

小野寺委員から、ヒト試験結果はすべてを申請に用いるべきであるとの指摘があった。パッチテストの用量設定試験でもあることから、提出しないとの見解は理解できない。そのような根拠はどこにもない。ヒトの結果は多い程、評価の糧になる。予備試験であろうと、ヒト試験実施時の倫理的な問題にも対処されるべきである。明らかに陰性と予想されるなら予備試験は必要ないなどの意見を出された。

これに対して、医薬部外品の申請においてヒトパッチテストは確認試験としての位置付けに過ぎない。医薬品の評価とは異なる。予備試験まで倫理的な書類や皮膚科医の判断が求められることにより、煩雑になる。これでは予備試験を避けて、動物実験を使い続ける選択肢しか利用されず、in vitro 試験は普及しないとの反論も示された。

皮膚科医の立場として、飯島先生より申請者の性悪説を考慮したルールの方策、松永先生より背中へのパッチテストでは実使用の皮膚への影響を評価できないという実情が示された。

以上の意見を分科会に伝え、予備試験について再検討すると小島委員が説明した。

4. あり方検討会の意見公募

小島委員より、資料 11 に示すように、これまでの結論を 8 月の第 7 回国際動物実験代替法会議以降、11 月の第 17 回国際接触皮膚炎シンポジウム (ICDS: 資料 12) など種々の場で発表し、情報発信に務めるとともに、意見を公募で集めていくとされた。最終的には、12 月 2 日に東京で、本件に関する科研費報告会を開催して市民の意見を集め、最終的な結果に反映させたいと説明された。

5. その他

荒木委員より、OECD や ICH との調和を鑑み、我が国だけの基準だけが異なることは避けて頂きたい。業界団体は国際動向を考慮して、落とし所を見つけてほしいと説明された。鷺田委員より、本検討会で議論された結果を踏まえて提出いただく代替法等は化粧品・医薬部外品部会の審議を経て通知等で関係者に周知していくことになるかと考えているが、まだ方向性は定まっていないと説明された。

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 4 回会議議事録 (案)
- 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 皮膚刺激性分科会 第 8 回会議議事録 (案)
- 3) 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 9 回会議議事録 (案)
- 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 皮膚刺激性分科会 第 10 回会議議事録 (案)
- 5) 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 7 回会議議事録 (案)
- 6) 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 眼刺激性分科会 第 9 回会議議事録 (案)
- 7) 皮膚刺激性 あり方検討会 代替法を取り入れた皮膚一時刺激性試験実施の課題について
- 8) WC7 原稿
- 9) ICDS および代替法学会要旨
- 10) JaCVAM update
- 11) あり方検討会結果の公表および意見募集について
- 12) 第 17 回国際接触皮膚炎シンポジウム (ICDS) プログラム

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 6 回会議議事録 (案)

日 時：平成 22 年 1 月 21 日 (木) 10:00-12:30

場 所：日本化粧品工業連合会 会議室

委 員：佐々 斉 (資生堂：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)、鷺田 淳 (以上、厚生労働省)、小野寺博志、見田 活、前田さゆり (以上、医薬品医療機器総合機構)、大野泰雄、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

資料 2 に示す皮膚刺激性分科会での議論の中で、ヒト試験に関する記載の部分が修正された (資料 2 ' : 0100121 議事録ファイル参照)。

2. あり方検討会報告の結論

1) 皮膚刺激性試験分科会の結論について

先回会議 (資料 2) を受け、分科会会議を開催し、以下の結論に改定されたと小島委員より説明された。
「医薬部外品の許認可申請資料の皮膚一次刺激性評価として、現時点 (2009 年 9 月) で推奨されている代替法単独では予測性が十分とはいえない。しかし、評価が可能な場合は、動物愛護の観点から代替法の利用を望ましいとする。動物実験と代替法のどちらを利用するかについての判断は申請者に委ねることとする。ただし、代替法で非刺激性と評価された場合でも、ヒトパッチテストを実施する際には、倫理的に問題がないことが確認されている必要がある。」

2) 感作性試験分科会への宿題

先回会議 (資料 2)、LLNA で評価ができないまたは評価しづらい物質の分類を明確するような指示が出たが、分科会のメンバーから本件は ICCVAM 第三者評価報告書に記載があり、本分科会で議論すべき問題ではないとの見解から検討はなされなかったと小島委員から説明があった。

3) その他分科会の結論

昨年 2 月より変更がなされていないと小島委員より説明され、了承された。

4) あり方検討会の結論について

資料 5 の結論が、以下のように改定された。

「①動物福祉や動物実験の 3Rs (Reduction, Refinement and Replacement) は尊重されなければならない。
②ただし、医薬部外品の安全性レベルを維持することを前提に、動物実験の要否、代替法の選択を判断すべきである。

③代替法は OECD テストガイドラインや公的な機関でバリデーション研究や第三者評価が実施されたものを用いる。

④代替法は、その適用範囲や限界を理解した上で実施されるべきである。

なお、他の利用可能な情報 (物性、既存化学物質からの毒性予測、構造活性相関、他の動物実験結果) を用いて、動物実験および代替法で得られた結果を慎重に評価すべきである。」

