

## 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みたいらしい」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、非常にがっかりしました。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、何の感情もなく言うのける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与する薬事法は、利用者の安全性を重視しており、環境への影響を考慮しておりません。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ことになっております。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記載では表現が弱いのではないかと？

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) ICA TM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かと考えています。

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、どのような条件のときに(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

Q 1) 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)。

A 1) 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

Q 1) 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。

A 1) 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	片方の眼の下眼窩を眼球より穏やかに引き離し、結膜嚢内に投与し、上下眼窩を約1秒間穏やかに合わせる。 他方の眼は未処置のまま残し、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残し、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顔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、細隙灯顕微鏡（スリットランプ）等の機器又角膜については必要に応じ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