



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

皮膚刺激性分科会

会議回数:7回

委員:河合(河合敬一医院)、夏秋(兵庫医科大学)、杉山(資生堂)、辰見(サンスター)、寒水(大阪大学)、小島(国立衛研)、オプザーバー:実川(ロレアル)

進捗状況:

培養表皮モデルの利用を認めるにあたり、以下の検証する

- ①配合濃度における安全性を確認ができるか
- ②刺激性強度を確認ができるか
- ③ヒトパッチテストの予備試験として妥当か
(インフォームドコンセントの面から)

眼刺激性分科会

会議回数:6回(来年1月に7回目)

委員:平野(藤田保健衛生大学)、金子(国立衛研)、島(J-TEC)、萩野(資生堂)、瀬戸(P&G)、森田(アイリス動物医療センター)、小島(国立衛研)

進捗状況:

1. 厚生科学研究で検証された細胞毒性試験(3次元モデルを含む)について医薬部外品の眼刺激性評価の観点で検討。
2. 海外での評価が進んでいる代替法、BCOP及びICEIについて医薬部外品の眼刺激性評価の観点で検討。

国内外で開発・評価が進められている眼刺激性試験の動物代替法について、最新動向調査を引き続き行ない、必要に応じて内容の検討を行なう。

感作性試験分科会

会議回数:6回

委員:横関(東京医科歯科大)、中田(昭和大)、大野(国立衛研)、金澤(食薬センター・兼野研)、坂口(花王)、小島(国立衛研)

進捗状況:

1. LLNAは医薬部外品の感作性評価に有用である

ただし、以下の適用範囲を明示する

メリット:短期間、動物の苦痛低減、感作性の強度を把握可能
→EC3(ヒトでの感作性と高相関)

デメリット:①水系媒体での低反応性
②溶媒、配合成分の影響
③マスウ種が限定される

2. 非RI法やreduced LLNAなども含め、国内外のpeer reviewの推移を見極める

光関連毒性分科会

会議回数:4回(来年1月に5回目)

委員:上出良一(東京慈恵会医科大学)、田中重徳(食薬センター)、森放実(ノエビア)、今井敬安(コーセー)、小島 望(国立衛研)

進捗状況:

医薬部外品申請用の安全性試験としての3T3 NRU-PT法の運用(案)作成

光毒性評価では本法を第一選択とする
ただし、以下の条件に該当する場合は従来の動物を使用した試験法を実施することが出来る

- ①被験物質が本試験法に不適切な場合
- ②本試験法にて光毒性が疑われた場合
- ③その他、必要と判断された場合

皮膚透過・経皮吸収試験分科会

会議回数:2回

委員:杉林聖次(城西大学)、藤井まき子(昭和薬科大学)、上月裕一(資生堂)、桑原裕史(カネボウ化粧品)、小島 望(国立衛研)

結論:

正しい方法で行ったin vitro試験から
in vivoの結果を推定することができる

正しい方法

皮膚の測定 レセプター 皮膚代謝が 試験物質の
相の測定 ある場合 物性

遺伝毒性分科会

会議回数: 2回

委員: 林 真(安評センター)、能美啓彦(国立衛研)、本間正充(国立衛研)、笠松俊夫(花王)、江幡真也(ライオン)、小島 肇(国立衛研)

結論:

代替法のみで遺伝毒性の評価に問題がない
ただし、現行の代替法の組合せでは(発がん性データに対して)信頼性が多くなることが問題



- ・欧州靴工連 (COLIPA) での取り組みを見守る
- ・日米欧間の意見交換も重要

これまでの成果

- ・これから分科会概要から、

種々の安全性試験毎に動物実験代替法の利用に関する提案がなされた。

来年度の予定

各分科会が中間報告書を提出



あり方検討会 総括検討委員会で検証



最終的な医薬部外品ガイドライン案への試験法見直しの提言作成

皮膚刺激性分科会

- 目的が異なる

EU: 刺激物であるか否かの鑑別 (R36: ラベル評価)

日本: 申請対象の医薬部外品の皮膚刺激性の程度を知り、皮膚傷害の防止に役立てる(安全性確認)

⇒ トにおける皮膚刺激反応の程度の予測



- 比較vivo試験(皮膚一次刺激性試験)の試験条件が異なる

EPISKIN/ECVAM/ラーションにおけるin vivo比較データは、医薬部外品の皮膚一次刺激性試験と試験条件が異なる。

試験条件の比較(部分)

	(OECD TOAG) → R36	部外品申請試験法
動物種別	豚類、黒豚(黒豚は除く) 200g程度 4匹程度/6ヶ月で繰り返し試験可能	豚類、皮膚一次刺激性を評価するため、 黒豚は除く 各予備試験が可能なように試験回数 限定
投与方法	原液、4時間接触(3-10%V/V)	原液、24時間の接触または濃度別投与

今後の検討課題(続き)

- 被験物質の構成の問題

化粧品原料のような弱い刺激性の物質の評価ができるかどうか不明

- 取り入れ方と不足データ

①比較vivo試験を部外品申請試験法(ウサギまたはモルモット、24時間閉塞)とした場合のEPISKINとの相関性の検討

ECVAM/ラーション被験物質の皮膚一次刺激性試験結果(部外品申請試験法)の調査

EPISKINの既存データの再調査(24時間閉塞法データをロレアルに依頼)

EPISKINの試験条件再検討 ⇒ ESAC認証は試験条件がセットなので×

試験条件の違いにより、反応性のある材料は反応性が高!