3. あり方検討会報告の質疑応答

資料 12 を用いて、各質問に対する回答について意見交換した。本質疑応答は JaCVAM のホームページに掲載する予定であることから、慎重に確認してほしいと小島委員より要請がなされた。

1) 皮膚刺激性分科会の質疑応答が以下に変更された。ヒト試験の被験者に対する配慮が考慮された。

「Q 2) 皮膚刺激性試験代替法を用いた場合、何の情報があれば倫理的に問題ないと説明できるか、考えられるものや考えられる条件を教えてください (書面)。

A 2) 頂いたご質問について、以下のように問われたと判断し、回答させていただきます。

「皮膚一次刺激性試験として (動物実験を行わずに) 皮膚刺激性試験代替法を実施し、どういう条件のときに (情報がある場合に)、ヒトパッチテストを実施できるか?」

まず、当然のことながら、皮膚刺激性試験代替法にて、非刺激性物質に分類された場合が前提となりますが、その他の説明材料としては以下が考えられます。

①構造類似の化合物の皮膚一次刺激性試験 (ウサギ若しくはモルモットを用い、24 時間閉塞適用) もしくは、ヒトによるパッチテストにおいて、皮膚反応は弱いことが確認されている場合。

②皮膚感作性試験 (モルモット等) の対照群において、皮膚反応 (刺激性) は弱いことが確認されている

場合。

③連続皮膚刺激性試験（ウサギ若しくはモルモット）において、皮膚反応は弱いことが確認されている場合。

また、ヒトの閉塞パッチテストを実施する場合、少人数、低濃度、短時間から試験を実施する等、被験者の安全面に配慮する。

なお、倫理的説明材料として十分と判断できるかどうかは、各ケースで異なりますので、個別のケースにおける倫理性に関しましては各自でご判断いただく必要があります。」

2) その他注意事項

①氏名などの記載は抜く。

②なるべく、的確にわかりやすく回答する。不要と思われる回答は抜く。

③質問が難解の場合には、意図を汲みしてわかりやすいよう書き換える。

4. その他

来年度に本あり方検討会の継続が研究班で許可された場合には、国際的な状況を鑑み、医薬部外品の評価に必要な *in vitro* 試験の開発を後押しするとともに、本あり方検討会での継続審議が必要であるとの見解が小島委員より紹介され、その場合には引き続きの協力が要請された。

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4回会議議事録(案)
- 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5回会議議事録(案)
- 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5回会議議事録(案) 100121
- 3) 報告会発表資料 「医薬部外品・化粧品の規制」
- 4) 報告会発表資料 「医薬部外品の承認審査とは 安全性試験を中心に」
- 5) 報告会発表資料 「あり方検討会設立の経緯および動物実験代替法の現状」
- 5 ‘) 報告会発表資料 「あり方検討会設立の経緯および動物実験代替法の現状」 100121
- 6) 報告会発表資料 「皮膚刺激性試験分科会報告」
- 7) 報告会発表資料 「皮膚感作性試験分科会報告」
- 8) 報告会発表資料 「光関連毒性試験分科会報告」
- 9) 報告会発表資料 「眼刺激性試験分科会報告」
- 10) 報告会発表資料 「遺伝毒性試験分科会報告」
- 11) 報告会発表資料 「皮膚透過性・経皮吸収試験分科会報告」

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 8 回会議議事録（案）

日 時：平成 21 年 4 月 9 日（木）18：00-20：00

場 所：新大阪丸ビル

委 員：夏秋 優（兵庫医科大）、杉山真理子（資生堂）、辰見 寿（サンスター）、森 福義（ポーラ）、
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) 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
- 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試料のあり方検討会第 4 回会議議事録
- 3) 日本動物実験代替法学会 第 21 回大会発表資料
- 4) Statement on the performance under UN GHS of three in-vitro assays for skin irritation testing and the adaptation of the reference chemicals and defined accuracy values of the ECVAM skin irritation performance standards
- 5) Room document on OECD expert consultation meeting in Berlin, 2008
- 6) Draft report of the OECD expert consultation meeting for the revision of the draft in vitro skin irritation test guideline
- 7) 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
- 8) Statement on the Scientific validity of in-vitro tests for skin irritation testing
- 9) OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS, In vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis (RHE) Model Test
- 10) OECD TEST GUIDELINE PROGRAMME Standard Project Submission Form, In vitro human epidermal model to assess skin irritation: LabCyte EPI-MODEL
- 11) 医薬部外品の安全性評価のあり方検討委員会 皮膚刺激性分科会報告書
- 12) 医薬部外品の製造販売申請における安全性に関する資料のあり方検討会
一皮膚刺激性分科会報告書案に対する意見と対応案一
- 13) 「臨床研究に関する倫理指針」（改訂）についての Q&A
- 14) Gilman, M. R., et al., Drug and Chemical Toxicology, 1(4), 391-400 (1978)
- 15) Gfeller, W. et al., Food Chem Toxicol., 23(2), 165-168 (1985)
- 16) Cruzan, G., et al., Toxicology and Industrial Health, 2(3), 309-321 (1986)
- 17) Aramaki, J., et al., British Journal of Dermatology, 145, 704-708 (2001)

