

日本には3Rs(Reduction, Refinement および Replacement)の中でも、代替法(Replacement)に関わる研究、開発、教育、調査等を推進し、その成果の普及を行うことを目的としている日本動物実験代替法学会がある。これは設立当初からバリデーション研究に重きを置いてきた学術団体である。文部科学省の支援を受けながら、最初に取り組んだバリデーションが細胞毒性試験を用いた眼刺激性試験代替法の検討である<sup>9)</sup>。以降、厚生労働省の支援を受けた眼刺激性試験<sup>10)</sup>、皮膚刺激性試験<sup>11)</sup>、皮膚腐食性試験を実施し、光毒性試験(酵母-赤血球溶血試験バッテリー評価)、皮膚感作性試験代替法 Local Lymph Node Assay (LLNA) の

非RI法である代替法、同じく皮膚感作性試験代替法であるリンパ球細胞株の表面抗原の変化を測定するh-CLATのバリデーションを、現在もTable-1に示すように継続中である。評価においても、Balb/3T3細胞を用いる光毒性試験を検討し<sup>12)</sup>、皮膚腐食性試験、光毒性試験(酵母-赤血球溶血試験バッテリー評価)をTable-1に示すように継続している。これらの成果は英語論文になっているものが少なく、欧米の評価は高くないがその土壌はできていると考えている。

また、日本からも多くの研究者が眼刺激性、トランスフォーメーション、急性毒性、h-CLATなどの分野でECVAMやThe European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association (COLIPA)のバリデーション研究にも協力してきた。ICCVAMの専門家による評価にも、多くの専門家がLLNA、腐食性、急性毒性、眼刺激性で協力しており、これまでも存在感を示してきた。

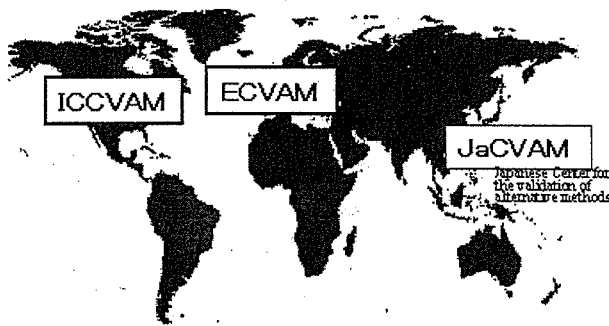


Fig.-2 Organization for the International validation.<sup>9)</sup>

ICCVAM : Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods.  
ECVAM : European Center for the Validation of Alternative Methods. JaCVAM : Japanese Center for the Validation of Alternative Methods.

### 3. 今後の展開

今後、JaCVAMがバリデーションや評価の中心にあり、欧米との交流の窓口を担っていくことになるだろう。ただし、今後すべてを任せてくださいという訳ではない。JaCVAMは厚生労働省の一試験所の一部署に過ぎない。代替法の化粧品依存体質から、一般化学物質や医薬品に守備範囲を広げねばならないわりに、正規職員も1名しかいない程小さく、予算も少ない。さらに、一番大事な

Table-1 Testing methods supported by JaCVAM.

試験法	試験名	状況
光毒性試験	酵母-赤血球	一次評価終了, 追加バリデーション計画中
皮膚感作性試験	LLNA-DA	バリデーション中
	LLNA-BrdU	バリデーション中
	h-CLAT	プレバリデーション中
皮膚腐食性試験	培養皮膚モデル	専門家による評価中
皮膚刺激性試験	培養皮膚モデル	評価計画中
内分泌かく乱物質スクリーニング	Lumi-cell, HeLa-エストロゲンレポーター遺伝子アッセイ	バリデーション計画中
変異原性試験	コメットアッセイ	バリデーション計画中

