

## 医薬部外品の承認審査とは 安全性試験を中心に

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
一般薬等審査部  
見田 活

医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency、以下「PMDA」という)は、平成 13 年に閣議決定された特殊法人等整理合理化計画を受けて、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターと医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構および財団法人医療機器センターの一部の業務を統合し、平成 16 年 4 月 1 日に設立された非公務員型独立行政法人である。

PMDA は、医薬品の副作用等による健康被害に対して、迅速な救済を図り(健康被害救済)、医薬品等の品質、有効性及び安全性について審査し(承認審査)、市販後における安全性に関する情報の収集、分析、提供を行う(安全対策)ことを通じて、国民保健の向上に貢献することを目的としている。

医薬品等の審査のうち、医薬部外品の審査等については、一般薬等審査部が担っており、申請者から承認申請された医薬部外品について、安全性、有効性及び品質の 3 つの観点から承認審査を行っている。

医薬部外品は、薬事法第二条第 2 項の規定により、“人体に対する作用が緩和なもの”とされている。また、医薬部外品のうち、いわゆる薬用化粧品等については、治療を目的としているものではなく(医薬品ではない)、主な使用目的は“防止”であり、毎日使用することが想定されている日常品である。こういった特徴に鑑みた場合、安全性、有効性及び品質のうち、特に、安全性については、問題がないものでなければならない。

医薬部外品の承認申請にあたっては、申請品目の該当する申請区分によって、承認申請の際に添付すべき資料の範囲が異なってくる。例えば、申請区分 1(新有効成分含有医薬部外品等:既に製造販売承認を受けている医薬部外品とその有効成分又は適用方法等が明らかに異なる医薬部外品)や申請区分 3(新添加物含有医薬部外品等:申請区分 1 及び申請区分 2(既承認の医薬部外品と同一性が認められるもの)以外)の場合時は、新規性の高い部分等に関連した安全性、有効性及び品質に係る評価が必要である。

そのうち、安全性試験については、申請内容に応じて、単回投与毒性(急性毒性)に関する資料、反復投与毒性(亜急性毒性、慢性毒性)に関する資料、生殖発生毒性に関する資料、抗原性(皮膚感作性試験、光感作性試験等)に関する資料、変異原性に関する資料、局所刺激(皮膚刺激試験、粘膜刺激試験等)に関する資料、吸収・分布・代謝・排泄に関する資料、ヒトパッチに関する資料等の添付が必要であり、申請者から提出された資料に基づいて、PMDA の審査員が慎重に審査を行っている。

医薬部外品は、品質及び(医薬部外品としての)有効性ととも、特に、安全性が十分確保されていることが非常に重要であり、申請者による十分な評価が望まれる。

## 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

小島 肇<sup>1</sup>、飯島正文<sup>2</sup>、松永佳世子<sup>3</sup>、佐々 齊<sup>4</sup>、板垣 宏<sup>4</sup>、岡本裕子<sup>5</sup>、西山直弘<sup>6</sup>、小野寺博志<sup>7</sup>、見田 活<sup>7</sup>、鷺田 淳<sup>8</sup>、益山光一<sup>8</sup>、増田光輝<sup>1</sup>、大野泰雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 国立医薬品食品衛生研究所、<sup>2</sup> 昭和大学、<sup>3</sup> 藤田保健衛生大学、<sup>4</sup> (株)資生堂、<sup>5</sup> (株)コーセー、<sup>6</sup> 花王(株)、<sup>7</sup> (独)医薬品医療機器総合機構、<sup>8</sup> 厚生労働省

動物実験において3Rs 原則を尊重することが国際的に求められており、それに対応するためには化学物質、化粧品や医薬品の安全性評価のために用いる動物実験代替法(以下、代替法と記す)の研究開発が必要である。しかし、これらの試験法が公的に認知されるためには、開発された試験法が科学的に妥当であるかを検証する専門家による第三者評価や、行政試験法としての適切性に関する評価が必要である。

そこで、医薬部外品における行政試験法として、代替法の適切性を評価するため、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-003)(研究代表者:小島 肇)」において、医薬部外品の安全性評価ガイドラインの中で代替法をどう使いこなしていくか検討するため、2007 年「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(以降、「あり方検討会」と記す)」を設立した。このあり方検討会の委員として、医薬部外品に関係の深い皮膚科医、日本化粧品工業連合会の代表、動物実験代替法の専門家および行政の専門家を招聘した。さらに、このあり方検討会の下に、試験法毎の案を作成する分科会を設立した。皮膚刺激性、感作性、皮膚透過性・経皮吸収、光関連毒性、遺伝毒性および眼刺激性の6分科会である。これらの分科会は、皮膚科専門医、日本化粧品工業連合会の代表、各試験法の専門家および動物実験代替法の専門家で構成されている。

この各分科会において、試験法毎に代替法の適用範囲や限界、それらを用いた場合の安全性評価の問題点に関する検討作業が進んだ。本年、各分科会の作成した報告書をもとに、あり方検討会で包括的な議論を重ね、その見解をまとめる予定である。

## 皮膚刺激性試験分科会報告

杉山真理子<sup>1</sup>、河合敬一<sup>2</sup>、小島肇<sup>3</sup>、寒水孝司<sup>4</sup>、辰見寿<sup>5</sup>、夏秋優<sup>6</sup>、森福義<sup>7</sup>

<sup>1</sup>㈱資生堂、<sup>2</sup>河合敬一皮膚科医院、<sup>3</sup>国立医薬品食品衛生研究所、<sup>4</sup>大阪大学、<sup>5</sup>サンスター㈱、<sup>6</sup>兵庫医科大学、<sup>7</sup>㈱ポーラ

### 背景と目的

医薬部外品の製造販売承認申請において、皮膚一次刺激性を評価する動物実験代替法を利用することが可能であるか否かについて検討し、代替法を取り入れて評価する場合には、どのような限界や注意点を考慮すべきかについて検討を行った。

現在、医薬部外品の製造承認申請において、皮膚刺激性の評価項目として「皮膚一次刺激性試験」、「連続皮膚刺激性試験」及び「ヒトパッチ試験」が設定されている。今回の検討においては、2007/4/27 付けで ESAC の承認を受けた EpiSkin™ を、唯一の皮膚一次刺激性を評価する代替法として、医薬部外品申請における利用方法を検討した。なお、三次元培養皮膚モデル EpiDerm™SIT(EPI-200)及び SkinEthic™RHE についても 2008/11/5 に追加承認を受け、これらすべてを収載した OECD ガイドライン草案 (Version 7.6) が提案されているため、対象となる試験法は Reconstructed Human Epidermis (RhE) として取り扱うこととした。

