

のが不確実係数の設定である。欧米では専門家によってある程度標準的な不確実係数が示されているが(Apiら、2006)、不確定因子の数値化の根拠が曖昧であること、また、製品の形態・使用量・使用方法・生活習慣が異なる日本にそのまま用いることは難しいと考えられること、そして実際の審査側が対応可能か否かの問題もあることから、日本での運用に当たっては今後の課題とした。

尚、今回紹介したリスク評価は、感作誘導期に感作が成立するリスクを評価するもので、既に感作されたヒトの惹起反応のリスクを評価しているわけではなく、交差性などについては評価できない。

7. まとめ

OECDテストガイドライン No. 406として認められて、長年広く使われてきたモルモットを用いた皮膚感作性試験であるGPMTやBuehler法に比べ、LLNAは動物に与える苦痛の低減や評価に用いる動物数の低減という点で意義ある代替法と考えられ、OECDテストガイドライン No. 429として認められた方法である。そのため、近年欧米においては皮膚感作性試験法として、モルモットを用いた試験法よりもLLNAの方が主流になっている。一方、LLNAは生体に ^3H -thymidineを注射する試験であることから、試験終了後のその動物の処分に対する法的規制が厳しいため、日本国内では評価にほとんど用いられていないのが現状である。

ただし、従来モルモットの評価法が、惹起時の炎症反応を肉眼判定するという主観に基づく試験で、定量性という点でも十分な試験法とは言えなかったのに対し、LLNAは、耳介リンパ節細胞の増殖性を ^3H -thymidine取り込み量として機器による測定値として得られるため、客観的で定量性のある試験と考えられている。このような点から、今後医薬部外品の皮膚感作性評価法として用いられてくる事が推測される。

今回、LLNAに関してこれまで報告された多くの論文での評価結果や報告書、さらにOECDテストガイドラインを精査した。そして、染毛剤などの医薬部外品、香料や防腐剤を含む原料を評価した論文等の報告から、LLNAが医薬部外品の皮膚感作性の有無の判定に有用であろうと判断した。ただし、LLNAにおいては、マウスの系統により反応性が異なる事が報告されている事からも、OECDテストガイドラインにも書かれているCBAマウスで評価する事が重要である。また、用いる溶媒により評価化合物の溶解性は異なり、そのため適切な溶媒を用いないと、感作性の有無だけでなくその強さのランク分類にも影響することが確認された。

今後はLLNAで適切な評価結果を得るためにも、上記2点に関しては、十分に注意を払う必要があると思われる。

なお、近年 LLNA を用いたリスクアセスメントの手法も提案されているが、製品毎にどの程度の不確定因子を設定するかという点がまだ十分に検討がなされておらず、現在報告されている不確定係数の妥当性も含めて、LLNA を用いたリスクアセスメントの実用化にはまだ課題があると考える。

最後に、LLNA はマウスを用いる試験法であることから、動物実験の完全な置き換えとなる代替法ではない。そのため、世界的な動物愛護の関心の高まりや、欧州での動物実験の禁止を含む法律の施行などから、動物を用いない皮膚感作性の開発は今後の喫緊の課題である。

8. 参考文献

- 1) Api AM, Basketter DA, Cadby PA, Canò MF, Ellis G. Dermal Sensitization Quantitative Risk Assessment (QRA) For Fragrance Ingredients. rifm.org
- 2) Ashby J, Basketter DA, Paton D, Kimber I. Structure activity relationships in skin sensitization using the murine local lymph node assay. *Toxicology*. 1995, 103, 177-194.
- 3) Basketter DA, Roberts DW, Cronin M, Scholes EW. The value of the local lymph node assay in quantitative structure-activity investigations. *Contact Dermatitis*. 1992, 27, 137-142.
- 4) Basketter DA, Scholes EW. Comparison of the local lymph node assay with the guinea-pig maximization test for the detection of a range of contact allergens. *Food Chem Toxicol*. 1992, 30, 65-69.
- 5) Basketter DA, Selbie E, Scholes EW, Lees D, Kimber I, Botham PA. Results with OECD recommended positive control sensitizers in the maximization, Buehler and local lymph node assays. *Food Chem Toxicol*. 1993, 31, 63-67.
- 6) Basketter DA, Kimber I. Olive oil: suitability for use as a vehicle in the local lymph node assay. *Contact Dermatitis*. 1996, 35, 190-191.
- 7) Basketter DA, Gerberick GF, Kimber I, Loveless SE. The local lymph node assay: a viable alternative to currently accepted skin sensitization tests. *Food Chem Toxicol*. 1996, 34, 985-997.
- 8) Basketter DA, Dearman RJ, Hilton J, Kimber I. Dinitrohalobenzenes: evaluation of relative skin sensitization potential using the local lymph node assay. *Contact Dermatitis*. 1997, 36, 97-100.
- 9) Basketter DA, Gerberick GF, Kimber I. Strategies for identifying false positive

- responses in predictive skin sensitization. *Food Chem Toxicol.* 1998, 36, 327-333.
- 10) Basketter DA, Lea LJ, Dickens A, Briggs D, Pate I, Dearman RJ, Kimber I. A comparison of statistical approaches to the derivation of EC3 values from local lymph node assay dose responses. *J Appl Toxicol.* 1999, 19, 261-266.
 - 11) Basketter DA, Gerberick GF, Kimber I. Skin sensitisation, vehicle effects and the local lymph node assay. *Food Chem Toxicol.* 2001, 39, 621-627.
 - 12) Basketter DA, Gerberick GF, Kimber I. Measurement of allergenic potency using the local lymph node assay. *Trends Pharmacol Sci.* 2001, 22, 264-265.
 - 13) Basketter DA, Evans P, Gerberick GF, Kimber IA. Factors affecting thresholds in allergic contact dermatitis: safety and regulatory considerations. *Contact Dermatitis.* 2002, 47, 1-6.
 - 14) Basketter DA, Angelini G, Ingber A, Kern PS, Menné T. Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium. *Contact Dermatitis.* 2003, 49, 1-7.
 - 15) Basketter DA, Andersen KE, Liden C, Van Loveren H, Boman A, Kimber I, Alanko K, Berggren E. Evaluation of the skin sensitizing potency of chemicals by using the existing methods and considerations of relevance for elicitation. *Contact Dermatitis.* 2005, 52, 39-43.
 - 16) Basketter DA, Clapp C, Jefferies D, Safford B, Ryan CA, Gerberick F, Dearman RJ, Kimber I. Predictive identification of human skin sensitization thresholds. *Contact Dermatitis.* 2005, 53, 260-267.
 - 17) Basketter DA, Gerberick F, Kimber I. The local lymph node assay and the assessment of relative potency: status of validation. *Contact Dermatitis.* 2007, 57, 70-75.
 - 18) Basketter DA, Kan-King-Yu D, Dierks P, Jowsey IR. Does irritation potency contribute to the skin sensitization potency of contact allergens? *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2007, 26, 279-286,
 - 19) Basketter DA, Clapp CJ, Safford BJ, Jowsey IR, McNamee P, Ryan CA, Gerberick GF. Preservatives and skin sensitization quantitative risk assessment. *Dermatitis.* 2008, 19, 20-27.
 - 20) Botham PA, Basketter DA, Maurer T, Mueller D, Potokar M, Bontinck WJ. Skin sensitization—a critical review of predictive test methods in animals and man. *Food Chem Toxicol.* 1991, 29, 275-286.

