

第 30 回 JaCVAM 評価会議議事概要

日 時：平成 27 年 4 月 23 日（木）13：30～17：00

場 所：国立衛研 28 号館 3 階 第一会議室

出席者：大野泰雄、西川秋佳、飯塚尚文、五十嵐良明、金子和弘、篠田和俊、杉山真理子、谷川浩子、
牧 栄二、森田 健、山田隆志、吉村 功、渡部一人

オブザーバー：関野祐子、東野正明、細井一弘、堀井郁夫

事務局：小島 肇

以上敬称略

議題：

1. 先回議事録確認

大野座長より、前回議事概要案（資料 1）の確認が求められた。誤字が 2 か所と体裁の不備が指摘され、修正されたものが、議事概要として承認された。

2. 光毒性試験評価報告書の紹介

光毒性試験資料編纂委員会の堀井郁夫委員長および細井一弘委員より、評価報告書（資料 2）の説明がなされた。両委員による報告書内容の説明後、以下の質疑応答がなされた。

1) 略号：OECD 正式名を確認する。

2) 図、表、Appendix：番号を連番とし、統一する。

3) 2.1：測定原理の図に関し、光によって活性化された物質から活性酸素が生成する経路の記載が依頼された。

4) 2.3：被験物質被験物質溶解性確認のタイミングを記載する。（難水溶性物質に限らず陽性の場合には、試験実施者は必要に応じて追加試験を行い、光安全性を判断することになる）。

5) 2.4：陽性対照物質のメーカー名記載は不要

6) 2.5.1：Solar simulator の条件最適化方法について説明された。

7) 2.7：データ採用条件として記載された数値の計算方法について説明された。

8) 3-1 プレバリデーション：5-FU についての記述は、「3.バリデーションに用いられた物質の分類と妥当性」の項に移す。「13. 注釈」の内容もこの項に移す。

9) 表 6-1：陰性予測率は 100% と高いが、陽性予測率が低いことについての見解が求められ、必要に応じて 3T3 NRU 光毒性試験法や in vivo 試験を用いた段階的評価で確認することになると説明された。なお、ICH のガイドラインではそれらは必ずしも段階的ではなく、横並びで記載されていると説明された。

10) 9-3：「分子量不明素材」は「混合物および分子量不明試料」と記載するのがよい。

11) 9-4：「光アレルギー」か「光アレルギー性」の用語を統一する。なお、物質の持つ性質を現す場合は後者を用いることになるとの意見があった。

12) 図 10-1 については、数字データの根拠が弱いため、削除する。

13) 11.：プロトコルでは 20 μ M も評価可能であるが、ICH では 200 μ M のみの評価を推奨している点に注意が必要

- 1 4) 12.結論：ピアレビューは適切な日本語に置換える。
- 1 5) 12.結論：Appendix や文献の引用を記載する。
- 1 6) 13.注釈：「・・・手足症候群が知られており、5-FU の光毒性として疑われている。しかし、
いわゆる・・・」に変更
- 1 7) 14.用語：「光安全性」「光毒性」は 1.規制上の位置付けに移す。
- 1 8) 文献記載方法を統一する。

以上の修正を経て、資料編纂委員会で確認後、一か月後までに事務局に改訂版を再提出するよう細井氏にお願いした。

その他の質問として、以下が提起された。

- 1) 光遺伝毒性や光発癌性に触れていない理由を明記する（資料 3 の ICH S10 見解による）
- 2) TG ではない本方法のプロトコルの責任主体、プロトコルの公表を明確にするよう事務局に求められた。また、特許、著作権などもクリアにして頂きたい。
- 3) 尾上らの論文が 2 か所 in preparation になっている。もし、それらが近日中に完成するのならば、本報告書の最終化は尾上らの投稿後でもよい。
- 4) 本試験法は、ICH S10 の一部に過ぎず、この試験法のみで光安全性評価ができると誤解を与えてはいけないとの指摘があった。あくまで、「光反応性から被験物質の光毒性が陰性であることを確認できる方法である」と記載する。

以上の議論の後、大野座長より、評価会議としての報告書を作成することについての賛否が問われ、全員が報告書作成に合意した。初案の作成は、ワーキンググループとして、五十嵐および杉山委員に依頼された。