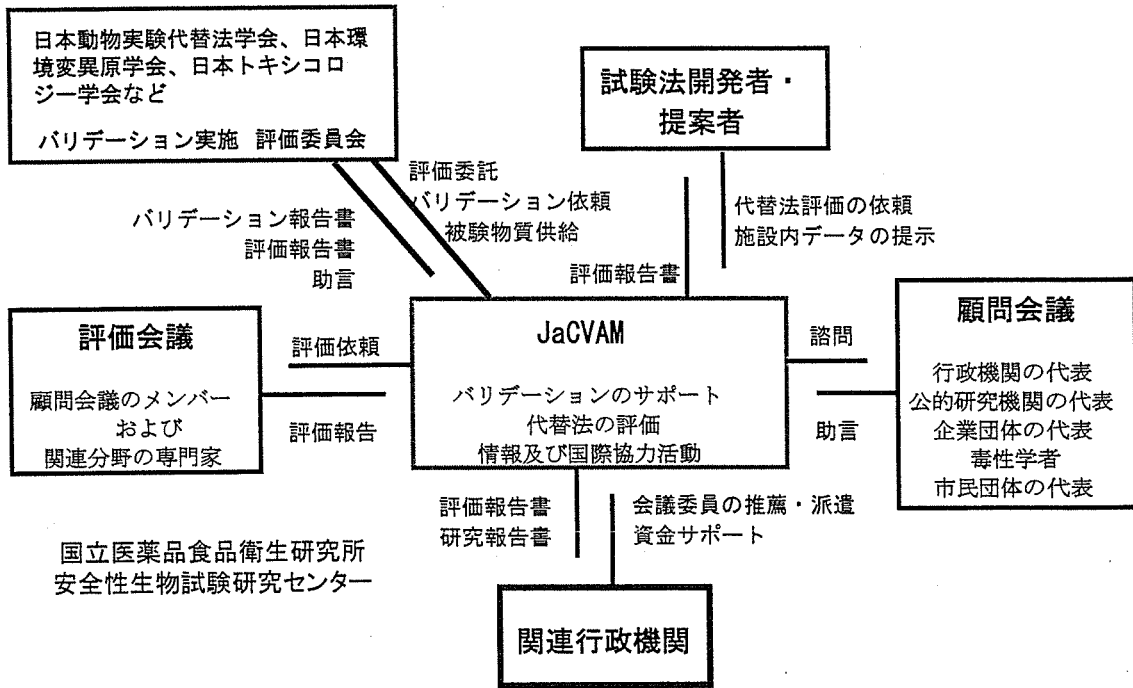


Fig.-3 Operating organization of JaCVAM.

点は、バリデーションや評価というものは多くの研究者の協力があって初めて可能となることである。しかも餅は餅屋というように、専門家の協力が必須である。国際協調というが、このような協力が円滑に進まねば、誰がファーストにある英語力の乏しい国に仕事を依頼などするものか。これらの協力者にいかに資金、人的パワーを供給していくかが重要である。JaCVAMの活動とは、時代のニーズを読み、研究者の声に応え、資金の確保に務めることである。よって、Fig.-3および4<sup>8)</sup>に示すように、JaCVAMは組織の中心において、試験法開発者、バリデーション協力者や専門家、関連行政機関の橋渡しとなり、少しでも流れを円滑にし、試験法の行政的な受入れへの貢献性を高めることである。そのために、Fig.-4に示すような、NIHS内に支援組織を設立頂き、安全性生物試験研究センターの各部門と密接な関係を構築しつつある。

ともかく、昨年末から船出したJaCVAMは、まだ組織、規約に思考錯誤の部分もあり、日本動物実験代替法学会だけでなく、幅広い学会との交流や業界団体との意見交換も滞っていないにもか

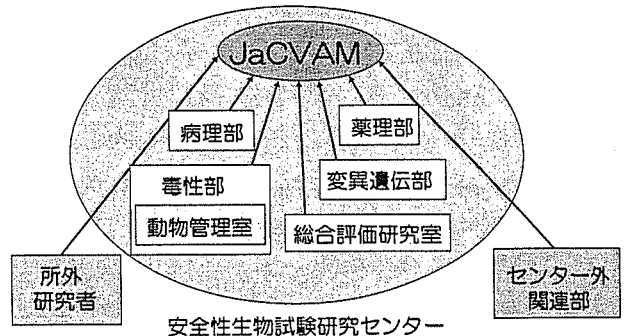


Fig.-4 Supporting organization of JaCVAM in NIHS.