### 検討結果

RhE の特長は、Globally Harmonized System of Classification and Labeling (GHS) における「刺激性 (Category 2)」と「非刺激性 (No-Category)」を識別できることである。GHS による評価は、ウサギによる 4 時間暴露の皮膚一次刺激性試験結果にしたがって行われ、医薬部外品の薬事申請において求められているウサギによる 24 時間暴露の皮膚一次刺激性試験結果に基づいた区分ではない。医薬部外品の薬事申請において、皮膚一次刺激性試験に求められているのは、刺激性ポテンシャルの把握とパッチテストを実施する場合の倫理面の情報の取得である。したがって、RhE は GHS で「刺激性」に分類される程度のポテンシャルを有するか否かに関する情報は得られるものの、暴露時間の違い (暴露時間に伴い、皮膚反応は強まる傾向がある) と種差 (ウサギ>ヒト) を考慮する必要があり、ヒトでパッチテスト (24 時間閉塞貼付) を安全に実施できることを保証する情報としては不足していると考えられた。

### 結論

上記の検討を経て、以下の結論を得た。

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。

## 皮膚感作性試験分科会報告

坂口 齊<sup>1</sup>、横関博雄<sup>2</sup>、中田土起丈<sup>3</sup>、金澤由基子<sup>4</sup>、大野泰雄<sup>5</sup>、小島肇<sup>5</sup>

<sup>1</sup>花王(株)、<sup>2</sup>東京医科歯科大学、<sup>3</sup>昭和大学、<sup>4</sup>(財)食品薬品安全センター、<sup>5</sup>国立医薬品食品衛生研究所

皮膚感作性とは遅延型アレルギーの一種であり、化学物質に繰り返し接触することによって感作が成立し、その後再び同じ物質や類似物質に触れることで皮膚等の接触部位に紅斑や浮腫といった炎症反応を起こす毒性を言う。医薬部外品の製造販売承認申請においては、医薬品ガイドラインに記載されているモルモットを用いる皮膚感作性試験が実施されることが多い。本分科会では、これまでと同等のヒトへの安全性を担保しつつ動物愛護の観点を踏まえて、現時点で社会的に認知されている動物実験代替法が医薬部外品の薬事申請において有用であるか否かについて検討したので報告する。

現在の医薬部外品製造販売承認申請において要求されている皮膚感作性試験法として、モルモットを用いるいわゆる Maximization 法(GPMT)あるいは Buehler 法が最も広く行われている。また近年マウスを用いる局所リンパ節試験(Local Lymph Node Assay, LLNA)が動物実験代替法の一つとして OECD ガイドラインに記載され(TG429)、化学物質等の申請に用いられるようになってきた。この現状を把握した上で、以下の方針で検討を進めることとした。

- ・ 代替法としての LLNA の試験方法の確認
- ・ 医薬部外品を対象とした場合の LLNA のメリット、デメリット
- ・ LLNA を用いたリスク評価法の確認
- ・ 海外の peer review の動向を意識したリスク評価の妥当性の検討

今回、LLNAに関してこれまで報告された多くの論文での評価結果や報告書、さらに OECD テストガイドラインを精査した。そして、染毛剤などの医薬部外品、香料や防腐剤を含む原料を評価した論文等の報告から、LLNA が医薬部外品の皮膚感作性の有無の判定に有用であろうと判断した。ただし、LLNA においては、マウスの系統により反応性が異なる事が報告されている事からも、OECD テストガイドラインにも書かれている CBA マウスで評価する事が重要である。また、用いる溶媒により評価化合物の溶解性は異なり、そのため適切な溶媒を用いないと、感作性の有無だけでなくその強さのランク分類にも影響することが確認された。今後は LLNA で適切な評価結果を得るためにも、上記 2 点に関しては、十分に注意を払う必要があると思われる。

なお、近年 LLNA を用いたリスクアセスメントの手法も提案されているが、製品毎にどの程度の不確定因子を設定するかという点がまだ十分に検討がなされておらず、現在報告されている不確実係数の妥当性も含めて、LLNA を用いたリスクアセスメントの実用化にはまだ課題があると考えられる。また、LLNA はマウスを用いる試験法であることから、動物実験の完全な置き換えとなる代替法ではない。そのため、世界的な動物愛護の関心の高まりや、欧州での動物実験の禁止を含む法律の施行などから、動物を用いない皮膚感作性試験の開発は今後の喫緊の課題である。

「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」

## 眼刺激性試験分科会報告

瀬戸洋一<sup>1</sup>、萩野 滋延<sup>2</sup>、畠賢一郎<sup>3</sup>、森田正道<sup>4</sup>、平野耕治<sup>5</sup>、金子豊蔵<sup>6</sup>、小島肇<sup>6</sup>  
<sup>1</sup>P&G ジャパン(株)、<sup>2</sup>(株)資生堂、<sup>3</sup>(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング、<sup>4</sup>アイリス動物  
医療センター、<sup>5</sup>藤田保健衛生大学、<sup>6</sup>国立医薬品食品衛生研究所

眼刺激性は、被験物質を眼に直接接触させることにより生じる結膜の発赤・浮腫・分泌物、虹彩の変化や角膜の混濁等を指標とする刺激反応であり、眼刺激性試験はヒトが被験物質を粘膜に単回適用、あるいは誤って眼に入れた場合に生じる結膜、虹彩、及び角膜に対する刺激性を予測するために実施される。

ウサギを用いる Draize 試験は、化学物質の眼に対する刺激性を評価することが可能であり、ヒトの眼に対する安全性を担保する試験法として多くの規制当局に受け入れられている。医薬部外品(薬用化粧品)の製造販売承認申請においても眼刺激性を評価する試験法として Draize 試験が示されている。一方、この試験法は動物愛護の観点で強い批判を受けており、他の試験法に比べて早い時期から代替法の開発やバリデーションが進められてきた。海外においては、2003 年に公布された欧州化粧品指令第 7 次改正[2003/15/EC]で段階的な動物実験の禁止スケジュールが示され、眼刺激性試験について 2009 年 3 月 11 日以降、EU 域内での動物実験禁止と、動物実験を行った原料を含む製品の EU 域内での販売禁止措置が取られており、代替法の公的受け入れの必要性が更に高まっている。

このような状況下にあつて本分科会では、まず代替される側である Draize 試験に関する情報の確認を過去の厚生科学研究報告資料等に基づいて実施した。その際、*in vivo* で得られる毒性情報と *in vitro* の測定指標との関係、並びに医薬部外品の眼刺激性を評価するための判断基準等について確認した。また、国内外の眼刺激性試験代替法の研究開発動向を調査し、バリデーションや第三者評価の状況から有力と考えられる方法を対象として、医薬部外品申請の眼刺激性評価への利用の可能性について検討した。その中で、第三者評価は未実施ではあるが、厚生科学研究でバリデーションが終了している細胞毒性試験について情報を検討し、代替法評価のための基礎的な情報とした。

