

第64回 JaCVAM 評価会議議事概要案

日時：令和4年8月24日（水）14：10～16：10

場所：国立医薬品食品衛生研究所 総務部会議室（2F）& web

出席者：委員：西川秋佳、小島幸一、中村るりこ、西村次平、平林容子、松本一彦（資料1）

事務局：小島 肇、足利太可雄

以上敬称略、順不同

議題：

1. 先回議事録確認

今回から本会議に参画する小島幸一委員より、ご挨拶があった。

西川座長の司会のもと、資料2に示す議事概要が特段の意見なく、承認された。

2. 眼刺激性試験代替法 SkinEthic TTT 評価書案紹介

山本資料編纂委員長の代理として、事務局の小島肇より、資料3を用いて評価書の概要が説明された。資料9に示す松本委員の意見に従い、資料3に示す評価書案について、以下の指摘事項を確認した。

- ・GHS区分2の判定基準は Any other combination でなく、わかりやすく書き換える。
- ・データ受入基準である SD18% は開発者のデータより導かれた。
- ・バリデーションの透明性欠如は認めたいが、PRP（第三者評価者）の意見を尊重する。
- ・バリデーション参加施設は、2機関が Naive であり、もう一機関は開発元の EPISKIN と明記する。
- ・真の予測値の意味が不明である。単に予測値でよい。
- ・Draize 試験に代わる良い方法が開発されたことを、結論にも記載する。
- ・Annex の用語の説明が後から示される表や Appendix を見ないとわからないので修正する。

西川座長より、Draize 試験に代わる良い方法として、本試験法の行政提案を目指して評価を進めるが、提案時期は性能標準が OECD で発行されたあとにすると説明された。

なお、資料9に示す中村より指摘のあった GHS 区分外は GHS 区分に該当しないと書き改めることに小島は同意した。また、西川座長より指摘のあった PRP である小島は本評価書の著者から外れることが事務局より説明された。

今後、上記事項を修正した評価書を委員会が確認した後、査読に入ると事務局より連絡がなされた。

3. 皮膚感作性試験代替法 ADRA 評価書案紹介

小島幸一資料編纂委員長より、資料10を用いて評価書の概要が説明された。資料11に示す松本委員の意見に従い、資料6に示す評価書案について、以下の指摘事項を確認した。

- ・ADRA は優れた試験法と考えるが、評価書にはネガティブな記載が多い。肯定的な表現を用いる。
- ・3-3 および 3-4 ADRA の施設内再現性および施設間再現性

9頁1行目「——ADRA-UV 法と ADRA-FL 法における NAC および NAL の減少率は、ほぼ同様であったことから、両試験法の結果が同等であることが示された」

「——ADRA-UV 法と ADRA-FL 法における NAC および NAL の減少率は、ほぼ同様であったことから、両

試験法の結果が同等であることが示された（図2）。

#3-3、3-4ともにADRA—UVとFLの**同等**であることの統計的な検定を行っていない。特に図2は相関図を出していないが、相関係数とp値を求めていないとの指摘には、これらを記載する。

・4. 正確性（正確度、感度および特異度）

9頁4行目：「累積の正確度」→累積という言葉は誤解を招くので、削除する。

10頁1行目：「ADRAの**正確度**は」→「ADRAの正確度、感度および特異度は」と修正する。

10頁表2の上の行：「それぞれの**正確性**について——」→「それぞれの予測結果について」と修正する。

・7. 有用性と限界

1)12頁6行目：「ADRAは、実験期間も2日から3日で実施可能であり、試験法として**簡便性・経済性**の面から——」→経済性はDPRAの1/2、LLNAの1/20以下であることは示されたが、簡便性については、比較されていない。少なくともDPRAとの比較は必要との指摘に対応する。

2)13頁7行目：「以上のことから、ADRAにより**感作性陰性**と判断された場合は、その物性等により偽陰性となる可能性を考慮し、補完し得る他のKEを対象とした**代替法により確認する必要がある**」→感作性陰性と判断された場合の対応については、ADRAに限られたことではなく、全ての試験で言える。この7行は不要と思われる。

・8. 結論

13頁下から2行目：「ADRAのみで皮膚感作性を判定することはできない」

14頁本文下から2行目：委員会は「証拠の重み付けや他のKEを対象にして代替法やQSARと組み合わせでの評価を推奨する。

→#代替法試験はいずれにしても、それだけで代替できるオールマイティーなものは存在しない。「～のみで」という表現や「QSARとの組み合わせで」という表現は本手法を推奨する場合にはふさわしくない。既に存在するDPRAと比較しての良否の表現にすべきである。もし、DPRAが単独で（のみで）実施できる手法であれば2倍の経費がかかる云々は問題ではないとの指摘に対応する。

・Annex2 2-3 試験成立の条件

21頁3行目：「——その**相関係数**が0.990より大きくなければならない」→相関係数はx軸、y軸ともに確率変数で正規分布していることが条件である。6濃度をとるような試験では直線回帰で**回帰係数**を用いるのが通常の方法。「試験成立の条件」なので重要な項目である。条件を提案された方に確認する。TGを調べたところR²なので、相関係数は間違いであることから、修正する。

・Annex3 バリデーション結果

23頁：表S3-2「カッコ内はAverage Scoreを示す」→「カッコ内は減少値のAverage Scoreを示す」

24頁：表S3-4「T-008 Lab.CとT-010 Lab.BのNS(4.9)は水色の非感受性になっている。22頁の表2-1には4.9%未満は非感受性物質、4.9%以上(≧)は感受性物質となっている。赤色の感受性物質にするか数値を見直す。

25頁：表S-5 ①「7頁：3-2の4行目に40化合物の施設間再現性(Phase II)(3施設換算)は91.9%であり」と表S-5のPhase IIはPhase Iの10化合物を除いた表になっている。表としては未完成である。Phase Iの10化合物を含めた表に作成し直す。

① No.30のHydroxycitronellal(ハイドロキシシトロネール)のLab.Cは数値が6.4/5.4となっていて、いずれも4.9以上。したがって、感受性の赤になるなどを修正する。

・Annex5 ADRAとDPRAの予測性

29 頁 3 行目：「平均正確度」を求める意味が不明である。一般統計教科書には載っていない表現である。そもそも正確度は感度と特異度の平均を示すもの。わざわざ正確度の平均をとる必要がわからない。しかも最後の列のまとめには「正確度」と書かれており「平均正確度」は使っていない。

・31 頁にコピーミスあり。

なお、西川座長より指摘のあった ADRA 開発者の笠原委員は、本評価書の著者から外れることが事務局より説明された。今後の議論の過程で、バリデーション研究に参画した小島幸一委員、小島肇は著者から外れる可能性が示唆された。

今後、上記事項を改定した評価書を委員会が確認した後、査読に入ると事務局より連絡がなされた。

4. その他

次回会議は、11 月 8 日(火)14 時より開催されることになった。

以上

配布資料一覧

- 1) 委員リスト
- 2) 第 63 回評価会議議事概要
- 3) 眼刺激性試験代替法 SkinEthic TTT 評価書案
- 4) 評価書添付資料
- 5) OECD TG492b
- 6) 皮膚感作性試験代替法 ADRA 評価書案
- 7) OECD TG442C
- 8) 眼刺激性試験代替法 SkinEthic TTT 評価書案の説明
- 9) 松本・中村意見
- 10) 皮膚感作性試験代替法 ADRA 評価書案の説明
- 11) 松本意見