②Number of animal test methods for skin irritation, Food Cosmet Toxicol, 1998
An alternative model for multiple assays of skin irritation, Toxicol Ind Health, 1998

②そのままの条件で(適用濃度、適用時間、カットオフライン)EPISKINで得られる知見から、パッチテストに移行する方法を検討する

⇒ トパッチテストの実施方法を含め、皮膚刺激検出のためのスキームが必要

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3回会議事録

日時：平成20年6月7日（土）10：00-12：00

場所：東京八重洲「スペース TOKU」

委員：松永佳世子（藤田保健衛生大学）、中田土起丈（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）、

板垣 宏（資生堂：日本動物実験代替法学会）、益山光一、鷺田 淳（以上、厚生労働省）、

濱本博幸、藤野隆介（以上、医薬品医療機器総合機構）、小島 肇（国立衛研）

以上順不同、敬称略

配布資料

- 1) 第二回会議議事録
- 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) あり方検討会・分科会活動の進捗
- 4) Proposal for International Cooperation on the Validation and Evaluation of Alternative Regulatory Testing Methods
- 5) 化粧品の安全性試験法に関する各国比較
- 6) 医薬部外品申請への代替法活用と EU 化粧品指令との関係予測

議事

1. メンバー変更について

厚生労働省 辻専門官の移動により、益山課長補佐および鷺田専門官にメンバー変更をお願いしたいと小島委員より説明がなされた。また、医薬品医療機器総合機構 小野寺専門官が海外出張中につき、濱本審査役および藤野審査専門員にお越し頂いた。今後、濱本審査役にもこの会議のメンバーとして参加をお願いしたいと説明がなされた。以後、参加者全員が自己紹介を行った。

2. 先回議事録確認

小島委員より、資料1を用いて先回議事録について意見が求められた。分科会活動は今年度末を目標に議論をまとめる計画であると説明された。次に資料2を用いて、厚生労働科学研究H19-医薬一般-003の紹介、研究班の中での本検討会の位置付け、組織および役割について説明された。特に、質疑応答はなかった。

3. 化粧品の安全性試験の国際動向

佐々委員より、資料5を用いて化粧品の安全性試験法に関する各国比較について説明がなされた。医薬部外品および化粧品の規制や安全性試験法について詳細に説明がなされた。

質疑応答において、濱本委員より化粧品と医薬部外品の区別をつける必要があるとの指摘があり、本会議では医薬部外品が検討対象であることを確認した。試験法に関する議論では、小島委員より、光感作性試験については、欧州では具体的な試験法が示されておらず、よって代替法開発の必要性が求められていない。これまでの光感作性試験の安全性評価への貢献度を検証してみるべきではないか、必要なら日本で代替法を開発する必要があるのではとの問い掛けがなされた。連続皮膚刺激性試験については、米国の管理下ヒト適用試験を念頭に、動物実験の必要性について佐々委員自らも議論が必要との提案がなされた。遺伝毒性試験については、動物実験が使えなくなった場合の評価法について小島委員より質問があったが、2009年以降の対処法については明確な回答はでなかった。

4. これまでの体制確認、分科会の進捗および今後の計画について

小島委員より、資料3を用いて分科会活動の進捗報告があった。議論の必要性などの面から、遺伝毒性分科会および皮膚透過性・経皮吸収試験分科会を休止にしたが、それ以外の分科会では試験法調査、動物実験代替法における評価の有用性、利用上の注意についてまとめが進んでいると説明された。要望として、分科会活動は業界の委員が中心になって進めるよう伝えてほしいと説明された。

さらに、資料3および資料4を用いて、小島委員より、日米欧カナダによる化粧品国際規制会議（ICCR）の設立と目的について紹介があり、ICCRより皮膚刺激性、眼刺激性、単回投与毒性を優先的に議論したいとの提案を受けていると説明された。これを受け、新たに単回投与毒性分科会を設立したいと提案がなされた。質疑応答において、ICCRでは化粧品、医薬部外品から医薬品までどの範疇を議論の対象にするのか明確にすべきとの提案がなされた。

また、板垣委員より資料6が示され、代替法の許認可に関する楽観的から悲観的までの予測が紹介され、まだ先が読めないとの見解も示された。

益山委員より、業界と行政がタックを組んで欧米に対処する必要があり、業界としては受け身ではなく独自の試験法の開発や資金および人材の供給について依頼がなされた。

5. その他

松永委員より、皮膚科臨床医と薬学（毒性学）の関係者が連携して議論すべき場が必要であり、皮膚科医への伝道啓発も含め、お互いに協力していく必要性が唱えられた。中田委員より、分科会にも協力している立場からの意見があり、皮膚科医が代替法の導入に慎重であり、よい議論ができているとの見解が示された。

今回の会議は、分科会活動やICCRの動向をみて開催することとなり、未定とされた。

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会
第4回会議議事録

日時：平成21年2月13日（金）10：00-12：00

場所：日本化粧品工業連合会 会議室

委員：飯島正文、中田土起丈（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：日本動物実験代替法学会）、益山光一、鷺田 淳（以上、厚生労働省）、
濱本博幸、見田 活、福家さゆり（以上、医薬品医療機器総合機構）、小野寺博志、増田光輝、
小島 肇（以上、国立衛研）