- 21) Farage MA, Bjerke DL, Mahony C, Blackburn KL, Gerberick GF. Quantitative risk assessment for the induction of allergic contact dermatitis: uncertainty factors for mucosal exposures. *Contact Dermatitis*. 2003, 49, 140-7.
- 22) Felter SP, Robinson MK, Basketter DA, Gerberick GF. A review of the scientific basis for uncertainty factors for use in quantitative risk assessment for the induction of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2002, 47, 257-266.
- 23) Gerberick GF, Robinson MK, Felter SP, White IR, Basketter DA. Understanding fragrance allergy using an exposure-based risk assessment approach. *Contact Dermatitis*. 2001, 45, 333-340.
- 24) Gerberick GF, Robinson MK, Ryan CA, Dearman RJ, Kimber I, Basketter DA, Wright Z, Marks JG. Contact allergenic potency: correlation of human and local lymph node assay data. *Am J Contact Dermat*. 2001, 12, 156-161.
- 25) Gerberick GF, Ryan CA, Kern PS, Dearman RJ, Kimber I, Patlewicz GY, Basketter DA. A chemical dataset for evaluation of alternative approaches to skin-sensitization testing. *Contact Dermatitis*. 2004, 50, 274-288.
- 26) Gerberick GF, Ryan CA, Kern PS, Schlatter H, Dearman RJ, Kimber I, Patlewicz GY, Basketter DA. Compilation of historical local lymph node data for evaluation of skin sensitization alternative methods. *Dermatitis*. 2005, 16, 157-202.
- 27) Gerberick GF, Ryan CA, Dearman RJ, Kimber I. Local lymph node assay (LLNA) for detection of sensitization capacity of chemicals. *Methods*. 2007, 41, 54-60.
- 28) Griem P, Goebel C, Scheffler H. Proposal for a risk assessment methodology for skin sensitization based on sensitization potency data. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2003, 38, 269-290.
- 29) Hastings KL. Pre-clinical methods for detecting the hypersensitivity potential of pharmaceuticals: regulatory considerations. *Toxicology*. 2001, 158, 85-89.
- 30) Kimber I, Mitchell JA, Griffin AC. Development of a murine local lymph node assay for the determination of sensitizing potential. *Food Chem Toxicol*. 1986 24, 585-586.
- 31) Kimber I, Hilton J, Botham PA. Identification of contact allergens using the murine local lymph node assay: comparisons with the Buehler occluded patch test in guinea pigs. *J Appl Toxicol*. 1990, 10, 173-180.
- 32) Kimber I, Hilton J, Botham PA, Basketter DA, Scholes EW, Miller K, Robbins MC, Harrison PT, Gray TJ, Waite SJ. The murine local lymph node assay: results of an

- inter-laboratory trial. *Toxicol Lett.* 1991, 55, 203-213.
- 33) Kimber I, Basketter DA, Butler M, Gamer A, Garrigue JL, Gerberick GF, Newsome C, Steiling W, Vohr HW. Classification of contact allergens according to potency: proposals. *Food Chem Toxicol.* 2003, 41, 1799-1809.
 - 34) Mandervelt C, Clottens FL, Demedts M, Nemery B. Assessment of the sensitization potential of five metal salts in the murine local lymph node assay. *Toxicology.* 1997, 120, 65-73.
 - 35) Montelius J, Boman A, Wahlkvist H, Wahlberg JE. The murine local lymph node assay: search for an alternative, more adequate, vehicle than acetone/olive oil (4:1). *Contact Dermatitis.* 1996, 34, 428-430.
 - 36) NIH Publication No: 99-4494 The Murine Local Lymph Node Assay: A Test Method for Assessing the Allergic Contact Dermatitis Potential of Chemicals/Compounds
 - 37) OECD OECD guidelines for testing of chemicals. No. 429: Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay. 2002
 - 38) Roberts DW, Patlewicz G, Kern PS, Gerberick F, Kimber I, Dearman RJ, Ryan CA, Basketter DA, Aptula AO. Mechanistic applicability domain classification of a local lymph node assay dataset for skin sensitization. *Chem Res Toxicol.* 2007, 20, 1019-1030.
 - 39) Robinson MK, Gerberick GF, Ryan CA, McNamee P, White IR, Basketter DA. The importance of exposure estimation in the assessment of skin sensitization risk. *Contact Dermatitis.* 2000, 42, 251-259.
 - 40) Ryan CA, Chaney JG, Kern PS, Patlewicz GY, Basketter DA, Betts CJ, Dearman RJ, Kimber I, Gerberick GF. The reduced local lymph node assay: the impact of group size. *J Appl Toxicol.* 2008, 28, 518-523.
 - 41) Ryan CA, Chaney JG, Gerberick GF, Kern PS, Dearman RJ, Kimber I, Basketter DA. Extrapolating local lymph node assay EC3 values to estimate relative sensitizing potency. *Cutan Ocul Toxicol.* 2007, 26, 135-145.
 - 42) Ryan CA, Chaney JG, Gerberick GF, Kern PS, Dearman RJ, Kimber I, Basketter DA. Extrapolating Local Lymph Node Assay EC3 Values to estimate relative sensitizing potency. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2007, 26, 135-145.
 - 43) Schneider K, Akkan Z. Quantitative relationship between the local lymph node assay and human skin sensitization assays.1: *Regul Toxicol Pharmacol.* 2004, 39,

245-255.

