

2015年度 第12回「安全性試験公定化にかかる検証・評価のための研究開発の 顧問会議（通称：JaCVAM 顧問会議）」議事概要

日時：平成28年1月21日(木) 14:00-17:00

場所：厚生労働省 19階 共用第9会議室

出席者：相場節也、青木康展、奥村浩信、川西徹(座長)、阪川隆司、庄野文章、藤堂浩明、
西川秋佳、久田茂、山崎恵子、山田雅信、峯戸松勝秀(代)

オブザーバー：篠田和俊、田邊思帆里、東野正明、広瀬明彦、美上憲一

事務局：小島肇

以上敬称略

【議題】

1. 厚生労働省 山田課長のご挨拶、出席者の自己紹介（資料1）

山田委員より、医薬品・医薬部外品等に関する安全性を担保するためにも、今後ともご協力をお願い致したい旨の挨拶があった。

川西座長が司会を務め、参加者全員が自己紹介した。板垣委員、岩井委員、今回から加わることになった倉根委員が欠席であると事務局より報告された。

2. 前回議事録確認（資料2）

前回議事概要の確認があり、特に意見はなく最終化された。

3. JaCVAMにおける今年度の運営、成果および来年度計画（資料3-29）

西川委員より運営委員長として、挨拶がなされた。

1) JaCVAMの組織と役割（資料3-5、26、27）

事務局より、資料3を用いJaCVAM組織の紹介後、今年度2試験法のOECD試験法ガイドライン(TG)およびガイダンス(GD)1試験法を成立させ、日本で開発された7試験法をTGまたはGDとして成立させたことになり、さらに現在、3試験法が作業計画に含まれていると紹介された。また、資料編纂委員会および評価会議の協力のもと、2試験法の提案書を作成したと紹介された。川西座長よりJaCVAMの活動とICHとの関係について質問があり、ICHガイドラインは医薬品における安全性評価の考え方を示すものだが、ICH-S10（光安全性評価）ガイダンスにとりあげられたROSアッセイのバリデーションに、JaCVAMが寄与したと説明された。

2) 運営委員会の活動（資料3、4、6-9、29、32）

資料29を用い、今年度の運営委員会における承認検討事項が事務局より説明された。LabCyte Cornea-Modelのバリデーションにおいて、J-TECが開発した試験法のバリデーションにJaCVAMが関与してOECDのTGガイダンスとして提案して行くことについて、利益相反(COI)の観点から考慮すべき要件について検討・議論されたことが紹介された。自由討論において、民間企業の試験法を公的機関が取り扱うことの是非、およびその要件等について意見を求めたいと座長および西川委員より説明があった。久田委員よりILSI-HESIへの対応について質問があり、情報収集中であると説明された。

3) 評価会議の活動 (資料 3、10-17)

大野評価会議座長の下、過去 1 年間で 5 回会議が開催され、3 試験法の提案書が作成された。来年度も 3 試験法の検討をお願いする予定であるとされた。青木委員より、評価の対象とする試験法の選択基準について質問があり、事務局より国際状況を加味して、TG の議論が始まる前に資料編纂委員会を設立すること意識していると説明された。

3) 国際協調 (資料 18-20)

ICATM への協力状況について事務局より説明があった。各国のバリデーションセンターの動向に加え、ブラジル、中国の ICATM への参画に向けた状況が紹介された。川西座長より、ブラジルと中国は OECD には加盟していないが ICATM へ参画する意義について質問があった。ICATM の属する OECD 加盟国の協力を得て自国で開発された試験法の OECD テストガイドライン化を目的としている旨の説明があった。

4) OECD TG への関与 (資料 21-23、28)

OECD TG への JaCVAM の関与が事務局より説明された。2016 年中に、日本で開発された 2 試験法が TG として成立する予定である。本年、ICH において採用された ROS アッセイを OECD に申請したと報告された。

5) 医薬部外品ガイダンス : JaCVAM 非関与 (資料 24)

JaCVAM の資料が行政的に利用されている例として、医薬部外品ガイダンスが事務局より紹介された。

4. 自由討論

1) 成果および計画の審議および助言

川西 : 全体の活動予定等に鑑み、全体的な御質問・御意見や、事務局から何か提案等はあるか。

小島 : JaCVAM の活動は行政、業界、関連学会等の協力のもと成り立っている。顧問会議の委員には、各組織を代表して適切なお助言および意見を頂きたい。

川西 : 運営委員会では、台湾への協力は JaCVAM レベルではなく、個人レベルでの協力と結論付けられている。台湾が OECD 非加盟であるために JaCVAM へ協力を要請したという理解で良いか。

