

## 2007-2008 年第 6 回 JaCVAM 評価会議議事録

日 時：平成 20 年 8 月 28 日(木) 15：00～17：00

場 所：国立医薬品食品衛生研究所 第一会議室

出席者：井上 達、吉田武美、小野寺博志、田中憲穂、中村和市、吉村 功、五十嵐良明

オブザーバー (JaCVAM 運営委員)：大野泰雄、中澤憲一、増田光輝、小島 肇、

以上敬称略、順不同

配布資料

- 1) 2007-2008 年第 5 回 JaCVAM 評価会議議事録
- 2) 新規試験法提案書
- 3) ダイセル化学工業(株)より提案のあった皮膚感作性試験代替法(LLNA-DA 法)の二次評価報告書
- 4) ダイセル化学工業(株)より提案のあった皮膚感作性試験代替法(LLNA-DA 法)の一次評価報告書
- 5) 追加資料
- 6) Principles and Criteria for Regulatory Acceptance of a New or Updated Test Method
- 7) LLNA-DA 法の行政的な推奨について
- 8) 日本におけるバリデーション、第三者評価の進捗状況
- 9) 平成 20 年度 医薬一般-003 会議一覧

議題：

### 1. 前回議事録確認

井上議長が司会を務め、まず資料 1 に示す前回議事録内容について確認した。いずれの出席者からも意見はなかった。

### 2. ヒト皮膚モデルを用いた皮膚腐食性試験代替法の提案書について

小島 JaCVAM 運営委員(以下、運営委員と記す)より、資料 2 を用いて腐食性試験代替法における提案書の製本化および関係者送付について説明があった。吉村委員より、提案書の「提案内容」が「評価結果」を示しており、間違っていると指摘があった。すでに製本作業に入っており、原稿の差し替えが不可能と小島運営委員より釈明がなされた。今回は修正しないものの、今後の提案書においては修正すると説明された。

### 3. LLNA-DA 法の評価について

資料 3 および 4 を用いて、LLNA 評価委員長でもある大野運営委員より LLNA-DA 法の第三者評価の内容が説明された。また、前回会議の宿題として挙げられた LLNA 原法との比較において、施設毎か、施設の多数決結果を用いて判定する結果のどちらも示すべきとの提案を受け(資料 1 参照)、小島運営委員がまとめた資料 5 が追加資料として配布された。これには重み付き平均値を用いて、判定した結果および第一および第二実験を組み合わせた結果も加えたと説明された。なお、2つの実験で被験物質が重複する場合には、第二実験の結果を採用したと説明された。吉村委員より、重み付き平均とは、メタアナリシスの手法を用い、ばらつき軽視して総合的な評価を行う手法であると説明された。

以下に質疑応答の内容を示す。

- 1) 第一実験の結果の一部（金属）を第二実験で置き換えた理由はなにか(小野寺委員)?  
(回答)第一実験では DMSO を溶媒とした金属のばらつきが大きかった。この結果を検証するために行った第二実験から得られた結果の施設間再現性が高かったことによる(小島運営委員)。ただし、この結果は第一実験の経験を参考にした上での実験であり、教育効果が加味されている。データの取り扱いには注意が必要である(吉村委員)。
- 2) 塩化ベンザルコニウムやラウリル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤の感作性を陰性とされているが、不純物により、感作陽性になる可能性もある。純度が明らかな試薬を用いているかなど、データの扱いには注意が必要である(増田)。(回答)純度を確認する(大野運営委員)。
- 3) 偽陽性は疑陽性ではないか?(吉村委員) (回答)偽で正しいと考える(大野運営委員)。
- 4) 表3に示す安定性という表記に疑問を感じる。安定性とは、分解の有無を指すと思うが、溶解性や懸濁液の状態を指している言葉として妥当か?ばらつきが生じた理由は懸濁液の処理法によるものではないか?(五十嵐委員)  
(回答)3-アミノフェノールなどの安定性に疑問が持たれたが、ダイセルの測定で分解がないことを確認している(大野運営委員)。
- 5) 第一実験と第二実験の結果を合わせるには根拠を明確にするべきである(五十嵐委員)。  
(回答)評価報告書は修正できない。本評価会議の報告書に盛り込んでどうか(大野運営委員)。
- 6) ICCVAM では LLNA 原法から LLNA-DA への変更点について話題にならなかったか?間隔を空けた後の4回目の塗布が原法と大きく異なり、誘導時期だけでなく、誘発時期も考慮しているかもしれない。T細胞だけでなく、B細胞の増殖も上がってしまうのではないか?(中村委員)  
(回答)変更の大きな理由は、SI (stimulation index) 値を上げるためである。4回目の塗布は不要と評価委員会でも議論したことがある。結果的に一致性で LLNA と変わらない(大野運営委員)。

最終的な評価会議の報告書には注釈をつけて、投与回数や SLS 適用がない場合に偽陰性が多くなる可能性を示唆するなど、試験法の注意点などを盛り込むべきとされた。以上の質疑応答を経た後、資料 6 に示す行政的な受け入れに関する指標毎にコメントを作成した。詳細は資料 7 を参照されたい。これを小島運営委員が報告書に落とし、メールで配布して委員に校正を依頼する今後の予定が井上議長により確認された。

#### 4. その他

資料 8 に示す日本におけるバリデーションや第三者評価の現状が小島運営委員より報告された(当日説明に用いた資料が不完全でした。すいません。添付物をご覧ください)。資料 9 に示すメンバーの協力を得て、年初には多くの試験法について第三者評価報告書が完成する予定である。来年は評価会議の仕事が増えると予想されると説明された。

2009 年から評価会議のメンバーを一部入れ替える予定で調整しているが、本会参加委員には留任をお願いしたいと井上議長から継続した協力の依頼がなされた。

以上