さらに、今般、経済協力開発機構(OECD)で採択された2種類の試験法、「ウシ摘出角膜の混濁、及び透過性試験」と「ニワトリの摘出眼球試験」について、医薬部外品申請に活用できるか否かを検討した。その結果、両法は化学物質の腐食性、及び強刺激性を確認できるものの、医薬部外品に求められる弱刺激性、無刺激性を確認できるか否かについての情報が不足しており、医薬部外品の眼刺激性試験として受入れるためには更なるデータに基づく科学的評価が必要と判断した。今後、これらが弱刺激性、無刺激性物質を評価できる試験法としてバリデーションと第三者評価を終了した場合には、医薬部外品申請のための眼刺激性試験法としての公的受け入れについて再検証すべきとした。

これら以外にも国内外で眼刺激性試験代替法の公定化に向けた活動の推進が図られており、バリデーション及び第三者評価が終了した試験法について、医薬部外品申請への活用を検討していく方針である。

「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」

## 光関連毒性試験分科会報告

今井 教安<sup>1</sup>、上出 良一<sup>2</sup>、田中 憲穂<sup>3</sup>、荒島 雅樹<sup>4</sup>、小島 肇<sup>5</sup>

<sup>1</sup>㈱コーセー、<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学、<sup>3</sup>(財)食品薬品安全センター、<sup>4</sup>㈱ノエビア、<sup>5</sup>国立医薬品食品衛生研究所

「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」(通称「あり方検討会」)の分科会である光関連毒性試験分科会では、2007年12月より約2年にわたり、医薬部外品申請に必要な光関連毒性の評価における動物実験代替試験法の適正な利用について検討してきた。

「光関連毒性」とは、ある化合物が光(主に紫外線)の照射を受けて、毒性を発揮もしくは増強させる現象を言い、主なものとしては、皮膚に刺激作用を起こす「光毒性」、アレルギー性の反応を惹起する「光感作性」そして遺伝毒性を誘発する「光変異原性」が知られている。

現在、動物を用いない試験法としては、「光毒性」を評価するための3T3ニュートラルレッド取り込み法(以下3T3NRU-PT法という)がOECDテストガイドラインNo.432に記載されている。

そこで、光関連毒性分科会としては、この*in vitro*光毒性試験法「3T3NRU-PT法」の医薬部外品安全性評価への応用について検証することとした。

検証の際には、同試験法のEUにおけるバリデーションに関する論文ならびに、厚生労働科学研究にて同試験法について評価を行った際の結果報告書等を参考にした(参考文献の項参照)。

その結果、光関連毒性分科会においては、3T3NRU-PT法は被験物質の光毒性の有無について評価するのに適した試験法であるが、同時に本試験法については、いくつかの短所があることも確認し、長短所を理解した上で、適切に用いる必要があると判断した。

以上の検討を経て、光関連毒性試験分科会としては、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において3T3NRU-PT法の利用について提案した。

今回の報告会では、光関連毒性試験分科会の提案についてわかりやすく報告したい。

### 【参考文献】

- ・ OECD Guideline for Testing of Chemicals 432, In vitro 3T3 NTU phototoxicity test
- ・ H. Spielmann, In Vitro Phototoxicity Testing, ATLA, 22, 314-348 (1994)

大野 泰雄, Balb/c 3T3 細胞を用い Neutral red 取り込みを指標とした光毒性試験代替法の評価結果報告, 厚生労働科学研究 (2002)

## 遺伝毒性試験分科会報告

笠松 俊夫<sup>1</sup>、江幡 真也<sup>2</sup>、林 真<sup>3</sup>、能美 健彦<sup>4</sup>、本間 正充<sup>4</sup>、小島 肇<sup>4</sup>

<sup>1</sup>花王(株)、<sup>2</sup>ライオン(株)、<sup>3</sup>(財)食品農医薬品安全性評価研究センター、<sup>4</sup>国立医薬品食品衛生研究所

遺伝毒性は遺伝情報を司る物質(DNAあるいは染色体)に損傷を与える性質をいい、発がんや次世代における奇形の出現あるいは遺伝病につながる可能性があることから、安全性の重要な評価項目となっている。医薬部外品の遺伝毒性の評価は単一の試験で評価するのではなく、*in vitro* 試験と動物(*in vivo*) 試験から成る複数の試験を組み合わせで評価する枠組みとなっている。一方、欧州においても化粧品の安全性評価の指針があり、遺伝毒性評価に必要な試験の組み合わせが示されている。このように遺伝毒性は複数の試験を組み合わせで評価するが、日本と欧州で取り上げる試験法が異なれば、同じ物質を評価するために不必要な試験を実施することになる可能性がある。そこで分科会では、日本の部外品申請で要求されている遺伝毒性試験の組み合わせと、欧州の化粧品安全性評価の指針で示されている遺伝毒性試験の組み合わせについて状況の違いをまとめ、相互のデータ受け入れ可能性について議論した。

日本の部外品申請で要求されている遺伝毒性試験の組み合わせは、*in vitro* 試験である1) Ames 試験、2) 染色体異常試験あるいはマウスリンフォーマ試験、そして動物試験の 3) *in vivo* 小核試験、である。

一方、欧州の SCCP(現 SCCS)による化粧品原料評価指針(Notes of guidance 6<sup>th</sup> version)で示されている遺伝毒性試験の組み合わせ(酸化染料を除く)は、まず *in vitro* 試験の 1) Ames 試験、2) マウスリンフォーマ試験、3) *in vitro* 小核試験、を実施した上で、これらの試験で陽性結果が得られた場合には適切な動物試験(多くの場合、*in vivo* 小核試験)を実施することとなっている。ただし、2009年3月からの化粧品原料動物実験禁止に伴い、動物実験による *in vitro* 試験陽性結果のフォローアップは出来なくなっている。

分科会では上記の指針の比較から、特に *in vitro* 小核試験の日本での受け入れを中心に議論した。日本の指針のベースとなる ICH ガイドラインの改訂作業が進行中であり、*in vitro* 小核試験がほ乳類動物細胞を用いた遺伝毒性試験の一つとして組み入れることが提案されている。現行案のまま改訂されれば、*in vitro* 試験の組み合わせについては日本・欧州間の相互受け入れは特に問題ないものと考えられる。

また上に述べたように、欧州では日本の遺伝毒性試験の組み合わせにある *in vivo* 小核試験が実施できない。基本的に部外品申請は医薬品申請の指針に準ずることになっているため、試験の組み合わせ内容を変更することは困難だが、*in vitro* 試験の組み合わせにより *in vivo* 試験と同等の信頼性で遺伝毒性の判断ができれば、部外品については *in vivo* 試験データを要求しない運用も可能と考えられる。このため、*in vitro* 試験のみで遺伝毒性を判断できる枠組みの確立について、日本と欧州で意見交換していくことが重要である。

## 皮膚透過性・経皮吸収試験分科会報告

上月 裕一<sup>1</sup>, 杉林 堅次<sup>2</sup>, 藤井 まき子<sup>3</sup>, 桑原 裕史<sup>4</sup>, 小島 肇<sup>5</sup>

<sup>1</sup> 資生堂、<sup>2</sup> 城西大学、<sup>3</sup> 昭和薬科大学、<sup>4</sup> カネボウ化粧品、<sup>5</sup> 国立医薬品食品衛生研究所