以上順不同、敬称略

議事

1. 前回議事録確認および本会の位置付けについて

小島委員より、本検討会への協力と本会議への参加に対するお礼が述べられた。引き続き、資料1を用いて前回議事録について意見が求められた。特に、質疑応答はなかった。

本会議を進める前に、まず、資料21を用いて、ICCR (International Cooperation on Cosmetics Regulation) とそのワーキンググループである ICATM (International Cooperation on Alternative Test Methods) の概要という昨今の国際状況について小島委員が説明した。次に、本検討会に関して、以下のような意見を業界から頂いていると小島委員より説明された。厚生労働省の専門官および医薬品医療機器総合機構の参加者に回答を求め、以下のような主な意見を得た。

1) あり方検討会の報告書はどのような形で成果が公表されるのか？

最終的には審査管理課からの通知等で関係者に周知することになると考えている。

2) あり方検討会に参加する委員の交通費を十分に賄える予算を検討して欲しい。

限られた予算で増額は難しい。メールなどの通信手段を用いて代用するなど工夫してほしい。

3) ICCRの動向が見えない。日米欧の制度の問題点などをICCRで議論すべきである。ICCRに向け、もっと粧工連と厚生省は話し合うべきである。

業界とのICCRに関する事前打ち合わせについては、具体的な要望やテーマを掲げてほしい。

また、規制緩和の要望を出すことも可能ではあるが、一般論より具体的な内容に関する議論は進みやすい。まずは、いくつかの事例を踏むことが妥当と考える。各社個別で直接EU当局に対応してはどうか。業界意見：個々のケースがすべてに適用される可能性もあるので個別対応はできれば避けたい。国対国が総論で動くことを検討してほしい。

4) 粧工連と機構は、代替法の評価と活用に関して良く話し合うべきである。

代替法を申請資料として認めている。相互の理解を深めるよう意見交換会を持つなどで対応したい。

2. 分科会報告および今後の進捗に関する意見交換

資料3～9は昨秋開催された日本動物実験代替法学会 第21回特別企画 発表資料である。また、資料10～15は事前にお送りした分科会報告書である。これらは直接使用されず、それらをまとめた資料18を用いて、小島委員より分科会報告がなされた。基本的には、代替法の第三者評価を行う委員会ではなく、代替法を取り入れて安全性評価をどう担保するかを検討するという基本方針のもと、代替法がある場合、その利用が第一優先、必要に応じてスキームまたはフローチャートを作成することを目指したとされた。

各試験の主な進捗および今後の希望として以下のように説明がなされた。

1) 皮膚刺激性分科会

EPISKIN からヒトパッチに至る問題点を検討している。委員の中からは連続刺激性も含め、皮膚刺激性全体（9項目に拘らず、皮膚刺激性という範疇）について議論を深めたいとの希望がある。

2) 感作性分科会

LLNAに関しては、使用にあたり系統差、溶媒の問題に注意することを明記するなど、ほぼ議論は終了した。今後、非RIのLLNAや1濃度LLNA米国の第三者評価の内容を考慮しながら議論する予定である。

3) 眼刺激性分科会

代替法の受け入れについては、来年度から本格化する予定である。10年前に作られた大野ガイダンスの見直しまで進めたい。

4) 光関連毒性分科会

代替法の受け入れについては、ほぼ議論が終了した。酵母赤血球試験の第三者評価の終了を待っている。紫外部の吸収範囲についても議論した。

5) 遺伝毒性分科会

ICHとの連動性などから *in vivo* 試験の扱いについての議論が今後必要である。

6) 経皮吸収・皮膚透過性分科会

In vitro 試験の受け入れに関する条件などを整理できた。

この内容をもとに分科会進捗および本検討会の進め方について意見交換した。

A) 全体的な事項

- ・ 代替法の選択はほぼ妥当である。今後、第三者評価が終了した試験法の検討もお願いしたい。
- ・ OECD ガイドラインや欧州の検討は化学物質の毒性検出を目的としており、医薬部外品の管理とは基準が異なる。理論だけでなく、現実的な対応がなされることを期待したい。
- ・ 医薬部外品の有効成分と添加剤で分けて代替法の利用を考えるべきか。
- ・ 添加剤の毒性は極めて弱くなければならない。代替法で振るい落とす考え方を導入しやすい。
- ・ EU では positive list 取載品を代替法で評価しようとしている。その点の配慮が必要である。
- ・ ガイドラインでは毒性が強いもの、疑われるものを評価することが重要であり、それが代替法に求められる。
- ・ リスクゼロは確かに望ましいが、医薬部外品の有効成分にそれを求めるのか。
- ・ 代替法が陽性の場合、以後どのように判断すべきか、次にどうすべきかを示さないと混乱を引き起こす。
- ・ 方向性については、業界主導で進めて頂きたい。

B) 個々の分科会内容について

1) 皮膚刺激性分科会

- ・ 4時間貼付の結果と24または48時間貼付結果では得られる刺激強弱が異なる。パッチテスト前の安全性担保方法として議論が噛み合うか？
- ・ 4時間貼付とは皮膚毒性を検出する方法であり、皮膚科の発想ではない。
- ・ 現在調査しているというデータの見通しも明るくなく、現状でも落とし所が難しいと思われる。これ以上検討範囲を広げることは現実的でない。
- ・ バリヤ機能の低下や部位差を考えると、慢性の刺激性はヒト使用試験しか担保できない。
- ・ 本来は使用試験の結果が代替法のゴールドスタンダードでなければならない。
- ・ 代替法が使用試験という安全性の担保を予測可能であるか不安に感じる。
- ・ 代替法を組み込んだ皮膚刺激性評価のデザインが必要である。
- ・ 皮膚刺激性全体を考えることは時間的に難しい。
- ・ 使用試験まで考慮することは現時点では難しい。
- ・ 皮膚刺激性だけ試験項目を見直すことは全体の整合性から言って難しい。
- ・ 現在の試験項目に限った代替法の利用検討に限定するべきである。

