

再構築ヒト表皮を用いた *in vitro* 皮膚刺激性試験の性能標準に関する ESAC 声明

目次

I. ESAC 声明

II. 声明における参考文献

III. ESAC

IV. 声明に対する参考情報

1. 性能標準に対する一般的情報

2. *in vitro* 皮膚刺激性試験に対する更新された ECVAM の性能標準に対する詳細な背景

V. 参考情報における参考文献

I. ESAC 声明

2009年7月7-8日に開催された欧州代替法評価センター科学諮問委員会(ESAC)の第31回会議にて、非常任メンバーは以下の声明を全会一致で了承した。その後、明記された手続きにより ESAC 事務局での校了と ESAC での最終合意を経て 2009年9月22日に発効された。

2007年に ECVAM による皮膚刺激性バリデーション研究(以下、SIVS とする)が終了すると、ECVAM は EpiDerm 原法[1-2]と同様、EpiSkin 法をもとに再構築ヒト表皮(RhE)を用いた *in vitro* 皮膚刺激性試験に対する性能標準を定義した。2008年、ECVAM は性能標準をもとに2種の試験法をバリデートした。1つは模倣的試験(SkinEthics RHE 法)、もう一つは改良的試験法(EpiDrem SIT 変法)である[3]。

SIVS は国連(以下、UN とする)の「化学品の分類および表示に関する国際調和システム(GHS)」の採用前に計画・実行された[4]。そのため、SIVS は有害物質規制(EU DSD システム)[5]に記載されている EU 分類システムのもとで試験法を評価した。ただし、バリデーションで使われた被験物質の選定に関しては、GHS 分類システムを考慮した。

2008年12月、EU は UN GHS [4]を採用し、「化学品および混合物の分類、表示、梱包に関する規制(CLP 規制[6])」によりこれを実行する予定である。この規制は、2009年1月20日から実施され、段階を経て、EU DSD システムにとって代わることになる。

UN GHS システムは、これまでと異なる刺激性と非刺激性を区分するカットオフ値を使用する。EU DSD のカットオフ値は、*in vivo* スコアが 2.0 で、UN GHS のそれは 2.3 である。

CLP 規制[6]の採用により、ECVAM は3種のバリデートされた *in vitro* 皮膚刺激性試験の性能を慎重に評価した。ESAC は、ECVAM による評価が UN GHS システムのもとでも3種のすべての試験法の性能が十分であることを確認したものと判断した[7]。

CLP 規制の採用により、ECVAM による皮膚刺激性の性能標準は次の2つ項目への適応が必要である。

- 1) 性能標準に記載された参照物質のセット
- 2) 指定された正確性と信頼性の値

2008年にEUがUN GHS[4,6]を採用したことを考慮して、従来のECVAMによる皮膚刺激性の性能標準は現在改定されている。ESACおよびECVAMからの専門家、ICCVAMとOECDからのESACのオブザーバー、企業からの招聘専門家で構成されたECVAM/ESAC Task Forceの枠組みで改定が実施された。性能標準の改定の技術的な詳細やECVAMがバリデートした*in vitro*皮膚刺激性試験の性能に関する文書は、BfR/ZEBETとの共同でECVAMが作成している。

ESACは、改定されたECVAMによる性能標準[9]はCLP規制下[6]で分類および表示として、急性の皮膚刺激性を予測するために提案された試験法の科学的妥当性の評価に使用できると結論している。

