

第 71 回 JaCVAM 評価会議議事概要案

日 時：令和 6 年 5 月 10 日（金）14：00～16：00

場 所：国立医薬品食品衛生研究所総務部会議室 & web

出席者：委員：西川秋佳、石井雄二、小島幸一、中村るりこ、西村拓也、西村次平、平林容子、松本一彦
（資料 1）

事務局：足利太可雄、大野彰子

オブザーバー：小島 肇

以上敬称略、順不同

議題：

1. 先回議事録確認（資料 2）

- ・冒頭、今回より事務局足利より、事務局の担当者について、小島がオブザーバーとして参加し、大野に担当が変更となったと報告された。
- ・事務局足利より、前回確認した皮膚感作性試験代替法 ADRA および眼刺激性試験代替法 Skin Ethic については、運営委員会の承認を得て、昨年度に行政提案になったことについて、委員全員に感謝の意が示された。議事録については西川座長による確認が求められ、特に意見はなく最終化された。

2. 皮膚感作性 DA 評価報告書案と評価会議報告書案（資料 3）

- ・事務局足利より評価報告書案の最終化に向けた経緯について説明がなされ、小島幸一委員より皮膚感作性試験資料編纂委員会が作成した DA 皮膚感作性評価報告書のポイントについて説明があった。
- ・大きな変更点としては、タイトルとして、確定方式による皮膚感作性試験代替法 DASS (Defined Approach for Skin Sensitisation) 手引き書案から、「手引き書案」を削除すると説明があった。査読者と評価委員のコメントに対しては全て回答したと説明があった。以下に主な質疑応答を示す。
- ・松本委員より、P6 の DPRA について、結果が一致しない場合は 3 回目を実施するという記載がないが、それでいいのかとの質問があった。
- ・小島幸一委員より、最初からこの記載である。そういう意味では他の試験と同様に、3 回のうちの 2 回という多数を取るという形になると回答があった。記載方法については、資料編纂委員会において、もう一度確認すると説明があった。
- ・続いて事務局足利より評価会議報告書案について説明がなされた。
- ・西川座長より、「Defined Approach」は日本語で「確定方式」という言葉で決定されているかについて質問があった。事務局足利より、JaCVAM 用語集でそのようになっていると回答があった。
- ・松本委員より、代替法という言葉がはいっているので、「確定方式による」という言葉がなくても意味は通じるので「皮膚感作性試験代替法」でよいのではないかと意見があった。
- ・中村委員より、「確定方式」という言葉はあまり認知されておらず、GHS の会議でも「Defined Approach」をそのまま使用しているという認識である。従って、今後、認知されていくことになれば残してもよいかも知れないが、現在のところは「確定方式」は削除してよいのではないかと意見があった。

・平林委員より、これまで「Defined Approach」はそのまま「確定方式」として和訳されていた。しかし、どのくらい認知されているかは疑問なところでもあり、確かに「Defined Approach」をそのまま使用している方も多くいると認識していると説明があった。一方、「皮膚感作性試験代替法」だけにした場合、特定ができなくなるために「Defined Approach」は抜くことはできないと思うとの意見があった。

・西川座長より、「皮膚感作性試験代替法」の「Defined Approach」となるが、どう表現したらよいかについて議論をお願いしたいと説明があった。

・PMDA 西村委員より、「皮膚感作性試験代替法」というタイトルは他にもあるのかと質問があった。事務局足利より、これまでの報告書の例を挙げ、「皮膚感作性試験代替法 ADRA」など日本語の後に名称が続くと回答があった。

・西川座長より英語をそのまま訳すと「皮膚感作性に対する Defined Approach」となり代替法はできていないことから、忠実に日本語にするかどうかについては、意味がずれない範囲で決定できればよいのではないかと述べられた。

以上の議論より、タイトルについては各委員が次回までに検討することとなった。

・平林委員より、1.試験法の定義および科学的妥当性の「ヒト皮膚感作性結果」の「結果」はいらぬのではとの指摘もあり、事務局足利より、「ヒト皮膚感作性試験」とすると回答があった。

・西川座長より、OECDとUN GHSは資料編纂委員会の報告書と同様に用語集として略語を記載するという意見があった。一方松本委員より、文章が短いままでもよいのではないかと意見があった。

・平林委員より、個別の試験法では評価ができないことから組み合わせて評価することが端的にわかるようにすることがよいとの意見があった。この意見を踏まえて、小島幸一委員より、「単独の」というようにしてはよいのではと説明があった。

