

# 評価会議報告書

## ディファインド アプローチによる皮膚感作性評価法

JaCVAM 評価会議

令和7年(2025年)1月9日

## JaCVAM 評価会議

- 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 病理部/  
名古屋徳洲会総合病院) : 座長
- 石井 雄二 (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)
- 小島 幸一 (一般財団法人 食品薬品安全センター)
- 中村 るりこ (独立行政法人 製品評価技術基盤機構)
- 西村 次平 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)
- 西村 拓也 (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 毒性部)
- 平林 容子 (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)
- 松本 一彦 (名古屋市立大学大学院)

任期：令和6年4月1日～令和8年3月31日

略語

AOP: Adverse Outcome Pathway

DA: Defined Approach

ITS: Integrated Testing Strategy

KE: Key Event

LLNA: Local Lymph Node Assay

NC: Not classified

OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development

QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationship

TG: Test Guideline

UN GHS: United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labelling  
Chemicals

2o3: 2 out of 3

JaCVAM 評価会議は、経済協力開発機構 (OECD) ガイドライン 497<sup>1)</sup>および皮膚感作性試験資料編纂委員会により作成された「評価報告書 ディファインド アプローチによる皮膚感作性評価法」<sup>2)</sup>をもとに本評価法の科学的妥当性、社会的受け入れ性および行政上の利用性について検討した。

## 1. 評価法の概要および科学的妥当性

### 評価法の概要：

当該評価法は、単独の皮膚感作性試験代替法では最終的な評価を下すことが不十分であるとの考えから、複数の代替法試験結果を、ディファインド アプローチ (Defined Approach: DA、定義済み総合判定方式) に従って利用し、LLNA<sup>3)</sup>などの動物試験やヒト試験<sup>4)</sup>で得られる情報と同等の情報、すなわち有害性の有無や国連の化学品の分類および表示に関する世界調和システム (UN GHS) に利用できる情報を提供するガイドライン497として、OECDが公定化したものである。

ガイドラインに採用された方式のうち、2o3 DA は複数の *in chemico* 試験法および *in vitro* 試験法により化学物質の皮膚感作性 [GHS 区分 1 (感作性物質) または区分に該当しない (NC)] を同定 (ハザード評価) する方法であり、2 種類の ITS DA は複数の *in chemico* 試験法、*in vitro* 試験法、および *in silico* ツールによって化学物質の皮膚感作性 (GHS 区分 1 または NC) を同定 (ハザード評価) する方法、あるいは UN GHS 細区分 1A (強い感作性物質) / 1B [その他の (中等度から弱い) 感作性物質] または NC に分類 (強度予測評価) する方法である。

### 科学的妥当性：

代替法試験のうち、*in chemico* および *in vitro* 試験法としては、皮膚感作性の有害性発現経路 (AOP)<sup>5)</sup> に基づく 4 つの Key Event (KE) のうち KE1~KE3 に対応する OECD TG である DPR (TG 442C)<sup>6)</sup>、KeratinoSens<sup>TM</sup> (TG 442D)<sup>7)</sup> および h-CLAT (TG 442E)<sup>8)</sup> を用い、*in silico* ツールとしては、構造アラート (Structural alert) を用いて皮膚感作性の予測を提供する Derek Nexus またはリードアクロスによる類推を行う OECD QSAR Toolbox を用いることから、科学的に妥当な手法である。

## 2. 目的とする物質または製品の皮膚感作性を評価する方法としての社会的受け入れ性および行政上の利用性

### 社会的受け入れ性：

本評価法は、皮膚感作性に関する既存の *in chemico* および *in vitro* OECD TG や利用可能な *in silico* ツールを用いることで実施可能である。また、本評価法は動物を用いない手法であり、3Rs の精神と合致している。一方、複数の試験法または *in silico* ツールを必要とすることから、LLNA や他の *in vivo* 試験法と比較して、簡便性・経済性の面では必ずしも有用でない場合がある。

行政上の利用性<sup>\*</sup>：

本評価法は、AOP に基づく感作性評価という観点から重要な情報を与えてくれる。2o3 DA および ITS DA では、NC と予測された UN GHS 区分 1A 物質はないため、これらの評価法によるハザード予測性は妥当と考える。

ITS DA の強度予測性については、限られた参照物質数ではあるが LLNA に劣らない予測性が得られているため、概ね妥当と考える。ただし UN GHS 区分 1B を NC に、UN GHS 区分 1A を 1B にそれぞれ過小評価する物質が一定数存在することに留意する必要がある。

---

<sup>\*</sup> 皮膚感作性試験資料編纂委員会による評価報告書では、ITS DA の強度予測性の妥当性について言及していないが、LLNA に劣らない予測性が得られていると明記されており、本会議ではガイドライン 497 の記載どおりに ITS DA の強度予測性は妥当と判断した。

参考文献（最終確認日：2024年11月26日）

- 1) OECD (2023). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No.497. Defined Approaches on Skin Sensitisation, Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris. Available at: [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/guideline-no-497-defined-approaches-on-skin-sensitisation\\_b92879a4-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/guideline-no-497-defined-approaches-on-skin-sensitisation_b92879a4-en)
- 2) JaCVAM 皮膚感作性試験資料編纂委員会： Defined Approach for Skin Sensitisation (DASS)評価報告書(2024年9月11日)
- 3) OECD (2010). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals No. 429. The Local Lymph Node Assay (LLNA), Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris. Available at: [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-429-skinsensitisation\\_9789264071100-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-429-skinsensitisation_9789264071100-en)
- 4) OECD (2023). Supporting document to the OECD guideline 497 on defined approaches for skin sensitisation Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris. Available at: [https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO\(2021\)11/En/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO(2021)11/En/pdf)
- 5) OECD (2012). Series on Testing and Assessment No. 168. The Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins. Part 1: Scientific Evidence. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris. Available at: [https://www.oecd.org/en/publications/the-adverse-outcome-pathway-for-skin-sensitisation-initiated-by-covalent-binding-to-proteins\\_9789264221444-en.html](https://www.oecd.org/en/publications/the-adverse-outcome-pathway-for-skin-sensitisation-initiated-by-covalent-binding-to-proteins_9789264221444-en.html)
- 6) OECD (2024). OECD Guideline for the Testing of Chemicals No. 442C. *In Chemico* Skin Sensitisation: Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA), Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris. Available at: [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-442c-in-chemico-skin-sensitisation\\_9789264229709-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-442c-in-chemico-skin-sensitisation_9789264229709-en)
- 7) OECD (2024). OECD Guideline for the Testing of Chemicals No. 442D. *In Vitro* Skin Sensitisation: ARE-Nrf2 Luciferase Test Method. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris. Available at: [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-442d-in-vitro-skin-sensitisation\\_9789264229822-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-442d-in-vitro-skin-sensitisation_9789264229822-en)
- 8) OECD (2022). OECD Guideline for the Testing of Chemicals No. 442E. *In Vitro* Skin Sensitisation: human Cell Line Activation Test (h-CLAT), Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris. Available at: [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-442e-in-vitro-skin-sensitisation\\_9789264264359-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-442e-in-vitro-skin-sensitisation_9789264264359-en)