

第 73 回 JaCVAM 評価会議次第案

日 時：令和 6 年 9 月 25 日（水）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、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）

・議事録について西川座長により確認が求められ、特に意見はなく最終化された。

2. 皮膚感作性試験代替法 Defined Approach for Skin Sensitisation (DASS) 評価報告書案と評価会議報告書案（資料 3）

・西川座長より、評価報告書と評価会議報告書について、このまま進めていくにも今までになかったパターンであることから、食い違っている ITS 法での強度予測評価が可能かどうかを委員の皆様を確認したいと提案があった。

・西村次平委員より、資料編纂委員会ではハザード評価が可能である一方、強度評価は難しいとの方向で結論がまとめられていることから、評価会議報告書に強度評価が可能であると記載できないのではないかと意見がなされた。

・平林委員より、日本で色々と検討された結果、強度評価については難しいというところが出てきている。一方ここでペンディングした場合、どれだけの時間でデータが集まるかについては疑問である。したがって、本会議でどう判断するかということだと思われ述べられた。

・西川座長より、資料編纂委員会との齟齬があるにしても会議として報告書の作成を進めて行く方針が示された。

<強度評価ができない理由について>

・オブザーバー小島より、LLNA の陰性の正確度の 25%は、非常に低いものではあるが、ヒト陰性物質のデータ数が少なすぎて評価するには当たらない数字ということもあり、（Human と LLNA の強度予測が同程度という視点で）資料編纂委員の間ではあまり議論してこなかった。

・オブザーバー小島より、OECD のメンバーは 70%に基準を引いており、それを満たしているからポテンシーも評価できると述べている。しかし、70%という点は本当に妥当かどうかという点で資料編纂委員の皆さんが合意しなかったと説明された。

・西川座長より、このままでは評価報告書と評価会議報告書で、強度評価ができるできないという大きな齟齬があり、拙速な報告を避ける意味でペンディングもありうるという見解を示したと説明があった。

・事務局足利より、中村委員からのコメントでは、GHS のパープルブックでは ITS で GHS 細区分できると書いてあるので、その表現に準じていただきたいという意向があったと説明された。

・平林委員より、ヒューマンのデータがこれ以上増えるかどうかについて質問があり、オブザーバーの小島より、現状ではヒューマンのデータは増えない状況であると考えたと説明された

・石井委員より、日本国内でこの試験が使われていることを考えた時に、既にその専門家達が強度評価はできない

と判断していることを考慮すると、このままの状態で作成するのは難しいのではないかと意見があった。

・松本委員より、OECDの方は進めてよいということであるが、日本は駄目であるということが許されるのかどうかについて質問があり、オブザーバー小島より OECD がテストガイドラインを作成しても各国の行政が認めないことはよくあると回答された。

・西川座長より、JaCVAM で評価しなければ日本としては OECD ガイドラインそのものに従うしかないので、仮に JaCVAM がガイドラインと違った評価をしてしまうと様々な混乱が生じる可能性がある指摘があった。

・平林委員より、齟齬があるところを丁寧に説明するという形で纏めていくのが宜しいのではないかと意見があった。

・西川座長より、資料編纂委員会では強度評価は全くできないということになっている。資料編纂委員会の報告書と齟齬があることを承知で作成することで問題がないかと確認がなされた。

・平林委員より、評価会議報告書の補足説明を厚くすることで、齟齬を解消することが提案された。

<評価会議報告書>

科学的妥当性について

・事務局足利より、西川座長からの二か所の指摘部分の修正部分について説明された。

- ✓ 当該試験法⇒当該評価法（修正後）
- ✓ 警告構造⇒構造アラート（修正後）

・松本委員より、表紙の「皮膚感作性試験代替法」について、「皮膚感作性評価法」へ変更提案がなされ、平林委員より、DASS の評価は初めてであり OECD の HP でも TG ではなく GL であることから、必ずしも横並びにしなくてもよく、このほうがすっきりすると意見された。松本委員の提案について、西川座長より、修正が了承された。

・事務局足利より、ディファインド・アプローチと構造アラートについては、10月21日の用語検討資料編纂委員会で検討すると説明がされ、西川座長より了承された。

・松本委員より、科学的妥当性について、NC に分類（強度予測評価）するということでは誤解されると思われる意見があり、平林委員より、「分類する方法」の後に入れることを提案され、了承された。

- ✓ UN GHS 細区分 1A（強い感作性物質）/1B（弱い感作性物質）または NC に分類（強度予測評価）する方法である。
⇒UN GHS 細区分 1A（強い感作性物質）/1B（弱い感作性物質）または NC に分類する方法（強度予測評価）である。（修正後）

行政上の利用について

・事務局足利より、行政上の利用について、西川座長と、松本委員の意見も参考に事務局で作成したのが案の 2-2 になると説明があり、西川座長より、これに基づいて修正を加えていくこととされた。以下、修正箇所を示す。

- ✓ 感作性発現機序に基づく⇒有害性発現機序に基づく
- ✓ 2o3 DA について、UN GHS 区分 1A 物質を NC と予測しなかったことから、2o3 DA のハザード予測性は妥当と考える。
⇒2o3 DA および ITS DA では、NC と予測された UN GHS 区分 1A 物質はなかったため、これらの評

