

酵母光生育阻害試験と赤血球光溶血性試験の組み合わせによる 光毒性試験代替法の第三者評価報告書に対するコメント

- ①試験法のメリットの一つと考えられている水難溶性物質の評価が十分に行われていない。
難水溶性物質の評価について物質がどれだけあれば十分と言えるか数を示していただきたい(板垣)。
- ②最終的に整備されたプロトコルにおける検討物質数は 9 物質のみであり、本法が広範囲の被験物質に適用可能かどうか不明である。
本件も受け入れ可能な必要最小限の被験物質数を示して結論付けるべきと考える(板垣)。
- ③3T3-NRU 法との直接比較がなされておらず、同等性あるいは優越性が明確に示されていない。
3T3-NRU 法との比較は投稿論文に記載している。バリデーションでも直接比較を行うべきと考えるのか評価委員会の見解を示していただきたい(板垣)。
- ④異なる光源を使用した際の結果の安定性について評価されていない。
評価委員会はバリデーション結果の評価が目的と考える。SOP で記載していない異なる光源のデータを要求する根拠を示していただきたい(板垣)。
- ⑤温度上昇による結果の差異が言及されているが、この点に関する追加検討が実施されていない。
暗幕の有無による温度上昇に関する追加検討のうえ、SOP を変更したのであるが、さらに必要な追加検討項目を示していただきたい(板垣)。
- ⑥代謝活性化系が設定されていないため、経皮投与以外の全身曝露の際の安全性が評価できない。
本試験法は化粧品や医薬部外品等の外用剤のための光毒性試験として提案している。ご参考までに提出した SOP には、『1. 適用範囲 化粧品、医薬部外品に用いられる基材、薬剤、色素、香料などのうち、紫外部吸収(280nm~400nm)が認められるものに適用する。』と規定している。また OECD ガイドラインに採択された 3T3-NRU についても代謝活性化の系は設定されておらず、評価委員会の主張される全身曝露の際の安全性は評価できないものとするが如何か(板垣)。
- ⑦バッテリーの 2 試験の実施順序を規定する必要性に関する検討がなされていない。

バッテリー法の実施順序に関しては、提案資料 9-2(論文:AATEX, 2, 193-202 (1994).)に記載されている。要旨は適用範囲が広く in vivo との対応性が良い酵母光生育阻害試験を第一次試験とし、その結果が陰性の場合、酵母光生育阻害試験では捉えられない膜破壊を観察する赤血球光溶血試験を実施することとした。この内容は評価フローとして、技術講習会や評価委員会の説明会でもお話している(板垣)。

⑧酵母光生育阻害試験における陽性判定のカットオフ値について再検討の余地がある。

カットオフ値の再検討について記載されているのは、第一次バリデーションの報告書である。補完試験の報告書には、『SOP 改訂の妥当性が確認できたものと考えられる。陽性物質では施設間差がみられたが、陰性物質と判定された物質には大きな施設間差はみられなかった。SOP 改訂が、陽性判定をより明確に出そうとしたものであったため、阻止帯の差のばらつきを大きくしたのと考えられる。』と記載されており、カットオフ値の再検討について記載されていないが、再検討すべき項目とそれが評価に及ぼす影響を示していただきたい(板垣)。

⑨赤血球光溶血試験の吸光度測定波長の選定に再検討の余地がある。

赤血球光溶血試験は通常、540nm か 525nm で実施されている。再検討すべき項目とそれが評価に及ぼす影響を示していただきたい(板垣)。