議事

1. あり方検討会のコメントについて

資料 3、11 および 12 を用い、2009 年 2 月のあり方検討会において、皮膚刺激性分科会の検討内容を報告したと小島委員より説明された。あり方委員からのコメントとして、使用試験や連続皮膚刺激性に関する

る検討は行わず、代替法からパッチテストに至る問題点を検討するよう、あり方検討会からコメントを得たと小島委員から説明があった（資料2）。

2. OECD ガイドラインの動向

資料 4～9 を用い、昨年から今年に掛けて検討が進んでいる in vitro 皮膚刺激性試験に関する OECD ガイドラインについて、小島委員より説明があった。資料 10 に示すように、日本製モデルもガイドラインに加えるよう OECD に申請したと報告された。

3. 宿題報告

① 4 時間貼付と 24 時間貼付の違いについて

杉山委員および辰見委員より、文献資料 14～17 が配布され、4 時間よりも 24 時間の刺激指数が高い例が紹介された。このままでは 4 時間貼付の結果を予測する培養表皮モデル（代替法）の結果では 24 時間貼付のパッチテストの結果を予測できない。腐食性は代替法で予測できるものの、強刺激性でボランティアに過大な負担を掛ける可能性があると考えられた。

そこで、代替法とヒト 24 時間貼付パッチテストの間に、リスクを告知してヒト 4 時間貼付パッチテストで行う案が提案された。このような段階的な試験の妥当性、具体的な実施方法、判定基準、実施可能性等について議論されたが、具体的なことについては今後の検討課題となった。

評価フローチャートに関しては、寒水委員より資料 13 に示すような臨床研究の関する倫理指針の例が示され、これをもとに小島委員が次回までに案を作成するとされた。

② EU で R38 と分類された原料のロレアルにおける使い方の調査

実川オブザーバーより、ロレアルのデータは少ない。信頼性のあるデータは少ないと報告された。

しかし、実際に商品開発において Episkin による評価結果を受けて、どのような手順を経てヒトによる評価を実施しているのか、という確認はしていないので、情報が開示できるかどうか問い合わせを頂けるとのこと。

次回会議は、平成 21 年 5 月 7 日(木)18 時から、大阪で開催される。評価フローチャート案についての検討がなされる予定とされた。

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委員会
皮膚刺激性分科会第9回会議議事録(案)

日 時：平成21年5月7日(木) 18:00-20:15

場 所：新大阪丸ビル本館

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)、森 福義(ポーラ)、実川節子(ロレアル)、寒水孝司(大阪大学)、小島 肇(国立衛研)
以上順不同、敬称略

議事

1. 先回議事録確認

小島委員が司会を務め、まず資料1を用い、先回議事録の確認を行った。杉山委員からの修正依頼に対応したものであると説明され、特に修正すべき指摘事項はなかった。

2. ロレアル調査報告

実川オブザーバーへの宿題事項であった「実際に商品開発においてEpiskinによる評価結果を受けて、どのような手順を経てヒトによる評価を実施しているのか」の情報開示については、的確な答えをロレアル研究所から得られていないと報告された。代わりに、資料7に示すようなこれまで報告された論文から、パッチテストとEPISKINの比較についての抜粋内容が説明された。ただ、OECDガイドラインに準拠した現方法に至る前の方法で得られた結果であり、参考データであると説明された。

今後、ロレアル研究所の別部署にコンタクトするなど継続して調査を行うとされた。

3. フローチャート案の検討

先回の会議において、代替法と24時間閉塞貼付パッチテスト(24時間パッチ)の間に4時間閉塞貼付パッチテスト(4時間パッチ)を入れるという提案があったことを受け、それを組み込んだフローチャート案を小島委員(4時間パッチの実施提案:資料2)、森委員(主に、連続皮膚刺激性、感作性試験の利用およびオープンパッチまたは4時間パッチの実施提案:資料8)および辰見委員(連続皮膚刺激性の利用、予備パッチテストの実施提案:資料9)がそれぞれ提示された。これらをもとに、意見交換を行い、以下のような主な意見が得られた。

- ① 代替法を含め、実験を行う前の過去のデータや構造活性相関、物性などの事前調査が重要である。その結果からそのままパッチテストを実施することも可能と考える。
- ② 代替法とは細胞毒性を見ているのであり、組織反応を見るin vivo試験とは異なる指標を見ている。In vivoから得られる情報は多い。ヒトでの試験をする前に種々の動物実験でチェックしてきた事実は避け難い。
- ③ 代替法による有害性同定は理論的には適っているが、ヒトへの適用は倫理的には慎重でありたい。
- ④ 代替法は4時間の動物皮膚刺激性を予想しているのであり、4時間パッチとは基準が違う。
- ⑤ 4時間パッチの実績は少なく、余分なコストと時間がかかることでメリットがない。
- ⑥ 他の動物実験結果を利用する提案については、連続皮膚刺激性試験や感作性試験が今後も現行通りに実施されるかは不明であり、あえてここで利用に関する提案は避けたい。
- ⑦ 代替法から24時間パッチへの移行は被験者に負担を掛ける可能性があるものの、必要な情報を提供した後に被験者が承諾するのであれば致し方ないかもしれない。
- ⑧ フローチャートを作成すると、その通りに行えばよいという誤解を生む可能性がある。動物実験または代替法から24時間パッチへの移行に関する基準はファジーなものがよく、試験法の羅列に留めるべきである。これまでに提出されたフローチャートは我々が考え方を整理するためだけに用いることにしてはどうか。
- ⑨ レーザーチャートを作成して必要事項毎に確認するシステムはどうか。