### 目的

化粧品や医薬部外品の安全性評価のために用いられている *In vitro* 経皮吸収試験について各種ガイドラインの比較を行い、信頼性や長短所等について議論し、採否の可否を検討する。

### 検討した代替法

- OECD guideline for the testing of chemicals, skin absorption : *in vitro* method (2004)
- SCCP opinion on basic criteria for the *in vitro* assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients (2006)
- Colipa regulatory, Test guidelines for *in vitro* assessment of dermal absorption and percutaneous absorption of cosmetic ingredients (1999)

### *In vitro* 経皮吸収試験の適用限界

- *In vivo* 条件下では、皮膚(組織)から微少循環系(血管およびリンパ管)に取り込まれた化合物が体循環コンパートメントに移行(吸収、systemic absorption)するが、その様な吸収は評価できない。
- 試験化合物が表皮へ不可逆的に結合することがあるが、これは *in vivo* においては皮膚表面の落屑によって除去される。この作用が示唆された場合には、別の試験により実証しなければならない。

### 結論

本検討会においては各種 *in vitro* 試験法についての長短所を議論してきた。いずれの試験も適用限界を理解し実施する必要があるが、適用限界を理解した上で、ガイドラインやガイダンスに準拠した正しい試験で行った *in vitro* 試験から、*in vivo* の結果を推定することが可能であると考えられる。正しい方法というのは皮膚の選定、レセプター相の選定、皮膚代謝の有無、試験物質の物性等を十分に考慮することである。適用限界を十分に理解した上で評価すれば、化学物質のリスク評価および効能評価の一つの評価系として十分に活用できる。



## 厚生労働省および医薬品医療機器総合機構への質問

Q 1) 代替法でなるべく申請を促すように通知をだすつもりはありませんか？

A 1) 代替法については、既に、H18. 7. 19 に事務連絡で「OECD 等により採用された代替試験法あるいは適切なバリデーションでそれらと同等と評価された方法に従った試験成績であれば差し支えない。」としています。

Q 2) ICCR では代替法の件を ICATM に任せているが、もっと規制上の国際協調という観点にて、ICCR で議論すべきである。

A 2) 代替法のすべてを ICATM に任せている訳ではありません。ICCR という化粧品の規制当局間の情報交換の場において検討課題となり得ると考えています。

Q 3) あり方検討会からの報告が厚生労働省に提出されると思いますが、必ず国民にもわかる形で答申してくださいようお願いします（書面）

A 3) 提案される代替法が適正なものであれば受け入れて通知等を行って行きたいと考えています。

## 全体的な質問

Q 1) ECVAM、JaCVAM 等で行われているバリデーション試験結果は ICATM でも評価され、各国の受け入れ試験となるのでしょうか。やはり参加各国で改めてそれぞれバリデーションを行わないと受入れ試験とならなのでしょうか（書面）。

A 1) バリデーション研究および第三者評価の国際協調、相互受け入れを行うために ICATM ができました。よって、各国でのバリデーション試験結果は国際的に受け入れられます。

Q 2) EU での化粧品のための動物実験禁止という意味は、今後、動物実験をすることはいけないということなのでしょうか。代替法がある試験に関しては実施禁止で、代替法がない試験には実施が必要というものなのでしょうか（書面）。

A 2) 代替法がある試験に関しては、動物実験禁止と認識しております。

Q 3) ECVAM でもまもなく 3D モデルの角膜モデルを用いたバリデーション研究が開始されますが、日本でも 3D モデル（角膜）を用いたバリデーションを実施するのでしょうか（書面）。

A 3) 日本での予定は現在のところございません。

Q 4) あり方検討会報告の市民へのアウトリーチは今回以外のフォーラムであるのでしょうか（書面）。

A 4) 現在、他の予定はございません。

Q 5) もともとヒトに対する安全性の確保という観点で行われている申請試験を代替法に持っていくことの困難さを改めて感じた。ヒトで試験できないことから哺乳類の動物で代替しているものをさらに単純な系に置き換えていくことは相当難しい（書面）。

Q 6) 一次的な刺激性であれば皮膚にしる、眼にしる、ある程度原理的な細胞試験で代替可能なことは理解できる（書面）。

Q 7) 皮膚感作性は感作の成立と惹起という 2 つの相があって、より複雑である。現在欧州で進められているヒト細胞株の試験でどこまで可能か期待したい。11月の京都での国際学会では、遅延型も即時型も両方できるような知見であったが、疑陰性をどこまで少なくできるかが問題である（書面）。

Q 8) 遺伝毒性のように、いくつもの in vitro 試験を組み合わせることで結論を出すことになるのではないかと（書面）。

Q 9) 失礼な物言いになりますが、「専門の先生方が大真面目に代替法のことに取り組まれていいらっしゃる」ということがよく解りました。本日、この会に参加できて大変良かったと思います。更なるご検討を心よりお祈り、お願い申し上げます（書面）。

Q 10) 化粧品・医薬部外品で動物実験されていることを知り、興味と期待を持ってこの報告会にまいりました。けれど、一般消費者にはわかりにくいお話ばかりで、その中でただ一つ分かったことは、先生方のおっしゃる「動物愛護」とは私たち一般の感覚で言う「動物愛護」には開きがあるということで、非常にながかりしました。初めに商品開発ありき、人間至上主義。そして、代替法がないなら動物を使うとあっさりと、何の感情もなく言ってしまう感覚は動物愛護とはいえないと思います。この検討会に、物言えぬ動物たちの代弁者が入っていないのも、バランスが非常に偏り、動物達にとって不利であり公平ではありません。まるで、動物は人間が使いまくるための資源、道具であるかのような意識を感じます。動物愛護、他者の痛みを思い計る想像力は人類が永続的な発展をしていくためにはますます重要になると思います。動物愛護をこれからますます重視し、代替法が確立されていようといまいと動物実験がない社会になっているように望んでいます（書面）。

Q 11) 日本の美の倫理観を左右し、想像している化粧品メーカーの方々の報告を聞きながら、疑問に思うことがありました。「美しさ」とはなんでしょう！本来不要な化学物質を使ってまで表面的に「白い肌でいたい、アンチエイジングしたい」という意識はもともと誰によって作られ、留めもなく追求され始めたのでしょうか？

EU の選択は化粧品大国連合の「美の倫理観の変革」と理解しています。地球の一部である同じ素性で生きている私たち人間、同じように痛みや悲しみ、幸せを感じる動物、生物、水、空気、それからすべてにとって健やかで優しいことが「美しい」の大前提ではないでしょうか？

動物実験を続け、動物たちの苦しみの上にどれ程美しくあったかに見えても、それを一部代替法に代えても根本的な企業理念が「命より経済を重んじる」のであれば人間として恥ずかしいことではないかと思えます。「美しく在ること、美しくなること」にはならないと思えます。