3. 皮膚感作性試験代替法（ARE-Nrf2 Luciferase Test Method）に関する評価

先回の会議質問事項に対する回答（資料 9）が事務局より報告された。この回答に準じて修正した評価報告書（資料 5）の改訂内容が確認された。牧委員より、Nrf2 の用語が TG に準じていないとの不備が指摘された。事務局にて改訂することになった。

引き続き、評価会議報告書（資料 6）の修正点を牧委員が説明した。各委員から以下の指摘事項があった。

- 1) 報告書内に「角化細胞株レポーターアッセイ」という用語を用いる、
- 2) 評価会議の名簿表記の体裁を整える。
- 3) 1. 試験法の定義：HaCaT 細胞（ヒトケラチノサイト由来細胞）ではないか？本細胞は薬物代謝能は持つが、プロハプテンの評価に使える程、その活性は高くない。
- 4) 2. 科学的妥当性：文献番号を確認する。
- 5) 2. 科学的妥当性：「再現性を検討したバリデーションにおいて被験物質選択に偏りがあり、施設内・施設間再現性には留意すべきである」と追記する。
- 6) 3. 有用性と適用限界：「KeratiSense を使用しない場合、OECD 作成の本試験法に関する performance standard(案)に従い、妥当性を示さねばならない。」に変更する。
- 7) 3. 有用性と適用限界：「c LogP」は「LogP」に変更する。

- 8) 3. 有用性と適用限界：「アミノ基」は「リジン残基」に変更する。
- 9) 3. 有用性と適用限界：「ルシフェラーゼ酵素に干渉する化学物質では、ルシフェラーゼ活性を正しく測定できないため注意が必要である。」下線部を加筆・
- 10) 「4. 目的とする物質又は製品の毒性を評価する試験法としての社会的な受入れおよび行政上の利用の可能性」とタイトルを改訂する。
- 11) 4. 社会的受け入れ「本試験法の実施と結果の解釈に当たっては、化学物質の性質とその適用限界を見極める」と変更する。
- 12) 4.行政上の利用：「希」は「稀」に変更する。
- 13) 文献：必要に応じて URL を付記する。
- 14) 文献：OECD performance standard の公開を確認する。

以上の項目がワーキンググループ（牧、渡部、吉田(緑)委員）により修正され、メールにて回覧し、その2週間後にパブコメにかけると事務局より説明があった。

3. 遺伝毒性試験ガイドラインの改訂点

森田委員より、本間正充先生の書かれた「OECD 遺伝毒性試験ガイドラインの改訂点」（資料7）をもとに作成された評価会議報告書案（資料8）の説明がなされた。大野座長より、森田委員を初めとするワーキンググループには申し訳ないが、本報告書（資料8）および評価報告書（資料7）には改訂についての科学的根拠が十分に記載されておらず、評価会議としてその妥当性を審議・判断できないとの指摘があった。また、取り上げられた多数のガイドラインのそれぞれに多くの改訂点があり、それらの全てについて科学的根拠を示すことは困難であろうとも指摘された。しかし、改訂箇所について一般に知らせることは重要であることから、JaCVAMとしてどのように対応すべきかについては、運営委員会で審議してもらうのが適当であるとの意見が出された。結果として、この段階で、評価会議での評価を中断し、今後の対応を運営委員会に委ねることになった。

4. その他

日程調整の結果、次回は、平成27年7月9日(木)に13:30より国立衛研で開催されることになった。

以上

配布資料一覧

- 1) 第29回議事概要
- 2) 光毒性試験 ROS アッセイ評価書
- 3) 医薬品の光安全性評価ガイドラインについて
- 4) KeratinoSense draft TG
- 5) 皮膚感作性試験評価報告書 ARE-Nrf2 Luciferase Test Method
- 6) ARE-Nrf2Luciferase Test Method 評価会議報告書案
- 7) 本間正光：OECD 遺伝毒性試験ガイドラインの改訂点(平成26年10月23日)
- 8) OECD 遺伝毒性 TG 改訂に関する評価会議報告(案)
- 9) 20150409 JaCVAM 資料編纂委員会 資料