・オブザーバー小島より、科学的妥当性の1行目で当該試験法はLLNAを代替試験できる試験法としていることは、その前の文章でLLNAだけでなく、ヒト感作性を毒性試験の対象としている。定義を変えているようにとられるのでは検討載せたいと意見があった。

・西川座長より、「LLNAを代替できる試験法として」、を削除してはとの意見があり、削除することとなった。

・ガイドラインに採用された確定方式の段落で、西川座長より、ITS DAはスペルアウトしないと分かりづらいとの意見があり、事務局足利より、ITS DAはスペルアウトすると回答があった。

・平林委員より、確定方式はこの2通りでよいかとの質問があり、事務局足利よりITS DAはバージョン1と2があり、インシリコツールは2種類あると回答があった。

・PMDAの西村委員より、in silico ツールに関して、医療用医薬品の領域ではICH M7の遺伝毒性不純物に係る評価しか現状採用されていないが、医薬部外品の領域では、皮膚感作性の予測を提供するツールとしてDerek Nexusまたはリードアクロスによる類推を行うOECD QSAR Toolboxを用いる方法が確立されているという理解でよいかとの質問があった。

これについて事務局足利より、「確立」の定義が難しいが、DASSに用いられたin silico ツールは、ガイドラインに採用された試験法という位置づけになると回答があった。

・西川座長より、PMDA西村委員の上記の質問に関連して、遺伝毒性以外のもので、in silico ツールという言葉を使用してよいかとの質問があった。事務局足利より評価報告書ではin silico ツールという表現をしていると回答

があった。

・オブザーバー小島より、in silico は確かに入っているが、これは in vitro と組み合わせた時の 0 か 1 かについて更に情報提供するためだけであり、皮膚感作に関しては確立されておらず、参考資料程度の扱いとなっている。in silico だけで皮膚感作について評価するところまでは至っていないと補足説明があった。

・オブザーバー小島より、in silico ツールについて「ツール」を削除し、in silico としてもよいのではとの意見があった。西川座長より、「ツール」を削除するのではよいのではと説明があった。

・オブザーバー小島より、QSAR もスペルアウトしないといけない。短い文章だがスペルアウトが多いと思う。松本委員の発言のように、当初自身も短い文章だからこれでよいのではと思ったが、スペルアウトが多すぎて逆に読みにくいと客観的に見て感じた。従って、このような場合には、用語集を使うほうが、読みやすいのではないかと説明があった。この件については事務局で検討することとなった。

2. 社会的受け入れ性および行政上の利用の可能性で、社会的受け入れ性について、事務局足利より説明があった。

・西川座長より、in silico ツールという言葉が二回出ているが、in silico ツールではなく、in silico 評価法であるので、in silico 法になるのではないかと質問があった。

・小島幸一委員より、資料編纂委員会の報告書の中でも、in silico ツール、in silico 手法という両方の言葉を使っている。使い方を統一したほうがよいと思うので、この評価会議の報告書をまとめるのと並行して評価報告書も修正したいと説明があった。

・国立衛研西村委員より、簡便性・経済性の面から必ずしも有用でない、と修正してはどうかと提案があった。また、石井委員より、「面から」ではなく「面では」とした方がよいと意見があった。

・中村委員より、西川座長の「必ずしも有用ではない場合がある」という意見に賛成との意見があった。

・行政上の利用性について、西川座長より、3 行目の「一方」の後と、5 行目の「また」の後に、カンマを入れた方がよいと意見があった。

・オブザーバー小島より、最初に ITS の言葉があり、その後、QSAR Toolbox と Derek と記載され、最後は ITS で収まっているところに関して、初めて読む方には、この文章だけでは QSAR Toolbox と Derek は結果が同じか異なるのかについては、わからないと思うと意見があった。

・事務局足利より、ITS には in silico ツールとして 2 つ使用している。小島肇先生の考えは、QSAR Toolbox と Derek は結果が異なる場合もあることを指摘すべきという理解でよいかと質問があった。

・オブザーバー小島より、ヒトの感作性のことだけを述べるのであれば、「LLNA のハザードに対する～」の文章は削除し、ヒトハザードだけに着目した文章にすればよいと説明があった。また、ITS DA に関しては、「二つの」あるとわかるように説明し、どちらも平均正確度は 70% で同等であるという記載にすればよいのではと説明があった。

・松本委員より、平均正確度と正確度を使い分けているかどうか確認戴きたいと意見があった。平均正確度から偽陽性率が多いことを念頭におかねばならないという文章に、多少問題があると思う。