この会においては「倫理的な観点」とは人間の都合上の倫理で、私やおそらく、一般の消費者、EU が決断を下した「倫理観」とは、地球に生きる社会的ヒエラルキーの頂点にいる存在としての全生命を視野に入れての「倫理的観点」かと思えます。折角、このような会を持ったのですから、実際に商品を使う側の人間の素朴な疑問・要望（意見）・意識に耳を傾けて下さい（書面）。

Q 12) 日常的に 50 年、60 年使っていく化学物質の含まれるシャンプーや歯磨き、石鹸などの生物・自然への影響（人間・動物・植物・空気・水）を、動物実験により数日、数週間実験することにより安全性が確認できたと断定できるのは不可解です。科学者の先生方は本当にそう信じて実験をされているのでしょうか？システムの中で慣用的にされているという面ではないのでしょうか？宇宙、地球の生物である一人の人間という視座に立ってお答え頂ければと思います（書面）。

A 12) 医薬部外品の申請に関する薬事法は、利用者の安全性を重視しており、環境への影響を考慮した法律ではありません。しかし、化学物質については化審法によって、生物蓄積性、分解性など環境や動植物への影響を調べるようになっております。よって、日本では複数の法律の運用により、広義での化学物質の生体や自然への影響を評価することになっております。

Q 13) 医薬部外品という分類は日本と韓国特有のものであると聞いています。ということは、薬用化粧品は例えば、EU では動物実験が禁止されているのに、日本ではそれが義務付けられているというのはそもそもおかしいのではないかと思います。薬用化粧品や薬用ハミガキ他、欧米では「化粧品」

とされる日本の「医薬部外品」を化粧品にすら替えさせれば動物実験は減ると思います。国際的な規制の調和ということを考えれば、一向に値すると思いますが、如何でしょうか（書面）。

A 1 3) 別な場で議論されることを期待しています。

Q 1 4) 眼刺激性ドレイズテストについては、10年以上前から厚生科学研究でバリデーションが行われてきたのに、なぜ未だ受け入れがなされていないのか不思議です。BCOP や ICE は強刺激性、腐食性だから日本の化粧品や部外品の弱刺激性にそぐわないというのであれば、是非日本発の代替法を認めさせるように頑張ってください。一番化粧品の中で象徴的な眼刺激性ドレイズテストを一刻も早く代替させてください（書面）。

A 1 4) 頑張ります。

#### パネルディスカッション Q&A

Q 2) 皮膚刺激性分科会の発表で、代替法の利用に関して申請者に委ねるとしていた。申請者に委ねるという記載では表現が弱いのではないか？

A 2) 申請者が資料に対して責任を持つ必要があるので、弱いとは考えていない。

Q 3) 申請がなされた場合、「これは代替法ですべき」といったチェックがなされるのか？申請者の意思ですか？

A 3) チェックはしていない。申請者の資質の問題である。必ずしもこの方法で実施しなければいけないとは言っていない。ケースバイケースで適切な実験系を組むべきである。

Q 4) 眼刺激性試験代替法で BCOP、ICE は使えないのか？

A 4) OECD は化学物質の安全性を GHS 基準で評価している。医薬部外品についてはもっと弱い刺激性を評価できる試験法が必要である。

Q 5) ICATM としては GHS との比較で代替法を開発するとはどういう考えか？

A 5) ICATM の目指すものは OECD テストガイドラインの確立である。OECD が GHS との比較を求めているならば合わせることになる。

Q 6) 今回のあり方検討会の結果について行政へ伝えるのか？行政からどのような回答があるのか？

A 6) 薬事・食品衛生審議会 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と思っています。

Q 7) 製造販売承認申請の申請書は厚労省に出した後どう回っていくのか？データは何でもかまわないという話があったが？

A 7) 医薬品医療機器総合機構で審査される。データについては、申請者が安全性をどうやって担保するかを考えて対応する問題である。

Q 8) 申請者の質が問われるという話があったが、質はどう保たれるのか？

A 8) 安全性の担保についてはこれで良いという答えがない。In house のラボが無くなっていき、CRO に外注する動きがある。

座長

小島先生が、たったお一人で、JaCVAM の評価体制、国際協調、あり方検討会の枠組みを短期間にここまで仕上げた実績には感服している。また業界や各関係者も手弁当でそれぞれに協力してきた。

今後、部外品申請に使用可能な代替法を増やすためには、まず代替法のシーズがこれまで以上に必要である。本日、ここに参加された方々のそれぞれの立場での JaCVAM へのバックアップが必要である。

## 皮膚刺激性分科会

Q 1) 当分科会の「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にする」との結論では、代替法による申請は進まないのではないかと？

A 1) 報告資料で示したように偽陰性も含まれる代替法なので、ぎりぎりの結論である。

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。

## 皮膚感作性分科会

Q 1) LLNA と h-CLAT (細胞を用いた皮膚感作性試験代替法) ではどちらが医薬部外品の申請に適していますか(動物愛護団体の方から)?

A 1) 試験法にはそれぞれ特徴があり、評価に適していない化合物もある。そのため、どちらの試験が適しているかではなく、その化合物を評価する上でどちらの試験が適しているかを考えて評価する必要があると思う。ただし、h-CLAT は現時点で公的には認められていないということを理解しておく必要があるが、一方で、h-CLAT は動物を用いない試験である点も重要である。

Q 2) LLNA においては金属塩が false negative になるが、これら以外にはどのような化合物があるか?

A 2) 他にも偽陰性の化合物はあるが、ある特徴を持った化合物群はなかったと記憶している。

Q 3) 正確に LLNA を評価するには溶媒の選択が重要との事だが、どのような溶媒を選択するのが適切か?

A 3) ポテンシャルを評価する目的では、基本的に評価する剤の溶解性が高い溶媒で、皮膚に化合物をより浸透させる溶媒が適していると考えます。

Q 4) LLNA において溶媒の影響があるとの説明でしたが、GPMT などのモルモットを用いた試験でも同様の影響があるのでしょうか(書面)。

A 4) モルモットを用いた試験においても溶媒の影響はかなりあります。特に GPMT のように皮内感作を行なう場合には、皮内投与の溶媒は限られ、水系か油系になります。これらに溶解あるいは懸濁できないと皮内投与はできません。懸濁性が悪いと感作能は低下します。惹起においても溶媒の種類によって反応の強さに差が出ます。

一方、LLNA は感作のみ行い惹起を行なわない試験です。さらに感作を塗布のみで行なう試験法ですから、溶媒違いによる経皮吸収量の差異がよりダイレクトに陽性、陰性の結果に影響する可能性が考えられます。

### 光関連毒性分科会

Q1) 化合物の吸収(極大)スペクトルと光毒性の有無との相関関係は調査されたでしょうか。光源に人工太陽を用いるとしても、上記解析次第では評価対象を紫外部に吸収を示す物のみとすることが適切と考えられます(書面)。

A1) すでに現行の「化粧品・医薬部外品製造販売ガイドブック 2008」の Q&A (A12) において「290~400nm の範囲で吸収が認められない場合には省略できるが、280~450nm の範囲で吸収極大の有無を確認すること」という記載があります。

