

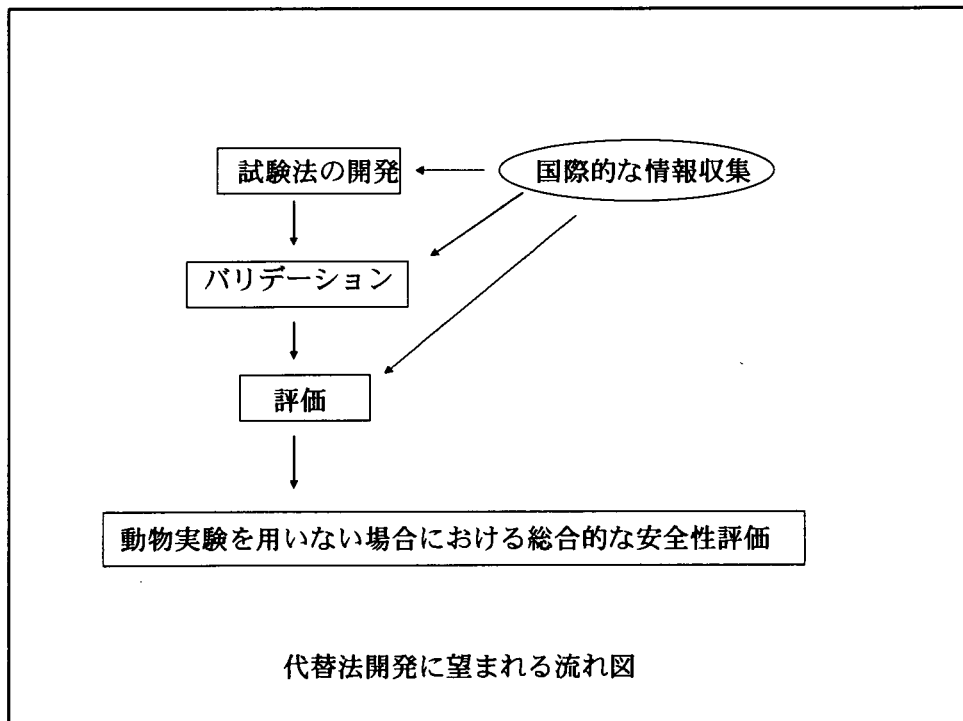
**厚生労働科学研究
動物実験代替法を用いた安全性評価
体制の確立と国際協調に関する研究
(H19-医薬-一般-003)
概要**

研究班の組織

1 研究者名	2 分担する研究項目	3 最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	4 所属施設及び現在の専門(研究実施場所)	5 所属施設における職名	6 研究費配分予定額(千円)
小島 暁	研究の総括、代替法の評価とバリデーションおよび皮膚刺激性代替法の開発	岐阜大学農学部農芸化学科、昭和58年卒、薬学博士、生化学	国立医薬品食品衛生研究所、安全生物試験研究センター、薬理部、新規試験法評価室、毒性学	室長	8,161
大野泰理	感作性試験代替法の開発	東京大学薬学系大学院博士課程、昭和51年修了、薬学博士、毒性薬理学	国立医薬品食品衛生研究所、毒性薬理学	副所長	2,500
松永佳世子	ヒト接触皮膚炎評価の見直し	名古屋大学医学部医学科、昭和51年卒、医学博士、皮膚科学	藤田保健衛生大学医学部皮膚科、皮膚科学	教授	500
板垣 宏	代替法に関する国際情勢の調査	東北大学大学院薬学研究科博士課程、昭和58年修了、薬学博士、薬学	日本化粧品工業連合会・技術委員会・動物実験代替専門委員会、毒性学	動物実験代替専門委員会委員長	500
山本直樹	分子生物学的・組織化学的手法を用いた眼刺激性試験・眼毒性試験代替法の開発	藤田保健衛生大学衛生学部、平成6年卒、医学博士、分子生物学・組織化学	藤田保健衛生大学共同利用研究施設、分子生物学・組織化学、(共同研・分子生物学・組織化学研究室)、分子生物学・組織化学	講師	2,500
大森 崇	バリデーションデータの統計解析	東京理科大学工学研究科経営工学専攻・平成11年3月卒、工学博士、工学	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医履統計学分野、生物統計学	准教授	500

目的

- 化粧品や医薬部外品、医薬品等の安全性評価のために用いられている試験法の中で重要な位置付けを占める皮膚または眼の局所毒性に着目し、代替法の開発が十分でない眼刺激性、皮膚刺激性試験、感作性試験の代替法を開発する。また、代替法開発のための統計解析手法の研究を行う。
- 開発された代替法については、信頼性や再現性、対応性などを明らかにするとともに、行政試験法として受入れても現在の安全性評価に支障を来さないか否か判断する必要がある。そこで、新規代替法を代替法やバリデーションの専門家、臨床医師、毒性学者、行政担当者等により構成される代替法評価委員会及び評価会議において評価する。
- 開発者のみのデータでは評価に必要な情報が十分に得られない場合には、必要に応じて多施設バリデーションを行い、再現性やin vivo対応性等を明らかにする。
- また、代替法の開発・評価についての国際情報を収集するとともに、欧米における代替法の研究・評価センターとも協力関係を結ぶ。また、代替法の評価体制を我が国においても確立することを目指す。
- これらの成果により安全性評価のための動物実験代替法の利点と限界が明らかになる。これらを踏まえて動物実験代替法を用いた総合的な安全性評価体制を確立する。



本研究班の具体的な目的1

1. 動物実験代替法の開発 実用的な皮膚刺激性、皮膚感作性、眼刺激性試験法の開発
2. 国内外の動物実験代替法の評価
3. バリデーシヨンの支援



実用可能な動物実験代替法を増やす

本研究班の具体的な目的2

- 化粧品業界、学会(動物実験代替法、皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会)の協力を得て、動物実験代替法を用いた医薬部外品(薬用化粧品)の安全性評価のあり方を作成する。
- 必要なら、化粧品業界の協力を得て、試験法毎の検討委員会を設立する。