価法によるハザード予測性は妥当と考える。(修文後)

- ✓ ただし、ヒトに対する特異度の低さから、偽陽性率が高いことを念頭におかねばならない。また強度予測性については、UN GHS 区分 1B を NC に、UN GHS 区分 1A を 1B にそれぞれ過小評価される物質が一定数存在することに留意する必要があるが、妥当と考える。

⇒ITS DA の強度予測性については、限られた参照物質数ではあるが LLNA に劣らない予測性が得られたため、概ね妥当と考える。ただし UN GHS 区分 1B を NC に、UN GHS 区分 1A を 1B にそれぞれ過小評価される物質が一定数存在することに留意する必要がある。(修文後)

・以上の議論を受け、西川座長より、DASS の評価会議報告書案は事務局が本日の議論に基づいてクリーンにした案にメールで意見を求めるとし、マイナーな意見であれば、事務局が最終案とすると提案され了承された。

3. 皮膚感作性試験代替法 Genomic Allergen Rapid Detection (GARD™) for assessment of skin sensitisers (GARD™skin) 評価報告書案と評価会議報告書案 (資料 4)

・事務局足利より、3 名の方に査読をしていただき、それを元に資料編纂委員会で GARD™skin 評価報告書を修正いただいたと説明された。続いて、小島幸一委員より、査読の先生方のコメントはそのまま受け入れられ、改めて全体を確認し修正したと報告がなされた。

・事務局足利より、資料編纂委員会で対応いただいた評価報告書を基に、事務局のほうで GARD™skin の評価会議報告書のたたき台を作成したと説明された。

・平林委員より、査読後に修正した評価報告書は、査読された先生方へお戻しし、了解を得られたかについて質問がなされ、事務局足利より、フィードバックをして了解されたと回答された。

・西川座長より、事務局が既に作成した評価会議の報告書に沿って進行すると提案があり、~~松本委員より、GARD™skin の文章はシンプルで分かりやすく、問題となるところは見つからなかったため、そのまま進めて行くことに同意された。~~

・小島幸一委員より、補足説明として、前回の評価会議で本試験法は日本でうまく利用できない可能性があることが皮膚感作委員会の評価報告書に記載されている。福山委員長が Eurotox に出席され、SenzaGen 社に質問したので共有する。SenzaGen 社に日本から 1, 2 社ほど問い合わせが来ているが、日本で解析できるラボがないことから、SenzaGen 社に連絡をすれば実施していただけるという話であった。しかし、現在、サンプルを海外に送らなくてはならないという状況にあるので、RNA を送ってから結果を得られるまでの期間が少なくとも 6 週間かかるということであった。この点について、皮膚感作資料編纂委員会の委員も懸念を持ち、後ろ向きな表現となった旨述べられた。

・松本委員より、行政上の利用性の最後の文章で、「---in silico 手法と組み合わせた利用を推奨するものである」は社会的受け入れ性で「---有用とは判断できない」と記されていることに矛盾するとの提案があり、「推奨する」を「望まれる」に変更した。

事務局足利より、本文について説明され、委員より確認がなされた。以下、修正箇所を示すととも文章の修文がなされた。

- ✓ 局所リンパ節試験 Local Lymph Node Assay: LLNA

- ✓ ~~経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) 試験法ガイドライン (Test Guideline: TG) 442E~~
- ✓ ~~NanoString nCounter (NanoString nCounter system(format))~~
- ✓ ~~蛍光色素 (Propidium Iodide :PI)~~
- ✓ ~~構造活性相関 (Quantitative Structure-Activity Relationship: QSAR) 等~~
- ✓ ~~最大終濃度 500 μM で溶解しない物質~~

- ・西川座長より、次回の評価会議で再度確認をし、最終化を目指すことを提案された。
- ・事務局足利より、次回の検討項目は、GARD の続きと、眼刺激性のディファインド・アプローチの内容紹介になることを述べられた。
- ・オブザーバー小島より、ディファインド・アプローチなどの用語がまだ定まっていないので、10月21日の用語検討委員会で確定後、評価書・評価会議報告書に盛り込ませていただきたく思う。したがって、次回の評価会議では用語を修正した案を確認していただいた後、最終版として頂きたいと述べられ、西川座長より了承された。

4. その他

- ・次回会議 11月26日(火) 14:00-16:00

以上

配付資料一覧

- 1) 委員リスト
- 2) 第72回評価会議議事概要案
 - 3-1) 皮膚感作性試験代替法 Defined Approach for Skin Sensitisation (DASS) 評価報告書案
 - 3-2) Appendix 1-5
 - 3-3) OECD ガイドライン 497 (DASS)
 - 3-4) 皮膚感作性試験法 Defined Approach for Skin Sensitisation (DASS) 評価会議報告書案
 - 3-5) 行政上の利用抜き出し版
 - 4-1) 皮膚感作性試験代替法 Genomic Allergen Rapid Detection (GARDTM) for assessment of skin sensitisers (GARDTMskin) 評価報告書案
 - 4-2) 皮膚感作性試験代替法 Genomic Allergen Rapid Detection (GARDTM) for assessment of skin sensitisers (GARDTMskin) 評価会議報告書案
 - 4-3) OECD TG442E 2024 June