

第 43 回 JaCVAM 評価会議議事概要

日 時：平成 30 年 2 月 21 日（水）13：30～16：30

場 所：国立衛研 殿町庁舎 共用会議室

出席者：五十嵐良明、石井雄二、井上智彰、今井教安、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：大原拓、東野正明

事務局：小島 肇、足利太可雄

以上敬称略、順不同

1. 先回議事録確認（資料 1 および 13）

大野座長より前回議事録（資料 1）に意見が求められたが、特に意見はなく最終化された。なお、前々回の議事録である資料 13 はすでに最終化されているため、「案」を除くこととなった。

2. 眼刺激性試験代替法 SkinEthics の評価会議報告書案の検討（資料 2-4）

前回の議論に基づいて修正を行った評価会議報告書案（資料 2）について確認が行われ、修正部分を中心に、担当者の杉山委員が報告書案を読み上げ、確認した。

以下に主な改訂点を示す。

本試験法の有用性と適用限界への追記事項として、

「さらに、バリデーション研究で得られたデータによる正確性の評価では、液体プロトコルで感度 98.3%、特異度 69.4%及び正確度 84.8%、固体用プロトコルで感度 92.2%、特異度 76.6%及び正確度 84.4%となりバリデーション運営委員会が定めた基準（感度 90%以上、特異度 60%以上、正確度 75%以上）を満たしていた²⁾。」を確認した。

また、行政上の利用性において EpiOcular も記載されているが、本報告書とは別の報告書がすでにあるため、それを 7)として参考文献に追加することを踏まえ、以下の結論で合意された。

社会的受け入れ性：

本試験法は RhCE に対する化学物質の細胞毒性を指標に用いて眼刺激性を評価する試験法であり、生きた動物を用いないという点で、3Rs の精神に合致している。また、SkinEthic™ HCE/S の入手は容易で、短時間で安価に実施でき、特殊な機材や試薬を必要とせず、必要な手技も複雑なものではない。したがって、入手した SkinEthic™ HCE/S が品質基準の許容範囲にあり、かつ実施する試験施設の技術習得がガイドラインの熟達度確認物質で確かめられていれば、基本的な細胞培養の技術と設備を有する施設であれば実施可能であり、技術移転性は高い。以上より、本試験法の社会的受け入れ性は高い。

行政上の利用性：

本試験法は、化学物質による眼刺激性を評価でき、ボトムアップ方式において UN GHS 区分外物質を検出する方法として、行政的利用が可能であると考えられる。

なお、RhCE 法に EpiOcular™⁷⁾または SkinEthic™ HCE/S 以外を用いる場合には、OECD TG492

の性能標準に記載された物質を用いて、その妥当性を確認しておく必要がある。

大野座長より、今回の確認で議論を終えたいとの提案があった。事務局より、1週間程度で委員からのコメントがなければ来月よりパブコメに入るとの提案があり、了承された。

3. 形質転換試験 SHE アッセイ評価書の評価会議報告書案の検討（資料 14-15）

事務局の小島より、前回の評価会議の指摘を受け、資料編纂委員会の評価報告書が修正されたことが案内された（「造腫瘍性」と「腫瘍誘発性」をケースバイケースで使い分けること、コロニーサイズは形質転換率には寄与しないことの明記）。その後森田委員により評価会議報告書案（資料 14）について説明があり、前回会議での指摘事項を含めた修正がなされた。

結果として、以下のまとめで合意を得た。

社会的受け入れ性：

本試験法は、実施に際し種々の条件があるものの、細胞培養ならびに形質転換コロニー判別に習熟した施設であれば実施でき、培養期間も1週間程度と短く、また試験費用も比較的安価である。一匹の妊娠動物由来の胎児細胞から50回の評価が可能な培養細胞が得られるという点で、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、その被験物質をがん原性物質と判定することは科学的にも、また行政的にも困難である。したがって本試験をがん原性試験に置き換えることは現状では不適切である。本試験の行政上の利用にあたっては、構造活性相関などと組み合わせて補助的な試験、例えば WoE に基づく評価の際の一つの項目、あるいはがん原性試験実施の優先順位付けのためのスクリーニング試験として位置付けた上で使用されるべきである。