医薬部外品(薬用化粧品)申請のための
新ガイドラインの道筋をつける

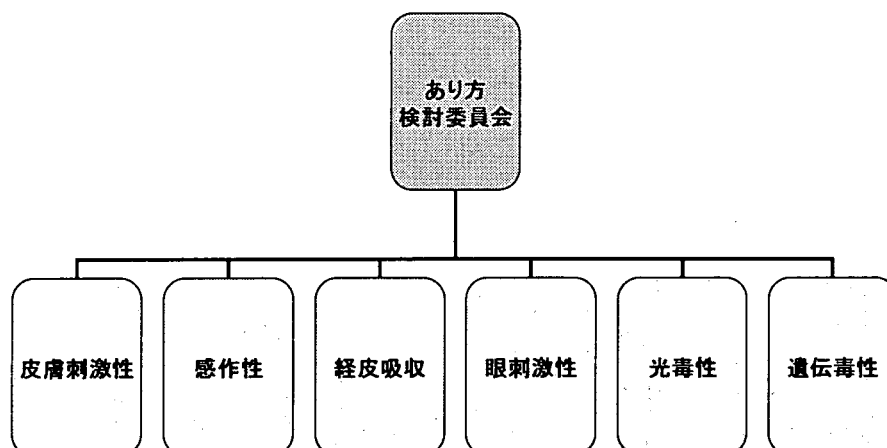
あり方検討委員会委員(案)

- 日本化粧品工業会の代表 2-3名
- 皮膚科医 松永佳世子理事長(日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会)、飯島教授(昭和大学)
- 国立衛研 大野・小島・増田
- 日本動物実験代替法学会の代表

オブザーバー

- 機構 小野寺
- 厚生労働省 辻

検討システム



分科会委員構成

- 医師 1～2名
(必ずしも必要でない分科会は不要)
 - 毒性試験の専門家
試験法に精通した専門家 1～2名
日本動物実験代替法学会の推薦 1名
 - 業界の代表
日本化粧品連合工業会の推薦 1名
 - 事務局
- 計5～6名

各分科会の役割

- 試験法の経緯、歴史を再認識する
 - 国際動向を調査する
 - 動物実験代替法の動向を把握する
 - 試験法の関連性を考慮する
代替法からヒト試験、国民の安全確保
- ↓
- 分担毎に動物実験代替法を用いた医薬部外品(薬用化粧品)の安全性評価のあり方案を作る
 - 必要なら評価ストラテジーを作成する

厚生労働科学研究報告書にまとめる
可能なら、論文投稿

第一回会議の目的

- 分科会の目的、目標を明確にする
- 分科会の進め方を決定する
会議の頻度、委員の役割

検討期間: 約2年

会議の開催場所: 医師の所在地近辺

確認事項

- 委嘱状、兼業届けの必要性
- 経費について
 - 1) 会議費、飲食費は不要
 - 2) 科研費から旅費、謝金を後日お支払いする。
ただし、業界関係者の支払いは未定。
- その他 要望確認

医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会 第一回会議議事録

日時：平成19年9月1日（土）15：00～17：00

場所：航空会館（東京都港区新橋）

出席者：飯島正文、中田土起夫（以上、昭和大学）、松永佳世子（藤田保健衛生大学）、
佐々 斉（資生堂：粧工連）、西山直宏（花王：粧工連）、岡本裕子（コーセー：粧工連）、
板垣 宏（資生堂：代替法学会）、辻浩司（厚生労働省）、増田光輝、小島 肇（以上、国立衛研）
順不同、敬称略

配布資料

1. 厚生労働科学研究費補助金交付申請書
2. 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
3. 「化粧品基準の一部を改正する件に関する意見の募集について」に対して寄せられたご意見等について

議題

1. 主催者挨拶および出席者自己紹介

主催者である小島委員を司会として、各自自己紹介を行った。厚生労働省 辻氏より開会挨拶として、厚生労働科学研究 小島班の中で、時代背景を考慮して動物実験代替法を用いた薬用化粧品の安全性評価のあり方を有識者で検討して頂きたいと説明がなされた。

2. 医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料の現状および化粧品と動物実験代替法に関する国際状況について

資料1～3およびPP原稿（当日未配布）を用いて、「医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料の現状」および「化粧品と動物実験代替法に関する国際状況」について小島委員が説明した。化粧品の2009年問題、動物実験代替法の利用が進む国際情勢や動物愛護団体の活動を勘案して、医薬部外品（薬用化粧品）の安全性評価ガイドラインの中で動物実験代替法をどう使いこなしていくか検討してほしいと説明された。質疑応答の中で、増田委員より、この案は化粧品業界が中心になって進めていくものであるとの見解が示された。また、質問に答える形で小島委員より、検討の対象となる動物実験代替法はバリデーションや第三者評価が終了している試験法であること、動物実験代替法の結果からヒト試験に適合しているか、進んでよいかの判断をお願いしたい、動物実験代替法の蓄積データからどこまで動物実験代替法で安全性評価ができるかを検討してほしいとされた。

3. 今後の検討会および分科会の進め方について

小島委員が示した資料の中で、この検討委員会の下に試験法毎に分科会を設けて資料のとりまとめ、および試験法毎の原案の作成を促したいとの提案がなされた。この必要性についてまず議論した。本あり方検討委員会において、資料を集めたり、細かな議論をすることは時間的に難しいとの意見が多く、分科会を立ち上げることに全員が賛同した。分科会の中で、皮膚刺激性分科会の対応範囲は、一次刺激性、連続