2) 感作性分科会

- ・ 報告書には LLNA が有用とは報告書に記載されているが、第一選択肢とは書かれていない。
- ・ GPMT なしで納得できる理由が弱い。GPMT が安全性評価に貢献してきた歴史を再認識すべきである。これまでの歴史を考慮すると、感作性の判断がもっとも重要となる。
- ・ 80%の予測性では現実的にはトラブルが心配である。
- ・ ニッケルのアレルギーが検出されないなど現実的でない面もある。
- ・ 系統差のデータはしっかり検証されているのか。
- ・ ヒト繰り返し貼付試験などによる確認も必要となるのではないか。

3) 眼刺激性分科会

- ・ 欧米の動向を見据えながら、新たな試験法の検討を考慮してほしい。

4) 光関連毒性分科会

- ・ *in vitro* 陽性の場合、開発を中止するのか。どこまでリスクが少なくないといけないか。
- ・ *in vitro* 陽性の場合、注意喚起を促してヒトで安全性を確認することは可能か。
- ・ 吸収波長を広げることにより、すべての原料について試験を行うことになる。
- ・ *in vitro* 試験はほとんどが陽性となる。医薬品では不要説まで出始めている。
- ・ 医薬品で光毒性試験法ガイドラインの話が進んでおり、可視部の扱い、吸収ピークの考え方については連動していくべきである。

5) 遺伝毒性分科会

ガイドラインには *in vitro* が陰性なら *in vivo* を要求しないと記載されている。これ以上は各社の運用問題であり、議論の必要性を感じない。

- 6) 経皮吸収・皮膚透過性分科会
特になし。

C. 最終的な結論

- ① 分科会活動は、試験法毎に代替法の利用について限定する。既存試験法分類の見直し、使用試験などは考慮しない。
② 医薬部外品主剤の安全性評価における代替法の利用についての視点で検討する。
③ 代替法で陽性の場合、次の対応方法を具体的に示す。

3. 昨今の動物実験代替法に関する国際動向

EU指令の動物実験禁止期限である3月11日が近づいている為、配布資料16、17、19に示すように最近マスコミが賑わしい。また、資料20に示すように急速ESAC (ECVAM Scientific Advisory Committee) の開催が3月9-10日に決まった。これらの情報は逐次皆さんにもお知らせし、情報の共有化を諮るつもりであると小島委員より説明された。

4. その他

次回委員会は半年後を予定していると小島委員より説明された。

以上

配布資料一覧

- 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3回会議議事録 (案)
- 2) 委員リスト
- 3) 日本動物実験代替法学会 第21回特別企画 発表資料 小島 肇
- 4) 日本動物実験代替法学会 第21回特別企画 発表資料 杉山真理子
- 5) 日本動物実験代替法学会 第21回特別企画 発表資料 金澤由基子
- 6) 日本動物実験代替法学会 第21回特別企画 発表資料 瀬戸洋一
- 7) 日本動物実験代替法学会 第21回特別企画 発表資料 今井教安
- 8) 日本動物実験代替法学会 第21回特別企画 発表資料 笠松俊夫
- 9) 日本動物実験代替法学会 第21回特別企画 発表資料 藤井まき子
- 10) 皮膚刺激性分科会報告書
- 11) 感作性分科会報告書
- 12) 眼刺激性分科会報告書
- 13) 光関連毒性分科会報告書
- 14) 遺伝毒性分科会報告書
- 15) 経皮吸収・皮膚透過性分科会報告書
- <追加> ガイドラインの比較
- 16) 薬事日報 2009年2月9日 p8
- 17) 化学工業日報 2009年2月5日
- 18) 医薬部外品の申請における資料のあり方検討会 小島 肇
- 19) 化学工業日報 2009年2月10日 p6
- 20) 30th ESAC Meeting
- 21) ICCR (International Cooperation on Cosmetics Regulation) と ICATM (International Cooperation on Alternative Test Methods) への関与

あり方検討会 皮膚刺激性分科会第四回会議議事録

日 時：平成 20 年 4 月 20 日(日) 18:00-20:00

場 所：京都・京阪ホテル 2階藤の間

出席者：河合敬一（河合敬一医院）、夏秋 優（兵庫医科大学）、森福義（ポーラ）、杉山真理子（資生堂）、寒水孝司（大阪大学）、實川節子（ロレアル）、小島肇（国立衛研） 以上順不同、敬称略

配布資料：

- 1) 皮膚刺激性分科会第三回会議議事録
- 2) 打ち合わせメモ
- 3) JIS1918
- 4) ICCR
- 5) ロレアル資料 Episkin_JaCVAM

議事：

1. 本分科会の役割について

前回議事録（資料1）に示すように、本分科会の進め方についてのコンセンサスが固まっていないことを受け、分科会の役割について4月中旬に化粧品工業連合会の有志と意見交換したとの説明が小島委員よりあり、資料2をもとにその見解について説明がなされた。分科会では医薬部外品の安全性評価のための試験項目まで踏み込むことはせず、公的に認められた動物実験代替法（以下、代替法と記す）の採否を動物実験との比較で議論することを求められているとされた。ただし、本分科会では動物試験（皮膚一次刺激性試験）との比較を主にするものの、皮膚刺激性評価のためにパッチテストに触れざるを得ないと考えているとの説明がなされた。