- 44) Warbrick EV, Dearman RJ, Basketter DA, Kimber I. Influence of application vehicle on skin sensitization to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: an analysis using the local lymph node assay. *Contact Dermatitis*. 1999, 41, 325-329.

付録1: 動物の系統差について

No.	Title	Author	Journal	Year	Vol	No.	pp.	Animal	Method	Chemical	Results	Ref.
1	Development of a murine local lymph node assay for the determination of sensitizing potential.	Kimber I., Mitchell JA., Griffin AC	Food Chem Toxicol	1986	24		585-586	BALB/c male 6-8W	dom	5% DNCB		original CBAの方が感度がいい(データなし)
2	The Murine Local Lymph Node Assay: A Test Method for Assessing the Allergic Contact Dermatitis Potential of Chemicals/Compounds	NIH Publication		1999		No: 4494		CBA/Ca sex: Female 8-12W	dom			ICCVAM/peer review
3	OECD guidelines for testing of chemicals, No 429: Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay	OECD		2002		429		CBA/Ca sex: Female 8-12W	dom			OECD guideline
4	Identification of contact allergens using the murine local lymph node assay: comparisons with the Buehler occluded patch test in guinea pigs	Kimber I, Hilton J, Botham PA	J Appl Toxicol	1990	10		3173-80	CBA/Ca sex: T 6-8W	12.5/25/50 w/vs	24物質/acetone	SIで分類する (sensitizer/equivocal/nonsensitizer)と Buehlerとまあまあ良く一致	Buehler法の結果との比較
5	The murine local lymph node assay: results of an inter-laboratory trial	Kimber I, Hilton J, Botham PA, Basketter DA, Scholes EM, Miller K, Robbins WC, Harrison PJ, Gray TJ, Weiss SJ	Toxicol Lett	1991	55		2203-13	CBA/Ca sex: T 8-12W		8 chemicals AOO/ DMSO		UKでのバリデーション
6	Skin sensitization—a critical review of predictive test methods in animals and man	Botham PA, Basketter DA, Maurer T, Mueller D, Potokar M, Botinick WJ	Food Chem Toxicol.	1991	29		4275-86	不明	human sp. miceの試験方法 review			Review
7	Comparison of the local lymph node assay with the guinea-pig maximization test for the detection of a range of contact allergens	Basketter DA, Scholes EM	Food Chem Toxicol.	1992	30		165-9	CBA/Ca sex: T 8-12W	SI	40		GPMTの結果との比較
8	The value of the local lymph node assay in quantitative structure-activity investigations	Basketter DA, Roberts DM, Cronin M, Scholes EM	Contact Dermatitis	1992	27		3137-42	CBA/Ca	QSAR/SI/GloSP	bromoacanes		
9	Results with OECD recommended positive control sensitizers in the maximization, Buehler and local lymph node assays	Basketter DA, Seibie E, Scholes EM, Lees D, Kimber I, Botham PA	Food Chem Toxicol	1993	31		163-7	CBA/Ca sex: T 8-12W	SI	HCA, MBT, benzocaine		
10	Assessment of the sensitization potential of five metal salts in the murine local lymph node assay	Mandervelt C, Clottens FL, Demeds M, Nemery B	Toxicology	1997	6		12065-73	BALB/c female 6W	in vitro LLNA SIx2	NI:SO4, K2Cr2O7, CoCl2, BeSO4, Na2P2O7 in DMSO, TD1, oxazolone	SI弱い	
11	Olive oil: suitability for use as a vehicle in the local lymph node assay	Basketter DA, Kimber I.	Contact Dermatitis	1996	35		3190-1	CBA/Ca sex: T 6-8W	dom	vehicle比較	6ヶ月経過 olive oilでも差がない	
12	The murine local lymph node assay: search for an alternative, more adequate vehicle than acetone/olive oil (4:1)	Montelius J, Bonan A, Wahlkvist H, Wahlberg JE	Contact Dermatitis	1996	34		6428-30	不明 maybe CBA/CA	dom, SI	003メーカー, OOO/AOO/DMF/Acetone	00のみ、次がDMF	
13	Influence of application vehicle on skin sensitization to methylchlorisothiazolinone/methylisothiazolinone: an analysis using the local lymph node assay	Warbrick EV, Dearman RJ, Basketter DA, Kimber I	Contact Dermatitis	1999	41		6325-329	CBA/Ca sex: Female 8-12W	LLNA (EC3)	MCI/ MI	溶媒の検討 AOO, MEX, DMSO, DMF, acetone	溶媒の影響
14	A comparison of statistical approaches to the derivation of EC3 values from local lymph node assay dose responses	Basketter DA, Lea JL, Briees D, Plate J., Dearman RJ., Kimber I	J Applied Toxicol.	1999	19		261-266	CBA/Ca sex:T 6-12W	LLNA (EC3)	Oxazolone, K2Cr2O7, phenyl benzoate, bromohexadecane, dimethylaminopyridine, isoeugenol, diethyl maleate, HCA, muscone	室間、室内再現性に優れている	2ラボのバリデーション
15	Skin sensitization, vehicle effects and the local lymph node assay	Basketter DA, Gerberick GF., Dearman RJ., Kimber I.	Food and Chemical Toxicol	2001	39		621-627	不明 maybe CBA/CA	LLNA (EC3)	Vehicle によって10倍違う	溶媒の検討 AOO, MEX, DMSO, DMF, PG	溶媒の影響
16	Pre-clinical methods for detecting the hypersensitivity potential of pharmaceuticals: regulatory considerations	Hastings KL.	Toxicology	2001	158		85-89	不明	LLNA/GPMT/ig E/PCA/ASA/PLNA		完璧はない	
17	Contact allergenic potency: Correlation of human and local lymph node assay data	Gerberick GF, Robinson MK, Ryan CA, Dearman RJ, Kimber I, Basketter DA, Wright Z, Marks G	Ame J Contact Dermatitis	2001	12		3156-161	不明	LLNA (EC3)		HRIPと相関良好	
18	Measurement of allergenic potency using the local lymph node assay	Basketter DA, Gerberick GF., Kimber I	TRENs in Pharmacological Sciences	2001	22		6264-265	CBA	LLNA (EC3)		animal welfare. SIx ヒトと相関良好	