刺激性、パッチテストと広範であることから、さらに経皮吸収まで対応することは量的に多過ぎるとの意見が挙げられた。経皮吸収も透過性や部位差まで含めた検討をしなければならないことから、別の分科会を設立して検討すべきとされた。

遺伝毒性試験はすでに動物実験代替法であり、分科会の設立は不要との意見もあったが、欧米では種々の遺伝毒性試験を要求され対応に苦慮している現状から是非、分科会を加えてほしいとの意見が業界側から提案された。よって、皮膚刺激性、感作性、経皮吸収、光関連毒性、遺伝毒性、眼刺激性の6分科会を設立することになった。

これら分科会のメンバー（以下、敬称略）として、皮膚刺激性に河合（開業医）、経皮吸収に杉林（城西大）、感作性に大野（国立衛研）、光毒性に田中（食薬センター）、眼刺激性に金子（国立衛研）に依頼済みであると小島委員より説明がなされた。皮膚科医から、感作性の中田講師（昭和大）および横関教授（東京医科大）、光関連毒性に上出教授（慈恵会医大）を推薦する声があがり、各先生方に打診をお願いしたいと小島委員から依頼された。

粧工連から、皮膚刺激性に森（ポーラ）、感作性に坂口（花王）、光関連毒性に森（ノエビア）、眼刺激性に萩野（資生堂）がリストアップされていると報告があった。新規分科会の委員は今後、検討して連絡するとされた。

代替法学会から、皮膚刺激性に杉山（資生堂）、感作性に金澤（食薬センター）、光関連毒性に今井（コーセー）、眼刺激性に瀬戸（P&G）がリストアップされていると報告があった。

なお、新規分科会の委員は、粧工連、代替法学会それぞれに今後、検討して連絡するとされた。

4. その他

辻氏より、9月末にブリュッセルにて、日米欧、カナダ4局において化粧品版 ICH（ICCR）の協議が開始されるとの連絡がなされた。

第二回検討委員会は、来年1～2月を予定していると小島委員より説明があった。

以上

医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会 第二回会議議事録

日 時：平成 20 年 1 月 21 日（月）16：00～17：50

場 所：品川 デスカット品川港南口 ミティングルーム L

出席者：中田土起丈（以上、昭和大学）、佐々 斉（資生堂：粧工連）、西山直宏（花王：粧工連）、岡本裕子（コーセー：粧工連）、辻浩司（厚生労働省）、増田光輝、小島 肇（以上、国立衛研）

順不同、敬称略

配布資料

1. 医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会 第一回会議議事録
2. あり方検討会および分科会メンバー
3. あり方検討会分科会進捗報告
4. 医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会（以後略）皮膚刺激性分科会第一回会議議事録
5. 皮膚刺激性分科会第二回会議議事録
6. 感作性分科会第一回会議議事録
7. 感作性分科会第二回会議議事録
8. 眼刺激性分科会第一回会議議事録
9. 眼刺激性分科会第一回会議議事録
10. 皮膚透過性・経皮吸収試験分科会第一回会議議事録
11. 光関連毒性試験分科会第一回会議議事録
12. 遺伝毒性試験分科会第一回会議議事録

議題

1. 主催者挨拶および前回議事録確認

主催者である小島委員を司会として、資料 1 に示す前回議事録を確認した。修正に関する意見はなく、資料 1 が承認された。

2. 分科会の進捗報告

小島委員より、資料 2 に示すメンバーで各分科会の会議を 1～2 回開催したとの報告がなされ、その概要が資料 3 を用いて説明された。進捗状況として、多くの分科会において、医薬部外品および試験法に関する意見交換を行い、委員が共通の情報および認識で議論できるような意見交換をしている段階であると説明がなされた。

分科会ではメンバーから種々の質問を受けているが、主に以下のような説明をしていると紹介された。

- 欧米で認証された動物実験代替法（以下、代替法と記す）を第三者評価するための会議ではない。欧米で承認された代替法を用いて安全性評価のあり方を検討してほしい。
- 医薬部外品制度は今後も存続することを大前提に議論してほしい。
- 検討する医薬部外品の範疇は薬用化粧品（ヘア関連商品も含む）である。
- 動物実験代替法を用いた医薬部外品の安全性評価における試験法毎のテキスト、Q&A、評価チャート

を作成してほしい。

この説明に対して、増田委員より、フローチャートは便利でわかり易いが、反面、危険な面も持っている。申請施設のレベルによっては解釈が異なってくる。被験物質によってフローチャートでの評価が必ずしも妥当でない場合があり、フローチャートに従えば適切に安全性を評価できるものではない。よって、有用な代替法を並べて特長や使用上の注意点を記載するテキストに留めるべきであるとの意見が出された。

この意見に賛同する声もあり、以降の分科会では各試験法の例として代替法を挙げ、その長短所をまとめるように依頼すると小島委員が説明した。これが最低限の各分科会のノルマとなるが、ただし、結果としてフローチャートが必要となる場合もあることは理解をお願いしたいとされた。

次の各分科会の内容、方向性に関する議論を行った。必要に応じて、資料4～12に示す各分科会議事録を引用しながら話を進めた。

①皮膚刺激性試験分科会

現在進めている皮膚一次刺激性、連続皮膚刺激性試験およびパッチテストのデータベースの必要性について佐々委員から疑問が呈された。これらのデータベースができたとしても、代替法として欧州で承認されている培養表皮モデル EPISKIN との比較はできない。EPSKIN の資料をもとに、培養表皮モデルを用いた評価を中心としたデータベースの構築を行うべきであるとされた。必要であれば、関連会社のロレアルにも分科会のメンバーになって頂き、データ収集に協力を願ってはどうかと提案された。この件については、分科会のメンバーに説明して方針転換を図りたいと小島委員より説明された。

