

## 第 54 回 JaCVAM 評価会議（旧）議事概要

日 時：令和 2 年 6 月 25 日（木）13：30～16：30

場 所：国立医薬品食品衛生研究所 共用会議室（2F）および web meeting 形式

出席者：委員：平林容子、西川秋佳、西村次平\*、中村るりこ、大野泰雄、今井教安\*、増村健一\*、

沼澤聡\*、稲若邦文\*、廣田衛彦\*、山本恵子\*、五十嵐良明\*

オブザーバー：小川久美子\*、高橋祐次、横田雅彦\*、板垣宏、松本一彦

事務局：小島 肇、足利太可雄

\*：web meeting 形式による参加

以上敬称略、順不同

議題：

### 1. 前回議事概要確認（資料 1）

大野座長より前回議事概要案への意見が求められ、若干の修正（誤字の修正等）の後、最終化された。

### 2. 皮膚感作性試験 IL-8 Luc assay の評価会議報告書案について（資料 2-4）

廣田委員より、資料 2 を用いて修正箇所の説明があり、先回会議における指摘事項が適切に対応されたことが確認された。さらに、感度が 96%と十分に高く、中等度以下の感作性物質において偽陰性が現れたものの、偽陰性が生じやすい傾向があるとまでは言えない、行政上の利用性については陽性の検出には有効であるが適用範囲外の物質や判定不可の物質に関する注意喚起が必要、などの意見があった。

大野座長より、本日の議論を踏まえ事務局が行政上の利用性を含めて修正案を作成し、委員に送付して 2 週間程度確認いただき最終化したいとの提案があり、了承された。事務局より、最終化後にパブコメに入るとの案内があった。

社会的受け入れ性：

本試験法は、細胞培養の技術と本試験に対応したフィルターを装備したルミノメーターがあれば容易に実施可能である。

本試験法の実施に必要な THP-G8 細胞は市販されている。1 物質当たりの検査費はマウスを用いる LLNA より低額であり、試験実施に必要な消耗品費は h-CLAT や U-SENS<sup>TM</sup> とほぼ同程度である。本試験法は、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。以上のことから、社会的受け入れ性は高い。

### 3. Bhas 42 細胞形質転換試験法（Bhas 42 CTA）の評価報告書案と評価会議報告書案について（資料 5-7）

事務局の足利より、資料 5 を用いて、形質転換試験資料編纂委員会による評価報告書修正箇所について説明があった。適切に対応されたことが確認され、最終化された。

続いて稲若委員より、資料 6 を用いて、先回の議論を踏まえた評価会議報告書の修正箇所について説明があった。以下これに対する主なコメントを示す。

・非遺伝毒性がん原物質は、Ames 試験陰性の発がん物質なのか、Ames 試験を含めた遺伝毒性試験陰性の発がん物質なのか、解釈が定まっていない。

・本試験法の対象は発がん性試験の代替であり、遺伝毒性試験とは切り離して考えるべきである。

以上を踏まえ、本評価会議報告書は以下の結論で合意された。

#### 社会的受け入れ性：

本試験法は、一般的な細胞培養設備と細胞培養技術のみで実施可能である。フォーカスの判定には SHE CTA と同様に十分な教育と訓練が必要とされるが、画像アトラス等を用いて判定スキルの習熟度を確認できる。Bhas 42 細胞はがん遺伝子を組み込んだ株化細胞であり、JCRB 細胞バンクなどの公的機関から一定品質の細胞が容易に得られる。また本試験法は、SHE CTA 試験において実施される胚からの細胞の調製を必要としない、さらに、本試験法の適切な実施により、多数の動物を必要とするがん原性試験の実施に関する優先順位付けができることから、動物福祉へ寄与することが期待される。以上のことから、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、国際バリデーション研究の結果、げっ歯類でのがん原性試験における結果と高い相関が認められている。一方で、本試験法では形質転換の発生機序が明らかになっていないため、発がん性の作用機序に関する情報は得られない。また、CTA では、in vivo におけるがん原性の強さ、種特異性または組織特異性などの情報は得られないことなどが指摘されている。したがって、本試験法は、現行のがん原性試験を代替する試験法としてではなく、がん原物質検出のスクリーニング試験の一つの方法、あるいはがん原性にかかる証拠の重み付け（Weight of Evidence: WoE）に基づく評価のための補助的な試験として利用が可能である。

大野座長より、今回で議論を終了したいとの提案があり了承された。事務局より、最終化されたそれぞれの報告書案を後日委員にメールにて送付し、2 週間程度の確認を経て問題なければパブコメに入りたいとの提案があり、了承された。

#### 4. ヒト組換えエストロゲン受容体（hrER）in vitro 試験法の評価報告書案と評価会議報告書案について（資料 8-10）

事務局の足利より、資料 8 を用いて、受容体結合試験資料編纂委員会による評価報告書修正箇所について説明があった。適切に対応されたことが確認され、最終化された。

続いて西村委員より、資料 9 を用いて、先回の議論を踏まえた評価会議報告書の修正箇所について説明があった。以下これに対する主なコメントを示す。

・サブタスクの詳細は割愛し、概要を説明するにとどめる。

・本試験法の感度や特異度は 100%と一見良好であるが、わずか 21 化合物のみの結果であり、当時の研究状況を考慮しても十分とは言えないため、100%という表現は止め、「予測性は良好」という表現とする。予測性を判断するためには、より多くのデータが必要であるとの記載が必要である。。

・行政上の利用性について、本試験法は今後の化学物質管理に大きく貢献するとまでは言えないのではないか。

以上を踏まえ、本評価会議報告書は以下の結論で合意された。

社会的受け入れ性：

本試験法は、放射標識リガンドを使用することから、放射性同位体の取り扱い可能な施設およびそれについての十分な知識を有した熟練した作業者による作業が必要であると考えられるものの、①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と、②内因性エストロゲンと競合して ER に結合する可能性のある化学物質を迅速に同定するための、有用かつ単純なツールであると考えられることから、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、ER への結合活性を有する化学物質を同定するための簡便で迅速な in vitro の方法として活用することができると思う。

大野座長より、今回で議論を終了したいとの提案があり了承された。事務局より、最終化されたそれぞれの報告書案を後日委員にメールにて送付し、2 週間程度の確認を経て問題なければパブコメに入りたいとの提案があり、了承された。

## 5. その他

大野座長より、本日の会議で対面による議論は終了とし、以降はメールによる確認作業としたいと提案され、了承された。事務局から、大野座長をはじめとする委員の皆様への感謝の言葉が述べられ、さらに大野座長より、委員および事務局のこれまで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 53 回 JaCVAM 評価会議議事概要案
- 2) IL-8 Luc assay 評価会議報告書案
- 3) IL-8 Luc assay 評価報告書案
- 4) OECD TG442E modified in 2018
- 5) Bhas 42 細胞形質転換試験法(Bhas42CTA)評価報告書案
- 6) Bhas 42 細胞形質転換試験法(Bhas42CTA)評価会議報告書案
- 7) GD231 GUIDANCE DOCUMENT ON THE IN VITRO BHAS 42 CELL TRANSFORMATION ASSAY
- 8) TG493(hrER)評価報告書案
- 9) TG493(hrER) 評価会議報告書案
- 10) OECD TG493 PBTG for hrER In Vito Assays to Direct Chemical with ER Binding