付録 1: 動物の系統差について(続)

No.	Title	Author	Journal	Year	Vol	No.	pp	Animal	Method	Chemical	Results	Ref
19	Classification of contact allergens according to potency: proposals	Kimber I, Basketter DA, Butler M, Gamer A, Garrigue J-L, Gerberick GF, Newson C, Sterling W, Vohr H-W	Food and Chemical Toxicol	2003	41		1799-1809	不明	LLNA/OECD/ECETOC			
20	A chemical dataset for evaluation of alternative approaches to skin-sensitization testing	Gerberick GF, Ryan CA, Kern PS, Dearman RJ, Kimber I, Patlewicz GY, Basketter DA	Contact Dermatitis	2004	50		274-288	CBA/Ca sex: F 7-12W	dataset/EC3/ logK ₀ , logK ₀ /w	41 chemicals prohaoten	in vitro new method の開発 に役に立つ。	
21	Compilation of historical local lymph node data for evaluation of skin sensitization alternative methods	Gerberick GF, Ryan CA, Kern PS, Schlatter M, Dearman RJ, Kimber I, Patlewicz GY, Basketter DA	Dermatitis	2005	16	4	157-202	CBA sex: F 7-12W	dataset/EC3	211	in vitro new method の開発 に役に立つ。	
22	Predictive identification of human skin sensitization thresholds	Claapp C, Jefferies D, Safford B, Ryan CA, Gerberick GF, Dearman RJ, Kimber I	Contact Dermatitis	2005	53		260-267	CBA/Ca sex: ? 7-12W	LLNA (EC3)	26 A00	HRIPTとの相関 良好 dose per unit area	
23	Mechanistic applicability domain classification of a local lymph node assay dataset for skin sensitization	Roberts DW, Patlewicz GY, Kern PS, Gerberick GF, Kimber I, Dearman RJ, Ryan CA, Basketter DA, Aptula AO	Chem. Res. Toxicol.	2007	20		1019-1030	不明	LLNA/QSAR		55 reaction mechanism	
24	Extrapolations local lymph node assay EC3 values to estimate relative sensitizing potency	Ryan CA, Chaney JC, Gerberick GF, Kern PS, Dearman RJ, Kimber I, Basketter DA	Cutaneous and Ocular Toxicology	2007	26		135-145	不明 maybe CBA/CA	LLNA (EC3)		片列数	
25	The murine local lymph node assay: Regulatory and potency considerations under REACH	McGarry HF	Toxicology	2007	238		71-89	不明	LLNA/Vehicle/EC3	REACH		
26	ICCVAM evaluation of murine local lymph node assay	Hanake KH, Tice RR, Carson BL, Margolin BH, Stokes WS	Regulatory Toxicol. And Pharmacol.	2001	34		274-286	不明 maybe CBA/CA	human, mice の比較	ICCVAM data		
27	Local Lymph Node Assay: Validation assessment for regulatory purposes	Gerberick GF, Ryan CA, Dearman RJ, Kimber I, Dearman R, Lea L J, Basketter DA	Am. J. Contact Dermatitis	2000	11		1-3-18	CBA/Ca sex: F 6-10W CBA/Jもok	LLNA/EC3/GPM T/RT/HMT	バリデーション	HMT/GPMT と良い相関。有用な試験法	
28	The local lymph node assay and skin sensitization: a cut-down screen to reduce animal requirements?	Kimber I, Dearman R J, Betts, C J, Gerberick, G F, Ryan CA, Kern PS, Patlewicz GY, Basketter DA	Contact Dermatitis	2007	24		181-185	CBA/Ca sex: F 7-12W	SI	211 chemicals		
29	The local lymph node assay in practice: a current regulatory perspective.	JJ Cockshott, A, Evans P, Ryan CA, Gerberick GF, Betts, C.J, Dearman, R.J, Kimber, J and Basketter, DA	Human & Experimental Toxicology	2006	25		387-394	CBA/Ca sex: F 7-12W 最近, CBA/CA male, BALB/c male OK	don		OECDとの比較	
30	The popliteal lymph node assay: a tool for predicting drug allergies	Pieters, R	Toxicology	2001	158		65-69	不明				PLNA
31	Activity of human contact allergens in the murine local lymph node assay	Ryan CA, Gerberick GF, Cruse, LW, Basketter DA, Lea, L, Blaikie, L, Dearman RJ, Warbrick, EV, and Kimber I, Basketter DA	Contact Dermatitis	2000	43		95-102	CBA/J or CBA/CA sex: F 6-12W		18 chemicals 11 positive, 7 negative	3 labs validation 16/18 一致	
32	Local lymph node assay - validation, conduct and use in practice	Evans P, Fielder RJ, Gerberick GF, Dearman RJ, Kimber I	Food and Chemical Toxicology	2002	40		593-598	CBA				
33	OECD guidelines for testing of chemicals. No 406. Skin sensitization	OECD		1992	406			GP				GPMT
34	Development of a modified local lymph node assay using ATP measurement as an endpoint	Yamashita, K, Idehara, K, Fukuda, N, Yamagishi, G and Kawada, N	AATEX	2005	11	2	136-144	CBA/JN female 7-11W	LLNA-DA	DNCS, eugenol, HCA, methyl salicylate in A00		

付録 2: 溶媒に関して

表 1 には 5 つの感作性物質に対し、種々の溶媒を用いた場合の EC3 とランクを記載した (Warbrick et al., 1999; ZM Wright et al., 2001)。同一被験物質での EC3 値は溶媒間で概ねほぼ同等であるように見えるが、一部の溶媒で EC3 に差異が生じランクが変化する場合が見受けられる。例えば、MCI/MI については、AOO、DMF、MEK、DMSO、Acetone を用いた場合の EC3 が 0.0049~0.0076 でランクは Extreme であるのに対し、PG を用いた場合のみ EC3 が 0.048 でランクが Strong に変化している。Isoeugenol の場合は EC3 の違いはわずかであるが DMSO を用いた場合のみランクが Strong となっている。相対的に DMSO、DMF、MEK が強い反応性、PG が弱い反応性を示しているが、必ずしも全ての被験物質でその傾向が見られるわけではなく、被験物質と溶媒の組み合わせによるというのが現状である。