以上の説明を受け、代替法を用いた場合に、国民が健康障害を引き起こさないことを確認するため、EUで承認されているEPISKINの評価を実施することが確認された。また、代替法を組み込んだ皮膚刺激性検出のためのスキームが必要との意見も得られ、その必要性について議論するためにも過去のこれらに関する資料を整理したいと小島委員より説明された。原料によってケースバイケースの対応が生じるものの、最低限のスキームは必要であるとの声が複数から挙がった。

ヒトパッチテストについては、皮膚刺激性を担保できる知識をデータベース化するため、マニュアルを作成する必要があるとされ、次のステップにおいて検討が必要とされた。皮膚刺激性のリスクは大きくないので、ヒト試験でも対応可能かもしれないが、既存の試験法では対応が難しいので、倫理面の配慮からヒトによる試験を増やす必要があるとの意見も得られた。

2. EPISKIN

資料5を用いてオブザーバーとして参加している実川委員よりEPISKINのバリデーションやこれまでのロレアルにおける検討結果について説明がなされた。質疑応答において（⇒以降は回答）、①指標としてIL-1 α を加えることは論理的に矛盾がある⇒実用性を重視した結果である、②被験物質の選択基準が不明である、サイトカインに関係の深いクロトン油が使われていない、物質のプロファイルやターゲットが曖昧である、色剤は評価できない⇒色素についてはすでに欧州企業による学会発表がなされており、対応が進んでいる、③vivoのデータは正しいのか？化粧品原料はその品質によ

る差が大きい⇒EUで汎用されているデータベースが使われた、④化粧品原料の安全性は担保できるのか？⇒社内データは非公開であり、かつ、論文の検討とバリデーションの方法が異なり、参考資料としかできない。

3. その他

森委員の社内人事異動もあり、辰見委員に変更となると紹介された。

本会で議論の対象とする代替法は、バリデーションが終了したもののみであるが、日本の培養皮膚モデルに関する情報収集も行っていくこととする。

今回は、資料3に示すように、日本国内で培養皮膚モデルの使用が公定化されている JIS 基準について関係者から意見を頂く予定と小島委員より紹介があった。次回を最後に、情報収集を終了し、見解や報告書案の作成に入りたいと説明された。

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5回会議事録

日時：平成20年7月3日（木）18：00-20：00

場所：新大阪丸ビル

委員：森 福義（ポーラ）、杉山真理子（資生堂）、辰見 寿（サンスター）、寒水孝司（大阪大学）、
小島 肇（国立衛研）

オブザーバー：森川訓行（グンゼ）、鳥島 久（クラボウ）、山口達也（東洋紡）、実川節子（ロレアル）
以上順不同、敬称略

配布資料：

- 1) 第4回議事録
- 2) JIS L 1918 繊維製品の皮膚一次刺激性試験方法—培養ヒト皮膚モデル法
- 3) SEK マーク（抗菌防臭加工、制菌加工）、消臭加工マーク 安全性マニュアル 改訂版
- 4) 繊維評価技術協議会ホームページ
- 5) 新規産業育成即効型国際標準開発事業（特殊機能繊維製品の性能評価法方法の標準化）
- 6) OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS DRAFT PROPOSAL FOR A NEW GUIDELINE *In Vitro* Skin Irritation: Human Skin Model Test
- 7) Toxicological endpoints for which methods are ready before 2009 and 2013

議事

1. メンバー交代および今回出席者の紹介

森委員の社内人事異動に伴い、辰見委員が今後委員として登録されることになり、自己紹介がなされた。また、オブザーバーとして参加される方々が多いこともあり、全員が自己紹介した。

2. 先回議事録確認

資料1に示す先回議事録が小島委員より紹介され、本会議で「繊維製品の皮膚一次刺激性試験方法—培養ヒト皮膚モデル法」について説明を受けることになった経緯が報告された。

3. 欧米の状況

資料6に示す OECD ガイドライン案について、各業界からのパブリックコメントを待っていると小島委員より説明があった。ただ、資料7に示すようにガイドライン化までに時間はかかる過去の例からも皮膚刺激性試験代替法のガイドライン化がスムーズに進むかは不透明であるとの見解が示された。

4. 繊維製品の皮膚一次刺激性試験方法—培養ヒト皮膚モデル法について

資料2～5を用いて、森川オブザーバーより JIS L 1918「繊維製品の皮膚一次刺激性試験方法—培養ヒト皮膚モデル法」の説明および業界における利用状況などについて説明がなされた。

加工された繊維の皮膚刺激性を評価するために、皮膚貼付試験に代わる試験法としてヒト皮膚モデル（モデルの特定はできないので、列挙のみ）が検討されたとの目的が示され、既存品との比較結果をもって、上市しているものと同等である、モデル間に差はないとの結果が得られていると説明された。2005年に資料2に示すように、JISに登録されていると説明があった。繊維工業協会（SEK）では3年前からこの方法を用いた評価法について教会内の ad hoc 委員会で検討を始めている段階であり、まだ代替法の使用を認めておらず、SEK マークの認証のためには利用されていないとされた。

より詳細に資料の内容を検討した結果、皮膚モデルへの被験物質の適用時間は24時間と長いこと、ウサギの皮膚刺激性試験の P. I. I. + が4点しかなく（4/24点；16.7%）、ヒトパッチの合計評価点は最大で6.5と全体的に刺激性が弱く、被験物質のバランスが悪い、本内容は論文にされていないこと、JISに登録されたためプロトコルの改訂ができないこと、繊維から溶出した加工剤の毒性を見ているにも関わらず、加工剤の毒性データの扱いが不明確ことなどの理由から、各社における化粧品品の自主的な品質評価化粧品品の自主基準のためならともかく、医薬部外品の許認可に本方法を利用することは難しいとの意見でまとまった。