以上の意見を集約して、以下の結論がまとまった。

1) 4時間パッチの実施は加えない、2) 代替法からヒトパッチへの移行については、必要事項を満たしている場合に限定する、3) フローチャートは作成せず、必要事項毎に確認するレーザーチャートに留める。

この結論を導く必要項目を次回に検討したいと小島委員より提案があり、その列挙を杉山委員に委託した。

4. その他

次回、第10回会議は、7月2日（木）18時～、同会場にて開催し、代替法からパッチテストへ移行への必要項目について検討することになった。

配布資料一覧

- 1) 第8回分科会議事録
- 2) 皮膚刺激性フローチャート 小島案
- 3) THE DRAFT *IN VITRO* SKIN IRRITATION TEST GUIDELINE FOR COMMENTS
- 4) Comments for the OECD Guideline For The Testing of Chemicals, *In Vitro* Skin Irritation: Reconstructed Human *Epidermis* (RhE) Test Method, Draft proposal, Version 6, Mar. 20, 2009
- 5) STATEMENT ON THE PERFORMANCE UNDER UN GHS OF THREE IN-VITRO ASSAYS FOR SKIN IRRITATION TESTING AND THE ADAPTATION OF THE REFERENCE CHEMICALS AND DEFINED ACCURACY VALUES OF THE ECVAM SKIN IRRITATION PERFORMANCE STANDARDS
- 6) TESTING AND EVALUATION STRATEGY FOR DERMAL IRRITATION /CORROSION
- 7) Skin irritancy tests in vitro and in vivo
- 8) 皮膚刺激性 あり方検討会 代替試験法の利用について 森作成
- 9) 皮膚一次の代わりに EpiSKin を用いた場合の評価 辰見案

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10回会議議事録（案）

日時：平成21年7月3日（木）18：00-20：00

場所：新大阪丸ビル本館

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）、森 福義（ポーラ）、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）、見田活（医薬品医療機器総合機構）

以上順不同、敬称略

議事

小島委員が司会を務め、議事を進めた。オブザーバーとして参加した医薬品医療機器総合機構 見田氏が挨拶を行った。

1. 先回議事録確認

資料1に示す先回議事録の内容を確認した。修正に関する意見はなく、了承された。

2. OECDガイドラインの動向

小島委員より *in vitro* skin irritation assay の国際状況が資料2および3を用いて報告された。本年6月（資料3）に開催された OECD 専門家会議にて、ほぼガイドライン成立への目処がたったとされ（資料2）、資料6に示す OECD ガイドライン404の改定（*in vitro* 皮膚刺激性試験で陰性なら動物実験は不要とする）をも合わせて、来年4月の成立に向け、今後、各国の専門家に意見が求められることになると説明された。

引き続いて、小島委員より、資料4を用いて本分科会の最終的な確認事項が説明された。①現時点では OECD ガイドラインになっているまたは JaCVAM（日本動物実験代替法検証センター）が承認した *in vitro* skin irritation assay は存在しないが、OECD の検討に加え、JaCVAM でも評価を進めており、来年4月までには存在していることを前提に議論して頂きたい。②OECD で認可された *in vitro* 試験で陰性と判断されても、OECD ガイドライン404（資料6）の下、現状では動物実験は必要であるとの認識を持って頂きたい。③成立しても本試験法は GHS（国際協調システム）に準じた皮膚刺激性の有無を判断するための試験法に過ぎない、これを使って医薬部外品に安全性をどう担保するか最終的な意見交換をお願いしたい。

これらの確認事項に関する質疑応答の末、全員の了解が得られた。

3. ロレアルの利用状況

実川オブザーバーより、資料7をもとにした資料を用いて、COLIPA（欧州化粧品工業連合会）の皮膚刺激性評価の考え方が紹介された。有害性の同定からリスク評価まで、代替法を用いた化粧品の安全性評価の方向性が示されていると説明された。

質疑応答において、本資料は“化粧品”の安全性担保を“企業責任”で行う考え方を示したものである。COLIPA の動物実験代替法（以後、代替法と記す）の導入ありきに基づいた結論であり、*in house* データの蓄積がある企業としては受け入れられるかもしれないが、行政的な許認可とは別の考え方であるとの意見が多かった。

4. 最終案の検討

杉山委員より、資料8を用いて、代替法を取り入れた皮膚一次刺激性試験実施の課題、今後の指針が紹介された。

これまでに調査した情報（①代替法の特徴（皮膚刺激性の有無を識別できるのみ）、②貼布時間と皮膚反応性に関する情報（4時間から24時間貼布にいたる皮膚刺激性の増強）、③皮膚反応性の種差に関する情報（ヒトとウサギの種差））をもとに、皮膚一次刺激性を評価するために予想される決定樹が示された（資料8参照）。