かわらず、Table-1に示すようなJaCVAM設立前からのバリデーションや評価の課題とこれからのテーマをこなし、確実に成果を出していかなければならない状況である。

特に、本年から始まった国際的なバリデーションは重要な問題である。JaCVAMで評価した試験法の行政的な受入れの確証がない現在、国際的に評価されること、加えてOECDガイドラインへの受入れがもっとも確実で、かつ世界的な評価が得られやすいからである。現在、二つの国際バリデーションや評価を予定している。

一つのテーマが、内分泌かく乱物質スクリーニングの *in vitro* における国際的な評価であり、ECVAM, ICCVAM および JaCVAM 3 局の国際的なバリデーションである。米国が提案している Lumi-Cell アッセイはバリデーションが年内には開始される予定であり、すでにプロトコールも作成されている。日本で開発された方法であり、プレバリデーションが終了した遺伝子導入 HeLa 細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ試験とともに、バリデーションが実施される。これら試験法の OECD ガイドラインへの掲載を目指していきたいと考えている。

もう一つのテーマが、*in vivo* および *in vitro* コメットアッセイである。本試験法は変異原性試験の一方法として DNA 損傷の検出に有用で、臓器特異性を検出できる。まだ国際的に統一された方法がないにもかかわらず、行政がデータ提出を求めることもある試験法である。主に reduction を目的とした本試験法の国際バリデーションを JaCVAM の主催、日本環境変異原学会 哺乳類変異原性試験 (MMS) 研究会の協賛で行うべく準備を進めている。来年には 3 局の国際的なバリデーション試験を開始する予定である。

これらの仕事を成し遂げるためには、皆様の協力が必須である。ECVAM および ICCVAM との差を、質量ともに、少しでも埋めていき、名実ともに 3 極の国際協調体制を早期に確立したいと考えている。どうか新規試験法を作られた場合やバリデーションの公募、評価の協力要請があった場合には、積極的なご支援、ご協力をお願いしたい。

## 引用文献

- 1) OECD Series on Testing and Assessment, No.34, Guidance document on the validation and international acceptance of new or updated test methods for hazard assessment, 2005
- 2) 環境省告示第 88 号, 実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準, 2006
- 3) [http://www.ne.jp/asahi/kagaku/pico/eu/reach\\_seminar/2005/REACH\\_QA\\_050917.pdf](http://www.ne.jp/asahi/kagaku/pico/eu/reach_seminar/2005/REACH_QA_050917.pdf)
- 4) 大野泰雄, フレグランスジャーナル, 33 (2), 30-35 (2005)
- 5) OECD, Final Report of the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Methods, ENV/MC/CHEM/TG 96 (9), Paris, France
- 6) NIH Publication No. 03-4508, ICCVAM Guidelines for the Nomination and Submission of New, Revised and Alternative Test Methods.
- 7) Commission Staff Working Documents ; Time Tables for the Phasing-out of Animal Testing in the Framework of the 7th Amendment to the Cosmetics Directive (Council Directive 76/768/EEC); EN; SEC 82004, 1210, 2004
- 8) Y. Ohno, Altern. Animal Test. Experiment, 11 (1), 1-3 (2005)
- 9) T. Ohno, et al., Altern. Animal Test. Experiment, 5, 1-38 (1998)
- 10) Y. Ohno, et al., Toxicol. *in Vitro*, 13, 73-98 (1999)
- 11) I. Sonoda, et al., Altern. Animal Test. Experiment, 8 (3-4), 91-106 (2002)
- 12) 日本動物実験代替法学会 代替法専門委員会, Altern. Animal Test. Experiment, 10 (2), 50-157 (2004)

## Trend on Alternative to Animal Testing\*

Hajime Kojima

Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM), Division of Pharmacology,  
Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences\*\*

For the promotion of 3R's (Reduction, Refinement, Replacement) principles of animal tests, the EU and US established the European Center for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) and the Interagency Co-

ordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM), respectively. The purpose of these centers is to detect reliability and relevance of alternative methods, which should be determined by intra- and inter-laboratory validation and peer review for their regulatory acceptance. A similar institute was established in Japan, the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) in the National Institute of Health Sciences (NIHS). However, there are not enough resources in Japan. It is necessary to cooperate with a Japanese science society like the Japanese Society of Alternatives to Animal Experiments (JSAAE) and a Japanese industry group like the Japanese Cosmetic Industry Association (JCIA). We are expecting JaCVAM to contribute to the validation and peer review of new alternative methods with supporters and international cooperation for the evaluation of the safety of cosmetic ingredients and products.