表 1. 溶媒の違いによる感作性評価への影響

Chemicals		Vehicles							
		AOO	DMF	MEK	PG	DMSO	Acetone	50% EtOH	90% EtOH
MCI/MI ^a	EC3	0.0049	0.0075	0.0068	0.048	0.0075	0.0076		
	Rank	Extreme	Extreme	Extreme	Strong	Extreme	Extreme		
Isoeugenol ^b	EC3	1.0	1.4	1.0	2.5	0.9		4.9	1.8
	Rank	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Strong		Moderate	Moderate
Cinnamic aldehyde ^c	EC3	1.7	0.5	1.1	1.4	0.9		1.2	1.6
	Rank	Moderate	Strong	Moderate	Moderate	Strong		Moderate	Moderate
3-Dimethylamino propylamine ^d	EC3	2.2	1.7	1.8	>1.0	3.2		7.1	4.1
	Rank	Moderate	Moderate	Moderate		Moderate		Moderate	Moderate
Dibromo dicyanobutane ^e	EC3	5.2	6.4	0.4	N.D.	N.A.		N.D.	1
	Rank	Moderate	Moderate	Strong					Moderate

* MCI/MI; Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone

付録 3: 皮膚感作性リスクアセスメント

以下に、Api らが LLNA を用いたリスクアセスメントの 4 ステップを示した (AM Api et al., 2006)。

1. Hazard identification: 物質が悪影響を引き起こす可能性の検証

動物実験 (LLNA など) のデータやヒト (HRIPT) のデータなどから、化合物が持つ皮膚感作性のポテンシャルを把握する。

2. Dose response assessment: 有害事象が起こる曝露量の把握

許容曝露量 RfD を算出する。

$$RfD = NOEL / UF$$

*NOEL; human RIPT から得られた No effect level * UF; uncertainty factor

*UF は実使用での曝露や、前臨床/臨床評価での曝露との差に基づき算出。

3. Consumer exposure: 実使用時の曝露量の把握

製品形態に応じ、実使用上の曝露条件を把握し、化学物質が実際にどの程度曝露されるかを見積もる。

4. Risk assessment: 実使用時を考慮に入れた危険性の把握

Margin of Safety (MOS) を算出するために、RfD と実使用上の曝露量を比較。MOS が 1 以上であれば基本的安全は確保される。

$$MOS = RfD / \text{consumer exposure}$$

表 2 に Cinnamaldehyde を Active 0.1% で製品に配合した場合のリスクアセスメントの一例を示した。図 1 ではリンスオフ製品としてシャンプーを、リーブオン製品としてオードトワレを例に上げ、上記フローに沿ってリスクアセスメントを実施したところ、シャンプーの場合は MOS が 12.5 となり、1 以上で安全であると推定された。一方オードトワレの場合、MOS は 0.4 で 1 以下となり、安全性を担保することが困難であると推定された。

皮膚感作性の正確なリスク評価は、製品の特性、使用条件をよく理解し、対象物質の感作性ポテンシャルをきちんと把握する必要がある。LLNA の EC3 値は、HRIPT の NOEL と非常に良く相関することから、相対的な皮膚感作性ポテンシャルの決定だけでなく、感作性物質のリスク評価を科学的に行うのにも役立つことが示唆されている。

<Cinnamaldehyde (CA)をActive 0.1%で配合した場合のリスクアセスメントの一例>

1 Hazard identification		
2 dose-response assessment		
EC3 from LLNA		600 µg/cm ²
NOEL from human RIPT		591 µg/cm ²
Potency classification		Moderate
Default NOEL		100 µg/cm ²
3 Consumer exposure		
	Shampoo	Eau de Toilette
製品のパッケージ	女性の平均体表面積 1.60 m ² 全身表面で露の占める割合 7.1% 露の体表面積 0.12 m ² 平均露度の体表面積 600 cm ² 全身表面で手の占める割合 5.1% 手の体表面積 860 cm ² 1日に使われるシャンプーの量 15g 露度で1%増減すると仮定 0.01 (EPA exposure factor handbook : DCCNEP guidance document)	製品から皮膚までの距離 5-20 cm 1pushボタりの容量 54-108 mg 露度体積 20-154 cm ³ 体表面積当たりの暴露量 0.44-2.58 mg/cm ² (F&O unpublished data)
CAの平均体表面積当たりの曝露量	= 1000 µg/g x 15 g / 1.60 m ² = 9.4 µg/cm ² x 0.01 = 0.09 µg/cm ²	= 1000 µg/g x 0.1% x 2.6 mg/cm ³ = 2.6 µg/cm ²
4 Risk assessment		
	Shampoo	Eau de Toilette
Uncertainty factor	100 10 露度曝露のばらつき(高LIP/低LIPでカバー) + 10 製品の含有濃度ばらつき(高LIP/低LIPでカバー) + 10 曝露時間ばらつき (高LIP以上、低LIPの場合)	100 10 露度曝露のばらつき(高LIP/低LIPでカバー) + 10 製品の含有濃度ばらつき(高LIP/低LIPでカバー) + 10 曝露時間ばらつき (高LIP以上、低LIPの場合)
RfD	100 (µg/cm ²) / 100 = 1 µg/cm ²	100 (µg/cm ²) / 100 = 1 µg/cm ²
MOB	1 / 0.09 = 12.6 >> 1	1 / 2.4 = 0.4 < 1

表 2. Cinnamaldehyde (CA)を Active 0.1%で配合した場合のリスクアセスメントの一例

付録 4: 海外でのピアレビューに関して

海外のピアレビューでは水溶液や混合物の評価はデータ不足のため現状では難しい、単一の試験として感作強度の判別は難しく、感作性の有無の判定のみならば約 80%の精度で可能と記載されている。

また、2007 年 4 月の ESAC による REACH のためのピアレビューでは、LLNA より動物数を削減した reduced LLNA(rLLNA)が承認されている。LLNA は陰性、及び陽性コントロール群、及び3濃度(高、中、低)の被験物質群が必要であるが、rLLNAは陰性コントロール群と被験物質群(高)のみの試験である。LLNA と比較すると偽陽性はないが、偽陰性はあるとされており、rLLNA の結果だけでは感作性物質のポテンシャルの決定はできず、あくまでもスクリーニング試験として位置づけている。

