

第 39 回 JaCVAM 評価会議議事概要

日 時：平成 29 年 5 月 11 日（木）13：30～16：30

場 所：国立衛研 28 号館 3 階 第一会議室

出席者：西川秋佳、五十嵐良明、井上智彰、今井教安、岩瀬裕美子、大野泰雄、
篠田和俊、杉山真理子、仲井俊司、中村るりこ、野口真希、沼澤 聡、森田 健

オブザーバー：東野正明、大原 拓、浅野哲秀

事務局：小島 肇

以上敬称略、順不同

議題：

1. 先回議事録確認（資料 1）

大野座長より、前回議事録（資料 1）に意見が求められた。特段の意見はなく、承認された。

2. 皮膚腐食性試験・培養皮膚モデル法評価書および評価会議報告書におけるパブコメ結果（資料 2-4、13、14）

資料 2 および 3 に示す皮膚腐食性試験 培養皮膚モデル法評価書および評価会議報告書を JaCVAM や国立衛研、NITE、関連学会のホームページでパブコメしたところ、一件重要なコメント（資料 13）を頂いたと事務局より報告があった。

事務局の小島より、パブコメで指摘があったように、表 2-2 は 2015 年版 TG431 をもとにしており、最新版である 2016 年版を反映していなかったとの説明があり、差し替える提案がなされた。ただし、予測性についての計算結果を示した表 4 は 2016 年版を反映しており、結論に関する記載は変更しないとの提案に合意が得られた。

今井委員より、他の皮膚腐食性試験の評価会議報告書との整合性という点で、以下のように修正する提案がなされ、合意された。

“3. 本試験法の有用性と適用限界”の項に、「なお、本邦における行政的な受け入れにおいては、UN GHS 区分 1 の細区分は求められていない。」を加える。

報告書の結論にあたる“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、社会的受け入れ性及び行政上の利用の可能性について”の項を以下に変更する。

社会的受け入れ性：

本試験法は、通常の培養技術を習熟した施設であれば実施できる試験法であり、OECD TG431 に承認された表皮モデルは市販されている。また、生きた動物を用いないという点で、3Rs の精神に合致しており、社会的受け入れ性は高い。

行政上の利用性：

本試験法において陽性の結果が得られた場合、被験物質を腐食性物質（国連 GHS 分類における区分 1）と判定することは可能である。なお、本試験法の利用にあたっては、適用範囲を十分に配慮した上で使用されるべきである。

3. 皮膚腐食性試験 経皮電気抵抗試験における評価会議報告書の最終確認（資料 5-7）

原案作成者の仲井委員より、経皮電気抵抗試験の評価会議報告書（資料 6）への修正事項について説明があった。本説明を受けた後、各委員より主に以下に示すような修正提案がなされ、合意された。

- 1) 試験法の概略の説明を詳しくする。
- 2) 「電気抵抗度」から、「度」を抜く。
- 3) “3. 本試験法の有用性と適用限界”の項に、「なお、本邦における行政的な受け入れにおいては、UN GHS 区分 1 の細区分は求められていない。」を加える。
- 4) 本報告書の結論にあたる“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、社会的受け入れ性及び行政上の利用の可能性について”は、以下のようにまとまった。

社会的受け入れ性：

本試験法は、ラットの摘出皮膚を用いているため完全な置き換え試験ではない。しかしながら、本試験法を用いることで動物数の削減が可能であり、また、腐食性物質による動物へのストレスを与えることは無いことから、動物実験代替法の 3 R s の原則に適った試験法である。本試験法は、必要な技術が複雑ではなく、適切な訓練によって容易に習得できると考えられる。

以上の観点から、本試験法は社会的に受け入れられるものであると判断する。

行政上の利用性：

本試験法は、種々の化学物質に適用でき、腐食性および非腐食性を分類するための代替法として、行政的利用が可能であると考えられる。また、EU では動物実験を行った化粧品等の販売を禁止していることから、化粧品等の評価への本試験法の適用は問題が生じる懸念がある。

その他、細かい修正がいくつかあったことから、修正を盛り込んだ報告書をメールにて送付し、委員の確認を得るよう座長から指示があった。

4. 皮膚腐食性試験 *In vitro* 膜バリア試験における評価会議報告書の最終確認（資料 8-10）

原案作成者の仲井委員より、*In vitro* 膜バリア試験の評価会議報告書（資料 9）修正事項の説明があった。本説明を受けた後、各委員より主に以下のような修正提案がなされ、合意された。

