

第 28 回 JaCVAM 評価会議議事概要

日 時：平成 26 年 12 月 17 日（水）13：30～16：45

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、一鬼 勉、篠田和俊、杉山真理子、谷川浩子、平賀秀明、牧 栄二、
増田光輝、吉村 功

オブザーバー：植村展生、東野正明、筒井尚久、安達玲子、佐藤一博、森本隆史、福満彩子

事務局：小島 肇

以上敬称略

議題：

1. 先回議事録確認

事務局の小島より、評価会議の定数 17 名、出席者 10 名ではあるが、渡部先生、吉田先生から委任を頂いており、定数を満たしていると説明された。本会にはオブザーバーとして皮膚感作性試験資料編纂委員をお呼びしたと事務局より紹介があった。

大野座長より、前回議事概要（資料 1）の確認が求められた。特段の意見がでなかったため、2～3 日の意見募集期間を設け、意見がなかった場合に本議事概要を承認とすると説明された。

2. 皮膚感作性試験代替法の現状

事務局より、資料 2～4 を用いて「皮膚感作性試験代替法の現状」が紹介された。OECD では AOP（Adverse Outcome Pathway）の開発を促しているが、皮膚感作性のみで承認されていること、その AOP をもとに IATA（integrated approach on testing and assessment）が開発されている現状が説明された。

3. 皮膚感作性試験代替法 DPRA に関する評価について

事務局より、先回議事録（資料 1）および評価会議報告書案（資料 7）を用い、行政的な受入れに関する記載がまだ解決していないと説明があった。資料 8 を用い、適切な案について検討したところ、牧委員の作成した案をもとに結論をまとめることになった。

意見をまとめる過程で、1) 陽性の場合の妥当性が不明確である。偽陽性を考慮した加筆を行うべきである、2) 偽陰性にフォーカスを当てた報告書であるべきである。3) DPRA 以外の方法の議論が始まっておらず、IATA を記載することは妥当か、4) 感度は数字の問題ではない。DPRA では弱い感作原や夾雑物の評価ができず、本試験法の行政的な利用には疑問を感じるなどの意見交換がなされた。

結果として、以下に最終案で合意を得た。

（行政的な受入れ）

DPRA で陽性の結果が得られた場合、その化学物質を UN GHS 区分 1 に分類することは行政上可能である。しかしながら、まれに偽陽性の結果が生じることに留意しなければならない。一方、DPRA の陰性結果が得られた場合、その化学物質の皮膚感作性は偽陰性の可能性があり、DPRA 単独でそ

の皮膚感作性を判定することは難しい。IATA (Integrated Approaches to Testing and Assessment)*を構成するその他の情報源と組み合わせて評価することにより、DPRA は行政的に利用可能であると考える。

ただし、IATA のガイダンス案はまだ OECD で承認されておらず、その旨を記載してパブコメを行うこと、本書の発行は IATA ガイダンスが OECD で承認された後とすることが座長から提案された。

4. 皮膚感作性試験代替法 KeratinoSense に関する評価について

筒井皮膚感作性試験資料編纂委員長が資料 10 および 12 を用いて、試験法の紹介を行った。

本発表に対し、以下の主な質疑応答がなされた。

- 1) 陽性基準である 1.5 倍の根拠はなにか。(回答) 偽陽性率および偽陰性率が最も少なくなる値と推察される。
 - 2) ランニングコストとは何を含むか。(回答) ルミノメーター導入済みの場合を想定しており、細胞の費用は含まない。
 - 3) 自分で同等の細胞株を作成してもよいか。(回答) performance standard が準備されており、自家製細胞での評価も問題ないと考えます。
 - 4) 図 1 の作用機構が不明確である。(回答) ESAC 資料から修正なしで引用している。
 - 5) ARE の正式名が統一されていない。(回答) 修正する。
 - 6) 両側 T 検定のサンプルサイズを教えてください。(回答) 生データで確認し、具体例を記載する。
 - 7) 偽陽性物質の特徴は何か。(回答) 調査する。
 - 8) ルビキチン化に影響を与えるような物質は適用限界に記載されているのか。(回答) 特に記載はない。
 - 9) バリデーションで使用された物質の in vivo バランスが悪く、再現性は信用し難いことを報告書に記載すべきである。
 - 10) 無水物の定義を明確にする。(回答) 修正する。
 - 11) 感度および特異度いずれも 80%前後であり、強い感作性物質が評価できるかも不明である。トップダウンおよびボトムアップアプローチで解析をお願いしたい。(回答) 了解した。
 - 12) その他 3.1~3.8 の曖昧およびわかりにくい表現の修正が依頼された。
- 以上の意見を参考に、1 月末までに評価報告書を改訂することを筒井委員長に依頼した。
- なお、資料 11 に示すチェックリストを用い、本試験法に関わる項目チェックの提出が事務局より依頼された。

5. その他

- 1) 眼刺激性試験代替法 ICE (Isolated Chicken Eye) の評価報告書および評価会議報告書(資料 13 および 14) は JaCVAM ホームページでパブコメ中であると事務局より連絡が合った。
- 2) 次回は、平成 27 年 2 月 2 日(月)から 17 日(水)の間に 13:30 より国立衛研で開催されるとの連絡が事務局よりあった。
- 3) 一鬼委員は本会を持って退任されることになり、退任挨拶がなされた。

以上

配布資料一覧

- 1) 第 27 回議事概要
- 2) 皮膚感作性試験代替法の現状まとめ
- 3) AOP
- 4) IATA 案
- 5) KeratinoSense draft TG
- 6) DPRA draft TG
- 7) 皮膚感作性試験代替法評価会議報告書案 DIRECT PEPTIDE REACTIVITY ASSAY (DPRA)
- 8) 事務局提案まとめ
- 9) 皮膚感作性試験代替法評価報告書案 DIRECT PEPTIDE REACTIVITY ASSAY (DPRA)
- 1 0) 皮膚感作性試験評価報告書 ARE-Nrf2 Luciferase Test Method
- 1 1) チェックリスト
- 1 2) ARE-Nrf2Luciferase Test Method の概要及び評価結果
- 1 3) 眼刺激性試験代替法評価会議報告書 改訂 OECD TG No.438 ニワトリ眼球を用いた 眼刺激性試験法 (ICE 法 : Isolated Chicken Eye Test)
- 1 4) 眼刺激性試験代替法評価報告書 改訂 OECD TG No.438 ニワトリ眼球を用いた眼刺激性試験法 (ICE 法 : Isolated Chicken Eye Test)