また、NICEATM、及び ICCVAM は CPSC から LLNA の適用範囲やいくつかの変法に関するバリデーション状況を評価するよう要請され、2007 年 9 月に ICCVAM は LLNA の Performance Standards 案を公表した。非放射性物質による LLNA 変法の適切性、信頼性を評価するための基準を国際的にハーモナイズすることを最終的な目的とするこの Performance Standards 案の作成は、パブリックコメントを経て、その修正案について、本年 3 月に ICCVAM 第三者科学専門家委員会が開催され、LLNA の新たな手法、及び適用方法に関するバリデーション状況、rLLNA のバリデーション状況などの議論が行なわれた。同委員会の見解として、ハザード評価法として rLLNA が使用可能と考えられること、検討した非 RI 手法はいずれも RI を使用する従来の LLNA の代替手法として十分ではないことなどが示された。

医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関わるあり方検討委員会
—眼刺激性分科会報告—

1. 試験名

眼刺激性試験

2. 検討委員会名簿

金子 豊蔵	国立医薬品食品衛生研究所 毒性部
小島 肇	国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 新規試験法評価室
瀬戸 洋一	プロクター・アンド・ギャンブル・ジャパン株式会社
萩野 滋延	株式会社 資生堂
島 賢一郎	株式会社 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
平野 耕治	藤田保健衛生大学
森田 正道	アイリス動物医療センター

3. 目的

医薬部外品(薬用化粧品)の眼刺激性を評価するうえで、代替法をどのように活用していくかを検討するにあたり、まず代替される側である Draize の眼刺激性試験に関する情報確認を行った。次に、ECVAM、ICCVAM で承認され、OECD ガイドライン案が提示されているウシ摘出角膜の混濁及び透過性(BCOP)試験、並びに鶏の摘出眼球(ICE)試験について現時点での情報確認を行った。さらに、過去に厚生科学研究でバリデーションを実施済みの細胞毒性試験についても情報確認を行い、これらを今後の代替法評価のための基礎情報とした。

4. 方法

4.1. Draize 試験の情報確認

過去の厚生科学研究において実施された Draize 試験のデータの再解析を実施した。また、in vivo 眼刺激性に関する文献等に基づいて化学物質による眼の障害についての情報確認を行った。

4.2. BCOP 及びICEの情報確認

BCOP 及びICEについて、JaCVAMの第三者評価委員会からの情報に基づいて確認を行った。

4.3. 厚生科学研究における細胞毒性試験の情報確認

Ohnoら(1999)の論文を中心に既存の論文、報告書等に基づき、SIRC 細胞毒性試験、三次元培養真皮モデル(MATREX™)を用いる試験(以下、三次元培養真皮モデル試験と記載)の結果を確認した。

5. 結果と考察

5.1. Draize 試験の情報確認

過去に厚生科学研究において実施された Draize 試験のデータを用いて、これまで詳細に検討されていなかった最大平均評価点(MAS)と回復時間との関係について検討した。その結果、濃度 10%で適用された被験物質 34 品において MAS と回復時間の間に対応関係が認められ、MAS15 点以下であれば、ほぼ 7 日以内に回復していた。MAS15 点は眼刺激性の指標として有用な指標となる可能性が示唆された。また、MAS5 点以下であれば、7 日以内に回復しない事例は認められず、こちらも一つの指標となる可能性が示唆された。pH2 以下 11.5 以上の物質の中には、回復が著しく遅い場合が認められた。10%Lactic acid 水溶液は pH1.94 であり、MAS9.7 点にも関わらず 7 日後にも回復しなかった。なお、厚生科学研究で実施された濃度 10%以外の Draize 試験データ(n=21)においても、同様に MAS15 点以下であれば、ほぼ 7 日以内に回復することが確認された。

厚生科学研究における同じ Draize 試験のデータを用いて、眼の各部位の反応についても検討した。その結果、以下のようなことが確認された。

- ①結膜が他の部位(角膜、虹彩)に比較して感受性が高かった。
- ②結膜のみの反応であれば、7 日以内に回復した。
- ③角膜に反応が認められる反応では、7 日を越え回復が遅れる場合が認められた。
- ④虹彩は角膜に障害が無い時には反応は認められず、角膜の障害に伴って反応が認められる傾向があった。

これらの結果より、眼に対する安全性を考えるうえで、角膜の反応を重要視すべきことが示唆された。化学物質による角膜の障害は、細胞毒性とバリア破壊が主なメカニズムであるので、それら进行评估する *in vitro* 試験の必要性が示唆された。

厚生科学研究における同じ Draize 試験データについて、GHS(世界調和システム)による分類を検討した。厚生科学研究ではウサギの眼の観察期間を 14 日目までとしたため、21 日目までのデータが存在せず GHS 基準による 1(強度刺激性)と 2A(刺激性)の違いを判別できなかったが、2B(刺激性)と NI(無刺激性)の違いについては判別可能であった。この 2B(刺激性)と NI(無刺激性)を判別する境界は概ね Draize 試験の MAS15 点であった。GHS の刺激性と無刺激性を判別する境界が MAS15 点であることは Van Goethem ら(2006)の文献データと一致していた。したがって、MAS15 点以下となることを予測できる *in vitro* 試験法であるならば、GHS にも合致している試験法であると考えられた。

一方、眼刺激性を評価するうえで、重要な事項と考えられるウサギとヒトの反応性の違いを文献により確認した。Freeberg ら(1986)、Roggeband ら(2000)の報告に基づき、概ねウサギの眼はヒトよりも感受性が高いことを確認した。ウサギは①角膜が薄く、②涙の量が少なく、③ヒトにあるボーマン層が無く、④内皮は再生し(ヒトは再生しない)、⑤瞬膜があるなどの特徴がある。また、鼻涙管はヒトでは二つであるのに対しウサギでは一つであり、しかも通路が曲がりくねっているため、流れにくく、つまりやすい構造であり、化学物質の貯留性が長くなる可能性もある。これらの構造的な違いが両者の感受性の違いに影響しているものと考えられた。ウサギの眼がヒトよりも概ね感受性が高いことにより、ウサギの眼の反応を代替することにより、ヒトに対する安全性も確保できることが改めて

確認された。

5.2. BCOPとICEの情報確認

BCOP および ICE を医薬部外品(薬用化粧品)原料の眼刺激性評価に用いることができるか否かを検討するにあたり、JaCVAM の第三者評価委員会の保有している情報を確認した。この委員会の評価結果も踏まえつつ、本件に関する慎重な検討を進める予定である。