大野座長より、今回の確認で議論を終えたいとの提案があった。事務局より、1週間程度で委員からのコメントがなければ来月よりパブコメに入るとの提案があり、了承された。

4. 急性毒性試験代替法の評価会議報告書案の検討（資料 5-7）

前々回の評価会議での議論をもとに修正された評価報告書案（資料 5）について仲井委員から説明があり、以下の指摘があった。また資料 6, 7 を用いて、資料編纂委員会の評価報告書の修正について案内された。

1) 序論第 4 パラグラフ 4 行目 「この目的」が何を指しているかわかりにくいため、「LD50 値が 2000 mg/kg 以下でないことを判別する目的」とする。//は不要。タイトルや名称についても同様に変更する。

2) 資料編纂委員会に、タイトルの//を削除するよう事務局より依頼する。

3) 評価に用いた資料および評価内容の科学的妥当性の第 2 パラグラフ 1 行目 「本試験法を「LD50 値 >2000 mg/kg」であるか否かを判定する」を「本試験法は、化学物質が LD50 値 2000 mg/kg 以下でないことを判別」に変更するかどうかは、継続して議論する。

4) 行政上の利用性に関して、今井委員より、basal cytotoxicity の基準がないと、対象物質が適用

範囲に入っているかどうかの判断が難しいとの指摘があった。これに関して、適用範囲の①から⑥に続いている①と②を⑦と⑧に変更すべきである、類似物質の臓器特異的毒性が明らかでないものは本当に **basal cytotoxicity** により毒性が現れていると判断して大丈夫なのか、毒劇物の製剤の除外申請においては、もともとどの適用経路やエンドポイントで毒劇物と指定されたのかを踏まえて実施試験を選択する必要がある、適用限界を十分に踏まえることが重要、などの意見が出された。大野座長より、行政上の利用については極めて重要なポイントであることから、資料編纂委員会の報告書も踏まえ、改めて仲井委員と杉山委員で再考することが依頼され、次回議論することとなった。

5. 皮膚感作性試験 U-SENS の評価会議報告書案の検討（資料 8-10）

井上委員より評価会議報告書案の説明があり、以下の議論があった。

- 1) 評価に用いた資料および評価内容の科学的妥当性において、EURL ECVAM, ESAC および資料編纂委員会の評価が妥当であった旨記載する。
- 2) 行政上の利用性に関して、AOP の議論はあるものの、本試験法で陰性であれば、少なくとも適用範囲内で問題ないと言えないかという意見が示された。一方、行政上の利用性についての記述は、利用者の混乱を避ける観点から同様の試験法である h-CLAT の表現と合わせるべきとの意見も出された。また、UN GHS のサブカテゴリー分類について、日本の行政では求められないという指摘があった。

次回、上記の指摘を踏まえた修正を確認し、最終化することとなった。

6. その他

事務局小島より、これまで 2 年間の任期終了にあたり委員に感謝の言葉が述べられ、来年度以降も続けられるか、次の方をご推薦いただけるか、2 週間ほどでアンケートにご回答いただきたいとの要望があった。さらに、今回は平成 30 年 6 月ごろ国立医薬品食品衛生研究所にて開催される予定であることが案内された。

今回が最後となる篠田委員からご挨拶いただき、最後に大野座長よりこの 2 年間の活動に対し感謝の言葉が述べられた。

以上

配布資料一覧

- 1) 第 42 回 JaCVAM 評価会議議事概要(案)
- 2) 眼刺激性試験代替法 SkinEthic 評価会議報告書案
- 3) 改訂眼刺激性試験代替法 SkinEthic 評価報告書案
- 4) 改訂 TG492(2017)
- 5) 急性毒性試験代替法 評価会議報告書案
- 6) 急性毒性試験代替法 評価報告書案
- 7) 急性毒性試験代替法 評価報告書案 改訂一覧
- 8) 皮膚感作性試験代替法 U-SENS 評価会議報告書案
- 9) 皮膚感作性試験代替法 U-SENS 評価報告書案
- 10) 改訂 TG442E (2017)

- 11) **JaCVAM** 協力者リスト
- 12) アンケート
- 13) 第 41 回 **JaCVAM** 評価会議議事概要
- 14) 改訂 **SHE** 細胞形質転換試験法(**SHE CTA**)評価会議報告書案
- 15) 改訂 **SHE** 細胞形質転換試験法(**SHE CTA**)評価報告書案