Joachim Kreysa

Head of Unit

In-Vitro Methods Unit

European Centre for the Validation of Alternative Methods

Ispira, 9 July 2009

II. 声明における参考文献

1. Spielmann, H., Hoffmann, S., Liebsch, M., Botham, P., Fentem, J., Eskes, C., Roguet, R., Cotovió, J., Cole, T., Worth, A., Heylings, J., Jones, P., Robles, C., Kandárová, H., Gamer, A., Remmele, M., Curren, R., Raabe, H., Cockshott, A., Gerner, I. and Zuang, V. (2007) The ECVAM International Validation Study on In Vitro Tests for Acute Skin Irritation: Report on the Validity of the EPISKIN and EpiDerm Assays and on the Skin Integrity Function Test. ATLA 35, 559-601.
2. ECVAM (2007) Statement of the ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC) on the Validity of In Vitro Tests for Skin Irritation. Online: <http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/> "Publications / ESAC Statements"
3. ECVAM (2008) Statement of the ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC) on the scientific validity of in vitro tests for skin irritation testing. Online: <http://ecvam.jrc.it/>
4. United Nations Economic Commission for Europe (UNECE) (2008). UN Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals, 2nd revised edition; Online: http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev02/02files_e.html; (as of April 2009). ECVAM (2008) Statement of the ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC) on the scientific validity of in vitro tests for skin irritation testing. Online: <http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/> "Publications / ESAC Statements"
5. EC (2001) Commission Directive 2001/59/EC of 6 August 2001 adapting to technical progress for the 28th time Council Directive 67/548/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to

the classification, packaging and labelling of dangerous substances. Official Journal of the European Union L225, 1-333.

6. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006)

7. ECVAM (2009) Statement on the performance under UN GHS of three in-vitro assays for skin irritation testing and the adaptation of the Reference Chemicals and defined Accuracy Values of the ECVAM Skin Irritation Performance Standards. Original statement March 2009, updated July 2009 to reflect further changes of the Reference Chemical set following the OECD acceptance process. Online: <http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/> under "Publications / ESAC Statements"

8. Griesinger, C., Barroso, J., Zuang, V., Cole, T., Genschow, E. and Liebsch M. (2009). Explanatory background document to the OECD draft test guideline on in vitro skin irritation testing. Available under "Validation Study Documents, section Skin Irritation" at: <http://ecvam.jrc.ec.europa.eu>

9. EC-ECVAM (2009). Performance Standards for in vitro skin irritation test methods based on Reconstructed human Epidermis (RhE). Available under "Validation Study Documents, section Skin Irritation", at: <http://ecvam.jrc.ec.europa.eu>

III. ESAC

ESAC は欧州委員会により設立され、EU加盟国、産業界、アカデミア、動物愛護団体から推薦された者、および関係委員会からの代表で構成される。

この声明はESACの以下の委員により承認された。

Ms Argelia Castaño(Spain)

Ms Maija Dambrova (Latvia)

Ms Alison Gray (ESTIV)

Ms Katalin Horvath (Hungary)

Ms Dagmar Jírová (Czech Republic)

Mr Roman Kolar (Eurogroup for Animals)

Ms Elisabeth Knudsen (Denmark - acting as moderator at the meeting)

Mr Manfred Liebsch (Germany)

Mr Gianni Dal Negro (EFPIA)

Mr Walter Pfaller (Austria)

Mr Tõnu Püssa (Estonia)

Mr Dariusz Sladowski (Poland)
Mr Jon Richmond (UK)
Ms Vera Rogiers (ECOPA)
Mr Michael Ryan (Ireland)
Ms Annalaura Stammati (Italy)
Mr Jan van der Valk (The Netherlands)
Mr Carl Westmoreland (COLIPA)
Mr Timo Ylikomi (Finland)

次の委員会およびオブザーバーの組織は議論の過程に参加したが、承認の過程には含まれていない。
委員会

Mr Joachim Kreysa (DG JRC、 Head of In vitro methods Unit/ECVAM、 chairman)
Mr Claudius Griesinger (DG JRC、 ESAC secretariat)
Ms Susanne Hoke (DG ENTR)
Ms Susanna Louhimies (DG ENV)
Mr Juan Riego Sintes (DG JRC)

オブザーバー

Mr Hajime Kojima (JaCVAM)
Mr William Stokes (NICEATM)
Ms Marilyn Wind (ICCVAM)

IV. 声明に対する参考情報
翻訳対象外(原著参照)

V. 参考情報における参考文献
翻訳対象外(原著参照)