

# 皮膚刺激性試験代替法 EpiDerm および SkinEthics の評価会議報告書

JaCVAM 評価会議

平成 24 年（2012 年）7 月 4 日

## JaCVAM 評価会議

吉田武美（日本毒性学会）：座長

浅野哲秀（日本環境変異原学会）

五十嵐良明（国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部）

大島健幸（日本化学工業協会）

小笠原弘道（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

小野寺博志（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

黒澤 努（日本動物実験代替法学会）

杉山真理子（日本化粧品工業連合会）

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）

長谷川隆一（独立行政法人 製品評価技術基盤機構）

牧 栄二（日本免疫毒性学会）

増田光輝（座長推薦）

横関博雄（日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会）

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）

吉村 功（座長推薦）

渡部一人（日本製薬工業協会）

任期：平成 24 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

以上

皮膚刺激性試験代替法 EpiDerm および SkinEthics について、第三者評価委員会からの報告を受け<sup>1)</sup>、以下の 9 項目について審議した。本 2～8 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<sup>2)</sup>。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. 検討対象の試験法は、日本のどの法規制やガイドラインに関係しているか。

本試験法は、医薬品、医療機器、医薬部外品若しくは化粧品の原料、又はその他の物質若しくは製品に関する法規制又はガイドラインが求めている皮膚刺激性に関係する。

2. 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。

本試験法は、ECVAM 科学諮問委員会 (ESAC) によって評価を受け公表されており、その内容は OECD GD No. 34 に準拠している。したがって、透明で独立な評価を受けている。

3. 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。

本試験法は、正常ヒト由来表皮細胞からなる 3 次元培養表皮モデルによる試験法であって、試験試料を直接曝露し、接触した表皮細胞の生存率を評価しており、従来の試験法であるヒトおよび動物を用いる皮膚刺激性試験法と類似性がある。そのデータは従来の 4 時間貼布試験法と良好な一致性を示している。

4. 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。

本試験法は、化学物質の皮膚刺激性について、GHS をベースとした EU の「化学品及び混合物の分類、表示、包装に関する規則 (CLP 規則)」に基づき、刺激性 (カテゴリー 2 ; スコア 2.3 以上) と非刺激性 (カテゴリー表示なし : スコア 2.3 未満) を識別できる。

したがって、本試験法は曝露された化学物質のハザードを評価するのに有用であるが、リスク評価への有用性は確認されていない。

5. 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。

- ・ 試験物質のセットは、OECD により適切に選択された 20 種である。また、これらは GHS をベースとした EU の CLP 規則により定義されたウサギ皮膚刺激性分類システムに従えば、刺激性 (カテゴリー 2 ; スコア 2.3 以上) の 10 種、カテゴリーなし (スコア 2.3 未満) の 10 種合計 20 種から成る。したがって、化学物質の GHS 分類の識別に関しては十分であると判断される。た

だし、製剤は扱っていない。

- ・ 試験法の適用限界として、細胞の生存率を指標としており、皮膚損傷からの回復効果をみることはできない。MTT還元法であることから着色による影響や還元物質による影響を受ける。

6. 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。

各試験法のプロトコルが定められており、試験成立条件を満たす限り頑健である。微細なプロトコル変更による影響は調べられていない。本試験法は基本的な培養技術を習得した担当者と適切な培養設備のある施設において、技術習得が容易である。

7. 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。

本試験法の試験にかかる時間は、前培養を含めて3日間と短時間である点と、動物実験と比較して受け入れ可能な価格であることから行政上受け入れやすい。

- \* : 本試験の市販表皮モデル EpiDerm 11.3万円 (24well)  
Skin Ethics 納入価不明  
EPISKIN 9.8万円 (12well)

8. 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。

- ・ 本試験法は、従来の試験法であるヒトおよび動物を用いる皮膚刺激性試験法と類似性があることから科学的に妥当である。
- ・ 動物を使用せず、動物福祉の面から代替法として妥当であり、正当化されうる。
- ・ 表皮モデルは日本では入手に時間がかかり、購入後に長期保存ができないこともあるが、経済的にも正当化される。

9. 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。

- ・ 本試験法は、4時間適用による皮膚刺激性を評価する方法であり、GHSの区分2で定められた皮膚刺激性を評価する試験法であるが、我が国の医薬部外品、化粧品の皮膚刺激性の評価に使用されてきた従来の動物モデルを用いた24時間適用による皮膚刺激性試験との同等性を判断するための科学的根拠が十分ではない。
- ・ 一般的な化学物質におけるハザードの評価に利用可能である。

以上の審議の結果、JaCVAM評価会議は、皮膚刺激性試験代替法EpiDermおよびSkinEthicsについて以下のように結論した。

本試験法は、倫理的に優れた試験法であり、適切な利用条件下で適用するならば、化学物質の皮膚に対する4時間適用の一次刺激性を評価することが可能である。

## 参考文献

1. 皮膚刺激性試験代替法EpiDermおよびSkinEthicsの第三者評価報告書
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. Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM), National Toxicology Program (NTP), et al. Background Review Document: “*in vitro* Cytotoxicity Test Methods for Estimating Acute Oral systemic Toxicity”, NIH Publication No: 07-4518