

第 47 回 JaCVAM 評価会議議事概要

日 時：平成 30 年 12 月 25 日（火）13：30～16：15

場 所：国立衛研 共用会議室(2F)

出席者

評価会議委員：五十嵐良明、石井雄二、稲若邦文、井上智彰、岩瀬裕美子、大野泰雄、久保文宏、
杉山真理子、西川秋佳、西村次平、平林容子、増村健一、沼澤 聡

参考人：佐々木正治

オブザーバー：大原 拓、諫田泰成

事務局：小島 肇、足利太可雄

以上敬称略、順不同

会議冒頭大野座長より、この 1 年の委員の活動に対する感謝の言葉が伝えられた。また事務局より、最後の議題として予定されていた改訂 TG438 の評価報告書案の説明を 2 番目の議題とする提案があり、了承された。

1. 先回議事概要確認（資料 1）

大野座長より先回議事概要案（資料 1）に意見が求められたが、特になく最終化された。

2. 改訂 TG438（眼刺激性試験 Isolated Chicken Eye Test: ICE 法）評価報告書案の説明（資料 8）

眼刺激性試験資料編纂委員会の佐々木委員より、改訂 TG438 評価報告書案の概要説明があった。報告書案の表 3 の 50% という値が「未満」なのか「以下」なのか、空胞化のメカニズムや判定基準、報告書案 P7 の「病理学専門家によるピア・レビュー」が外部レビューを指しているのか、についてそれぞれ確認を行うよう依頼がなされた。また、報告書案 P8 の引用文献 7) および関連の文献を事務局が入手し回覧することになった。大野座長より、次回会議において修正された評価報告書案の確認を行うとともに評価会議報告書案を議論するという提案があり、事務局に担当者を選出し依頼するよう指示があった。事務局小島より、次回の眼刺激性試験資料編纂委員会で修正案を議論するために、1 月 20 日までに評価報告書に対する他の修正意見を頂きたいと依頼がなされた。

3. 急性毒性試験代替法の評価会議報告書案について（資料 2, 3）

これまでの議論に基づいて修正を行った評価会議報告書案（資料 3）が杉山委員により読み上げられ、確認が行われた。プロトコルという言葉が「行政上の利用性」にて初めて出てくるので 2. 「科学的妥当性」に説明を加え、引用を付す、P3 のニュートラルレッドを英語にする、「行政上の利用性」にて出てくる「市場ですでに実績のある」という表現が唐突であるので 2. 「科学的妥当性」に「全く新規な化合物への適用には懸念がある」旨追記し、整合性をとるなどの依頼があった。4. は以下の表現で合意された。

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、社会的受け入れ性および行政上の

利用の可能性

社会的受け入れ性：

本試験法は、生きた動物を用いないという点で、動物実験代替法の 3Rs の原則に適った試験法である。また、本試験法は、技術移転性は高いと判断できる。

以上の観点から、本試験法の社会的受け入れ性は高いと判断する。

行政上の利用性：

本試験法で陰性の結果が得られた場合、本試験法の特性とその適用範囲を十分に考慮し、厳密にバリデーション時のプロトコルに従って利用されるならば(引用番号)、「急性経口毒性の LD₅₀ 値が 2000 mg/kg 以下でない」ことの判別を目的として本試験法を行政的に利用できる可能性がある。本試験法を利用する場合は、「市場で既に使用実績があり、急性経口毒性が弱いことが示唆される豊富な情報がある物質」、「構造・物理化学的性質・体内挙動などの特性について、急性経口毒性が既知の物質との類似性が極めて高いことが説明できる物質」などを適用対象とすることにより、信頼性の高い他の情報と組み合わせて **weight of evidence** による評価を行うことを推奨する。

また、このような本試験法の特性を踏まえると、本試験法の利用が想定されるのは「毒物および劇物取締法」における劇物を含む製剤の除外申請、医薬部外品の製造販売承認申請および化粧品のポジティブリストの改正要請である。

大野座長より、今回の確認で最終化したいとの提案があり了承された。事務局より、今回の議論を踏まえた修正案をメールにて委員に確認いただき、最終化後にパブコメに入るとの提案があり、了承された。なお、後日大野座長より、行政上の利用性において「本試験法で陰性の結果が得られた場合、」という文言の必要性について議論したいという提案があり、次回会議にて検討することとなった。

4. AR STTA 法の評価報告書案と評価会議報告書案について (資料 4, 5)

事務局の足利より資料 4 を用いて、資料編纂委員会により修正された評価報告書案の説明があり、適切に対応されたことが確認された。

続いて稲若委員より資料 5 を用いて、修正された評価会議報告書案の説明があった。試験法名の **Eco-Screen** のハイフン削除などの数件の修正依頼のほか、3. 本試験法の有用性と適用限界において、被験物質数が少ないことを指摘の上、感度、特異度、偽陰性、偽陽性などを具体的に記載することになった。4. は以下の表現で合意された。