**Key words :** 3Rs, validation, alternative, peer review, regulatory acceptance, Japanese Society of Alternatives to Animal Experiments (JSAAE), European Center for the Validation of Alternative Methods (ECVAM), Inter-agency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM), Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM), Japanese Cosmetic Industry Association (JCIA), National Institute of Health Sciences (NIHS)

## JaCVAM の設立と使命

小島 肇 夫

2005年11月、国立医薬品食品衛生研究所内にJapanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM) が設立された。JaCVAMの使命は、動物実験の3Rs (Reduction, Refinement, Replacement) の推進、すなわち動物実験の削減、苦痛やストレスの軽減、*in vitro*試験法の確立という置き換えを推進しながら、新規の安全性試験の行政的受入を目指すことである。この使命達成のため、試験法の信頼性と適応性を確認する施設内、施設間バリデーションおよび専門家による第三者評価を実施している。

しかし、JaCVAMだけでことをなす、資金や人員もなく、日本動物実験代替法学会や日本化粧品工業連合会、日本皮膚産業協会などの学会・業界団体の援助が必要である。

JaCVAMが多くの支援者を得ながら、日本における安全性評価のための代替法研究および国際協調の中心機関として機能する日も近いと考えている。

Key words: 3Rs, Validation, Alternative, Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM), National Institute of Health Sciences (NIHS)

### 1. 動物福祉の国際状況

動物実験に対する考え方が世界各国で異なることもあり、法令や管理方法は、日米欧の範囲内だけでも大きく異なる<sup>1)</sup>。もっとも、愛護精神の強いEU (European Union) で

は各国で法令が整備されており、法規制によって動物実験が管理されている。米国では法令化はされていないが、動物福祉規則に基づき、第三者機関が検証を行っており、自主管理が基本である。日本では、2006年



Hajime KOJIMA, Ph.D.

1960年4月生まれ  
 1983年3月 岐阜大学農学部農芸化学科卒業  
 同年4月 日本メナード化粧品(株)入社  
 1984~1986年 国立遺伝学研究所・形質遺伝部留学  
 1996年 長崎大学薬学部にて博士号取得  
 2005年 日本メナード化粧品(株)退社  
 2005年~ 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  
 新規試験法評価室 (JaCVAM) 室長

現在に至る  
 藤田保健衛生大学医学部皮膚科 客員講師

専門：毒性学、変異原性、組織培養、バリデーション  
 対外活動：

- ・日本動物実験代替法学会 評議員・理事・庶務・総務
- ・日本トキシコロジー学会 編集委員
- ・日本接触皮膚炎学会 評議員・共同研究委員
- ・ICCVAM Peer Review Panel "Corrositex" member (2001)
- ・JICA 中国における毒性試験技術指導 (2004、2005)

賞罰：

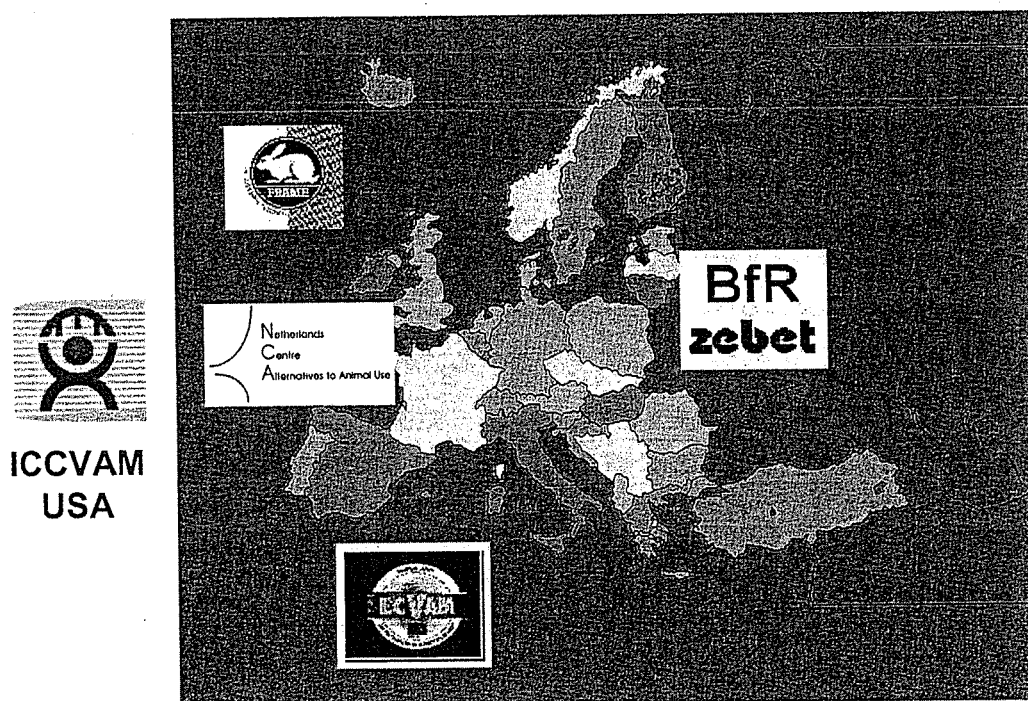
- ・日本動物実験代替法学会第6回大会ゴールドンプレゼンテーション賞受賞
- ・日本動物実験代替法学会 1998年・2000年・2003年論文賞受賞