・以上の議論を踏まえ、西川座長より、正確な用語を使用するべきであるので、事務局が確認して報告して戴きたいと説明があった。次回までに報告書の表題を決めなければいけないので、次の会議までに各自アイデアを固めておいて戴きたいと説明があった。

3. 口腔粘膜刺激性試験 EpiOral の進捗状況（資料4）

- ・オブザーバー小島より、口腔粘膜刺激性試験資料編纂委員会が作成した EpiOral 評価報告書の進捗状況の説明があった。以下に主な質疑応答を示す。
- ・オブザーバー小島より、開発者から正式な回答を待っている段階であり、資料編纂委員会では、20 物質のリストがでてこない限り次に進めないという見解である。また、開発者が納得いかない場合は、試験法は評価書をあわせてお蔵入りになると懸念していると説明があった。
- ・西川座長より、20 物質の試験結果が必要な根拠について質問があった。
- ・オブザーバー小島より、予測性を評価するには、陽性物質の感度が9割以上なければならず、また、強い刺激性を示す偽陰性物質がであってはいけないという考えに則り、物性や刺激性強度を考慮した上で、10 物質以上の陽性物質がないと評価できないと考える。従って、水溶性もしくは疎水性の物性も考慮して陽性物質が 13-14、陰性物質が 6 くらい必要と考える。このような理由より 20 物質程度と設定したと回答があった。西川座長より、特段のルールがある訳ではなく、科学的な評価で、どのくらいの数が必要かという理解でよいかとの質問があり、小島より、その通りであるとの回答があった。
- ・西川座長より、EpiOral と EpiOcular について、試験法そのものが異なるのか、若しくは、口腔粘膜に特化した仕組みがあるのかについて質問があった。
- ・オブザーバー小島より、業者が売っているモデルが眼の細胞を用いて再構築したのか、あるいは口腔の細胞を用いて再構築したかという違いであり、細胞毒性を用いるプロトコル自体に大きな差はない。資料編纂委員会としては 20 物質のリストが出てくれば、それを精査し、なるべくバリデーションをしなくてもよく、予測性という点で少なくとも開発者が EpiOral のデータを出していただければ、進められるのではと説明があった。また、バリデーションを再度やり直しを求めてはいないと説明があった。順調にいけば、年内に評価書を修正できるのではないかと説明があった。
- ・西川座長より、新しい試験についての代替法の開発において、動物試験ができないことも大きな障害になっていると思われ、動物を使わずに評価するという問題を突きつけられているという気がする。この点について、事務局として何か考えがあるかと質問があった。
- ・事務局足利より、やはり科学的に妥当なデータを出してもらい議論するしかないと考えたと回答があった。
- ・国立衛研西村委員より、化粧品を中心に動物使用を控えるという流れは理解するが、部外品の新添加物の安全性評価は、今後医薬品としての使用前例の根拠にもなりうることから適切な安全性評価が必要であり、動物試験を省略可能かは大きな判断が必要となる話と思われるため、関係各所で検討が必要な課題に感じるという意見があった。
- ・西川座長より、今後動物実験を行わずに安全性を担保する代替法開発の考え方については、よいアイデアや、方向性に繋がるような考えが出てきたら委員全員にご意見をお願いしたいと依頼があった。最後に、この試験法については、これ以上進めることはできないと思うので、開発者からの回答を待ちたいとの説明があった。

4. その他

事務局足利より、今後の予定について説明があった。次回会議（は 7 月 23 日（火）14:00-16:00 を予定とし、議題は DASS の改定案について皆様に再度議論いただきたく、また、タイトルについてもアイデアがあればお願いしたいと説明があった。現在、皮膚感作の資料編纂委員会では、GARD 試験法の評価が実施されていることから、評価会議で評価すべきかどうかについて提案をさせていただきたいと説明があった。

以上

配付資料一覧

- 1) 委員リスト
- 2) 第 70 回評価会議議事概要案
 - 3-1) 皮膚感作性 DA 評価報告書案 (コメント対応付き)
 - 3-2) Appendix 1-5
 - 3-3) OECD ガイドライン 497 (DASS)
 - 3-4) 皮膚感作性 DA 評価会議報告書案
- 4-1) 第 8 回 JaCVAM 口腔粘膜刺激性試験資料編纂委員会議事概要案
 - 4-2) 令和 6 年 3 月 13 日 口腔粘膜刺激性試験資料編纂委員会
 - 4-3) 口腔粘膜開発者との打ち合わせ