小島 : JaCVAM への依頼であったが、一研究者として協力している。あくまで、バリデーションを成功に導くという支援のみで協力している。

川西 : JaCVAM は日本の組織であるため海外のバリデーションを公式に支援するのは難しい。

山崎 : ECVAM の予算減少はどのような社会現象と関連するのか。KoCVAM の資金が潤沢である理由は？韓国は化粧品業界が成長していることと関連しているように思うがどうか。サムスンが大きな動物関連研究所を創設したが、突然閉鎖したことがある。

小島 : 韓国は、国として美容産業へ力を入れ、欧米への韓国製化粧品の輸出を念頭においていることに起因する。化粧品コンソーシアムを立ち上げて、化粧品代替法センターを創設している。アメリカでは過去のバリデーション失敗例や、Tox21 や ToxCast に予算が集中されたことから、ICCVAM は緊縮財政を強いられている。ヨーロッパではバリデーションの申請は多いが、ECVAM は予算と人員の関係でバリデーションを減らそうとしている。日本も同様だが、各バ

リレーションへの関与は被験物質選択や QC を支援するのみに留め、バリデーション結果を第三者評価することに尽力する流れになっている。

青木：環境毒性は公的機関が動かしていることを踏まえると、試験法の開発は、社会的コストとして考慮する必要があると考えている。バリデーションは公的機関が進めるという点に意義があるのではないか。

小島：ECVAM はすべての毒性試験法に対応した組織であるものの、日本では環境省が環境関連を取り扱い、感染研がワクチンを取り扱うなど、日本の特殊事情が存在する。

川西：バイオロジクスの専門家および関係者が入っていない等、ECVAM と異なる JaCVAM の事情はあるが、担当者としては一緒にできないという忸怩たる思いがある。対策として感染研の方に入って頂き、コミュニケーションを図るようにしている。

奥村：化粧品に関係する毒性以外の試験法開発に関して、国際的状況はどのようになっているのか？

小島：ヨーロッパで多額の予算がつぎ込まれているプロジェクトとして、SERAT がある。反復投与毒性、特に肝毒性の代替法開発が約 70 億円かけて進んでいる。将来的には REACH に関連して、systematic toxicology として反復投与毒性・生殖発生毒性・がん原性等の動物実験削減を目指しており、まず肝毒性の試験法開発をしている。

川西：その場合の評価対象物質は何になるのか？

小島：REACH 対象の化学物質になると考えられる。

川西：将来的には反復投与毒性試験を代替したいということか？

小島：それを目指していると考えます。

庄野：アカデミアの意義について考えたいが、大学や民間企業からの試験法提案は多いのか？

小島：民間ばかりでなく、相場先生のように皮膚科医/アカデミアからの提案もある。

庄野：人材がいないうちに危機感を感じている。レギュラトリーサイエンスに関わる研究者の人材育成を推進する必要性について提言したい。テストガイドライン化というのは日本で開発された方法を国際化することなので、学生が興味を持つように JaCVAM の宣伝促進や活性化が必要である。

小島：研究促進という視点で、KoCVAM は財政的支援システムを有し、アメリカも NTP 予算を有して人材育成をしている。ECVAM は自前ラボを有して SERAT に参加している。

青木：学会でも同様の問題を抱えており、人材育成の必要性について賛同する。個々の施策にどのように人材育成を組み込んでいくか重要な課題であり、多面的な取り組みが必要である。川西：教育や公的機関のスタッフの充実化等に関する意見を求めたい。

庄野：専門のスタッフが減っている理由は、アカデミアのレベルで人材が育っておらず、絶対数も少なくなっているからではないか。薬学部 6 年制移行により薬剤師志望の学生が増えたこともあり、義務教育から立て直す必要がある。

川西：公的機関では、例えば国立医薬品食品衛生研究所では、定員が約 170 数名のところ 5 年間で 28 名の定員削減が求められている。国の政策である 21 世紀産業基盤の創出に直結する部署は増員されやすいが、安全性の視点に関する定員要求が現在は通りにくい。

山崎：農水省の獣医師の需給検討会では 16 学部ある獣医学部の獣医師のうち、大動物(食糧生産)

に関わる獣医師が犬猫病院の獣医師に比較して不利であることが議論された。教育した学生の社会的地位を確保するルートを創成し、学生のモチベーションを上げる必要がある。

庄野：JaCVAM や国立衛研が、*in silico* の試験法を開発していることや OECD にコミットしていることを強調し、学生へ売り込む必要がある。

川西：厚労省が関わる科学技術予算が AMED に集中し、化学物質の安全性が軽視されていることを危惧している。AMED は医療が中心であり、代替法も医薬品に組み込み予算の獲得を図る試みもあるが、化粧品と医薬品では考慮すべき点が異なる場合が少なくない。化学物質の安全性評価も疎かにはできないことだが、現在の状況としてはこちらに眼を向けていただくことは難しい。連携大学院の衛生関連分野を強化したり、レギュラトリーサイエンスを推進しようしているが、学生が集まらず、中々難しいこともある。