代替法を用いて、陰性の結果を経てパッチテストを実施する場合、次のようなステップ（予備試験）を踏むべきと推奨された。①開放適用、②複数濃度で実施する場合には、低濃度からの実施、または③少人数からのパッチテスト実施。これらの結果は、申請データとして求めないものの、ボランティアへの倫理的な配慮のために必要と説明された。

質疑応答において、

- ・ 企業の立場から、このような複雑な予備試験が必要ならば、代替法を使う時間的および経済的なメリットはない。
- ・ 皮膚科医の立場から、ボランティアの倫理的な面を重視すると、代替法で偽陰性が多発する可能性は捨てきれず、動物実験なしは容認できない。
- ・ 倫理的な問題と申請は別か否か →申請の際に倫理的な書類も必要な時代である。
- ・ 動物愛護という長期的な視点はともかく、現時点では代替法を容認するデメリットのほうが大きい
- ・ 代替法で100%動物実験を置き換えられないことは明白である。代替法で refinement や reduction を目指すことが肝要である。
- ・ 動物実験を外すわけにはいかない。（特に新規性の高い化学物質では、重要である）
- ・ 代替法による評価実績情報の蓄積のため、期限付きでデータを集める →過去の眼刺激性試験代替法の例から、申請書類のみでは陰性結果が溜まるだけで無意味である。

以上の意見交換の結果、本分科会の結論として、

本分科会としては、医薬部外品の許認可申請資料として代替法の利用を促したいが、現時点の代替法の予測性に対する不安を払拭できない。代替法では非刺激性と評価された場合でも、次の段階でボランティアへの倫理的な配慮からパッチテストにいたる前には予備試験が必要と考える。よって、皮膚一次刺激性の推奨試験法としては、代替法と動物実験を併記し、その利用は申請者に判断を委ねることとする。

5. その他

見田委員より、本会に参加した感想として、ボランティアへの倫理面への配慮は許認可の根底にある重要な問題である。今後、審査が複雑になるとの印象を持ったとの意見が述べられた。

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
皮膚刺激性分科会第9回会議議事録（案）
- 2) OECD Guideline for the testing of chemicals, in vitro skin irritation: Reconstructed Epidermis (RhE) Test Method
- 3) OECD Expert Consultation Meeting on Skin Irritation

- 4) あり方検討会（皮膚刺激性）グループへの最終確認事項
- 5) 医薬部外品製造承認申請ハンドブック 2008、pp. 143-144、薬事日報社、東京
- 6) OECD Guideline for the testing of chemicals, Acute Dermal Irritation/ Corrosion No. 404
- 7) Macfalane, M., et al. (2009) A tiered approach to the used of alternatives to animal testing for the safety assessment of cosmetics: skin irritation, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 54, 188-195.
- 8-1) 皮膚刺激性 あり方検討会 代替法を取り入れた皮膚一次刺激性試験実施の課題について
- 8-2) 課題イメージ

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 11 回会議議事録 (案)

日 時：平成 21 年 9 月 24 日 (木) 18:00-20:00

場 所：新大阪丸ビル本館

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)、森 福義 (ポーラ)、実川節子 (ロレアル)、寒水孝司 (大阪大学)、小島 肇 (国立衛研)
以上順不同、敬称略

議事

1. 議事録確認

資料 1 に示すように、前回分科会において、代替法で非刺激性と評価された場合でも、次の段階でボランティアへの倫理的な配慮から、パッチテストに至る前に予備試験が必要との見解をまとめた。これをあり方検討会にて報告したところ、予備試験結果について意見交換がなされ、予備試験の必要性・公開の必要性などについて意見が分かれた。そこで、小島委員より、分科会に持ち帰り、予備試験について再検討することが示唆された (資料 3)。

2. 最終案の検討

上記の説明を受け、予備試験について議論する前に以下の点が確認された。

- 1) 医薬部外品の新規性の高い原料を対象としている
- 2) 本決定は国の責任にも関与する
- 3) 推奨される代替法があることが前提である

予備試験について意見交換が行われ、以下の点が議論された。

- 1) 予備試験は煩雑か？ 5-10 名での試験となる。倫理委員会の承認や皮膚科専門医による判断が必要であり、煩雑となる。
- 2) 申請される結果は陰性である場合が多く、必須としない限りはほとんど申請資料としてでてこないと思われる。
- 3) 予備試験によらずとも、構造活性相関、既存物質との比較、他の動物実験結果から皮膚刺激性を判断できる場合が多い。
- 4) 「倫理的に問題のない手法を用いる」「補完データが必要」などについて記載すると具体的な試験法や基準の議論となる。
- 5) 倫理面では強調が必要である。

以上の意見交換の末、予備試験について記載せず、「倫理的に問題がないことを確認する」との記載に留めることが確認された。さらに、最終的な本分科会の結論について議論し、以下の結論を求めるに至った。

