

皮膚感作性試験代替法(LLNA：DA法)の評価会議報告書

JaCVAM 評価会議

平成 20 年 (2008 年) 10 月 30 日
平成 23 年 (2011 年) 4 月 20 日改定

JaCVAM 評価会議

井上 達 (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)

林 真 (財団法人食品農医薬品安全性評価センター)

田中憲穂 (食品薬品安全センター 秦野研究所)

吉田武美 (昭和大学薬学部)

溝口昌子 (聖マリアンナ医科大学)

佐神文郎 (エーザイ株式会社/日本製薬工業協会)

岡本裕子 (株式会社コーセー/日本化粧品工業連合会)

小野寺博志 (医薬品医療機器総合機構)

五十嵐良明 (国立医薬品食品衛生研究所 環境衛生化学部)

任期：平成 19 年 1 月 1 日～平成 20 年 12 月 31 日

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)

田中憲穂 (食品薬品安全センター 秦野研究所)

吉田武美 (昭和大学薬学部)

横関博雄 (東京医科歯科大学)

吉村 功 (東京理科大学)

渡部一人 (日本製薬工業協会)

岡本裕子 (日本化粧品工業連合会)

大島健幸 (日本化学工業協会)

小野寺博志 (医薬品医療機器総合機構)

小笠原弘道 (医薬品医療機器総合機構)

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)

五十嵐良明 (国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部)

長谷川隆一 (独立行政法人 製品評価技術基盤機構)

浅野哲秀 (元日東電工株式会社)

任期：平成 22 年 4 月 1 日～平成 24 年 3 月 31 日

オブザーバー：JaCVAM 運営委員

大野泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所)

中澤憲一 (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 薬理部)

増田光輝 (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 薬理部)

小島 肇 (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 薬理部)

板垣 宏 (日本動物実験代替法学会会長)

任期：平成 19 年 1 月 1 日～平成 20 年 12 月 31 日

大野泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所)

関野祐子 (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 薬理部)

増田光輝 (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 薬理部)

小島 肇 (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 薬理部)

秋田正治 (日本動物実験代替法学会)

柴辻正喜 (厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室)

実国慎一（経済産業省 製造産業局 化学物質安全対策室）

任期：平成 22 年 4 月 1 日～平成 23 年 4 月 30 日

以上

皮膚感作性試験代替法 LLNA (Local Lymph Node Assay) : DA 法について、第三者評価委員会からの報告を受け¹⁾、以下の 8 項目について審議した。7 項目までは OECD ガイダンス文書 No. 34 に示された検討項目である²⁾。なお、本動物実験代替法の利用にあたっては、適用範囲を十分に配慮した上で使用されるべきである。

< 審議内容 >

1. 検討対象の試験法とその妥当性を示すデータは、透明で独立な評価を受けているか。
バリデーション結果は、論文としてアカデミックに公表されている³⁾。独立した専門家による第三者評価機関によって評価されている¹⁾。
2. 当該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るか。データは、当該試験法と従来の試験法の、代替法としての繋がりを示しているか。あるいは (同時に) そのデータは、当該試験法と、対象としているあるいはモデルとしている動物種についての影響との繋がりを示しているか。
ゴールドスタンダードである LLNA⁴⁾ で評価されている対照毒性との感度、特異度が高く、従来の毒性試験と比較して十分である。GPMT (Guinean Pig Maximization Test) と原理が違う。
免疫毒性の皮膚感作性の代替法として国際的に認められている LLNA の機能に匹敵 (相当) する。
3. 当該試験法は、ハザードあるいはリスク、あるいはその両方を評価するのに有用であるか。
ハザード評価に有用である。
4. 当該試験法とその妥当性を示すデータは、その試験法で安全性を保証しようとする、行政上のプログラムあるいは関係官庁が対象としている化学物質や製品を、十分広く対象としたものとなっているか。当該試験法が適用できる条件及び適用できない条件が明確であるか。
 - ・ 純度の高い化学物質は十分に広くカバーされている。
 - ・ 感作性の同定に有用である。
 - ・ 感作性物質の評価において、LLNA と同等程度の評価が可能である。
 - ・ 可溶性物質を対象とし、固体は適用できない。
 - ・ 感作性の評価は 31 物質 (提案施設) で実施されている。
 - ・ 施設間差の評価は、14 物質で実施されているなど十分広く対象とされたものとなっている。
5. 当該試験法は、プロトコルの微細な変更に対して十分頑健で、適切な訓練経験を持つ担当者と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か。
 - ・ プロトコルに忠実であることが求められる。
試験法実施上に際して、投与回数を減らしたり、SLS (ラウリル硫酸ナトリウム) の適用がない場合に偽陰性が多くなる可能性があるので注意が必要である。
 - ・ 系統、ATP 測定までの時間を注意することにより、プロトコルの頑健性が維持される。
 - ・ 技術習得が容易である。
6. 当該試験法は、時間的経費的に有用性があり、行政上で用いられやすいものであるか。

・ LLNA 原法と比べて、R I を使わないことを含めて、操作時間と経費が軽減され、有用性がある。また、施設が限定されない。従って、行政的に用いられやすい。

7. 当該試験法は、従来の試験法と比べて、科学的・倫理的・経済的に、新しい試験法あるいは改訂試験法であることが正当化されているか。

- ・ R I を使わないことにより、実施施設・試験実施者に制限がなく、廃棄物処理や環境汚染対策上の負担の低減に資するところが大きく、倫理的・経済的に大きな利点がある。
- ・ 静脈注射をしないことにより、作業と動物への苦痛レベルを軽減できる。

8. 安全性評価のための行政的資料として、受け入れ可能な試験法であるか。

本試験法は、皮膚感作性評価を目的とし、既存の LLNA 原法と同程度の検出力を持つ。医薬品、医薬部外品、化粧品成分及び化学物質の皮膚感作性評価に有用である。

以上の審議の結果、JaCVAM 評価会議は、皮膚感作性試験代替法(LLNA : DA 法)を定められた方法で注意点を適切に守って利用すれば、化学物質の皮膚感作性を科学的に評価できると結論した。

参考文献

1. ダイセル化学工業株式会社より提案のあった皮膚感作性試験代替法 (LLNA : DA 法) の一次及び二次評価報告書
2. OECD (2005) OECD Series on testing and assessment Number 34, Guidance document on the validation and international acceptance of new or updated test methods for hazard assessment, ENJ/JM/MONO(2005) 14
3. Omori, T. Idehara, K., Kojima, H., Sozu, T., Arima, K., Goto, H., Hanada, T., Ikarashi, Y., Inoda, T., Kanazawa, Y., Kosaka, T., Maki, E., Morimoto, T., Shinoda, S., Shinoda, N., Takeyoshi, M., Tanaka, M., Uratani, M., Usami, M., Yamanaka, A., Yoneda, T., Yoshimura, I., Yuasa, A., Interlaboratory validation of the modified murine local lymph node assay based on adenosine triphosphate measurement, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 58 11-26(2008)
4. OECD(2004) OECD guideline for the testing of chemicals, Test guideline: 429, Local Lymph Node Assay (LLNA)