相場：レギュラトリーサイエンスもそうだが、JaCVAM の後継者人材育成について必要性が増している。国際バリデーションで海外の専門家を招待する上でも海外の研究者との人脈は重要であり、今後とも考えて JaCVAM 自体が強力になる必要がある。日本の代替法の未来は本気で取り組めば非常に明るくて、iPS 細胞の代替法等、世界を席卷することになる可能性がある。

JaCVAM の役割は増大すると思うので、JaCVAM を拡大して後継者を育てる必要がある。

川西：有難い御意見であり、健康推進戦略に関連させて JaCVAM の予算・人員獲得を図っているものの、研究所の全体状況（定員削減）も考慮する必要がある。非常に多くの課題があるので難しいが、御意見を励ましと受け取って何とかしていきたいと思っている。

2) その他

川西：利益相反について何か問題があるようだが説明してほしい。

小島：良い試験法が開発されれば、特許やビジネスとなり、利益相反の問題は必ず生じてくる。経産省であれば企業を支援するということが良いが、厚労省として特定の企業を支援して良いのか、という問題が生じてくる。特許を取得して会社を創立した場合にどうするのか、考え出したら JaCVAM として支援できないかもしれない。試験法の利益相反についてなるべく簡単なルールを作成するために、意見を頂きたい。

川西：具体的な問題について説明してほしい。

小島：LabCyte Cornea-Model については、バリデーション実行委員長の選択基準や J-TEC からの金銭収受の有無について COI 書類の提出を依頼してバリデーション支援を決めた。支援学会と J-TEC との利益相反についても議論があった。

川西：バリデーションの費用は誰が負担するのか。

小島：日本動物実験代替法学会が運営費用（約 100 万円）を支出し、バリデーション費用は参加企業と J-TEC が負担した。欧米の考え方ではこれはありえない。欧米ではバリデーションはビジネスの一環である。欧米ではバリデーション費用として、総額 3000-4000 万円が必要とされているにも関わらず、日本では運営費用を数百万円で賄い、研究材料は研究費であるものの、人件費は参加ラボの持ち出しとなっている。日本でこのようなバリデーションが成り立つのは、日本人の美德であり、これが日本人の好むスタイルであると考えられる。

川西：商業モデルを本当に JaCVAM が扱っていいのかどうかという問題もあったが、日本の試験

法を世界で普及させて行くということで、LabCyte Cornea-Model については了承した。客観的に評価したが、費用は国では賄えないので参加企業に負担して頂いている。

小島：ROS アッセイでも製薬協の持ち出しとなった経緯がある。試験法開発者の相違はあっても費用が参加ラボの持ち出しであることに変わりはない。

久田：ROS アッセイでも製薬協の企業の持ち出しとなっていた。何かしらの費用援助があると参加しやすく有難い。手弁当で仕事の兼ね合いで参加していたが、美德とかの気持ちで参加される方はそれで良いのかとも思う。

川西：国際的動向の中で、ブラジルはまだそこまでではないものの、中国はかなり大規模にバリデーションを実施してしまう可能性はある。日本では税金を投入して特定企業の利益を得る訳にはいかないが、そう言っていると立ち行かなくなるので、今の予算でできることから進めていくしかない。OECD のガイドラインに採用されれば開発者にやがて、見返りがあると見込んでのことだと思う。

庄野：J-TEC の位置付けとしては一企業だと思うが、日化協の LRI プロジェクトでも似たような問題がある。ヨーロッパの場合は競争法が問題となるので、弁護士とも議論していた。日化協において科学的に客観性を持たせるガイダンスのようなものを作成したことがある。プロジェクト自体がなくなったので今は残っていないが、科学的な権威を担保できるようなガイダンスのようなものを作成しておけば、利益相反自体はそんなに問題にならないのではないかと。

藤堂：継続的なバリデーション実施のために、動物実験代替法学会でも予算確保のシステムが必要と考える。公的なバリデーション費用が必要である。

相場：以前は NEDO から資金援助を受けており、確かに割りの良い仕事ではないが、仲間意識で仕事していた。もしバリデーションした試験法に多大な利益があってもバリデーション関係者へは還元されないがどうするのか。

小島：経産省であれば問題ないが、厚労省として利益については問題があると危惧する意見がある。

東野：経産省の場合は良くて厚労省の場合は問題があるということではなく、税金を投入するという意味において公平性・透明性が求められるのは一緒である。バリデーション課題の選定等の手続きの公平性・透明性は求められる。