②感作性試験分科会

LLNA の長短所をまとめている状況に異論はでなかった。岡本委員より、LLNA でのリスク評価の可能性について検討依頼がなされた。

③眼刺激性分科会

現在、欧米で検討中の代替法の範囲は広い。手を広げすぎると手に負えなくなるので、代替法として細胞毒性試験に限定するべきであるとの意見が佐々委員より出された。小島委員より、ICCVAM で評価された摘出眼球や摘出角膜試験も申請資料として提出される可能性があり、当面はこれらも対象としたいと説明された。

④遺伝毒性試験分科会

in vitro 試験の中で染色体異常試験は疑陽性がしやすい現状を考えると、現行の in vitro 試験の組み合わせでよいとは思わないという意見が多数得られた。また、西山委員より小核試験でも in vivo と in vitro では全く違ふと説明された。in vivo 試験の必要性については、欧米と議論する場が必要であると佐々委員から提案があった。日本では in vivo 小核試験を残せないか、in vitro 試験として、小核試験やマウスリンフォーマ試験などの選択肢を拡大するという方向性で議論を進めてほしいとされた。

⑤皮膚透過性・経皮吸収試験分科会

皮膚透過性試験を追加することにより、既存の試験を省略できないかという方向性で議論を進めている。今回は薬物の皮膚透過について情報が得られる予定であると小島委員が説明した。佐々委員より、24時間適用において in vivo と in vitro の相関が高いことは認識しているが、反復適用が評価できない現状であると説明された。増田委員からは、どこまでの皮膚透過なら安全という基準がなく、“低い”の定義を明確(数値化)にすることは難しいとの見解も述べられた。中田委員から、ケトプロフェンの例として、皮膚への貯留性が高く、経皮吸収量が少ないから安全という訳ではないとの見解も示された。

以上の議論から、情報収集はよいが、その必要性に関しては分科会で議論が深まらないうちにあり方の

メンバーと分科会メンバーとで意見交換をする必要があるとの見解でまとまった。

⑥光関連毒性試験分科会

光感作性試験は有用な代替法がなく、光遺伝毒性や光発癌性の結果はまだ整備が必要な段階と認識しているとの見解で一致した。総意として、Balb3T3 NR 法の利用という観点で光毒性試験を中心に議論を進める要望が示された。

今後の分科会の進め方として、以上の方針を分科会のメンバーに伝え、2ヶ月に1回程度で議論して、資料をまとめることになることと小島委員から説明された。4月からは本格的な議論を進め、来年度末までに分科会の議論をまとめる計画が紹介された。委員の総意として、これから半年間で分科会活動を進め、9月を目処に第一次案をまとめてほしいとされた。まとまった成果が見えてきた秋頃に次回あり方検討会を開催することが決定した。小島委員より、現在分科会テーマとして挙がっていない試験法（単回投与毒性試験、連続皮膚刺激性試験、パッチテスト）も含め、再来年度以降、本あり方検討会で議論をお願いしたいとされた。

3. その他

辻委員より、本あり方検討会の目指す方向性について質問があった。昨今、欧州からの要望もあり、代替法を規制に取り入れるということを前向きに議論してほしいとされた。もちろん科学的な裏付けが重要であるとされた。これを受け、小島委員より、限定的であっても代替法を取り込んだガイドラインとするべく前向きな議論を各あり方および分科会メンバーにお願いするとされた。

また、9月末にブリュッセルにて開催された、日米欧カナダ4局における化粧品版 ICH である ICCR (International Cooperation on Cosmetics Regulations) について辻委員より説明がなされた。代替法の扱いについて今後、継続して話し合うことになっていると説明された。出席者一同、欧米からの日本への協力要請は理解できるとされたものの、増田委員より、化学物質と化粧品原料に関する規制が日本と欧州では異なっている、小島委員より欧米は必ずしも同一意見を持っていないなどの意見が出され、日本だけが安易に代替法を導入して化粧品の安全性を担保できなくなることは避けたいという見解でまとまった。

以上

医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会 皮膚刺激性分科会第一回会議議事録

日 時：平成19年10月4日（木）18：30-20：30

場 所：大阪大学 中之島センター

委 員：河合敬一（河合敬一医院）、夏秋 優（兵庫医科大）、森 福義（ポーラ）、杉山真理子（資生堂）、寒水孝司（大阪大学）、小島 肇（国立衛研） 以上順不同、敬称略

配布資料：

- 1) 委員リスト
- 2) 厚生労働科学研究 動物実験代替法を用いた安全性評価体制の確立と国際協調に関する研究概要
- 3) 厚生労働科学研究費補助金交付申請書
- 4) 医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会 第一回会議議事録
- 5) 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
- 6) 「化粧品基準の一部を改正する件に関する意見の募集について」に対して寄せられたご意見等について

議事

主催者挨拶

主催者の小島委員より、医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会（以後、あり方検討会と記す）皮膚刺激性分科会への協力に対するお礼が述べられた。

まず、資料1、2および4を用い、あり方検討会の設立経緯および分科会の設立理由が示された。また、資料3を用い、この検討委員会の出資先である厚生労働科学研究「動物実験代替法を用いた安全性評価体制の確立と国際協調に関する研究」について説明された。以上の説明の中で、医薬部外品（薬用化粧品）の安全性評価を動物実験代替法（以後、代替法と記す）を用いて評価するためのあり方を検討して頂きたい、特に皮膚刺激性分科会の委員の皆さんには、代替法を用いた皮膚一次刺激性および連続皮膚刺激性の評価、代替法からパッチテストに至るまでに支障となりえるポランティアの倫理面への配慮についての検討が依頼された。