5. 今後の予定について

次回分科会において、JaCVAM 皮膚刺激性評価委員会と合同で会議を開催し、EPISKIN についての見解を説明して頂くことを計画していると小島委員より説明があった。日時は未定である。

以上

新規試験法の第三者評価委員会 皮膚刺激性試験 第6回会議および
 医薬部外品の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6回会議議事録

日 時：平成20年10月9日（木）18：00-20：00

場 所：新大阪 丸ビル新館400号室

出席者：河合敬一、夏秋 優、赤松浩彦、杉山真理子、森 福義、辰見 寿、岡本裕子、鹿庭正昭、森本
 隆史、寒水孝司

事務局 小島肇

オブザーバー 実川節子、鳥島久、森川訓行、久野智弘 敬称略順不同

配布資料

- 1) あり方検討会の進捗
- 2) 日本動物実験代替法学会 発表要旨
- 3) 皮膚モデルを用いた皮膚刺激性試験代替法の第三者評価報告
- 4) FW: Skin irritation
- 5) Compilation of comments received from Czech Republic, France, Germany, Japan Sweden, United Kingdom, BIAC and ICAPO on the draft Test Guideline In Vitro Skin Irritation: Human Skin Model Test (07/09/2008)
- 6) U.S Comments on OECD Draft Proposal for a New Guideline: In Vitro Skin Irritation: Human Skin Model Test (v. June 6, 2008)

議事

小島委員より、EPISKIN についての議論を交わしている両組織が共同で会議を開催する意義について説明がなされた。

1. あり方検討会の進捗について

杉山委員より、資料1を用いてこれまでのあり方検討会 皮膚刺激性分科会の進捗について説明がなされた。紆余曲折を経ながら、EPISKIN や JIS に定められている皮膚モデルを用いて医薬部外品の安全性を担保する議論を重ねていると説明された。また、資料2として日本動物実験代替法学会の発表要旨が配布され、発表内容を後日メールで送付するので、意見を求めたいと要望が示された。

質疑応答にて、ECVAM での検討と医薬部外品の安全性担保では明らかにあり方検討会の目的は異なることが確認された。鹿庭委員よりバリデーション研究で使われた被験物質は妥当性に欠け、特に化粧品の安全性は判断できないとの意見が示された。また、森委員より動物試験とヒトパッチそれぞれの結果との比較を検証すべきとの意見も得られた。杉山委員より、化粧品原料におけるヒトパッチと EPISKIN の比較結果の有無をロレアルで調査するように、実川オブザーバーに依頼がなされた。

アジア人の皮膚を用いた EPISKIN のキット化を求める意見もあった。社会情勢を考えると難しいが、実川オブザーバーより予定はないものの検討するとの見解が述べられた。

2. 皮膚刺激性評価委員会報告

岡本委員より、資料3を用いてこれまでのあり方検討会 皮膚刺激性分科会の進捗について説明がなされた。報告書は最終段階にあるとされ、その概要が説明された。

結論としては、EPISKIN で皮膚刺激性を評価した場合、EU で用いられている R38 の評価（刺激指数 2 での区分け）には利用できるものの、GHS 基準には合致しないと説明された。

質疑応答において、以下の主な内容について意見交換がなされた。

- ・ 河合委員より EPISKIN の安定供給、日本メーカーの対応状況に疑問が呈された。実川オブザーバーからは EPISKIN の日本への出荷体制を整えていると説明があった。岡本委員から、皮膚モデルと SOP がセットである試験法であり、当面は EPISKIN の限定使用とならざるを得ないと説明がなされた。
- ・ 国内での安全性担保のため、皮膚モデルは動物実験代替法であるという視点とは異なり、ヒトパッチとの一致性はどうかという目標が重要とされ、今後この点についてあり方検討会で慎重に議論していきたいと小島委員から説明がなされた。
- ・ 森委員より、厚生労働省は OECD ガイドラインによるデータで医薬部外品の安全性が担保できるとは判断していない。OECD ガイドラインの問題とは別に、化粧品の安全性評価という視点で試験法を精査する必要があると見解を述べた。現状では化粧品原料による結果が不足しており、特に偽陰性の判断が難しいと説明された。
- ・ 人種差モデルの必要性については、医学的には人種差の影響は大きいですが、赤松委員からも皮膚刺激性の評価には不要との見解が示された。
- ・ 夏秋委員から、EGF のような生物由来因子が化粧品原料に使われつつある現状を認識した場合の IL-1 α 使用に対する懸念が示された。
- ・ OECD ガイドライン 404 が求めている動物実験は 4 時間までの貼布であり、24 時間貼布の結果との一致性についても、ロレアルのデータを調査するように、実川オブザーバーに依頼がなされた。

3. OECD テストガイドライン案について

小島事務局より、今月 20 および 21 日にベルリンにて、OECD Test Guideline In Vitro Skin Irritation: Human Skin Model Test に関する会議が開催され、日本から小島が出席すると連絡があった。会議内容は後日報告するが、現時点で資料 4～6 に示す資料が配布されていると説明された。