6月から施行された動物の愛護及び管理に関する法律の一部改正<sup>2)</sup>により、実験動物に対しても3Rs (Reduction、RefinementおよびReplacement) が義務事項となった。さらに、環境省は「実験動物の飼養及び保管に関する基準」を改正し、文部科学省および厚生労働省は、研究機関における動物実験等に関する基本指針を通知した。また、日本学術会議は、機関内規定策定の参考となるガイドラインの作成を進めるなど、急激な変化が進んでいるが、その基本は自主管理である。ただし、この自主管理も第三者機関による検証システムが確立されている訳でもなく、米国に比べて弱い。

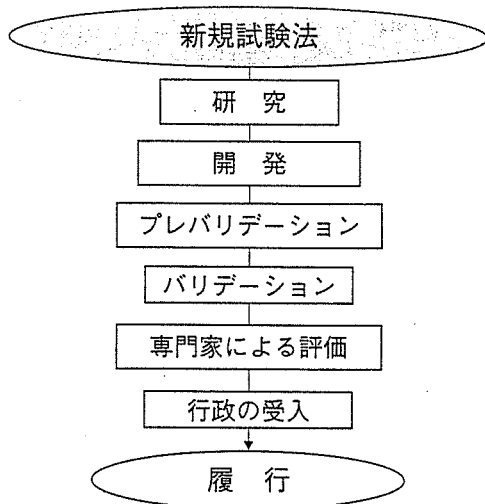
一方、動物実験のAlternative test: 代替法という用語が汎用されつつあるが、これは3RsをうたったRassel & Bartch<sup>3)</sup>の動物福祉の精神を実現するものである。それを実現するため、1969年英国にFRAME (The Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments) が、1981年米国ジョンズホプキンス大学にCAAT (Center for

Alternatives to Animal Teesting) が設立された。さらに、バリデーション、専門家による第三者評価を行う機関として、1990年初頭に欧州ではECVAM (European Center for the Validation of Alternative Methods)、米国ではICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) が設立された。ECVAMは代替法バリデーションの調整やデータベースの構築・維持を行うEUの専門機関である。ICCVAMはNICEATM (NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods) という代替法専門機関を含むNIEHS (National Institute of Environmental Health Science) などの15の行政機関および研究機関からなる組織である。

これらのセンターの目的は、動物実験の3Rsに関与した代替試験法の確立である<sup>4)</sup>。これ以外にも欧州各国には国立の代替法センターがある。英国にはNC3Rs (National Center for the Replacement, Refinement and



第1図 動物実験代替のための国際機関



第2図 試験法バリデーションのプロセス

Reduction of Animal in Research)、ドイツにはBfR/ZEBET (Federal Institute for Risk Assessment/Centre for the Documentation and Evaluation of Alternative Methods to Animaql Experiments)、オランダにはNCA (Netherlands Centre for Alternatives to Animal Use)があり、それぞれECVAMに渡る前の国内における試験法の開発、プレバリデーションを担当している(第1図)。

これらセンターの活躍もあり、昨年、経済協力開発機構: OECD (Organization for Economic Cooperation and Development) GD34「Guidance document on the validation and international acceptance of new or updated test methods for hazard assessment」が発行され、新規試験法確立のために、施設内および施設間評価による信頼性、適応性を重視した試験法のバリデーション、専門家による第三者評価という検証システムが定着してきた<sup>5,6)</sup>。このシステムを第2図に示す<sup>7)</sup>。ある著名な毒性学者が新試験法を開発され、仮に特許を取られたとしても、その試験法が普及して行政への申請資料などに使える、企業化可能という訳ではない。安全性確保のための行政的な受入には、複数施設の協力により、ブラインド化したあ

