

動物実験に依存しない化粧品の安全性保証に関する討論会

第2回討論会 2012年10月22日(月) 13:15~17:00

運営責任者 (株)資生堂品質評価センター長 知久真巳

外部メンバー 7名(皮膚科学、皮膚アレルギー、
光アレルギー、光毒性、代替法、
リスク評価、毒性学の有識者)

社内メンバー 執行役員 岩井恒彦 木村朝
安全性研究開発室長 猪股慎二
同室研究員 10名

オブザーバー 資生堂リサーチセンター研究員 35名



議題1 *In vitro/in silico*評価を組み合わせた皮膚感作性保証体系の構築
(第1回に引き続き継続討論)

議題2 ヒト血液を用いたT細胞増殖試験の開発

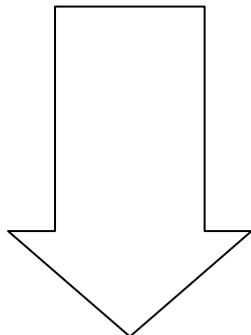
個別議題に入る前に、動物実験に依存しない化粧品の安全性保証全般に関して再度議論し、以下の活動を推進することを確認した。

動物実験による保証と同等のレベルを目指し、今まで開発してきた保証ツールを組み合わせ、新保証体系を構築している。この保証体系を用いて、化粧品素材の保証を実施すること、化粧品素材としてリスクのある素材は開発しないことを、消費者に説明していく。

議題1 *In vitro/in silico*評価を組み合わせた皮膚感作性保証体系の構築

前回議論で課題となっていた*in silico*評価の妥当性について再度説明を行なった。

・*In vitro/in silico*評価の結果や、物理化学的な指標から動物実験の値を予測する方法と、その値から配合可能濃度を算出する方法を分けて説明した。



化粧品に配合可能な濃度予測

評価段階		予測	検討状況
Step1	<i>in vitro</i>	±予測	皮膚感作性発現メカニズムの異なる個々の <i>in vitro</i> 試験法のバリデーション h-CLAT, DPRA, <i>KeratoSens</i> がガイドライン化中
Step2	<i>in vitro</i> ITS	±予測	世界レベルで検討を開始 h-CLAT, DPRA, DEREKのデータセットを用いた統計的予測モデルが検討中
Step3	<i>in vitro</i> ITS	強度予測	ステージの異なる複数の <i>in vitro</i> 試験法の組み合わせ
Step4	<i>in vitro/in silico</i> ITS	強度予測	<i>in vitro</i> ITSに化学構造を元にしたQSAR, Read-acrossの組み合わせ
Step5	<i>in vitro/in silico</i> ITS	配合可能濃度予測	弊社の取り組み <i>in vitro/in silico</i> ITSに細胞ヒト試験の組み合わせ

一般素材の LLNA EC3 予測を例に説明
社内素材の配合濃度予測について説明

※ ITS=Integrated Testing Strategies

本日は、現時点ではStep1,2が主流の中で、Step5を目指す弊社の試みに対して、先生方からご意見をいただきたい。さらに、この検討は踏んで置くべきというような内容があれば教えていただきたい。

LLNA QRA の考え方

※Quantitative Risk Assessment

- 感作原であっても、安全に使用できる濃度が存在する
- 安全に使用できる濃度は、暴露量を基準とした定量的リスク評価(QRA)により算出可能

① 有害性の確認 (Hazard identification)	LLNA (EC3) の活用 (単位面積当たりの暴露量) マウスの平均的な耳面積は 1 cm ² 。LLNA では 25 μl塗布のため、EC3 1% なら 250 μg/cm ² 。
② 用量-反応評価 / 危険度の定量化	ヒト, LLNA で NESIL (No Expected Sensitization Induction Level, μg/cm ²) を把握 ⇒ヒトデータ (HRIPT, HMT) が優先 SAF (Sensitization Assessment Factors) の算出: 個人差・剤系差・使用差を考慮
③ 曝露評価	CEL (Consumer Exposure Level, mg/cm ² /day) を製品毎に算出 *Colloids, CTFA, RIFM などのデータから引用
④ リスクの特徴付け (Risk characterization)	①~③ で得られたデータ・パラメータを使って AEL (Acceptable Exposure Level) を算出 (AEL=NESIL/SAF)

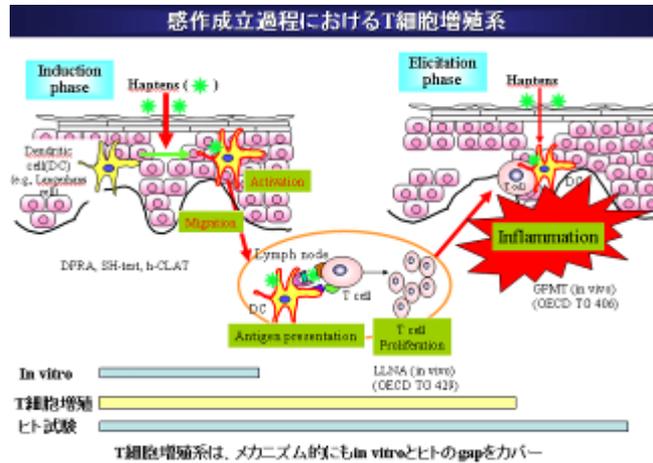
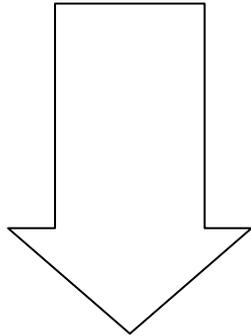
(議論の概要)

- ・前回に引き続き、*in vitro/in silico*評価の解析因子(記述子)、解析方法、データベースの妥当性に関して科学的視点から議論した。特に解析方法に関しては複雑との意見が出され、説明不足という課題認識を持った。
- ・第三者へ責任説明を果たすためには「理解し易い説明方法」が必要である。このため非線形の解析方法を再検討し、次回引き続き議論することとした。

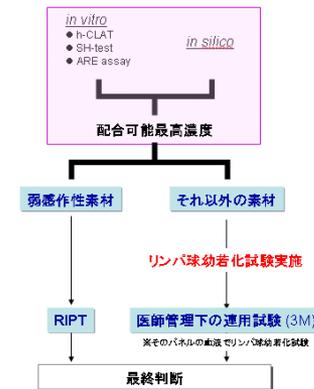
議題2 ヒト血液を用いたT細胞増殖試験の開発

「代替法による保証」の一環として、「ヒトによる最終確認」に移行する直前に行なう保証試験について報告した。

- ・T細胞増殖試験は、感作発現機構において、*in vitro/in silico*評価と、ヒトでの発現とのギャップをカバーできる試験系である。
- ・T細胞増殖試験の一つである「ヒト血液を用いたリンパ球幼若化試験」の有用性を検討し、「ヒトによる最終確認」の前に、実施する評価フローを構築した。



リンパ球幼若化試験の脱AC保証体系への組み込み案



(議論の概要)

- ・リンパ球幼若化試験の必要性と効果について議論し、ヒト試験前だけでなく、後にも実施する方が良いとの意見が得られた。保証体系の信頼性向上のため、活用を検討することとした。
- ・強い感作性ポテンシャルを有する物質を濃度を下げて保証するケースについて議論し、感作性ポテンシャルの強弱によるフローが不十分との結論に至った。
- ・T細胞増殖試験の評価限界について議論し、検証後、次回以降に継続議論することとした。