prednisolone through Throat Skin to the Trachea After Topical Application of its Succinate Salt	Pharm Res	28	839-47	2011
Hiroyuki TAKEUC HI, Yoko MANO, Shuichi TERASAK A, Takanobu SAK URAI, Atsushi FU RUYA, Hidetoshi URANO, and Kenj i SUGIBAYASHI	Usefulness of Rat Skin as a Substitute for Human Skin in the <i>in Vitro</i> Skin Permeation Study	Exp. Anim.	60(4)	373-84	2011
大野泰雄	薬理学における動物実験代替 法研究の重要性	日本薬理学雑誌	138	99-102	2011
Uehara T, Minowa Y, Morikawa Y, K ondo C, Maruyama T, Kato I, Nakats N, Igarashi Y, Ono A, Hayashi H, Mitsumori K, Yamada H, <u>Ohno Y.</u> , Urushidani T	Prediction model of potential hepatocarcinogenicity of rat he patocarcinogens using a large- scale toxicogenomics database	Toxicol Appl Pharm acol.	255	297-306	2011
<u>Onoue S</u> , Seto Y, Ochi M, Inoue R, Ito H, Hatano T and Yamada S	In vitro photochemical and ph ototoxicological characterizatio n of major constituents in St. John's Wort (<i>Hypericum perfo ratum</i>) extracts.	Phytochemistry	72	1814-20	2011
Seto Y, Inoue R, Ochi M, Gandy G, Yamada S and <u>Onoue S</u>	Combined Use of <i>In Vitro</i> Ph ototoxic Assessments and Cas sette Dosing Pharmacokinetic Study for Phototoxicity Charct	The AAPS Journal	13	482-492	2011

	erization of Fluoroquinolones				
Seto Y, Ochi M, Igarashi N, Inoue R, Oishi A, Toida T, Yamada S and <u>Onoue S.</u>	<i>In Vitro</i> photobiochemical characterization of sulfobutylether- β -cyclodextrin formulation of bufexamac	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	55	591-6	2011
<u>尾上 誠良</u>	創薬過程における薬剤性光線過敏症の予測	臨床免疫・アレルギー科	566	546-550	2011
Suzuki K, Yagami A, <u>Matsunaga K.</u>	Allergic Contact Dermatitis caused by a skin-lightening agent, 5,5'-dipropylbiphenyl-2,2'-diol	Contact Dermatitis	66	46-52	2011
鈴木加余子, 松永佳世子	パッチテストアレルゲンに関するアンケート2010	Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergy	5(2)	91-102	2011
太田理恵、矢上晶子、佐野晶代、小林東、西村景子、廣川景子、鈴木加余子、 <u>松永佳世子</u>	加水分解小麦末含有石鹼使用者に生じた小麦アレルギーの臨床的特徴	日本ラテックスアレルギー研究会誌	15(1)	46-48	2011
<u>Kojima, H.</u>	3Rs Activities in Japan, AVL R8 Alternative Testing strategies	Progress report 2010		266	2010
<u>Kojima H</u> , Takeyoshi M, Sozu T, Awogi T, Arima K, Idehara K, Ikarashi Y, Kanazawa Y, Maki E, Omori T, Yuasa A, Yoshimura I.	Inter-laboratory validation of the modified murine lymph node assay based on 5-bromo-2'-deoxyuridine incorporation	J Appl Toxicol	31(1)	63-74	2010
Keshu Yan, Hiroaki Todo, <u>Kenji Sugibayashi,</u>	Transdermal drug delivery by in-skin electroporation using a microneedle array	Int. J. Pharmaceut.	397	77-83	2010
Hiroaki Todo, Eriko Kimura, Hirotaka Yasuno, Yoshihiro Tokudome, Fumie Hashimoto, Yoshiaki Ikarashi, <u>Kenji Sugibayashi</u>	Permeation pathway of macromolecules and nanospheres through skin	Biol. Pharm. Bull.	33	1394-9	2010
<u>Kenji Sugibayashi,</u> Hiroaki Todo, Takeshi Oshizaka, Yoko Owada	Mathematical model to predict skin concentration of drugs: Toward utilization of silicone membrane to predict skin concentration of drugs as an animal testing alternative	Pharm Res	27	134-42	2010

Onoue S, Takahashi H, Kawabata Y, Seto Y, Hatanaka J, Timmermann B, Yamada S	Formulation design and photochemical studies on nanocrystal solid dispersion of curcumin with improved oral bioavailability	Journal of Pharmaceutical Sciences	99	1871-81	2010
Kawabata Y, Yamamoto K, Debari K, Onoue S, Yamada S.	Novel crystalline solid dispersion of tranilast with high photostability and improved oral bioavailability	European Journal of Pharmaceutical Sciences	39	256-262	2010
Onoue S, Ochi M, Gandy G, Seto Y, Igarashi N, Yamauchi Y, Yamada S.	High-throughput screening system for identifying phototoxic potential of drug candidates based on derivatives of reactive oxygen metabolites	Pharmaceutical Research	27	1610-19	2010
Seto Y, Ochi M, Onoue S, Yamada S.	High-throughput screening strategy for photogenotoxic potential of pharmaceutical substances using fluorescent intercalating dye	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	52	781-786	2010
廣川景子、亀山梨奈、中川真実子、井上智子、安部正通、稲葉弥寿子、山北高志、森 敏恵、鈴木加余子、松永佳世子	化粧品パッチテスト2007のまとめ	J Environ Dermatol & Cutan	(4)	89-98	2010