医薬部外品の許認可申請資料として、現時点 (2009 年 9 月) で推奨されている代替法単独では、医薬部外品原料等の皮膚一次刺激性の予測性が十分とはいえない。しかし、評価可能な場合は、動物愛護の観点から代替法の利用が望ましい。動物実験または代替法のいずれを選択するかは申請者に委ねる

ことにする。ただし、代替法で非刺激性と評価された場合でも、ヒトパッチテストを実施する際には、倫理的に問題がないことが確認されている必要がある。

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 皮膚刺激性分科会第10回会議議事録(案)
- 2) 皮膚刺激性 あり方検討会 代替法を取り入れた皮膚一次刺激性試験実施の課題について
- 3) 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5回会議議事録(案)
- 4) 2009/8/25 あり方検討会(8/6)の宿題事項の対策検討会

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 7 回会議議事録 (案)

日 時：平成 21 年 4 月 8 日 (水) 15:00-16:30

場 所：国立衛研 28 号館 第一会議室

委 員：横関 (東京医科歯科大)、中田 (昭和大)、大野 (国立衛研)、坂口 (花王)、小島 (国立衛研)
以上順不同、敬称略

配布資料：

- 1) 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 感作性試験分科会第 6 回会議議事録
- 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会第 4 回会議議事録
- 3) 日本動物実験代替法学会 第 21 回大会発表資料
- 4) 皮膚感作性試験代替法 (LLNA-DA 法) の一次評価報告書
- 5) 皮膚感作性試験代替法 (LLNA-DA 法) の二次評価報告書
- 6) 皮膚感作性試験代替法 (LLNA-BrdU 法) の一次評価報告書
- 7) 皮膚感作性試験代替法 (LLNA-BrdU 法) の二次評価報告書
- 8) 新規試験法提案書 皮膚感作性試験代替法 (LLNA-DA 法) の提案
- 9) 感作性評価スキーム (案)
- 10) 医薬部外品の安全性評価のあり方検討委員会 感作性試験分科会報告書
- 11) 非 RI による LLNA 法の比較 (第 38 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、大阪、2008)
- 12) Results of the LLNA-DA using 45 chemicals and comparison with other test methods
- 13) ICCVAM Invitation Letter

議事

1. あり方検討会からのコメント

資料 3 および 10 を用い、2009 年 2 月のあり方検討会において、皮膚感作性試験分科会の検討内容を報告したと小島委員より説明された。資料 2 に示すように、あり方検討会において、LLNA を GPMT の代わりに用いることに疑問が呈されると小島委員より説明があった。本件に関しては、分科会にこの質問をすることは筋違いである。LLNA の限界を明確にして実験を行う手順を示すことが仕事と考えている。LLNA は OECD ガイドラインとなっており、GPMT と相関も高く、かつ動物実験の 3Rs の面からも使用することが有用と記載した。欧州では LLNA で閾値を求めているが、日本ではスクリーニングの考え方が強い。LLNA の良し悪しや予測性についてはこの分科会で議論すべき問題ではないとの意見が示された。

これを受け、予測性 (偽陰性の頻度) については JaCVAM 評価会議で新たな評価委員会設立を提案し、peer reviewer を指名して検討することが大野委員より提案された。坂口委員の協力を得て文献を集め、この評価委員会で検討する資料を準備すると小島委員より説明があった。代替法によって生じた偽評価事例は、JaCVAM のホームページに記載してまとめるよう、大野委員より提案がなされた。

2. LLNA-DA および LLNA-BrdU の説明

LLNA-DA および LLNA-BrdU 評価委員長であった大野委員が資料 4~7 および 12 を用いながら、両方の長短所を説明した。LLNA-DA はリンパ節重量と相関するリンパ節の ATP 量の増加を測定する方法である。

LLNA 原法と比較して、資料適用前に SLS 塗布を行う点が大きく異なる。LLNA-BrdU 法はラジオアイソトープ (RI) の代わりに BrdU の結合をみるものである。感度がやや劣り、再現性が悪いと説明された。これらの点を考慮して利用すれば、LLNA の代用が可能との見解が大野委員より示された。

3. 米国の動向

LLNA の限界や非 RI による LLNA 法の peer review を進める米国の状況および、米国および日本で提案された LLNA に関する OECD ガイドライン改訂の検討開始などの昨今の状況について小島員より説明がなされた。

4. 最終的な使用手順について

資料 9 に示す小島委員が作成したフローチャート案について意見交換した。試料の物性によっては直接 GPMT を選択する手順など純度や物性に関する Q&A を書き加えることが提案された。修正後のフローについて業界の会議でも検討するよう小島委員より依頼がなされた。

次回は評価委員会での偽陰性物質に関する検討結果を待って、フローチャートの最終案について検討すると小島委員より説明された。具体的な会議日程は未定である。

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
眼刺激性分科会第 9 回会議議事録 (案)

日 時：平成 21 年 4 月 22 日 (水) 15:30-18:30

場 所：名古屋 金山プラザホテル 第 8 会議室

委 員：平野 (藤田保健衛生大学)、金子 (国立衛研)、畠 (J-TEC)、萩野 (資生堂)、瀬戸 (P&G)、小島 (国立衛研)、森田 (アイリス動物医療センター)、福家 (医薬品医療機器総合調査機構)