以上

医薬部外品の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7回会議議事録

日時：平成20年12月10日（木）18:00-20:00

場所：新大阪丸ビル

委員：河合敬一（河合敬一医院）、夏秋 優（兵庫医科大）、杉山真理子（資生堂）、辰見 寿（サンスター）、寒水孝司（大阪大学）、小島 肇（国立衛研）

オブザーバー：実川節子（ロレアル）

以上順不同、敬称略

配布資料

- 1) 第6回会議議事録
- 2) 皮膚刺激性 IN-VITRO 試験の妥当性に関する声明書
- 3) ヒト皮膚モデルを用いた皮膚刺激性試験代替法の第三者評価報告書
- 4) OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS, In vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis (RHE) Model Test
- 5) ECVAM Background Document on the Recent Adaptations of the ECVAM Performance Standards for in vitro Skin Irritation Testing in the Context of the Drafting Process of a EU Test Method and a OECD Draft Test Guideline
- 6) OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS, 404 Acute Dermal Irritation/ Corrosion
- 7) 医薬部外品の製造承認申請における安全性に関する資料のあり方検討会報告-皮膚刺激性分科会における検討について-
- 8) 検討方針

議事

1. 前回議事録確認

前回議事録（資料1）はすでにメールにおいて承認されているものとされた。実川オブザーバーより、実川オブザーバーに依頼された EPISKIN とヒトパッチの比較、および動物実験における4時間貼付と24時間貼付の比較については、ロレアルでの調査の結果、データがないと報告された。

2. 日本動物実験代替法学会 第21回大会における発表について

杉山委員より、日本動物実験代替法学会 第21回大会「特別企画：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報告 皮膚刺激性分科会報告」の発表内容が資料7を用いて報告された。今後の検討課題として、①評価目的が異なる、②比較する in vivo 試験（皮膚一次刺激性試験）の試験条件が異なる、③化粧品原料のような弱い刺激性の物質の評価ができるかどうか不明、④in vitro 結果の取り入れ方と不足データの存在などが挙げられた。発表後、医薬品医療機器総合調査機構の濱本氏より質問を受け、パッチテストの解釈の違いなどを指摘されたと報告された（当日示された資料を濱本氏に内容確認したところ、事実と異なるとの見解を得たので資料としては採用しなかった）。本件については、あり方検討会にて濱本氏に質問の意図を確認するとともに、後日、濱本氏を本会に招待することにより意思統一を図ることになった。

委員の見解としては、パッチテストは使用試験とは異なり、ヒトの皮膚一次刺激性試験であるとの認識に基づき、培養皮膚モデルの結果からパッチテストに移行する際にインフォームドコンセントを得るための材料になりうるかという点が大きな問題であるとされた。

3. 皮膚刺激性試験代替法に関する他の動向について

小島委員より、資料2および3に示すヒト皮膚モデルを用いた皮膚刺激性試験代替法の第三者評価が終了し、報告書が JaCVAM に提出されたと報告された。ただし、資料4および5に示すように、OECD ガイドライン案では、インターロイキン1 α を評価指標として使用しない、EPISKIN 以外のモデルも提案されているな

どと大きな改定がなされており、その動向から目が離せないと説明された。次回、OECD 専門家会議は来年 3 月にワシントン D. C. で開催されるとの連絡を受けており、小島委員が出席して情報収集に務めるとされた。

4. 今後の進め方について

杉山委員より資料 8 が示され、これを元に今後の検討方針について議論した。資料 8 に示された目的である①配合濃度における安全性の確認、②刺激ポテンシャルの確認、③ヒトパッチテストの予備試験としての検討には全員が賛同した。

この目的を適えるため、①培養皮膚モデルによる細胞毒性試験で偽陰性を示す物質および動物実験における 4 時間貼付と 24 時間貼付で結果が異なる物質をリスト化し、それら物質のヒトパッチ結果と合わせ、データベースを作成することを杉山委員と辰見委員に依頼した。②EU で R38 (刺激指数 2.0 以上) と分類された原料の使い方のロレアルにおける調査を実川オブザーバーに依頼した。

これらのデータに基づき、指標や評価フロー化の作成を進めることが最終的なゴールラインであるとされた。

5. その他

まだ議論の途中であるが、本会までの分科会報告書を平成 21 年 1 月末までに提出して頂きたいと小島委員より要請があった。2 月に開催予定のあり方検討会での報告書を用いて分科会の進捗報告を行うと説明された。今後、検討会の意見と上記の宿題事項を次期会議に持ち寄って意見交換することになった。

次期会議は平成 21 年 4 月中旬の木曜日夕刻に大阪にて開催される。

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4回会議議事録

日時：平成20年5月28日（水）15：00-17：00

場所：国立医薬品食品衛生研究所 センター会議室

委員：横関（東京医科歯科大）、中田（昭和大）、大野（国立衛研）、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3回議事録
- 2) LLNA EC3 関連文献紹介
- 3) リスク評価のポイント
- 4) Independent Scientific Peer Review Panel Report
- 5) あり方検討会 感作性試験の進め方について

議事

1. 前回議事録確認

小島委員が資料1に示す先回議事録の要点を拾い読みした。先回までの確認事項として、LLNAは有害性の同定に有用であること、推奨する溶媒や種を明確にしたこと、今後リスク評価について検討すること、非RIの変法については日米の専門家による第三者評価が終了した後に検討すること、および削減LLNAは検討しないことなどを確認した。

2. 宿題報告

資料2および3を用い、坂口委員および金澤委員よりリスク評価に関する文献調査のまとめが報告された。EC3の定義を明らかにするとともに、EC3を用い、モルモットやヒトの結果と比較して相対的な強さに相関性があることから、定量的なリスク評価は可能と報告された。安全性試験は予測性試験であることから、他の試験法では感作濃度を利用して考察されていると説明された。