る程度の被験物質を用いたバリデーションが必要であり、さらにその後、専門家による第三者評価を経て、行政的な受入が決まる。この手順が、新規試験法確立のための標準的な国際ルールとなりつつある。

昨今のEUにおけるECVAMの大きな課題は、化粧品における動物実験禁止問題およびREACH (Registration, Evaluation and Authorisation of CHemicals) 化学物質の登録、評価、および、認可のシステム) に代表される化学物質の安全性評価である<sup>8)</sup>。化粧品における動物実験禁止問題では、2003年に採択されたEU directive 7次改正において、2004年からEU域内における最終製品の動物実験禁止が適用され、2009年を持って、最終製品および化粧品成分に対する動物実験禁止、および販売の禁止が適用される<sup>9)</sup>。もちろん、代替法の開発と歩調をそろえなければならず、反復投与毒性、生殖毒性試験、トキシコキネクスなどの試験は2013年が最終期限である。これに合わせるように、欧米の化粧品会社は試験法の開発のため共同研究を行い、国際会議や公的な機関に多くの資金を投入している現状である<sup>10)</sup>。REACHでは、2009年からの既存化学物質の安全性評価の見直しの際に、極力動物実験を用いなくて済むようにQASR (Quantitative Structure-Activity Relationships: 構造活性相関) や*in vitro*試験の開発、バリデーション、専門家による第三者評価が盛んに行われている。

## 2. JaCVAMの設立

これらの国際状況に対応するため、2005年11月、国立医薬品食品衛生研究所 (National Institute of Health Sciences: NIHS) 安全性生物試験研究センター、薬理部内に新規試験法評価室という部署が設立された(設立者: 大野泰雄、現副所長)。この部署の英語名は (Japanese Center for the Validation of Alternative Methods) である。通称を

JaCVAMという。日本語と英語を比較された方から、合っていないという意見をよく頂く。確かに英語を直訳したら、日本動物実験代替法バリデーションセンターとでもなろう。名前から受ける印象は、組織構成も扱う範囲も別のように感じられるかもしれないが、Validation of Alternative Methodsが主な仕事である。仕事を具体的に述べると、以下のものが挙げられる。

- 1) *in vitro* 毒性試験の開発
- 2) 新規試験法のバリデーション
- 3) 新規試験法の専門家による第三者評価
- 4) 他の研究所、機関とともに国際共同研究への支援

これらをこなすJaCVAMの使命は、動物実験の3Rs (Reduction, Refinement, Replacement) の推進、すなわち動物実験の削減、苦痛やストレスの軽減、*in vitro* 試験法の確立という置き換えを推進しながら、新規の安全性試験の行政的受入を目指すことである。この使命達成のため、試験法の信頼性と適応性を確認する施設内、施設間バリデーションおよび第三者による評価を実施している。

### 3. 日本の代替法に関する活動

ただし、欧米と比較して、10年遅れたJaCVAM設立の間、日本の動物実験代替

法に対する取り組みにブランクがあった訳ではない。日本には3Rsの中でも、代替法(Replacement)に関わる研究、開発、教育、調査等を推進し、その成果の普及を行うことを目的としている日本動物実験代替法学会があり、1982年の設立当初からバリデーション研究に重きを置いてきた。文部科学技術省の支援を受けながら、最初に取り組んだバリデーションが細胞毒性試験を用いた眼刺激性試験代替法の検討であり<sup>11)</sup>、以降、厚生労働省の支援を受けた眼刺激性試験<sup>12)</sup>、皮膚腐食性試験<sup>13)</sup>の代替法バリデーションを実施し、独自で皮膚刺激性試験<sup>14)</sup>の代替法バリデーションを実施した。さらに、光毒性試験(酵母-赤血球溶血試験バッテリー評価)、皮膚感作性試験代替法Local Lymph Node Assay (LLNA) の非RI法であるLLNA-DAやLLNA-BrdUの代替法バリデーションを現在も第1表に示すように継続中である。また、化粧品各社とともに皮膚感作性試験代替法であるリンパ球細胞株の表面抗原の変化を測定するh-CLATおよび日本接触皮膚炎学会に協力して、パッチテストの改良についても共同研究を支援している。専門家による第三者評価においても、Balb/3T3細胞を用いる光毒性試験を評価し<sup>15)</sup>、皮膚腐食性試験、光毒性試験(酵母-赤血球溶血試験バッテリー