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、社会的受け入れ性および行政上の利用の可能性

社会的受け入れ性：

本試験法は遺伝子組み換えにより作製された AR EcoScreen™ 細胞を用いる試験法であり、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。この試験に必要な技術は、細胞培養を用いる試験法一般の技術、および細胞の抽出液のルシフェラーゼの発光を測定する技術であり、適切な訓練によって容易に習得できるものである。また、本試験のために必要な機器は、通常の細胞培養に要する装置のほか、化学発光の測定に用いる光度計であり、高価なものではない。細胞も公的な細胞バンクから入手可能である。以上のことから、本試験法の社会的受け入れ性は高いと考える。

行政上の利用性：

本試験法は培養細胞を用いるスクリーニング法として、想定される有害影響を確定評価する試験法と組み合わせて評価を行うことで、今後の化学物質管理に大きく貢献すると考えられる。

大野座長より、今回の確認で最終化したいとの提案があり了承された。事務局より、今回の議論を踏まえた修正案をメールにて委員に確認いただき、最終化後にパブコメに入るとの提案があり、了承された。

5. LabCyte CORNEA-MODEL24 の評価報告書案と評価会議報告書案について（資料 6, 7）

事務局の足利より資料 6 を用い、先回の議論を踏まえて眼刺激性資料編纂委員会により修正された評価報告書案が説明され、引用文献に番号を振ること、技術移転性の項目にプレバリテーションに関する報告書を引用することなどの指摘があった。事務局から資料編纂委員会に指摘事項を連絡し、修正案を提示いただくとされた。

続いて石井委員が評価会議報告書案（資料 7）を読み上げ、大野座長による事前の修正提案も含め確認が行われた。用語集に基づき「熟達度」を「習熟度」に、「me too 試験法」を「類似試験法」にする、1. 試験法の定義の「RhCE 法は、再構築ヒト角膜様上皮モデルを用いた眼刺激性試験である。」および「これらカットオフ値以下の場合、その結果のみでは被験物質の眼刺激性の予測はできない。」という文章は削除することなどが合意された。4. は以下の表現で合意された。

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、社会的受け入れ性および行政上の利用の可能性

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、LabCyte CORNEA-MODEL24 は比較的安価であり、その入手は容易で、短時間で実施できる。また、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ない。したがって、入手した LabCyte CORNEA-MODEL24 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習熟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。

大野座長より、今回の確認で最終化したいとの提案があり了承された。事務局より、今回の議論を踏まえた修正案および評価書の改定案をメールにて委員に確認いただき、最終化後にパブコメに入るとの提案があり、了承された。

6. その他

事務局より、急性毒性試験代替法および AR STTA 法については 1 月 7 日の週に修正された評価会

議報告書案を委員に送付し、1月20日までに最終化後、1月末にはパブコメに入る旨提案がありました承された（後日、急性毒性試験代替法については次回会議で確認し、最終化されることとなった）。なお、LabCyte CORNEA-MODEL24法については、資料編纂委員会の修正版を頂き次第、評価会議で確認し、最終化される。

また、前回会議後に確認いただいた用語集は1月7日よりパブコメに入ることが案内された。用語集に関連して、OECD GD34の翻訳版を今後回覧し、最終化した後JaCVAM HPに挙げることが案内された。最後に、次回会議は来年2月19日に同所にて開催されると案内された。

以上

配布資料一覧

- 1) 第46回JaCVAM評価会議議事概要（案）
- 2-1) 評価書本文 急性毒性試験代替法の第三者評価報告書 Final181211
- 2-2) Annex JaCVAM独自選択16化合物3T3NRU試験170630提出版
- 2-3) Appendix1-3 急性毒性試験代替法2000MG180117修正
- 3) 20180624コメント追記急性毒性試験代替法-報告書案(180221-5案) 180725→181212
- 4-1) AR_STTA評価報告書_v4_コメント対応20181106
- 4-2) AR_STTA評価報告書_v2_図表_コメント対応20181106
- 5-1) AR_STTA評価会議報告書（案2）
- 5-2) AR_STTA評価会議報告書（案2）Clean版
- 6) RhCE (Labcyte)報告書（20181127）－前回評価会議提出案からの変更をハイライト
- 7) LabCyte評価会議報告書_YI+MS
- 8) 改訂TG438評価報告案_20181212
- 9) JaCVAM用語資料編纂 用語まとめ201804(R10)
- 10) OECD TG458
- 11) OECD TG492
- 12) TG492 Performance Standard