川西：LabCyte Cornea-Model のバリデーションの実施にあたり、公募して、応募は一社しかないということで取り上げた。

庄野：公的な審査・評価のプロセス自体に利益相反が問題となるのか。複数の企業の共同作業により作成された試験法が公的に認証されるということについて、一般的にそんなに問題があるとは思えない。ガイダンスに記載しておけば大丈夫ではないかと。

山田：厚労省だからといって特定の企業の開発支援が出来ないわけではなく、公的な試験法としてバリデーションする価値があるのかどうかという点が重要であり、そこが審査されているのか、という点が重要である。審査過程の人材が COI 開示するシステムになっているのかどうかという点も重要である。バリデーションに関わる人物の COI 開示については当たり前である。

相場：JaCVAM がほぼ無償であることが課題であり、バリデーション成果に対する成功報酬のよ

うな還元システムを導入してはどうか。

山田：PMDA の場合は特別法があるので開発企業へ還元できるが、支出予算と歳入予算はリンクしておらず、審査手数料等が国に入るからとって、審査管理課が予算をもらえるわけではない。国の機関が実施している以上、仕組的に難しい。

久田：製薬協のバリデーション協力目的は、ノウハウ蓄積や試験法の普及である。教育・普及の意味も含めた JaCVAM の増員や企業連携を考えてはどうか。

川西：国立衛研は厚労省の直轄機関であり、当面は今の体制を変えるわけにはいかないこともあり、JaCVAM の担当範囲については変わらない。

西川：価値が高い試験法と COI に問題ないことが重要ポイントとしても、価値が高い程大きな利益につながり、極端な場合には一企業のみ儲けにつながる可能性について懸念はないか。

東野：ここでいう価値が高いという意味は公的な試験法として支援をする価値が高い、という意味であり、国際的なガイドラインや、行政試験法として用いられることにより、広く国民に還元されるならば公的な価値が高い。

西川：COI 問題については、J-TEC の場合にここまで書類を求める必要があったのか。

川西：具体的には何か。

小島：J-TEC との利益相反、学会との利益相反等に関する書類を求めた。本来はそこまで要求することが妥当だったのかどうかという意見があった。

川西：まず今回のように利益相反への注意が必要なバリデーションの場合の取扱いガイダンス案を作成してメールベースで運営委員会にて議論してはどうか。応募者がみて分かるように文書化していく方向でお願いしたい。

相場：医薬部外品ガイダンス作成における JaCVAM の立ち位置は何か。In vitro 皮膚感作性ガイダンスは日本の化粧品業界が待っていることだと思う。

小島：ガイダンス検討班と JaCVAM は別組織である。JaCVAM の資料を用い、皮膚科医・化粧品工業会・国立衛研でガイダンスは作成されている。

川西：本日は御多忙のところ、三時間に渡り御議論いただきお礼を申し上げます。今後とも、何かお気付きの点があれば、ご意見をお寄せいただきたい。

以上

配布資料一覧

- 1) JaCVAM メンバーリスト 2015
- 2) 2014 年度第 11 回「国際的動向を見据えた先端的安全性試験の開発と評価に関する研究の顧問会議」議事概要
- 3) JaCVAM の役割と活動および来年度の計画
- 4) 代替法試験進捗一覧
- 5) 平成 26 年度報告書
- 6) JaCVAM 運営委員会提案一覧
- 7) JaCVAM 運営委員会議事概要 150316
- 8) JaCVAM 運営委員会議事概要 150713

- 9) JaCVAM 運営委員会議事概要 151202
- 10) JaCVAM 評価会議事概要 150203
- 11) JaCVAM 評価会議事概要 150423
- 12) JaCVAM 評価会議事概要 150709
- 13) JaCVAM 評価会議事概要 151007
- 14) JaCVAM 評価会議事概要 151217
- 15) 試験法提案書 鶏摘出眼球試験
- 16) 試験法提案書 ペプチド結合試験
- 17) 試験法提案書 角化細胞レポーターアッセイ
- 18) Cooperation with ICATM for developing *in vitro* test methods
- 19) ICATM 2015
- 20) ICATM table
- 21) OECD workplan 2016
- 22) OECD TG491
- 23) OECD TG455
- 24) 医薬部外品ガイダンス成果物
- 25) HP アクセス情報
- 26) JaCVAM 設置規則
- 27) JaCVAM 細則
- 28) GUIDANCE DOCUMENT ON THE IN VITRO BHAS 42 CELL TRANSFORMATION ASSAY
- 29) JaCVAM 運営委員会 承認検討事項抜粋
- 30) Asian Congress Flyer
- 31) 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 (2005)抜粋
- 32) バリデーション実施に関する内規