第1表 JaCVAM が関与している日本で行われているバリデーションの現状

試験法	試験名	現状
光毒性試験	酵母-赤血球試験	追加バリデーション終了、評価中
皮膚感作性試験	LLNA-DA	バリデーション実施中
	LLNA-BrdU	バリデーション実施中
	h-CLAT	共同研究実施中
皮膚腐食性試験	培養皮膚モデル	一次評価終了
皮膚一次刺激性試験	培養皮膚モデル	評価計画中
内分泌かく乱物質スクリーニング	Lumi-cell, HeLa reporter Gene Assay	プロトコール検討中
変異原性試験	コメットアッセイ	プロトコール共同研究中
パッチテスト	貼布時間再検討	プロトコール検討中



評価)を第1表に示すように継続している。これらの成果は英語論文になっているものが少なく、欧米の評価は高くないがその土壤はできていると考えている。

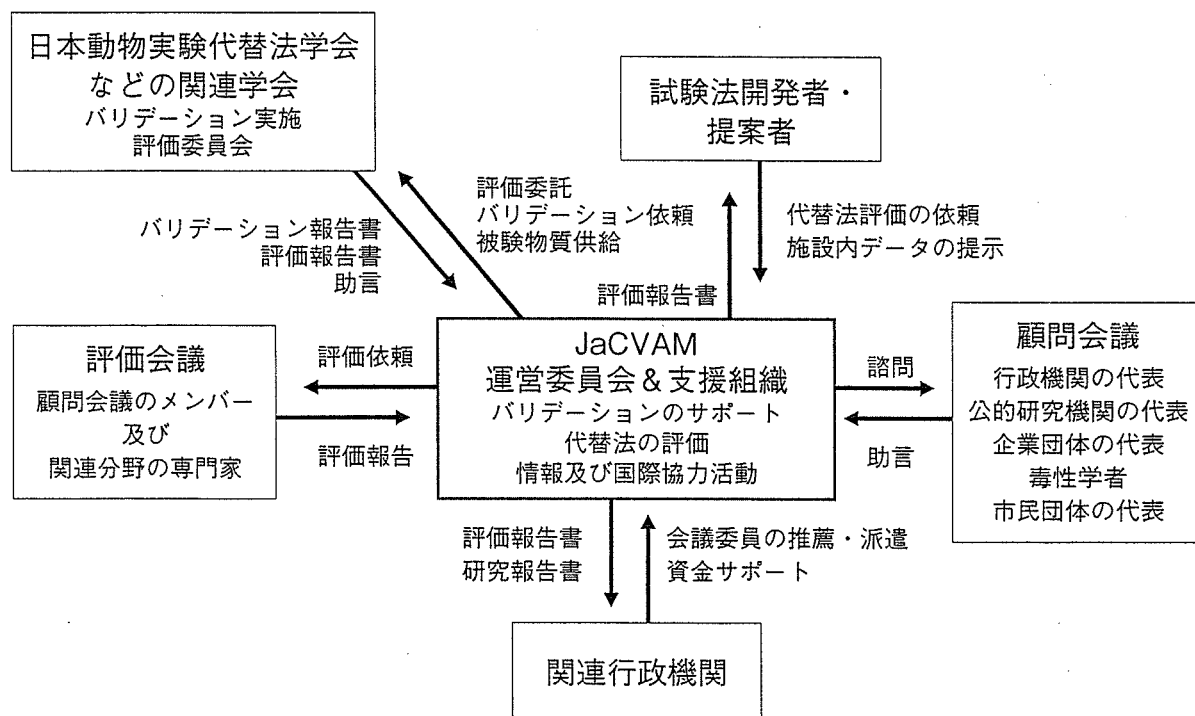
また、日本からも多くの研究者が眼刺激性、トランスフォーメーション、急性毒性、h-CLATなどの分野でECVAMや(COLI-PA) (The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association)の代替法バリデーション研究にも協力しており、現在も継続中の試験もある。ICCVAMの専門家による第三者評価にも、数人の専門家がLLNA、腐食性、急性毒性および眼刺激性で協力しており、これまでも各分野において存在感を示している。

#### 4. JaCVAMの組織と使命

今後、JaCVAMが日本における化粧品の安全性を評価するための代替法研究および国際協調の中心機関となることになろう。ただし、JaCVAMは厚生労働省の一試験所の一部署に過ぎない。代替法の化粧品依存体質か