### 眼刺激性分科会

Q1) 化粧品・医薬部外品製造申請ガイドブック 第4版では、「眼刺激性試験で適切な代替法がある場合は、その方法を用いることができる。」との表記があったのが、現在のガイドブックではなくなっているのは何か理由があるのか。

A1) 事務連絡の Q&A や実務担当者説明会資料(発表資料に示されている)において代替法の利用に関する事項が出ているため、特にガイドブックでの記載が無くとも申請者はそれらの記載に基づいて申請資料を検討していると考えられる。

### 化粧品・医薬部外品 製造申請ガイドブック 第4版

監修/薬事審査研究会 (薬事日報社)

2001年8月15日 第4版第1刷発行 78ページ

#### ⑦ 眼刺激性試験

試験動物	原則として成熟白色ウサギ
動物数	原則として1群3匹以上
用量	原則として0.1mL(液体)又は100mg(固体)
投与方法	片方の眼の下眼瞼を眼球より穏やかに引き離し、結膜嚢内に投与し、上下眼瞼を約1秒間穏やかに合わせる。 他方の眼は未処置のままとし、無処置対照眼とする。 眼刺激性を示す物質は点眼後に洗眼を行う。
観察	原則として1, 24, 48及び72時間後に眼の観察を行う。

適切な代替法がある場合は、その方法を用いることができる。

表の下に「適切な代替法がある場合は、その方法を用いることができる。」とあります。

### 化粧品・医薬部外品 製造販売ガイドブック 2008

化粧品・医薬部外品製造販売ガイドブック検討会(薬事日報社)

2008年10月7日 第1刷発行 156ページ

⑦ 眼刺激性試験

試験動物	原則として若齢成熟白色ウサギ
動物数	原則として1群3匹以上
用量	原則として0.1mL (液体) 又は100mg (固体)
投与方法	片方の眼の下眼瞼を眼球より穏やかに引き出し、精液嚢内に投与し、上下眼瞼を約1秒間穏やかに合わせる。 他方の眼は未処置のままとし、無処置対照眼とする。 眼刺激性を示す物質は点眼後に洗眼を行う。
観察	原則として1, 24, 48, 72及び96時間後に眼の観察を行う。 持続性の角膜障害等が認められた場合には、その経過及び可逆性の有無について観察を続ける。

角膜、虹彩の刺激反応が認められた場合又は粘膜炎に使用されることがある製剤（衛生綿類、薬用歯みがき類、眼周囲又は口唇に使用する薬用化粧品、又はこれらに類するもの）の場合で、眼に入る可能性のあるもの（浴用剤、シャンプー、リンス、顔面に使用する薬用化粧品（薬用石けんを含む）、又はこれらに類するもの）については、製剤でも試験を実施すること。なお、最大配合濃度で角膜、虹彩の刺激反応が認められないことを確認すれば、製剤についての試験は省略して差し支えない。

配合濃度又は製剤でこのような刺激反応が認められる場合、あるいは洗い流す用法の製剤で反応が認められる場合には使用時の濃度での評価、既存の医薬部外品又は化粧品との相対評価あるいは洗眼条件での試験を実施し、安全性を確認する方法もある。

角膜・虹彩の反応は、角膜灯顕微鏡（スリットランプ）等の機器又は角鏡については必要に応じてフルオレセイン染色により観察することが望ましい。角膜・虹彩に刺激反応が観察された場合は、その反応が消退するまでスリットランプ等の機器で経過を観察することが必要である。

現在のガイドブックにおける代替法の利用に関する記述は、151 ページに、OECD 等により採用された代替試験法あるいは適切なバリデーションでそれらと同等と評価された方法に従った試験成績であれば差し支えないとあります。また、皮膚一次刺激、皮膚感作性、光毒性の項目では代替法として具体的に OECD の方法（テストガイドラインの番号）が挙げられています。

Q 2) OECD で定められた BCOP、ICE 試験に用いられているウシおよび鶏の摘出眼球ですが、日本国内実施の際の供給・流通面の検討はなされたのでしょうか（書面）。

A 2) 眼刺激性分科会では両法の実施における長・短所の検討等を第三者評価委員会の資料等に基づき行い、日本国内で実施する場合についてもその中で考察しました。日本では屠畜場からの眼球入手や試験利用に制約があることや試験に用いられる機器の特殊性などから国内で日常的に実施することは現状困難であると考えられました。一方、国外ではそれらの方法を実施する受託機関があることから、日本から委託することにより BCOP 法又は ICE 法で評価することは可能と考えられます。

遺伝毒性分科会

Q 1) 欧州では動物実験が出来なくなったということだが、in vitro 試験 (Ames, MLA, in vitro MN) の一つでも陽性結果が得られればダメということか？

A 1) 各国の規制当局に確認頂きたい。

皮膚透過性・経皮吸収試験分科会

Q 1) In vitro 経皮吸収試験の適用限界として、in vitro での結果は、in vivo と比較して高くなるか？

A 1) 全てではないが、高くなるケースはある。

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

報告書

平成 22 年 2 月 2 日

## 1. 目的

化粧品や医薬部外品の安全性評価のために、代替法の有効性と限界を明らかにし、或いは行政が受け入れられる試験法としての妥当性を評価するとともに、動物実験を用いない場合における総合的な医薬部外品の安全性評価の手順・手段について検討する組織を厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「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：代表研究者 小島 肇」の中に組織した。

この組織をあり方検討会と呼び、2007年（平成19年）に皮膚科医、化粧品業界代表、毒性試験法や代替法の専門家の協力を受けて本会を設立し、さらに詳細な試験法毎の検討を行う分科会を設けた。これらの分科会は、試験法毎に皮膚刺激性、感作性、皮膚透過性・経皮吸収性、眼刺激性、光関連毒性および遺伝毒性の6つである。まず、これら分科会で議論を進め、この分科会の結論を受け、あり方検討会で議論を行った。

## 2. 委員会名簿

分類	氏名	所属
皮膚科医	飯島 正文	昭和大学病院
	松永 佳世子	藤田保健衛生大学医学部皮膚科
専門家	大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所
	増田 光輝	国立医薬品食品衛生研究所
	小島 肇	国立医薬品食品衛生研究所
業界代表	板垣 宏	株式会社 資生堂
	佐々 斉	株式会社 資生堂
	岡本 裕子	コーセー株式会社
	西山 直宏	花王株式会社
行政	見田 活	医薬品医療機器総合機構
	小野寺 博志	医薬品医療機器総合機構
	鷺田 淳	厚生労働省審査管理課

## 3. 今年度の開催会議

以下に示す会議および報告会が開催された。

- 1) 第5回会議 平成21年8月6日（添付資料1）
- 2) あり方報告会 平成21年12月10日（要旨集：添付資料2、質疑応答集：添付資料3）
- 3) 第6回会議 平成22年1月21日（添付資料4）