2. 動物実験代替法の現状と将来

代替法の現状を認識して頂くため、未配布資料である「動物実験代替法の現状と将来」を用いて、小島委員が代替法を巡る国際状況について説明した。

質疑応答の中で、河合委員より、中国やインドの動物実験代替法の動向について質問があり、遅れているものの、欧米の影響を受けているとの説明が森委員よりなされた。また、河合委員より十分なデータやバリデーションがなされないまま培養皮膚モデルがJIS化され認められている例が挙げられ、JaCVAMは培養皮膚モデルを今後どう評価していくのか質問があった。小島委員より、すでにバリデーションが終了しているものがあるが、日本の培養皮膚モデルをバリデーションや評価でアシストしていく必要があるとの見解が示された。ただ、欧米はGHS（Global Harmonization System）のデータベースとの比較が中心であり、日本のバリデーションはパッチテストとの比較であり、vivoの対照が異なると説明された。

3. 医薬部外品の安全性評価およびあり方検討会の説明

医薬部外品の安全性評価について、資料5に示す「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」、資料6に示す「化粧品基準の一部を改正する件に関する意見の募集について」に対して寄せられたご意見等について紹介され、動物愛護と代替法に関する動向が説明された。さらにもう一度、資料2を用いて医薬部外品(薬用化粧品)のあり方検討会の目的について説明した。

質疑応答において、河合・夏秋委員より、医薬部外品の範疇・定義について質問があり、薬用化粧品とは何か、どの範疇の医薬部外品をあり方検討会で扱うのか質問がなされた。小島委員から厚生労働省の辻専門家に確認するとされた。また、杉山委員より有効性試験の扱いについても質問があり、これも小島委員から厚生労働省の辻専門家に確認するとされた。森委員から、欧米で認められた培養皮膚モデルは毒性の分類(表示)のための試験系であり、化粧品の安全性評価に使えるのか疑問である。欧州ではヒト試験で製剤の安全性を評価しており、確認試験の位置づけである日本のヒト試験に関する考え方の違いは大きいと説明された。また、資料5のQ&Aに代替法の記載がなされたことを受け、代替法のデータを提出すれば承認されるという誤解があり、あり方検討会で安全性担保のための補足資料の作成が必要との見解が小島委員より示された。

4. 分科会の進め方について

皮膚刺激性の評価にあたり、まずデータを集め、データベースを構築する必要がある。データとしては、パッチテストデータと動物の皮膚刺激性試験結果の両方が必要であり、その比較検討が重要であるとの認識が出席者間で一致した。ただ、関連論文は多くないと森・杉山委員の見解が示され、議論を活発にするためにも、以下からデータを集めるべきとされた。

論文

厚生労働省への新規医薬部外品申請結果

各社の社内データ(日本化粧品工業連合会への協力要請)

ただし、これらのデータを適当な基準を設定しないで網羅的に集めることは適切でないとの寒水委員の見解を受け、まず必要な項目やデータの収集基準を記載した手引書を作成することになった。次回までに森および小島委員がこの案を作成することとなった。

次回会議は名古屋で平成19年12月14～16日に開催される日本接触皮膚炎学会・皮膚アレルギー学会大会後で開催することになった。

以上

PAGE

医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会
皮膚刺激性分科会第二回会議議事録

日時：平成19年12月15日（土）16：30-17：30

場所：名古屋国際会議場 2号館1階213号室

委員：河合敬一（河合敬一医院）、夏秋 優（兵庫医科大）、森 福義（ポーラ）、杉山真理子（資生堂）、
寒水孝司（大阪大学）、小島 肇（国立衛研） 以上順不同、敬称略

配布資料：

- 1) 皮膚刺激性データベース必須項目
- 2) 化粧品の安全評価に関する指針、安全性評価に関する指針 2001、pp. 1-33
- 3) 承認申請の際の添付資料、化粧品・医薬部外品 製造販売ガイドブック 2006 pp. 131-148

議事

1. 先回議事録確認

資料として配布されなかったが、各委員からの修正依頼を受け、最終版を作成したと小島委員より説明された。

2. 皮膚刺激性データベース必須項目

森委員と小島委員の宿題であった皮膚刺激性データベースについて、資料1をもとに項目案について意見交換した。

目的によりまとめ方が異なるが、項目として、動物試験に動物の週齢、性別、系統、皮膚状態（健常、損傷）、剃刈毛状態が必要であること、パッチテストに気候（気温、湿度）が必要であること、共通項目として判定基準、責任者名および連絡先（追跡調査のため）、コメント欄（どこにも項目がない内容を記載）を設けることなどが挙げられた。また、連続皮膚刺激性の項目欄も必要であるとされた。メーカー名については必要との認識で一致したが、色素や香料は多くのグレード品があり、多難との意見も得られた。

以上の意見をもとに小島委員が改良バージョンにこれらの項目を追加することになった。寒水委員から、統計学的には客観的な項目（数値、または選択肢から選ぶ形式）を多くし、できる限りデータの曖昧な部分をなくすべきと提案された。

3. データベースの管理

データを集めるにあたり、原則、非公開を前提に集めること、協力施設にデータ利用承諾を書面で事前に取ることが確認された。ただし、将来的にはデータベースの公開（英語版??）が重要であり、その際には、再度協力施設に承諾を取ることが必要とされた。また、データベースを勝手に解釈しないような手引き（または結果報告書や論文）も必要とされた。

4. データ数

寒水委員よりデータベースを構築するにあたり、その規模について質問があった。森委員より、動物とヒトの皮膚一次刺激性が揃っているデータはあまり多くないと予想される。8~10施設の協力で100物質（3-4濃度/物質）ではないかとの見解が示された。杉山委員より、1987年以降であれば実施方法は比較的統一されている、これ以前のデータは受け付けないということではなく、目安となると提案があった。河合委員より、界面活性工業会のデータベースの利用など、他の工業会にも賛同を呼び掛けるよう厚生労働科学研究班として依頼状を送る提案もなされた。