- 1) Corrositex 法に限定した部分では、「本試験法」を「Corrositex®法」に変更する。
- 2) 「適合性試験として、被験物質が CDS によって検出可能かどうか、その定量性について確認しておく必要がある。」から「その定量性について」を削除する。
- 3) 本報告書の結論にあたる“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、社会的受け入れ性及び行政上の利用の可能性について”は、以下のようにまとまった。

社会的受け入れ性：

本試験法は、特別な手技が必要でない試験法であり、本試験法のシステムは市販されている。また、生きた動物を用いないという点で、3Rs の精神に合致しており、社会的受け入れ性は高い。

行政上の利用性：

Corrositex®法は適用可能物質に CDS 使用上の制約があり、偽陰性が多いことから、多様な物質をスクリーニング評価する目的には適していないと考えられる。ただし、本試験法によって陽性と判定されたものを陽性物質として識別することに限定すれば、利用可能と判断する。

Corrositex®以外の *in vitro* 膜バリア試験法については知られていないが、開発された場合には十分なバリデーション結果に基づいて、その行政的利用性の評価を行うべきである。

その他、いくつか修正があったことから、修正を盛り込んだ報告書をメールにて送付し、委員の確認を得るよう座長から指示があった。

5. SHE 細胞形質転換試験法(SHE CTA)評価報告書 (資料 11-12)

浅野資料編纂委員会より、SHE CTA 評価報告書 (資料 11) の概要並びに形質変換したコロニーの肉眼的識別の難しさについて説明された。

以下のコメントおよび質疑応答があった。

- 1) Genotoxic carcinogen と比較するする必要はあるのか? (回答)Nongenotoxic carcinogen の検出系ではない。
- 2) IARC のがん原性物質分類との比較よりも動物実験との比較でよいのではないか?
- 3) シリアンハムスターを用いる理由は何か? (回答)不明である。
- 4) pH6.7 および 7.0 が厳密に管理されているのか? (回答)たぶん管理されていない。
- 5) 7 日間曝露では短すぎないか?
- 6) 形質転換を起こすメカニズムは明確か? (回答)明記されていない。
- 7) 動物のロット差があるのではないか? (回答)プレバリデーションも小規模で明記されていない。
- 8) 代謝活性化能が備わっているとのことであるが、それが *in vivo* の時の状態を維持していることが調べられているのか?(回答)調べられていない。
- 9) コロニーは腫瘍をヌードマウスに作るのか? (回答)作る。
- 10) 行政的に利用するとすれば、どのような形になるか? (回答)遺伝毒性とも、癌原性とも異なる「形質転換」という新たな項目とするのが良い。化合物のがん原性評価の順位付けやスクリーニングに使われる補助的な利用に留まると考える。
- 11) 形質転換試験の利点は、非遺伝毒性がん原性物質を検出できることにあると思っていたが、それについての OECD GD31 に基づくバリデーションはなされていない。文献的な検討によるバリデーションがなされたと考えて良いか? (回答) OECD GD31 に基づくプレバリデーションは ECVAM で実施されておりますが、バリデーションには至らなかった。

大野座長より、次回の会議で本評価書に対し、継続的審議が必要であるとの意向が示され、同意された。

6. その他

今回は、平成 29 年 7 月 25 日に同所にて開催されることになった。

以上

配布資料一覧

- 1) 第 38 回 JaCVAM 評価会議議事概要(案)
- 2) 皮膚腐食性試験 培養皮膚モデルの評価報告書
- 3) 皮膚腐食性試験 培養皮膚モデルの評価会議報告書案
- 4) OECD TG 431 (2015)
- 5) 皮膚腐食性試験 経皮電気抵抗試験の評価報告書案
- 6) 皮膚腐食性試験 経皮電気抵抗試験の評価会議報告書案
- 7) OECD TG 430
- 8) 皮膚腐食性試験 *In vitro* 膜バリア試験の評価報告書案
- 9) 皮膚腐食性試験 *In vitro* 膜バリア試験の評価会議報告書案
- 10) OECD TG 435
- 11) SHE 細胞形質転換試験法(SHE CTA)評価報告書
- 12) SHE CTA ガイダンス
- 13) パブコメコメント
- 14) 皮膚腐食性試験 培養皮膚モデルの評価報告書改定案