## 4. あり方検討会および各分科会の活動

あり方検討会では、その活動方針を明確にし、分科会には以下の課題を課した。

- ①動物福祉や動物実験の3Rsを尊重する。
- ②代替法の第三者評価委員会ではない。代替法を取り入れて安全性評価をどう担保するか、代替法の行政的な受け入れを検討する委員会である。
- ③扱うべき代替法はOECD（経済協力開発機構）で認められているか、公的な研究機関にてバリデーション研究が終了し、第三者評価も済んでいるものである。
- ④時間の関係で、国内外で進行している第三者評価を並行して実施する場合もある。
- ⑤代替法を用いる場合の長短所（限界と適用範囲）をまとめる。
- ⑥分担毎に代替法を用いた医薬部外品（薬用化粧品が対象）の安全性評価のあり方案を作る（必要なら評価フローチャートを作成する）。



以下に、課題をもとに実施された各分科会の活動内容およびその結論を明記する。

### 1) 皮膚刺激性分科会

本分科会では、皮膚一次刺激性の評価に代替法を利用することが可能であるかについて検討した後、代替法を取り入れて評価する場合の限界や注意点について議論した。

現在、医薬部外品の製造販売承認申請において、皮膚刺激性の評価項目として「皮膚一次刺激性試験」、「連続皮膚刺激性試験」および「ヒトパッチ試験」が設定されている<sup>1)</sup>。今回の検討においては、ESAC (ECVAM 科学的認証会議) の承認を受けた三次元培養表皮モデル EpiSkin<sup>TM</sup>、EpiDerm<sup>TM</sup>SIT (EPI-200) および SkinEthic<sup>TM</sup>RHE を<sup>2)</sup> 皮膚一次刺激性を評価する代替法として溯上に上げ、医薬部外品の申請における利用方法について検討した。これらすべてを収載した OECD テストガイドライン案が提案されているため<sup>3)</sup>、これらを対象試験法を Reconstructed Human Epidermis (RhE) として取り扱った。

RhE の特長は、Globally Harmonized System of Classification and Labeling (GHS) における「刺激性 (Category 2)」と「非刺激性 (No-Category)」を識別できることである<sup>4)</sup>。GHS による評価は、ウサギによる 4 時間暴露の皮膚一次刺激性試験結果にしたがって行われる<sup>5)</sup>。しかし、医薬部外品の申請において、皮膚一次刺激性試験に求められているものは、24 時間暴露における刺激性強度の把握およびパッチテストを実施する場合の倫理面の情報の取得である。したがって、RhE は GHS で「刺激性」に分類される程度の強度に関する情報は得られるものの、暴露時間の違いもあり、ヒトでパッチテスト (24 時間閉塞貼付) を安全に実施できることを保証する情報が不足していると考えた。

上記の検討を経て、以下の結論を得た。

「医薬部外品の申請における皮膚一次刺激性評価資料として、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。」

### 2) 皮膚感作性試験分科会

現在の医薬部外品の製造販売承認申請において、皮膚感作性試験法としてモルモットを用いるいわゆる Maximization 法 (GPMT) あるいは Buehler 法が最も広く行われている<sup>1, 6)</sup>。また近年マウスを用いる局所リンパ節試験 (Local Lymph Node Assay: LLNA) が代替法の一つとして OECD ガイドラインに収載され (TG429)<sup>7)</sup>、化学物質等の安全性評価に用いられるようになってきた。本分科会では、この現状を把握した上で LLNA に関して検討を進めた。

LLNA に関してこれまで報告された多くの論文や報告書、さらに OECD テストガイドラインを精査した。その結果、染毛剤などの医薬部外品、香料や防腐剤を含む原料を評価した論文等の報告から、LLNA が医薬部外品の皮膚感作性の有無の判定に有用であると判断した。ただし、LLNA においては、マウスの系統により反応性が異なることが報告されており、OECD テストガイドラインにも記載されている CBA マウスで評価することが重要であるとされた。また、用いる溶媒により評価化合物の溶解性は異なり、そのため適切な溶媒を用いないと、感作性の有無だけでなくその強さのランク分類にも影響することが確認された。今後は LLNA で適切な評価結果を得るためにも、上記 2 点に関して、十分に注意を払う必要があるとされた。

### 3) 眼刺激性分科会

眼刺激性試験として代表的なウサギを用いる Draize 試験は、化学物質の眼に対する刺激性を評価することが可能であり、ヒトの眼に対する安全性を担保する試験法として多くの規制当局に受け入れられている<sup>8)</sup>。一方、この試験法は動物愛護の観点で強い批判を受けており、他の試験法に比べて早い時期から代替法の開発やバリデーション研究が進められてきた。

本分科会では、まず Draize 試験に関する情報の確認を、過去の厚生科学研究報告資料等に基づいて実施した<sup>11)</sup>。その際、*in vivo* で得られる毒性情報と *in vitro* の測定指標との関係、および医薬部外品の眼刺激性を評価するための判断基準等について確認した。また、国内外の眼刺激性試験代替法の研究開発動向を調査し、バリデーション研究や第三者評価の状況から有力と考えられる方法を対象として、その利用の可能性について検討した。その中には、第三者評価は未実施ではあるが、厚生科学研究でバリデーションが終了している細胞毒性試験も含まれている<sup>9)</sup>。

最終的には、本年 9 月に、OECD テストガイドラインに採択された 2 種類の試験法、「ウシ摘出角膜試験」<sup>10)</sup> と「ニワトリの摘出眼球試験」<sup>11)</sup> における医薬部外品の申請への利用について検討した。その結果、両法は化学物質の腐食性、および強刺激性を確認できるものの、医薬部外品に求められる弱刺激性、無刺

激性を確認できる情報が不足しており、医薬部外品の眼刺激性試験として受入れるためには更なるデータに基づく科学的評価が必要であるとの見解でまとまった。

#### 4) 光関連毒性分科会

「光関連毒性」とは、ある化合物が光（主に紫外線）の照射を受けて、毒性を発揮もしくは増強させる現象を言い、主なものとしては、皮膚に刺激作用を起こす「光毒性」、アレルギー性の反応を惹起する「光感作性」そして遺伝毒性を誘発する「光遺伝毒性」が知られている<sup>11)</sup>。

現在、動物を用いない試験法としては、「光毒性」を評価するための 3T3 ニュートラルレッド取り込み法（以下 3T3 NRU-PT 法という）が OECD テストガイドライン No. 432 に記載されている<sup>12)</sup>。

そこで、本分科会では、3T3 NRU-PT 法の医薬部外品の申請への利用について検証した。検証の際には、同試験法の EU におけるバリデーションに関する論文ならびに、厚生労働科学研究にて同試験法について評価を行った際の報告書等を参考にした<sup>13)</sup>。

その結果、3T3 NRU-PT 法は被験物質の光毒性の有無について評価するのに適した試験法であるが、同時に本試験法についてはいくつかの短所があることも確認し、長短所を理解した上で、適切に用いる必要があるとされた。