以上順不同、敬称略

議事

1. 前回議事録確認

前回議事録 (資料 1) については、新たな要望がなかったことから本日で確定とすると小島委員より説明がなされた。ただし、今後の修正も受け付けるとされた。

2. あり方検討会報告

あり方検討会にて、資料 3 および 4 を用いて分科会活動について報告したと小島委員より報告があった。議事録 (資料 2) に示すように、本分科会への要望は「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」のみであり、大きなものはなかったと説明された。

3. 動物実験結果について

金子委員より、以前より宿題であった厚生労働科学研究で実施された動物実験の結果 (資料 12 および 13) が配布され、その概要が説明された。貴重な結果として、JaCVAM のホームページで管理させてほしいとの要望が小島委員より示された。

4. 欧米の状況と peer review

小島委員より、資料 6 を用いて昨今の欧米の動向が紹介された。ウシ摘出角膜の混濁および透過性試験 (BCOP) やニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法 (ICE) が OECD テストガイドラインとして承認されたこと (資料 7 および 8)、ECVAM にて細胞毒性試験等の第三者評価が進んでいることなどが紹介された。細胞毒性試験については、日本の細胞毒性試験結果と合わせ、第三者評価を開始する見通しが小島委員より紹介され、本あり方委員からの委員の自薦他薦が打診された。

補足として、瀬戸委員より資料 14 の後半部を用いて、BCOP や ICE、HET-CAM (受精鶏卵試験) を用い、mild や moderate な眼刺激性を評価しようという米国の動向が紹介された。

4. BCOP および ICE の長短所

瀬戸委員より資料 14 を用いて、BCOP や ICE を用いた場合における医薬部外品承認申請における眼刺激性試験法としての利用可能性の検討が紹介された。腐食性や強い眼刺激性試験を評価する代替法として、BCOP や ICE は利用可能という JaCVAM 第三者評価委員会の結論が紹介された (資料 9~11)。

意見交換にて、4 ページに示された BCOP 長所の「被験物質の角膜への直接的な作用を評価することから、生体における防御機構を介すことなく、角膜への損傷をより過酷な条件下で検討」についての再検討が畠委員より要望された。平野委員より、BCOP や ICE の評価方法については、現在ではシャインプルーカカメラを用いて、非接触による客観的な混濁の測定が可能であり、将来の研究方向として考えられるとの意見があった。フロレッセインの使い方が BCOP と ICE で異なっている点が注目されるとの意見もあった。また、日本で比較的入手可能な豚の角膜で無く、入手が困難な牛の角膜が用いられている点が残念であるとの意見が、森田委員と平野委員よりあった。ICE は界面活性剤が除外物質とされており、医薬部外品の評価には向かないのではないかと意見が小島委員よりあった。

以上の意見交換の末、分科会の結論として、医薬部外品の眼刺激性試験申請資料に求められるものは、強い刺激性の判断ではなく、これまでの検討通り、弱い刺激性の予測であることを再確認した。これらの観点から、強い刺激性を評価する試験法である本方法は医薬部外品原料の評価には適していないと結論した。

化粧品原料、医薬部外品物質を選抜するためには、BCOP と ICE が弱い刺激性 (評価点 15 点以下) を評価できるか否かを検討する必要があるのではないかと提案もあったが、今回の OECD ガイドラインは腐食性や強い眼刺激性試験を評価する代替法としての提示であるため、その意図と異なるとの意見があり、見送られた。

5. フローチャートについて

資料 5 (小島案) および 14 (瀬戸案) に示すフローチャート案が示されたが、適切な代替法がないと判断した状況では、検討する時期ではないとの意見があり、フローチャートの検討は現時点では不要と判断された。ただし、小島委員より化学物質の物性や毒性情報の調査なしで、すぐに動物実験を行う時代ではないことを明確に記載すべきとの主張がなされた。金子委員からも、昨今始まった HS 財団による動物施設の第三者認証において、委託者にも動物実験の 3Rs を説明し、計画に盛り込むことを求めているとの説明があった。

6. その他

上記の議論から、分科会としての結論がほぼまとまったこと、および細胞毒性試験の第三者評価は今後開始されることもあり、本分科会で議論する課題はないと予想されることもあり、議論の山は越えたと小島委員よりお礼が述べられた。小島委員より、今後、最終的な報告書の作成あるいは報告会の概要が決まるまで、本分科会を中締めしたいとの申し出があり、全会一致で了承された。

