

評価会議報告書

ディファインド アプローチによる 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性評価法

JaCVAM 評価会議

令和7年(2025年)7月31日

JaCVAM 評価会議

- 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 病理部／
名古屋徳洲会総合病院)：座長
- 石井 雄二 (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)
- 小島 幸一 (一般財団法人 食品薬品安全センター)
- 中村 りこ (独立行政法人 製品評価技術基盤機構)
- 西村 次平 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)
- 西村 拓也 (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 毒性部)
- 平林 容子 (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)
- 松本 一彦 (名古屋市立大学大学院)

任期：令和6年4月1日～令和8年3月31日

略語

AOP :	Adverse Outcome Pathway
BCOP :	Bovine Corneal Opacity and Permeability
DA :	Defined Approach
DAL :	Defined Approach Liquids
DAS:	Defined Approach Solids
DIP :	Data Interpretation Procedure
KE :	Key Event
LLBO :	Laser Light-Based Opacitometer
OECD :	Organisation for Economic Cooperation and Development
(Q)SAR :	Quantitative Structure-Activity Relationship
RhCE :	Reconstructed human Cornea Epithelium
STE :	Short Time Exposure
TG :	Test Guideline
UN GHS :	United Nations, Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals

JaCVAM 評価会議は、経済協力開発機構 (OECD) テストガイドライン (TG) 467¹⁾ および眼刺激性試験資料編纂委員会により作成された「評価報告書 ディファインドアプローチによる眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性評価法」²⁾ をもとに本評価法の科学的妥当性、社会的受け入れ性および行政上の利用性について検討した。

1. 評価法の概要および科学的妥当性

評価法の概要：

当該評価法は、OECD TG 467 に記載の *in silico* モデルにより算出した物理化学的特性や既存の TG を組み合わせたディファインド アプローチ (Defined Approach: DA, 定義済み総合判定方式) による眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性評価法 (DAL および DAS) である。本評価法は化学物質が UN GHS³⁾ の区分 1 や区分 2 への分類または区分に該当しない場合の判定を可能とする。

DAL には DAL-1 と DAL-2 の 2 種類の評価法がある。DAL-1 は界面活性剤を除く液体原体を適用物質とし、物質の物理化学的特性および OECD TG 492 ヒト再構築角膜上皮 (RhCE) 法⁴⁾ で区分に該当しない物質を識別し、さらに OECD TG 437 ウシ角膜を用いる混濁度および透過性 (BCOP) レーザー光ベースのオパシトメーター (LLBO) 試験法⁵⁾ の予測モデルを組み合わせたデータ解釈手順 (DIP) を用いて区分 1 または区分 2 に識別する評価法である。DAL-2 は液体原体、および液体・固体の水溶液を適用物質とし、OECD TG 491 短時間曝露 (STE) 法⁶⁾ と OECD TG 437 (BCOP LLBO) の二つの試験法を組み合わせ、区分 1 または区分 2、もしくは区分に該当しないと識別する評価法である。DAS は液体には適用できず、原体の界面活性剤を除く固体物質に適用され、OECD TG 492 (RhCE) で区分に該当しない物質を識別し、さらに OECD TG 437 (BCOP LLBO) を用いて区分 1 または区分 2 に識別する評価法である。

科学的妥当性：

DAL および DAS に使用される各 *in vitro* 試験法については、OECD に記載されている検証済みの TG である。さらに、物理化学的特性や化学構造による *in silico* 試験としては TG467 で推奨されている OECD (Q) SAR バリデーション原則に基づいた計算モデル (OPERA⁷⁾ や T.E.S.T.⁸⁾ 等) を用いている。以上のことから、科学的に妥当な手法である。

2. 本評価法の社会的受け入れ性および行政上の利用性

社会的受け入れ性：

当該評価法は、生きた動物を用いない、すなわち動物実験の代替法であるという観点で 3Rs の精神に合致している。実施可能性については、日本国内において主要試験である BCOP LLBO 試験を実施できる施設がないことから、海外に依頼せざるを得ない状況である。そのため国内の試験法の実施体制を整えることが今後の課題となる。また、国内で実施できる試験法を組み合わせた新たな DA について早急に TG 467 に

追加されることが望まれる。以上より、本評価法は、社会的受容性も高いと考えられるが、実施可能性については課題が残されている。

行政上の利用性：

DA は、物理化学的特性や既存の TG を組み合わせた方法であり、今回 TG 467 に含まれた DAL および DAS の予測性は、OECD 専門家会議が定めた採用基準を満たしていた。TG467 に準拠した DAL-1、DAL-2 および DAS は、区分 1、区分 2 の分類および区分に該当しない場合の判定を可能とする評価法であり、行政上の利用性は高いと考える。ただし、それぞれの TG の最新バージョンを常に確認し、指定されている物理化学的特性を測定するための個々の方法の適用限界を理解した上での利用を推奨するものである。

参考文献（最終確認日：2025年7月31日）

- 1) OECD (2024) Guideline for Testing of Chemicals No.467, Defined Approaches for Serious Eye Damage and Eye Irritation, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris.
https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2022/06/test-no-467-defined-approaches-for-serious-eye-damage-and-eye-irritation_236dd995/28fe2841-en.pdf
- 2) JaCVAM 眼刺激性試験資料編纂委員会：眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性ディファインドアプローチ評価報告書(2024年12月27日)
- 3) United Nations (UN) (2023), Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). Tenth revised edition, New York and Geneva, United Nations Publications.
<https://unece.org/sites/default/files/2023-07/GHS%20Rev10e.pdf>
- 4) OECD (2024). Guideline for Testing of Chemicals No. 492: Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris.
https://www.oecd.org/en/publications/test-no-492-reconstructed-human-cornea-like-epithelium-rhce-test-method-for-identifying-chemicals-not-requiring-classification-and-labelling-for-eye-irritation-or-serious-eye-damage_9789264242548-en.html
- 5) OECD (2023). Guideline for Testing of Chemicals No. 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.
https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/07/test-no-437-bovine-corneal-opacity-and-permeability-test-method-for-identifying-i-chemicals-inducing-serious-eye-damage-and-ii-chemicals-not-requiring-classification-for-eye-irritation-or-serious-eye-damage_g1g34044/9789264203846-en.pdf
- 6) OECD (2023). Guideline for Testing of Chemicals No. 491: Short Time Exposure *In Vitro* Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris.
https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/07/test-no-491-short-time-exposure-in-vitro-test-method-for-identifying-i-chemicals-inducing-serious-eye-damage-and-ii-chemicals-not-requiring-classification-for-eye-irritation-or-serious-eye-damage_g1g59945/9789264242432-en.pdf
- 7) Mansouri, K., Grulke, C.M., Judson, R.S. Williams A.J., OPERA models for predicting physicochemical properties and environmental fate endpoints. *J Cheminform* 10, 10 (2018).
<https://doi.org/10.1186/s13321-018-0263-1>
- 8) User's Guide for T. E. S. T. (Toxicity Estimation Software Tool) Version 5.1.
<https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-05/documents/600r16058.pdf>