

改訂 OECD TG No.437 牛摘出角膜の混濁および透過性試験法
(BCOP 法 : Bovine Corneal Opacity and Permeability Test) の
評価会議報告書

JaCVAM 評価会議

平成 25 年 10 月 21 日

JaCVAM 評価会議

- 吉田武美 (日本毒性学会) : 座長
浅野哲秀 (日本環境変異原学会)
五十嵐良明 (国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部)
一鬼 勉 (日本化学工業協会) *
大野泰雄 (座長推薦) *
小野寺博志 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)
黒澤 努 (日本動物実験代替法学会)
杉山真理子 (日本化粧品工業連合会)
谷田智子 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構) *
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)
牧 栄二 (日本免疫毒性学会)
増田光輝 (座長推薦)
山田隆志 (独立行政法人 製品評価技術基盤機構) *
横関博雄 (日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会)
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)
吉村 功 (座長推薦)
渡部一人 (日本製薬工業協会)

任期：平成 24 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

*: 平成 25 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

以上

牛摘出角膜の混濁および透過性試験法（BCOP 法：Bovine Corneal Opacity and Permeability Test）は、ドレイズ眼刺激性試験の代替法として、トップダウンアプローチにおける重篤な眼の傷害を起こす化学物質（UN GHS 区分 1、US EPA 区分 1、EU DSD R43）を同定するための試験法として 2009 年に OECD（Organization for Economic Co-operation and Development）にテストガイドライン（TG）No.437 として採択された。さらに、2013 年には、BCOP 法がボトムアップアプローチでの眼の傷害を引き起こさない化学物質（GHS 等の区分外物質）の同定法として正式に採択された。JaCVAM 眼刺激性評価委員会は、今回の改訂の妥当性について検討した。

1. 試験法の定義

名称： 改訂牛摘出角膜の混濁および透過性試験法（BCOP 法：Bovine Corneal Opacity and Permeability Test）

代替する対象毒性試験：ドレイズ眼刺激性試験

試験法の概略：BCOP 法は、牛眼球から摘出した角膜に被験物質を一定時間曝露させ、角膜の変性の指標となる角膜混濁度と角膜上皮のバリア機能の指標となる角膜透過度を測定し、それら測定値から計算式によって求められる IVIS（*in vitro* 刺激性スコア）を基にウサギを用いた Draize 法での眼刺激性を予測する代替法である。

2. 評価に用いた資料および評価内容の科学的妥当性

NICEATM（NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods）/ICCVAM（Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods）による回顧的なバリデーションを経て、2009 年に NICEATM/ICCVAM の第三者評価委員会で評価されており、その評価内容に科学的妥当性がある。バリデーションでは、評価物質を 213 物質（単一物質／混合物質：113 物質／100 物質）に増やしており十分な数が評価されている。

3. 本試験法の有用性と適用限界

2009 年の TG では、施設間・施設内の再現性は高く、トップダウンアプローチにおける眼の傷害を起こす化学物質を同定できる試験法であるとされた。アルコール・ケトン類および固体物質の適用については前回のトップダウンアプローチの評価では本試験法の限界として挙げられていたが、今回の TG 改訂では、アルコール・ケトン類で陽性結果が得られた場合は、高い偽陽性率を考慮し、その結果は慎重に検討する必要があるとの注釈が付された上で、適用限界はなくなった。固

体物質の偽陰性も他の試験法で補完できることから、トップダウンアプローチでは考慮する必要がないとされた。

今回の TG 改訂で、ボトムアップアプローチでの眼の傷害を引き起こさない化学物質の同定を行うための試験法であるとされている。その結果から、高い偽陽性率を示したが、追加試験による分類判断が必要となることから、必ずしも問題はならないと判断された。トップダウンアプローチの場合と異なり、ボトムアップアプローチでも、適用限界はないとされた。

4. 当該試験法は、目的とする物質又は製品の毒性を評価する試験法として、行政上利用及び社会的受け入れの可能性

社会的受け入れ性：

元来 BCOP 法は、食用などの用途で屠殺されたウシの角膜を用いた動物実験代替法であるため、ドレイズ眼刺激性試験法よりも倫理的に優れており社会的受け入れ性は高い。今回の改訂において、動物福祉の観点からの変更はないことから、本改訂法の社会的受け入れ性も、原法と同様高いものと考えられる。ただし、日本では牛角膜の入手が容易ではなく、この点が普及の妨げになる可能性が示唆された。

行政上の利用性：

BCOP 法は、化学物質による直接的な眼刺激性を評価でき、評価できる眼刺激性の範囲は、①UN GHS 区分 1（重篤な眼の傷害を起こす）及び②UN GHS 区分外（眼の傷害を引き起こさない）である。これら①及び②の範囲において、行政的な利用は可能である。

参考文献

- 1) JaCVAM 眼刺激性評価委員会：眼刺激性代替法の第三者評価報告書、改訂 OECD TG No.437 牛摘出角膜の混濁および透過性試験法（BCOP 法：Bovine Corneal Opacity and Permeability Test）平成 23 年 10 月 11 日
- 2) 牛摘出角膜を用いた眼刺激性試験代替法（BCOP 法：Bovine Corneal Opacity and Permeability Test）の評価会議報告書（平成 21 年 12 月 17 日、平成 23 年 4 月 20 日改定）
- 3) JaCVAM 眼刺激性評価委員会：眼刺激性代替法の第三者評価報告書、牛摘出角膜の混濁および透過性試験法（BCOP 法：Bovine Corneal Opacity and Permeability Test）平成 21 年 10 月 14 日
- 4) OECD Test Guideline, Revised TG437（2013）