5.3. 厚生科学研究における細胞毒性試験の情報確認

SIRC 細胞毒性試験は化粧品、薬用化粧品原料のすべてに適用可能とはいえないが、試験法の特性を理解して用いるならば、それらの原料が10%の濃度で眼刺激性がわずかであることを予測できることが確認された。また、三次元培養真皮モデルも化粧品、薬用化粧品原料の評価に有用であることが確認された。したがって、SIRC 細胞毒性試験、三次元培養真皮モデルは、両者を組合せた場合も含め、化粧品、薬用化粧品原料の眼刺激性評価に有用であると考察した。これら試験法については、JaCVAM の第三者評価委員会の評価も踏まえつつ、医薬部外品(薬用化粧品)の眼刺激性評価への活用方法をさらに検討する予定である。

6. 今後の予定

今年度に引き続き、次年度では以下のことを実施する予定である。

- ①海外での評価が進んでいる代替法、BCOP 及び ICE について医薬部外品の眼刺激性評価の観点でさらに検討を行なう。
- ②厚生科学研究で検証された細胞毒性試験(三次元培養真皮モデル試験を含む)について医薬部外品の眼刺激性評価の観点でさらに検討を行う。
- ③国内外で開発・評価が進められている眼刺激性試験の代替法について、最新動向調査を引き続き行い、必要に応じて内容の検討を行う。
- ④医薬部外品の眼刺激性評価に関し、代替法を組み込んだ評価スキームの検討を行う。

7. 参考文献

Freeberg, F. E., Hooker, D. T., and Griffith, J. F. (1986). Correlation of animal eye test data with human experience for household products: An update. *Journal of Toxicology - Cutaneous and Ocular Toxicology* 5(2), 115-123.

Ohno, Y., Kaneko, T., Inoue, T., Morikawa, Y., Yoshida, T., Fujii, A., Masuda, M., Ohno, T., Hayashi, M., Momma, J., Uchiyama, T., Chiba, K., Ikeda, N., Imanishi, Y., Itagaki, H., Kakishima, H., Kasai, Y., Kurishita, A., Kojima, H., Matsukawa, K., Nakamura, T., Ohkoshi, K., Okumura, H., Saijo, K., Sakamoto, K., Suzuki, T., Takano, K., Tatsumi, H., Tani, N., Usami, M., and Watanabe,

R. (1999). Interlaboratory validation of the *in vitro* eye irritation tests for cosmetic ingredients. (1) Overview of the validation study and Draize scores for the evaluation of the tests. *Toxicology in Vitro* 13, 73-98.

Roggeband, R., York, M., Pericoi, M., and Braun, W. (2000). Eye irritation responses in rabbit and man after single applications of equal volumes of undiluted model liquid detergent products. *Food Chemical Toxicology* 38(8), 727-34.

Van Goethem, F., Adriaens, E., Alepee, N., Straube, F., De Wever, B., Cappadoro, M., Catoire, S., Hansen, E., Wolf, A., and Vanparys, P. (2006). Prevalidation of a new *in vitro* reconstituted human cornea model to assess the eye irritating potential of chemicals. *Toxicol In Vitro* 20(1), 1-17.

医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料のあり方検討会
—光関連毒性分科会報告—

1. 試験名

光毒性試験法

2. 検討委員会名簿

上出 良一 (東京慈恵会医科大学)

田中 憲穂 (食品薬品安全センター 秦野研究所)

小島 肇 (国立医薬品食品衛生研究所, JaCVAM)

森 辰実 (株式会社ノエビア)

今井 教安 (株式会社コーセー)

3. 目的

医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料において、光(紫外線)照射によって惹起される毒性に関して、動物実験代替試験法である光毒性試験法の利用の適否を検討する。

4. 検討した代替法の名称とその理由

4-1. 代替法の名称

Balb/c 3T3 Neutral Red Up-take Phototoxicity Test

4-2. 理由

光(紫外線)照射によって惹起される毒性としては、光毒性および光感作性、光遺伝毒性が挙げられる。そのうち、医薬部外品製造販売ガイドブック 2006(薬事日報社)に記載されているのは光毒性試験と光感作性試験のみである。また、光感作性試験法については、現時点において公定化された代替試験法がない。これらの理由から、光関連毒性分科会としては、光毒性試験法について検討を行うこととした。

光毒性の代替試験法は、いくつか報告されているが、中でも Balb/c 3T3 Neutral Red Up-Take Phototoxicity Test (3T3 NRU-PT 法)は、EU/COLIPA にてバリデーション研究が実施され、良好な成績を収めている。日本においては、平成 14 年に、厚生労働科学研究として大野らによって本試験法の EU でのバリデーション研究に対する評価研究が実施されており、問題のないことが確認されている(Balb/c 3T3 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)。また 2002 年 3 月 15 日には OECD テストガイドライン (No.432)に収載された試験法である。

一方で、他の光毒性試験法についての近年の動向としては、酵母光生育阻害試験法と光溶

血試験法のバッテリー試験法が(株)資生堂から提案され、日本動物実験代替法学会を中心にバリデーション研究が実施された。現在は厚生労働科学研究班において専門家によるピアレビューが行われている。また、EUを中心に3次元培養皮膚モデルを使用した、光毒性試験法の開発も進められている。

これらの状況を鑑み、光関連毒性分科会としては、世界的なバリデーション研究が終了し、OECDのテストガイドラインにも収載され、一定の成果が評価されている3T3 NRU-PT法について、医薬部外品製造販売承認申請の際の安全性に関する資料への利用の適否について検討することとした。

5. 3T3 NRU-PT法の概要

5-1. 原理

3T3 NRU-PT法は、マウス由来の線維芽細胞の単層培養系を用い、被験物質の光照射時と非照射時における用量-生存率曲線を描き、光照射によって細胞毒性の増強が見られるか否かで化合物の光毒性の有無を判定する方法である。生細胞の判別にはNeutral Red (NR)を用いる。NRは弱カチオン性の色素で、細胞膜を能動輸送により透過してリソゾームに蓄積される性質を持つ。細胞がダメージを受けたり、死ぬ事により、細胞膜の輸送能の低下やリソゾームの脆弱化が起こるとNRが蓄積されなくなる。この性質を利用して生細胞と、ダメージを受けた細胞または死細胞とを区別する。