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
眼刺激性分科会第 8 回会議議事録 (案)
- 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会
第 4 回会議議事録 (案)
- 3) 日本動物実験代替法学会 第 21 回大会 医薬部外品の製造販売承認申請における
安全性に関わるあり方検討委員会報告 眼刺激性分科会からの報告
- 4) 医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関わるあり方検討委員会－眼刺激性分科会報告－
- 5) OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS 405 Acute Eye Irritation/Corrosion
- 6) 眼刺激性に関する昨今の動向
- 7) DRAFT PROPOSAL FOR A NEW TEST GUIDELINE: THE BOVINE CORNEAL OPACITY AND
PERMEABILITY (BCOP) TEST METHOD FOR IDENTIFYING OCULAR CORROSIVES AND
SEVERE IRRITANTS
- 8) DRAFT PROPOSAL FOR A NEW GUIDELINE: THE ISOLATED CHICKEN EYE (ICE) TEST
METHOD FOR IDENTIFYING OCULAR CORROSIVES AND SEVERE IRRITANTS
- 9) 眼刺激性試験代替法の第三者評価報告書 ウシ摘出角膜の混濁および透過性試験
- 10) 眼刺激性試験代替法の第三者評価報告書 ニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法
- 11) 第 2 回 JaCVAM 評価会議 (平成 21 年 4 月 13 日) 眼刺激性試験代替法に関するご質問について
- 12) 眼刺激性試験結果－
- 13) 眼刺激性試験 病理検査報告
- 14) ウシ摘出角膜の混濁および透過性試験、並びにニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験に関する医薬部
外品承認申請における眼刺激性試験法としての利用可能性の検討
- 15) 5th VMG meeting on retrospective validation of cytotoxicity/cell-function based *in vitro* assays
(eye irritation)
- 16) Background to the Validation Study on Reconstructed Human Tissue Models

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
あり方検討会報告
要旨集**

**平成21年12月10日(木)10:00-16:30
大田区産業プラザ(東京都大田区南蒲田)**

国立医薬品食品衛生研究所
薬理部 新規試験法評価室

プログラム

10 : 00 緒言 小島 肇 (国立医薬品食品衛生研究所)

【座長】大野泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所)

10 : 05 医薬部外品・化粧品の規制 鷺田 淳 (厚生労働省)

10 : 30 医薬部外品の承認審査とは 安全性試験を中心に

見田 活 (医薬品医療機器総合機構)

【座長】増田光輝 (国立医薬品食品衛生研究所)

10 : 55 あり方検討会設立の経緯および動物実験代替法の現状

小島 肇 (国立医薬品食品衛生研究所)

11 : 45 ………昼食………

13 : 15 分科会報告

【座長】佐々 齊 (株式会社 資生堂)・大野泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所)

皮膚刺激性試験分科会

杉山真理子 (株式会社資生堂)

皮膚感作性試験分科会

坂口 斉 (花王株式会社)

眼刺激性試験分科会

瀬戸洋一 (P&G ジャパン株式会社)

光関連毒性試験分科会

今井教安 (株式会社コーセー)

遺伝毒性試験分科会

笠松俊夫 (花王株式会社)

皮膚透過性・経皮吸収試験分科会

上月裕一 (株式会社資生堂)

15 : 15 ………休憩………

15 : 45 総括

【座長】板垣 宏 (株式会社 資生堂)・小野寺博志 (医薬品医療機器総合機構)

あり方検討会の総括報告

パネルディスカッション

16 : 30 閉会挨拶 小島 肇 (国立医薬品食品衛生研究所)

本検討会は厚生労働科学研究 (H19 ー医薬ー一般ー003) の補助を受けております。
また、本報告会開催には財団法人日本公定書協会の支援を受けています。

目次

医薬部外品・化粧品の規制／鷺田 淳（厚生労働省）	3
医薬部外品の承認審査とは 安全性試験を中心に／見田 活 （医薬品医療機器総合機構）	4
あり方検討会設立の経緯および動物実験代替法の現状／小島 肇 （国立医薬品食品衛生研究所）	5
皮膚刺激性試験分科会／杉山真理子（株式会社資生堂）	6
皮膚感作性試験分科会／坂口 斉（花王株式会社）	7
眼刺激性試験分科会／瀬戸洋一（P&G ジャパン株式会社）	8
光関連毒性試験分科会／今井教安（株式会社コーセー）	9
遺伝毒性試験分科会／笠松俊夫（花王株式会社）	10
皮膚透過性・経皮吸収試験分科会／上月裕一（株式会社資生堂）	11
京急蒲田駅周辺飲食店マップ	12

医薬部外品・化粧品の規制

～薬事申請における安全性試験の取り組み、考え方について～

厚生労働省医薬食品局 審査管理課

鷺田 淳

薬事法では、医薬品、医薬部外品、化粧品等についてそれらの品質、有効性及び安全性を確認すること、市販後の安全性を確保することが求められています。平成 17 年に改正された薬事法では、その責務は製造販売業者に求められることになり、承認申請時に品質、有効性及び安全性の評価のための資料を提出することが必要となっています。また、市販後においても安全性を確保するための情報提供や、有害事象等の情報収集等の責務が製造販売業者に求められています。

新有効成分を用いた医薬品等の承認申請にあたっては臨床試験成績の提出が求められており、臨床試験の実施に際しては、倫理的観点からその安全性を確保するために動物試験等の非臨床試験の実施が不可欠となっています。しかしながら、動物愛護・動物福祉の観点からは、動物試験において使用する動物数の削減や動物に対する苦痛の軽減が求められており、特に、人体に対する作用が緩和なものとされている化粧品においては、動物実験の実施の回避が求められています。

薬事法に係る承認申請時における安全性試験の取り組み並びに考え方について、医薬部外品及び化粧品を中心に概説します。