5. その他

次回会議は、新大阪または京都で平成20年3月1日（土）夕刻に開催することになった。次回までに、小島委員と寒水委員でデータベースのフォーム案をまとめること、小島委員が承諾書または依頼書の原案を作成することになった。

以上

医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会
皮膚刺激性分科会第三回会議議事録

日時：平成20年3月1日（土）15：00-16：40

場所：新大阪ワシントンホテルプラザ

委員：河合敬一（河合敬一医院）、夏秋 優（兵庫医科大）、森 福義（ポーラ）、杉山真理子（資生堂）、
寒水孝司（大阪大学）、小島 肇（国立衛研） 以上順不同、敬称略

配布資料：

- 1) 第二回議事録
- 2) 医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会 第二回会議議事録
- 3) 班会議資料
- 4) EPISKIN 関係資料(添付なし)

議事

1. 先回議事録確認およびあり方検討会からの要望

資料1に示す先回議事録において、皮膚刺激性データベースのフォーム案をまとめること、小島委員が承諾書または依頼書の原案を作成することが決まったと記載されているが、あり方検討会(第2回会議 08/1/21)の要望もあり、内容が変更となったと小島委員より説明された。あり方検討会からは、資料2に示すように、EPISKINの資料をもとに動物実験代替法(以下、代替法と記す)を用いた評価を中心としたデータベースの構築を行うべきであるとの要望を受けていると小島委員より説明された。これを受け、森委員に追加説明を求めた。

しかし、森委員からはEPISKINは欧州で認証された試験法であるが、化学物質における動物実験結果(Global Harmonization System: GHS)との比較に使われたに過ぎず、まずその検証が必要であり(そのためには本分科会にトキシコロジーの専門家が不足している)、また、化粧品の製剤の評価が可能か、ヒトパッチと相関するのかが疑問に思っていると発言された。これを受け、小島委員より、あり方検討会の位置付け説明がまだ理解されていないことに反省の弁が述べられ、資料3をもとに説明がなされた。

本分科会は代替法の第三者評価を行う委員会ではない。そのような委員会はJaCVAM評価委員会として別に存在している。本分科会の仕事は、すでに評価されている代替法を用いた医薬部外品の安全性評価のうち、皮膚刺激性分野への代替法の行政的な受入れを検討する委員会であると説明された。現時点では、第三者評価が終了している試験法はEPISKINしかなく、自動的にEPISKINの行政的な受入れを検討する委員会となると説明された。

2. 分科会の進め方および今後の予定・計画について

森委員より、今後の進め方として、まず安全性評価の9項目ありきではなく、皮膚刺激性をどのように評価するかを総合的に考えて、最終目標をおくべきであると説明された。動物実験結果はヒトよりも敏感であること(過去からヒトとの相関性に疑義がある)を念頭において動物実験と代替法を比較すること、代替法をパッチテストの予備試験と位置付ければ、データが集積される5~10年後に再評価する必要があること、申請試験はパッチテストのみで良いかもしれないことなどの提案もなされた。この考え方はこれまでの分科会の考え方に即しており、小島委員としては異論がない。ただし、化粧品工業連合会の中でもこの進め方についてコンセンサスを得てほしい、必要ならあり方検討会で議論すべきと提案された。

河合委員より、これまでおよび今回の議論を踏まえて、取り組むべき課題としては、①動物皮膚刺激性試験は必要か否か、②代替法(EPISKINによる細胞毒性試験)がパッチテストの担保になるかであるとまとめられた。

そこで、次回までの宿題として、①小島委員が文献をもとに動物とヒトとの皮膚刺激性の比較結果をまとめる、②資料4として配布されたEPISKINの文献および資料を把握して、化粧品の皮膚刺激性評価における長短所を理解することになった。

さらに、代替法について理解を深めるため、今回はロレアルの実川氏を招き、EPISKINの現状を紹介して頂くとともにヒトパッチテストとの相関性に関する情報があれば提示頂けるよう要望することになった。

河合委員からの要望で、培養表皮または皮膚モデルの比較についても検討すべきとの提案がなされた。次回以降に、繊維製品の皮膚刺激性や経皮吸収における種々の培養表皮または皮膚モデルの比較などについて資料を揃えるか、専門家に講演をお願いすることを小島委員が約束した。

医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会 感作性試験分科会第一回会議議事録

日時：平成19年10月12日（木）17：00-18：30

場所：国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 会議室

委員：横関博雄（東京医科歯科大学）、中田土起丈（昭和大学）、金澤由基子（食薬センター）、坂口 育（花王）、小島 肇（国立衛研） 以上順不同、敬称略

配布資料：

- 1) 委員リスト
- 2) 厚生労働科学研究 動物実験代替法を用いた安全性評価体制の確立と国際協調に関する研究概要
- 3) 厚生労働科学研究費補助金交付申請書
- 4) 医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会 第一回会議議事録
- 5) 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
- 6) 「化粧品基準の一部を改正する件に関する意見の募集について」に対して寄せられたご意見等について
- 7) 辻専門官の見解

議事

1. 主催者挨拶

主催者の小島委員より、医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会（以後、あり方検討会と記す）感作性分科会への協力に対するお礼が述べられた。次に各委員が自己紹介を行った。

2. 動物実験代替法の現状と将来

代替法の現状を委員に認識して頂くため、未配布資料である「動物実験代替法の現状と将来」を用いて、小島委員が代替法を巡る国際状況について説明した。

3. 医薬部外品の安全性評価およびあり方検討会の説明

資料1、2および4を用い、小島委員より「あり方検討会」の設立経緯および分科会の設立理由が示された。また、資料3および7を用い、この検討委員会の出資先である厚生労働科学研究「動物実験代替法を用いた安全性評価体制の確立と国際協調に関する研究」について説明された。以上の説明の中で、医薬部外品の安全性評価を、動物実験代替法（以後、代替法と記す）を用いて評価するためのあり方を検討して頂きたいと依頼された。