5-2. 手順

試験は、原則として「OECD Test Guideline 432」に示された方法で行う。

具体的には、96wellのアッセイプレート2枚に培養した培養液を、8段階に希釈した被験物質および溶媒を含む緩衝液に交換して1時間インキュベーションする。その後一方は光を照射し、もう一方は遮光して放置する。照射光は、UVAと可視光領域を持つ光が推奨されており、照射量はUVA領域での計測で5J/cm²とする。照射後、被験物質を含んだ緩衝液を培養液に交換して24時間培養し、NRを含む培養液に交換してさらに3時間培養してNRを取り込ませる。その後、細胞内に取り込まれたNRを抽出し、測定した吸光度を用いて、溶媒対照を基準にして被験物質の各処理濃度における細胞生存率を算出して、用量-生存率曲線を得る。

結果の評価法としては、Photo Irritant Factor (PIF)を求める方法とMean Photo Effect (MPE)を求める方法と2つの評価法が記されている。PIFは光照射時と非照射時の細胞50%生存濃度(EC₅₀)の比であり、以下の式で求められる。

$$PIF = EC_{50}(UV-) / EC_{50}(UV+)$$

MPEは光非照射時から照射時への用量-生存率曲線のシフトを評価する数値で、各濃度における生存率方向の移動率(Response Effect)と、濃度方向における移動率(Dose Effect)を掛け合わせた値(Photo Effect)の平均値である。それぞれの値を用いたときの判断基準は下表に示した。(MPE算出用のソフトがOECDウェブサイトよりダウンロードできる。)

EU/COLIPAのバリデーションにおいてはPhase I時にはPIFのみで評価していたが、

Phase II 実施時に MPE の概念が加わった。バリデーションの結果、どちらの評価軸を用いても評価結果に差はないとされている。

表：PIF および MPE による光毒性判定基準

Classification	PIF	MPE
No Phototoxicity	PIF < 2	MPE < 0.1
Probable Phototoxicity	2 < PIF < 5	0.1 < MPE < 0.15
Phototoxicity	5 < PIF	0.15 < MPE

5-3. 各種条件について

OECD テストガイドラインにおける 3T3 NRU-PT 法は、使用する細胞種としてバリデーションに使用した 3T3 clone A31 (ATCC もしくは ECACC) を使用することを推奨しており、他の細胞を使用しても試験は可能としているが、同等性を示す必要があるとしている。

また、照射光については、UVA と可視光領域の光を照射することとし、光源としては、ソーラーシミュレーターとしてキセノンランプもしくは水銀メタルハライドランプについて述べている。太陽光との近似性はキセノンランプの方が高いとしているが、水銀メタルハライドランプは放熱が少ないことと、コストが低い点をメリットとして挙げている。

細胞種や光源に限らず、ガイドラインにて推奨されている以外の条件下において、3T3 NRU-PT 法が適正に実施できる可能性はある。しかしながら、ガイドライン推奨と異なる条件下で本試験を実施する場合には、その試験条件の妥当性が評価され、科学的な説明がなされる必要がある。

6. 医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料としての本試験の利用の適否について

6-1. 本試験法の長所

- ・ 試験法が比較的簡単である⁸⁾
- ・ 短期間で試験結果が得られる（細胞播種から結果を得るまで 3 日）⁸⁾
- ・ 96well マルチプレートの使用により省スペースで試験できる⁸⁾
- ・ マイクロプレートリーダーの使用で簡単に測定できる⁸⁾
- ・ 結果の再現性が高く安定している⁸⁾
- ・ 原理的にはどのような細胞も使用可能である⁸⁾
- ・ バリデーション研究にてヒトのデータと良い相関が得られている⁶⁾
- ・ 動物を使用していない⁶⁾

6-2. 本試験法の短所および使用上の範囲、限度

- ・ 光源の種類によって波長特性が異なり、化学物質との光化学反応や毒性として発現

する生物学的な反応も変わってくる。そのため、光源の波長特性を予め把握しておくと同時に、その試験条件下での細胞毒性の発現について十分な背景データをとっておく必要がある⁸⁾

- ・ UV 測定器のメーカーによって、UV 検出する波長域が異なるためエネルギー値のみで照射条件を設定することは危険である⁸⁾
- ・ 緩衝液に溶けないような被験物質については正確なデータが得にくい^{6,8)}
- ・ 光毒性の有無を定性的に判断するための試験系であり、光毒性の強弱の程度、生体での用量・濃度反応関係については必ずしも評価できない^{6, 8)}
- ・ 被験物質の代謝など間接的な光毒性を検出できない⁶⁾
- ・ ヒト由来の組織を使用していない⁶⁾

6.3. 本試験法の利用の可否とその理由

以上に述べた試験法の長短所を踏まえて検討した結果、光関連毒性分科会は本試験法の採用について以下の点を合意した。

- ・ 3T3 NRU-PT 法は、医薬部外品の製造販売承認申請における安全性に関する資料において、光毒性の有無を判定する為の動物実験代替試験法として利用可能である。
- ・ 適正に実施された 3T3 NRU-PT 法で光毒性が陰性と判定された場合には、原則としてそれ以上の確認は必要ない。
- ・ 3T3 NRU-PT 法にて光毒性が疑われた場合、動物試験を含めた他の試験法にて確認することができる。
- ・ 3T3 NRU-PT 法にて光毒性が疑われた場合でも、従来の動物を用いた試験法にて陰性が確認された場合は、光毒性は陰性と判断する。
- ・ 3T3 NRU-PT 法の適用が困難であった場合、またその他の理由で必要と判断された場合には、適切と思われる他の試験法にて確認する必要がある。

本試験法を利用可と判断した理由は以下の通りである。

- ・ 本試験法とその妥当性を示すデータは、EU/COLIPA でのバリデーション研究ならびに、その報告論文に対する厚生労働科学研究班による評価研究にて、透明で独立な評価を受けている。
- ・ 本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り、得られたデータは、従来の試験法の代替法としての繋がりを示している。
- ・ 本試験法は、光毒性に関して被験物質のハザードを評価するのに有用である。
- ・ 本試験法とその妥当性を示すデータは、医薬部外品およびその構成成分を含んだ十分に広い範囲を対象としたものである。また、その試験法を適用できる条件および適用できない条件が明確である。
- ・ 本試験法は、プロトコルの微細な変更に対して頑健性が高く、適切な訓練経験を持つ担当者や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。
- ・ 本試験法は時間的経費的に有用である。