質疑および応答を以下に示す。

- ① R43とR42の区別は？ 明確な差はない。
- ② ヒトにおいてvery weakにランクされ、LLNAでは検出されていないプロピレングリコール、プロピルパラベン、バニリンはどのように考えるのか。 ヒトでは弱い臨床報告が1例でも認められれば陽性と判断される。これらの物質は弱い反応が一部の症例で認められたものと考えられる。この反応は患者の病歴や肌状態、皮膚刺激性の有無にも左右され、明確な感作性とは言い難いと考えている。
- ③ LLNAは金属の感受性が低いが、他に検出力が落ちる成分はあるのか。 特に思い当たらない。
- ④ EC3を設定した理由は明確か。 Dr. Kimberのretrospectiveな検証で有用性が確認されている
- ⑤ LLNAでExtremeと評価された物質をリスク評価後に使用してもいいのか。 現在でも安全係数を掛けて使用されていると考える。

次回は、原料の種類（香料、防腐剤、金属など）、使用方法、単位面積当たり使用量、頻度、洗い流しの有無などの曝露評価の視点から文献をまとめると説明された。

3. 米国の動向と今後の資料のまとめ方について

小島委員より、資料4に示すようにLLNAの評価が米国ICCVAMでも進んでいることが紹介され、資料5を使いながら、本分科会の報告書を作成するにあたっての資料の範囲、代替法としてのLLNAの使い方について意見交換した。

資料としてはこれまで用いたLLNAの文献を中心にまとめるものの、ICCVAMの資料の中で感作強度に関する項目や、物性（混合物、金属、水溶性物質）毎の評価に関する項目は参考にするべきではないかの意見が多かった。

結論ではないが、代替法としてのLLNAの使用については、世界的な状況を考慮すれば、限界を踏まえて推奨していかねばならないとの意見が全員よりあった。ただし、LLNAのみで評価できるかとなると疑問の声も挙がった。マウスとヒトでは感作の経路や作用機構（細胞、組織の反応性）が異なり、LLNAのみに

よる見落としの可能性が示唆された。モルモットにおける試験の長短所をまとめ、この試験の貢献度を再認識しながら、LLNAについても検証すべきとの意見もあった。

4. その他

次回会議は、平成 20 年 7 月 9 日 (水) 15 時から国立衛研で開催することが決まった。リスク評価に関する文献調査結果の続報および ICCVAM 報告の概要 (小島が担当します) について報告される予定である。

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5回会議議事録

日時：平成20年7月9日（水）15：30-17：30

場所：国立衛研 センター会議室

委員：横関博雄（東京医科歯科大）、中田土起丈（昭和大）、大野泰雄（国立衛研）、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4回議事録
- 2) 皮膚感作性リスク評価の実際（防腐剤）
- 3) 皮膚感作性のリスクアセスメント
- 4) Independent Scientific Peer Review Panel Report
- 5) Overview of the LLNA Independent Scientific Peer Review Panel Report
- 6) Toxicological endpoints for which methods are ready before 2009 and 2013
- 7-1) Principles and criteria for regulatory acceptance of a new updated test method
- 7-2) あり方検討会分科会報告書に記載すべき項目について

議事

1. 前回議事録確認

資料1に示す議事録の確認ができなかった。今回分も合わせ、第4回および第5回の議事録をメールで確認してほしいと小島委員より要望が示された。

2. 宿題報告

金澤委員より、資料3「LLNAのリスクアセスメント」を用いて感作性ポテンシャルおよび Uncertainty Factor（不確定因子）による評価について説明があり、金属の例が紹介された。さらに、坂口委員より資料2を用いて防腐剤および香料の例が紹介された。

質疑応答において、以下の内容について質問があった（回答は→以降）。

- 1) 因子毎の数字の設定が妥当か疑問である
- 2) 製品タイプ毎の数字の掛け方が妥当か疑問である
- 3) 感作強度との関係はどうか →別の指標である
- 4) LLNAを用いて製品タイプ別でmargin of safetyを計算した表はあるのか
- 5) LLNAのEC3とHRIPTのNOEL数値は近いのか →資料3のp4に表があるように近い
- 6) このような考え方は日本に寝付くか
- 7) 申請資料にこの考え方で説明しても審査側は理解できるのか→欧米の企業が不確定因子を用いて申請する可能性は否定できない
- 8) 試験結果としてLLNAのみが該当する考え方ではない
- 9) 感作性のリスクアセスメントの考え方としては面白い
- 10) 分科会の総意として、リスクアセスメントに不確定因子を用いるかは次回以降のテーマである

小島委員より、資料4および5に示すように、ICCVAMのpeer reviewでは水溶液や混合物の評価はデータ不足のため現状では難しい、単一の試験として感作強度の判別は難しく、強弱の判定のみならば約80%可能と記載されているとの説明があった。この結果も最終的な分科会の結論に組み込む必要があると紹介された。

3. 今後の資料のまとめ方について

次回、資料7-1に示す項目でLLNAの行政的な受入れについて検討し、次々回までに資料7-2に示す「報告書に記載すべき項目について」に従い、報告書を作成してほしいと小島委員より要望が出された。報告書案の作成は坂口委員および金澤委員にお願いしたいと小島委員より依頼された。

4. その他

次回、分科会は9月24日(水)15時～、国立衛研で開催される。

以上