なお、光感作性、光遺伝毒性その他の試験法については、適切な試験法が認証されておらず、検討しなかった。

#### 5) 遺伝毒性分科会

医薬部外品の遺伝毒性の評価は単一の試験で評価するのではなく、*in vitro* 試験と *in vivo* 試験から成る複数の試験を組み合わせて評価する。このような組み合わせの評価は、日本と欧州で取り上げる試験法が異なれば、データの相互受け入れに支障となる可能性がある。そこで本分科会では、日本の医薬部外品申請で要求されている遺伝毒性試験の組み合わせと、欧州の化粧品安全性評価の指針で示されている遺伝毒性試験の組み合わせについて状況の違いをまとめ、相互のデータ受け入れの可能性について議論した。

具体的には、日本の医薬部外品の申請で要求されている遺伝毒性試験の組み合わせと<sup>11)</sup>、欧州の SCCP（消費者製品科学委員会：現 SCCS）による化粧品原料評価指針(Notes of guidance 6<sup>th</sup> version)で示されている遺伝毒性試験の組み合わせ（酸化染料を除く）の比較から<sup>14)</sup>、特に *in vitro* 小核試験の日本での受け入れを中心に議論した。日本の指針のベースとなる ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）ガイドラインの改訂作業が進行中であり、*in vitro* 小核試験をほ乳類動物細胞を用いた遺伝毒性試験の一つとして組み入れることが提案されている。現行案のまま改訂されれば、*in vitro* 試験の組み合わせを日本・欧州間の相互に受け入れることは特に問題ないとされた。

#### 6) 経皮吸収・皮膚透過性試験分科会

本分科会では、*in vitro* 経皮吸収試験について各種ガイドラインの比較を行い<sup>15-18)</sup>、信頼性や長短所等について議論し、採否の可否を検討した。

*In vivo* 条件下では、皮膚（組織）から微少循環系（血管およびリンパ管）に取り込まれた化学物質が体循環区画に移行（吸収）するが、その様な吸収は *in vitro* では評価できない。また、化学物質が表皮に不可逆的に結合することはあるが、これは *in vivo* においては皮膚表面の落屑によって除去される。この作用が示唆された場合には、別の試験により実証しなければならないと適用限界を明確にした。

さらに、各種 *in vitro* 試験法についての長短所を議論した。いずれの試験も適用限界を理解した上で、ガイドラインやガイダンスに準拠した正しい試験で行った *in vitro* 試験から、*in vivo* の結果を推定することが可能であると考えられた。正しい方法というのは皮膚の選定、レセプター相の選定、皮膚代謝の有無、試験物質の物性等を十分に考慮することである。適用限界を十分に理解した上で評価すれば、化学物質のリスク評価および効能評価の一つの評価系として十分に活用できるとされた。

#### 7) あり方検討会の結論

以上のような各分科会からの報告を受け、あり方検討会では各分科会の意見に合意し、さらに以下のような提言を行った。

- ①動物福祉や動物実験の 3Rs 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。

#### 4. 結語

約2年間のあり方検討会において、試験法の行政的な受け入れについて検討するグループを組織し、代替法を積極的に導入しながら、安全性評価の質を維持することを念頭において協議した。動物愛護の点はもちろんのこと、安全性評価の現状について皮膚科医、化粧品業界代表および毒性試験法や代替法の専門家が同じ場所で意見交換できる仕組みを構築できた。

結果として、JaCVAM（日本代替法検証センター）もホームページや総説で示しているように、現状では使用可能な代替法が少なく<sup>19-22)</sup>、代替法の研究・開発に国や業界などから積極的な財政的な支援が必要であることが明らかになった。現在もICATMとの関係の中で多くの代替法が評価されているが<sup>19)</sup>、これらの中から医薬部外品の安全性評価に用いるための公的に認証された代替法の適用範囲と限界を、あり方検討会で今後も審議していくべきであると考えている。

#### 参考文献

- 1) 化粧品・医薬部外品製造販売ガイドブック 2008, 薬事日報社, 東京(2008)
- 2) ECVAM statement <http://ecvam.jrc.cec.eu.int/index.html> (2009)
- 3) OECD draft test guideline, [http://www.oecd.org/document/55/0,3343,en\\_2649\\_34377\\_2349687\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/55/0,3343,en_2649_34377_2349687_1_1_1_1,00.html) (2009)
- 4) GHS 分類, <http://www.env.go.jp/chemi/ghs/kariyaku2/annex08.pdf#search='ghs 分類 区分'> (2009)
- 5) OECD guideline for the testing of chemicals, No. 404, Acute dermal irritation/corrosion, Paris, France (2002)
- 6) OECD guideline for the testing of chemicals, No. 406: Skin sensitisation, Paris, France, (1992)
- 7) OECD guideline for the testing of chemicals, No. 429: Skin sensitization: Local lymph node assay, Paris, France (2002)
- 8) OECD guideline for the testing of chemicals, No. 405, Acute eye irritation/corrosion, Paris, France (2002)
- 9) Ohno, Y., *Fragrance Journal*, 1999-7, 21-26(1999)
- 10) OECD guideline for the testing of chemicals, No. 437, Bovine corneal opacity and permeability (BCOP) test method for identifying ocular corrosives and severe irritants, Paris, France (2009)
- 11) OECD guideline for the testing of chemicals, No. 438, Isolated chicken eye (ICE) test method for identifying ocular corrosives and severe irritants, Paris, France (2009)
- 12) OECD guideline for the testing of chemicals, No. 432: in vitro 3T3 NRU phototoxicity testing, Paris, France (2002)
- 13) 大野泰雄ら, AATEX, 10(2), 54-157 (2005)
- 14) SCCP'S notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation 6<sup>TH</sup> revision, [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_s\\_04.pdf#search='SCCP guidance'](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_s_04.pdf#search='SCCP guidance')(2006)
- 15) OECD guideline for the testing of chemicals, No. 428: In vitro skin absorption. Paris, France (2002)
- 16) SCCFNP, Guidelines for in vitro methods to assess percutaneous absorption of cosmetic ingredients” in “Notes of Guidance for testing of cosmetic ingredients for their safety evaluation”, SCCFNP/0321/00 Final (2000)
- 17) SCCP, <http://www.ciba.com/cosmetic-sccp.pdf#search='SCCP opinion 2006 vitro dermal'> (2006)
- 18) COLIPA, Guidelines for percutaneous absorption, Brussels (1995)
- 19) JaCVAM, <http://jacva.jp/index.html> (2009)
- 20) 小島肇夫, 動物実験代替法の現状と展望, J. Environ Dermatol Cutan Allergol, 3(1), 1-6 (2009)

- 21) 小島肇夫, 動物実験データなしで新規医薬部外品の申請はどこまで可能か?, BIO INDUSTRY, 26(8), 42-49 (2009)
- 22) 小島肇夫, 現在の動物実験代替法の状況について, LABIO21, 38, 17-20 (2009)