

ニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法
(ICE法：Isolated Chicken Eye Test) の評価会議報告書

JaCVAM 評価会議

平成 21 年（2009 年）12 月 17 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)
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)
中村和市 (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)
見田 活 (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 環境衛生化学部)

任期：平成 21 年 1 月 1 日～平成 22 年 3 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)
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)
美国慎一 (経済産業省 製造産業局 化学物質安全対策室)

任期：平成 21 年 1 月 1 日～平成 22 年 3 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

眼刺激性試験代替法であるニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法（ICE法：Isolated Chicken Eye Test）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。7項目までは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。

Prinsenらの及びBallsらのグループによってGLPに準拠して行われ、論文として公開された5つのバリデーション試験の結果が³⁻⁷⁾、動物実験代替法に関する独立した機関であるICCVAM^{注釈1}において評価された。

上記5試験のデータ以外にもICE法による報告がされているが、被験物質情報の無記載、数字データの無記載、個体データの欠如などがあり、検討対象として取り上げなかった。

この評価データをもとに、「JaCVAM眼刺激性試験代替法評価委員会」によって評価された。

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。

当該試験法は、ヒトの眼刺激性に対する毒性評価に用いられているウサギを用いたDraize法のうち、腐食性・強刺激性評価の代替法として、ニワトリの摘出眼球に生じる角膜の傷害（腫脹、混濁、蛍光色素染色性）を判定するものである。

当該試験法は、Draize法による化学物質の眼に対する腐食性・強刺激性分類との一致度が十分である。これらの指標の変化は眼に対する非可逆的影響を現わすものであり、化学物質の眼に対する腐食性・強刺激性の判定に利用できる。

なお、ウサギとニワトリの角膜は解剖学的及び生理学的な違いがあり、かつ、当該試験法では摘出眼球を用いているため、腐食性・強刺激性以外の予測には限界がある。

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。

化学物質の眼に対する腐食性及び強刺激性（ハザード）を評価するために有用である。リスク評価を目的とした判定基準でなく、濃度反応性の解析も行われていない。

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。

当該試験法の妥当性を示すデータは、合計175の化学物質または製品が試験され、うち90は単一の化学物質で、85は市販品あるいは製剤など混合物で行われている。様々な化学構造、性質、性状の物質、かつ種々の刺激性強度のものが対象となっており、適用できる物質の範囲が明確である。

当該試験法は、対象とする物質の腐食性・強刺激性を多くの対象物質で評価できる。ただし、アルコール類、界面活性剤、性状が固体のものについての予測性能は不十分である。

当該試験法は、暴露直後の角膜の変化を評価する方法であり、その後の回復等の評価はできない。

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。

当該試験法は適切な訓練経験を持つ担当者と設備のある施設で実施可能である。しかし、機器の特殊性、汎用性及び試験技術の修得から、現時点で日本国内への試験法の移転は困難である。

本プロトコルでの判定は、十分頑健性が確保されている。

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。

試験費用面では Draize 法と大きな違いはないが、試験期間は短縮される。

EU では ICE 法の陽性結果をもって化学物質を R41 に区分することを既に受け入れている。米国では、US EPA ^{注釈 2} が化学物質の眼刺激性評価において、腐食性・強刺激性物質の判断に本試験の受け入れを表明している。

当該試験法は眼刺激性試験法として、GHS ^{注釈 3} に準拠する腐食性・強刺激性物質の判定に有用と判断されており、上記状況から考えて、我が国でも法規制の試験法として受け入れられる。

現時点では日本国内での日常的な実施は困難であるが、国外には受託機関（1 施設）があり、委託が可能である。

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。

当該試験法は、化学物質による不可逆的角膜傷害を捉えており、眼の腐食性及び強刺激性を判定する試験法として科学的に正当である。

当該試験法は、Draize 法と比較して倫理的に優れている。

当該試験法は、経済的な動物実験代替法となる可能性がある。

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・強眼刺激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。

以上の審議の結果、JaCVAM 評価会議は、眼刺激性試験代替法(ICE 法)を定められた方法で注意点を適切に守って利用すれば、化学物質の眼刺激性を科学的に評価できると結論した。

注釈

1. ICCVAM: Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods, USA
2. US EPA: United States Environmental Protection Agency
3. GHS: Global Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals

参考文献

- 1) 眼刺激性試験代替法の第三者評価報告書 ニワトリ摘出眼球を用いる眼刺激性試験
- 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) Prinsen and Koeter. (1993)

4) Balls et al. (1995)

5) Prinsen. (1996)

6) Prinsen. (2000)

7) Prinsen. (2005)