

ヒト皮膚モデルを用いた皮膚腐食性試験代替法の評価報告書

JaCVAM 評価会議

平成 20 年（2008 年）6 月 30 日
平成 23 年（2011 年）4 月 20 日改定

JaCVAM 評価会議

井上 達 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター)
林 真 (財団法人食品農医薬品安全性評価センター)
田中憲穂 (食品薬品安全センター 秦野研究所)
吉田武美 (昭和大学薬学部)
溝口昌子 (聖マリアンナ医科大学)
佐神文郎 (エーザイ株式会社/日本製薬工業協会)
岡本裕子 (株式会社コーセー/日本化粧品工業連合会)
小野寺博志 (医薬品医療機器総合機構)
五十嵐良明 (国立医薬品食品衛生研究所 環境衛生化学部)

任期：平成 19 年 1 月 1 日～平成 20 年 12 月 31 日

西川秋佳 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター)
田中憲穂 (食品薬品安全センター 秦野研究所)
吉田武美 (昭和大学薬学部)
横関博雄 (東京医科歯科大学)
吉村 功 (東京理科大学)
渡部一人 (日本製薬工業協会)
岡本裕子 (日本化粧品工業連合会)
大島健幸 (日本化学工業協会)
小野寺博志 (医薬品医療機器総合機構)
小笠原弘道 (医薬品医療機器総合機構)
吉田 緑 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 病理部)
五十嵐良明 (国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部)
長谷川隆一 (独立行政法人 製品評価技術基盤機構)
浅野哲秀 (元日東電工株式会社)

任期：平成 22 年 4 月 1 日～平成 24 年 3 月 31 日

オブザーバー：JaCVAM 運営委員

大野泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所)
中澤憲一 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部)
増田光輝 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部)
小島 肇 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部)
板垣 宏 (日本動物実験代替法学会会長)

任期：平成 19 年 1 月 1 日～平成 20 年 12 月 31 日

大野泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所)
関野祐子 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部)
増田光輝 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部)
小島 肇 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部)
秋田正治 (日本動物実験代替法学会)
柴辻正喜 (厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室)

実国慎一（経済産業省 製造産業局 化学物質安全対策室）

任期：平成 22 年 4 月 1 日～平成 23 年 4 月 30 日

以上

3次元培養ヒト皮膚モデル（以下、皮膚モデルと記す、Vitrolife-Skin™）を用いた腐食性試験の動物実験代替法について、第三者評価委員会からの報告を受け¹⁾、以下の8項目について審議した。本項目はOECDガイダンス文書 No. 34に示された検討項目である²⁾。なお、本動物実験代替法の利用にあたっては、適用範囲を十分に配慮した上で使用されるべきである。

<審議内容>

1. 検討対象の試験法とその妥当性を示すデータは、透明で独立な評価を受けているか。
 - ・当該試験法は論文に発表されており、透明性は高い。
 - ・バリデーションデータは、透明性の高い独立した第三者評価を受けている。

2. 当該試験法で得られるデータは、対象毒性を十分に評価あるいは予測できるものであるか。データは、当該試験法と従来の試験法の、代替法としての繋がりを示しているか。あるいは（同時に）そのデータは、当該試験法と、対象としているあるいはモデルとしている動物種についての影響との繋がりを示しているか。
 - ・ *in vivo* と *in vitro* の一致率は 83.3%であった。乳酸や 5%水酸化カリウム水溶液で不適合があった。
 - ・ 一致しなかった物質については、必ずしも *in vivo* の表示が適切でないとの指摘があり、調査が必要であるとされた。
 - ・ ヒトの腐食性を予測できていると考えられる。

OECDのガイドライン431に掲載されている既存の試験法EpiDerm™と比べて³⁾、基本的に同じ作用機構を持ち、かつ同等の性能を持つという評価がなされた。

腐食性を細胞毒性で予測することの妥当性について、腐食性物質が接触すると角質層に吸収、拡散して通過後、下層の細胞に障害を及ぼし、障害の程度は表皮細胞の生死を指標とするので、この方法は腐食性を予測する条件を満たしているとの見解が示された。

3. 当該試験法は、ハザードあるいはリスク、あるいはその両方を評価するのに有用であるか。ハザードの同定には有効である。

4. 当該試験法とその妥当性を示すデータは、その試験法で安全性を保証しようとする、行政上のプログラムあるいは関係官庁が対象としている化学物質や製品を、十分広く対象としたものとなっているか。当該試験法が適用できる条件及び適用できない条件が明確であるか。
 - ・ 今回のバリデーションでは、毒劇法の対象となる被験物質と判定基準物質が使われている。
 - ・ 腐食性の作用機構を判断するに足る必要最小限のデータが得られている。
 - ・ 被験物質が強アルカリ性の場合、培養細胞の基盤であるコラーゲンマトリックスを溶解する。着色性物質や吸着性が強い物質は適用が困難である。

5. 当該試験法は、プロトコルの微細な変更に対して十分頑健で、適切な訓練経験を持つ担当者と適切な設備のある施設において、技術習得が容易なものであるか。

習得について大きな問題はない。実施においても特別な技術は必要ない。なお、測定キットであ

ることからプロトコルに大きな変更の余地はない。

6. 当該試験法は、時間的経費的に有用性があり、行政上で用いられやすいものであるか。
効果的である。

7. 当該試験法は、従来の試験法と比べて、科学的・倫理的・経済的に、新しい試験法あるいは改訂試験法であることが正当化されているか。
正当化されている。

8. 安全性評価のための行政的資料として、受け入れ可能な試験法であるか。

化学物質による直接的な腐食性を評価できる方法である。その範囲において、行政的な利用は可能である。

化粧品・医薬部外品の腐食性の評価ならびに、毒物及び劇物取締法における毒物又は劇物の区分のための試験法として、利用可能である。

以上の審議の結果、JaCVAM 評価会議は、動物実験代替法である皮膚モデル (Vitrolife-Skin™) を用いた腐食性試験を定められた方法で適切に利用すれば、化学物質の腐食性を科学的に評価できると結論した。

参考文献

1. 皮膚腐食性試験代替法のための第三者評価委員会報告書
2. OECD (2005) OECD Series on testing and assessment Number 34, Guidance document on the validation and international acceptance of new or updated test methods for hazard assessment, ENJ/JM/MONO(2005) 14
3. OECD(2004) OECD guideline for the testing of chemicals, Test guideline: 431, in vitro Skin Corrosion: Human skin model test