また、医薬部外品の安全性評価について、資料5に示す「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」、資料6に示す「化粧品基準の一部を改正する件に関する意見の募集について」に対して寄せられた意見等について小島委員より紹介され、動物愛護と代替法に関する動向が説明された。

次に、本分科会のテーマである感作性試験代替法について、未配布資料を用いて坂口委員が現状等を説明した。

質疑応答において、横関委員より、①LLNAの放射性物質を用いない方法は代替法として認められていくのか、②LLNAは代替法と考えてよいのか、③in vitroはバラツキが大きく、試験法として固まるのは先と考えているという質問が投げかけられた。これらに対して、①LLNAの放射性物質を用いない方法は日本でバリデーションが行われていることもあり、公定化を実現したい、②LLNAはin vitroではないが、3Rsの動物数の削減に当たるとい意味で代替法である、さらに1濃度で検出しようという評価も進んでいる、③in vitroも株化細胞を用いデータが安定してきており、LLNAで弱い反応物質も検出できると小島および坂口委員が答えた。中田委員より、点眼薬のようなヒトが感作されるまで時間のかかる物質もある。これを代替法で見ることができるかという疑問が投げ掛けられ、これを分科会の検討で見極めて頂きたいと小島委員が答えた。金澤委員より、1濃度 LLNA 法は疑問であるが、LLNA とモルモットを用いた方法 (GPMT など) との感度の違い、リスク評価の可能性を物質毎や製品の形態、用途の面から検討すべきと提案された。坂口委員より、LLNA は膨大なデータベースがあるが、放射性物質を用いない方法はデータ数が少なく不安との見解も示された。また、溶媒や物質の状態による経皮吸収の差から結果が異なることも知られており、検討すべき内容であると提案された。

その他に、ヒトと動物の種差の問題、ヒトアレルギー性試験に対する日米欧の考え方の国民性（安全性評価のためか、確認のためか）なども考慮に入れ、代替法を用いた安全性の確保が可能かという視点で LLNA から評価していきたいとの意見が出された。

4. 分科会の進め方について

今後の今後の進め方として、多くの情報を集めていくよりもテーマを絞って資料を集め、検討していく方法が小島委員より提案され、合意を得た。まず、委員全員が興味を持っている LLNA について GPMT の見直しという視点で資料を集め、次回に検討することが決定した。

金澤、坂口および小島委員がそれぞれの視点で資料を探し、まず小島委員のところにそれらを集め、11月初旬までに各委員宛にコピーおよび PDF ファイルを送付するので、その資料に目を通し、約1ヶ月間に次回会議を開催することになった。日程調整の結果、次回会議は国立衛研で平成19年12月26日(水)15時に開催することになった。

以上

医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会 感作性分科会第二回会議議事録

日時：平成19年12月26日（水）15：00-16：45

場所：国立衛研 センター会議室

委員：横関（東京医科歯科大）、中田（昭和大）、金澤（食薬センター・秦野研）、坂口（花王）、
小島（国立衛研） 以上順不同、敬称略

配布資料：

- 1) 第一回議事録
- 2) LLNA 文献リスト
- 3) Next IWG meeting-TBD
- 4) LLNA 開発経緯

議事

1. 前回議事録確認および分科会の役割について

前回議事録の送付後、各委員からメールで寄せられた意見をもとに修正した第一回会議議事録について、小島委員より説明があった。これを最終版にすることが了承された。

次に、本分科会の役割、すなわち、本分科会で検討し、決定すべき内容について坂口委員から質問があった。これに対して小島委員が以下のように答えた。検討課題として挙げている LLNA を例に答えると、JaCVAM では、LLNA 評価委員会をすでに設立しており、LLNA に関係する試験の「第三者専門家による評価（以下 peer review と記す）」を実施している。よって、本分科会で LLNA や LLNA 変法の再現性や信頼性を評価・検討する必要はない。バリデーションや peer review が済んでいる代替法を用いて感作性を評価するフローチャートや、試験法の長短所、試験時の注意事項を記した解説書を作成し、実験動物を用いないで医薬部外品の安全性を担保する方策を示してほしい。この分科会の案が出来次第、あり方検討会に提案する。一方、業界や学会でも検討して頂き、相互に意見交換する機会も設けるつもりである。こういった作業を経ながら、より良い評価システムを構築したいと説明された。

2. LLNA の現状確認および試験法の問題点

前回に検討課題とされた LLNA については、1ヶ月前に各委員に文献集を送付した。遅ればせながら、LLNA 文献集のリストが資料2として、追加論文として No. 25、36～39 が配布された。また、坂口委員より資料4として LLNA 開発にかかった時間経緯一覧が配布され、試験法開発には長い年月を要すると説明があった。資料3をもとに、小島委員より LLNA の performance standard や LLNA 削減法、LLNA 変法などの peer review が米国で3月に予定されており、試験法の公定化への動きが進んでいると説明された。これらの方法は公認されたとして、今後議論を深めて頂くことになる旨と説明された。横関委員や中田委員から、文献を読んだ印象として LLNA とヒト感作性との一致が高く、使いやすい方法である。この方法を軸に議論すべきであるとの意見が得られた。