ら、一般化学物質や医薬品に守備範囲を広げねばならないわりに、正規職員も室長しかおらず、規模も小さく予算も少ない。よって、すべてにJaCVAMだけでは対応できない。さらに、一番大事な点は、バリデーションや専門家による第三者評価というものは多くの研究者の協力があって初めて可能となる。しかも餅屋は餅屋という試験法や毒性学者、生物統計学者、バリデーションの専門家、臨床医師や参加施設の協力が必須である。これらの協力者に資金、人的パワーを供給することが重要である。よって、JaCVAMの活動とは、時代のニーズに合った新規試験法のバリデーションや専門家による第三者評価のために、資金の確保に務めることである。第3図に示すように、組織の中心にいて、試験法開発者、バリデーション協力者や専門家、関連行政機関の橋渡しを行い、少しでもこの流れを円滑にし、試験法の行政的な受入への貢献性を高めることである。

ともかく、昨年末から船出したJaCVAMは、まだ組織、規約も思考錯誤の部分もあ



第3図 JaCVAMの運営組織

る。日本動物実験代替法学会だけでなく、幅広い学会との交流や、日本化粧品工業会、日本製薬工業会、日本皮膚産業衛生協会などの業界団体の協力を仰ぎ、第1表に示すような試験法のバリデーションや専門家による第三者評価の課題をこなし、確実に成果としていかなければならない状況である。

## 5. 終わりに

動物実験代替法に関するJaCVAMの仕事成し遂げるためには、皆様の協力が必須である。ECVAMおよびICCVAMとの差を、質量ともに、少しでも埋め、名実ともに3極の国際協調体制を早期に確立したいと考えている。新規試験法を作られた場合はお問い合わせを頂きたい。また、新規試験法のバリデーションや専門家による第三者評価の協力要請があった場合には、積極的なご支援、ご協力をお願いしたい。

## 参考文献

- 1) 重茂浩美、動物実験に関する近年の動向 - 動物愛護管理法の改正・施行を迎えて -、科学技術動向、2006-5,10-21,2006
- 2) 環境省告示第88号 実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準
- 3) Russel W. M. S. and Burtch, R. L., The principle of Human Experimenta Technique (Muthuen, London)
- 4) 大野泰雄、日本における動物実験代替法の開発と活動状況、FRAGRANCE JOURNAL,2005-2,30-35,2005
- 5) OECD, Final report of the OECD Workshop on harmonization of validation and acceptance criteria for alternative toxicological methods, ENV/MC/CHEM/TG 96(9). Paris, France.
- 6) 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,2005
- 7) NIH Publication No. 03-4508, ICCVAM Guidelines for the nomination and submission of new, revised and alternative test methods.
- 8) [http://www.ne.jp/asahi/kagaku/pico/eu/reach\\_seminar/2005/REACH\\_QA\\_050917.pdf](http://www.ne.jp/asahi/kagaku/pico/eu/reach_seminar/2005/REACH_QA_050917.pdf)
- 9) Commission Staff Working Documents; Time Tables for the phasing-out of animal testing in the framework of the 7th Amendment to the Cosmetics Directive (Council Directive 76/768/EEC); EN, SEC82004)1210,2004
- 10) Ohno, Y., Significance of Japanese Center for the Validation on Alternative Methods (JaCVAM) establishment, AATEX, 11(1), 1-3,2005
- 11) Ohno, T., et al., Validation study on five cytotoxicity assays by JSAAE,I. Overview of study and analyses of variations of ED50 values,AATEX,5,1-38,1998
- 12) Ohno, Y., et al., Interlaboratory validation of the *in vitro* eye irritation tests for cosmetic ingredients. (1) Overview of the validations tudy and Draize scores for the evaluation of the tests, Toxicology in Vitro, 13, 73-98,1999
- 13) Kojima, H. et al., AATEX submitted.
- 14) Sonoda, I. et al., A prevalidation study for three-dimensional cultured human skin models as alternatives to skin irritation testing, AATEX, 8, 3-4, 91-106,2002
- 15) 日本動物実験代替法学会 代替法専門委員会、Balb/c3T3細胞を用いNeutral red取り込みを指標とした光毒性試験代替法の評価結果報告、AATEX,10(2), 50-157,2004