そこで、まず、LLNA の欠点について議論することにした。文献から短所であると判断された溶媒、濃度、種差の影響について意見交換した。内容を以下に列記する。

（溶媒）

- ・ OECD ガイドラインでも種々の溶媒が提案されているが、アセトン：オリーブ油（4：1）が汎用されている。
- ・ DMSO は溶媒対照値が高くなる傾向があり、適切な溶媒か疑問である。
- ・ 水溶性物質の溶媒に適当なものがない。エタノールが使いやすいが、OECD のリストにない。
- ・ アセトン：オリーブ油（4：1）は使いやすいが、オリーブ油が接触皮膚炎を誘発するとの報告もある。
- ・ 本来なら溶解度限界をそれぞれの溶媒で検討し、配合濃度の10倍以上で適用する予備試験が必要である。これまでのモルモットを用いた試験でも、これらが行われていないデータを見たことがある。予備試験の必要性を解説に加える必要がある。
- ・ 文献によれば、溶媒により結果が異なり、誤った溶媒を選択することにより感作性物質が陰性と判断される場合もありうる。
- ・ 溶媒や濃度を変えた条件で追試験を行うとか、他の代替法と組み合わせる提案が必要である。

(物質の種類と適用濃度)

- ・配合の10倍で陰性であるからといって安全とはいえない。LLNAを主にした組み合わせが必要である。
- ・昨今、天然物ならとか、食しているから安全という誤った風潮がある。実際、これらによる接触皮膚炎の患者を経験している。今後のことを考慮に入れると天然物の予測性が試験法選択の条件となる。それらの固形成分は1%以下である場合が多く、濃度依存的な反応も評価できればよい。
- ・感作性で問題となりやすい香料、色素、紫外線吸収剤、防腐剤の検出感度が重要である。

(種差)

- ・CBAが使われる理由はTh1/Th2のバランスによるものと推測される。
- ・組織適合抗原の影響もあるかもしれない。
- ・Balb/cで感度が低い報告があるが、DNCBの結果で比較しており、他の薬剤の結果も知りたい。
- ・モルモットは雑種であったが、マウスは種が限定されていることから、種差をよく考慮する必要がある。

また、LLNAとは別件であるが、ヒト試験によるリスク評価の現状についても議論した。

- ・香料の感作性評価方法の中に、ヒト試験が加えられている。
- ・米国と日本ではヒト試験(Human Repeated Insult Patch Test)に対する考え方が異なる。
- ・米国では簡単にヒトの試験を行え、惹起濃度の決定ができる。
- ・日本では安全性の確認試験の範疇である。
- ・ヒトは多様であり、ヒトの試験だけで安全性は評価できない。

3. 次回予定および今後の進め方について

以上の議論を裏付ける資料を用意するため、溶媒、種差に関する情報を次回までに文献から抜粋してまとめ直すことになった。担当は溶媒:坂口委員、種差:金澤委員となった。また、小島委員から米国のpeer review情報をまとめ報告するとされた。

今回は、平成20年2月27日(水)14時から国立衛研で開催することになった。

以上

医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会
感作性分科会第三回会議議事録

日時：平成20年2月27日（水）14：00-15：40

場所：国立衛研 センター会議室

委員：中田土起丈（昭和大）、金澤由基子（食薬センター・秦野研）、坂口 斉（花王）、小島 肇（国立衛研）
以上順不同、敬称略

配布資料：

- 1) 第二回議事録
- 2) LLNA Documents for Review
- 3) Draft Updated Assessment of the Validity of the LLNA for Mixtures, Metals and Aqueous Solutions
- 4) Draft Background Review Document Use of the Murine Lymph Node Assay (LLNA) to Determine Skin Sensitization Potency Categories
- 5) Revised Draft ICCVAM Murine Local Lymph Node Assay Performance Standards
- 6) LLNAにおける溶媒の影響
- 7) 班会議資料
- 8) 医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討委員会 第二回会議議事録
- 9) LLNA 文献リスト

*資料3～5はまだICCVAMのDraftであることから添付なし

議事

1. 前回議事録確認

資料1に示す第二回会議議事録について、坂口委員より数箇所の修正依頼があった。この修正を経て、最終版にすることが了承された。また、資料8を用いながら、あり方検討会からの要望について小島委員より説明された。本分科会の活動内容については、LLNAについてまとめている現状に異論がでていないと報告された。

2. 宿題報告

1) 溶媒

坂口委員より、溶媒の検討結果が資料6を用いて説明された。OECDガイドライン429に記載されている溶媒や他の文献情報も含め、その特徴や短所について説明された。エタノール水溶液も汎用されており、使用上の問題はないとされた。溶媒の選択によっては、感作性評価の結果が異なるため、試験の実施に当たっては①複数の溶媒で溶解性を検討、②もっとも高濃度で可溶化する溶媒を選択、③予備試験の実施が必要との提案を受けた。中田委員からも、パッチテストでも溶媒によって結果が異なるという意見が示され、本提案については委員間の合意を得た。溶媒としては、A00が第一選択肢であるが、種々の化合物に適切な溶媒はなく、また溶媒自体がLLNAの反応を増強させる場合もあるので、予備試験の実施や定期的なモニタリング、データベースの構築が必要とされた。

2) 種差

金澤委員より、種差の検討結果が資料9を用いて説明された。マウスとしてCBA/NやCBA/Jが汎用されており、これらの差に関する報告はないとされた。Balb/cはCBAと比較して感度が悪いとの報告があり、推奨できないと説明された。

3) 欧米の動向

小島委員より、3月初旬に大規模なpeer reviewがICCVAMで予定されており、その際に用いる資料の一部が資料3～5として配布された。まだ、これらは非公式な資料であり我々がまとめる段階にはないが、状況を逐一把握し、医薬部外品の評価にあたって必要な内容を取り込むべきと説明された。

4) その他

その他の技術的な問題点として、被験物質のマウス耳介への適用方法、リンパ節の摘出法、リンパ節のつぶし方などにノウハウがあるとされ、これを細かに記載する必要はないと委員間でもコンセンサスが取れた。