

## 2014年度第11回「国際的動向に対する新規安全性試験法およびその評価手法の開発の顧問会議（通称：JaCVAM 顧問会議）」議事概要

日 時：平成27年1月20日(火) 14:00~16:00

場 所：経済産業省 9階西8共用会議室

出席者：秋田正治、岩井恒彦、川西 徹(座長)、庄野文章、谷川 学、西川秋佳、久田 茂、藤沢 久、  
松永佳世子、峯戸松勝秀(代)、森 和彦、山崎邦彦、山崎恵子、吉田武美

事務局：小島 肇

オブザーバー：植村展生、倉持憲路、東野正明、広瀬明彦

以上敬称略

### 議題

#### 1. 冒頭挨拶

司会の川西座長の挨拶に引き続き、厚生労働省 森課長より、ヒトの安全性を正確に評価できる方法はいくらでもほしい状況である。新規試験法開発の更なる進歩に期待している。3Rsの原則を守るため、省庁間の協力関係の新しい展開にも期待しているとのこと挨拶を頂いた。

全員(資料2)が自己紹介および現況報告を行った。引き続き、事務局より配布資料について説明があった。

#### 2. 前回議事録確認

前回議事録(資料1)について確認が求められた。特段の意見はなかった。

#### 3. JaCVAMにおける今年度の運営、成果および来年度計画

小島から、資料3を用い、資料4~18の説明を随時入れながら、今年度の運営、成果および来年度計画が説明された。

今年度の活動としては、コメントアッセイのOECD試験法ガイドライン(TG489:資料15)の成立に寄与したことおよび、試験法の行政機関への提案を眼刺激性試験代替法 ニワトリ摘出眼球試験(資料13,14)で行い、皮膚感作性試験代替法DPRAの評価もまもなく終了すると説明された。来年度も引き続き、日本から提案している試験法について、OECDテストガイドラインの成立に寄与するとともに、行政機関に複数の試験法を提案する予定であると説明された。

運営委員会の活動に関しては、議事概要(資料8~10)をもとに、審議された事項が報告された。バリデーション実施に関する内規作成(資料11)および主催・共催・協賛・後援等の取扱い内規の作成(資料12)を行ったとされた。

国際協調に関しては、ICATMとの相互協力を進めていると資料6を用いて説明された。特に試験法ガイドラインを目指したECVAMとの協力関係が密であると報告された。

#### 4. 自由討議

##### 1) JaCVAMに関する助言

谷川 本年度の達成感はいかがか。

小島 TG1試験、評価書1冊は成果としては少ないと感じている。Bhas アッセイのガイドライ

ン化、評価書ももう1冊発行できるとよかった。ただし、あまり数に拘ってはいけないと考えている。安全性評価上で重要な試験法に関しては、評価会議でじっくり議論することが必要と考える。

藤沢 Bhas の例からも、TG 化および国際標準化は難しいと実感している。

小島 同感である。論理的でないクレームを受ける経験を何度もしている。

川西 他の分野でも同様なことを経験しており、海外との交渉は難しい。

川西 事務局として反省すべきことはないか。

小島 資生堂が開発した h-CLAT や SIRC-CVS の評価が、長年掛かりながら、まだ終わらない点では申し訳ないと考えている。今後は出来る限りバリデーションの期間を短縮していきたい。

川西 皆さんの意見は引き続き、頑張ってくださいという激励と捉えさせて頂きたい。

## 2) 3Rs について

谷川 3Rs は定着しつつある。ただ、科学的でなく、ただこなしているだけ、第三者評価もお墨付きを取ればよいと安易になっていないか。

西川 国立衛研では、事後点検作業が必須と考えている。

久田 製薬協では実験終了時の使用動物数の点検はほぼ実施されているが、人道的な指標の使用については、企業によりばらついている。いわゆる特殊毒性に対する代替試験法の開発は進んでいるが、肝・腎毒性等腫瘍臓器の毒性に関する試験の *in vitro* 試験の開発が滞っているように思われる。

小島 肝毒性スクリーニングの試験法開発が世界中で進んでいる。

藤沢 TG 化はまだ遠いかもかもしれないが、経産省のプロジェクトで肝・腎・神経毒性試験法の開発を進めている。

松永 肝・腎・皮膚毒性試験の開発はヒトへの外挿を忘れるべきではない。

小島 少なくとも皮膚感作性試験代替法の開発は臨床結果との比較も忘れていない。

久田 参考コメントであるが、医薬品の安全性評価という視点からは、*in vitro* 試験により動物実験の削減は可能であるが、*in vitro* 試験が開発されても最終評価のために動物実験が必要になると考える。

植村 厚生労働省としては、OECD の TG 化と用途での評価の両面を組み合わせた評価を進めている。新法も取り入れた科学的な総合評価が進むことを期待している。特にヒト細胞は予見性が高い可能性もあり、*in silico* とともに種々の角度から試験法を評価に取りこんでいきたい。

吉田 大学も実験動物の審査が厳しくなった。変更審査が大変である。遺伝子組換え動物の取扱いなどは注意すべきである。既存化学物質の安全性再評価などで *in vitro* 試験の必要性は高いと考える。

谷川 ヒト細胞の証明はされているのか。細胞系の評価の妥当性検証が必要である。細胞が適性でないとトランスレーショナルリサーチにつながらない。

吉田 HAB では海外のヒト細胞を使用できるよう尽力している。

谷川 外国人の細胞ですね。

吉田 残念ながら倫理的な問題で日本人のヒト細胞は供給できないけれども、安定供給を目指している。

川西 iPS 心筋毒性評価の国際標準化において、ロット間の細胞の均質性が問題となっている。規制に採用するには、バリデーションを行い試験系を評価し認める仕組みが必要であり手間と時間がかかる。一方で、既存の動物試験系についてはヒト予測性に疑問がもたれる場合もある。両面を見極めて *in vitro* 試験を規制に取り入れて行くべきと考える。

### 3) その他

山崎 (恵) 良識的な動物実験の実施をお願いしたい。次回の動愛法改訂では実験動物の管理および査察問題が議論されると予想している。

西川 国立衛研においても、HS 認証を再度受けたばかりである。外部評価の必要性を指摘され、改善につなげることを考えている。

藤沢 JaCVAM のより充実をお願いしたい。

植村 JaCVAM の充実という点で、厚生労働省審査管理課も新たな予算を用意した。その内容を御説明頂きたい。

小島 新たな予算を頂き、NEDO で開発され、経産省の予算でバリデートされた感作性試験 IL-8 Luc アッセイおよび厚生労働省科研費でバリデートされた眼刺激性試験代替法 SIRC-CVS アッセイの国際的な第三者評価を3月初旬に開催できることになった。海外から専門家を数名を招聘し、日本の専門家を含め、各試験6-7名で第三者評価を開催する予定である。

秋田 JaCVAM の問題点は何か。

小島 アカデミア、学会、業界の協力なくして JaCVAM 活動は成り立たないことであり、継続的な協力関係の構築である。

秋田 他の視点での問題点はないか。

小島 文科省の申請項目に代替法という用語がないこと、省庁間の協力が得られていない点であろうか。

西川 代替法の対象範囲は幅が広い。横断的な視点が必要と考えている。

川西 国立衛研に事務局をおく現行の JaCVAM の体制では、扱う対象を拡大して多くの事項に対応することは難しい。3Rs に関する問題の海外対応窓口は引き受けるが、扱える範囲を明確にして集中する必要があると思う。

秋田 JaCVAM に頼らないバリデーションなどの新しい仕組みはできないものか。日本が次の段階を上るきっかけになると考える。

川西 しばらくはこの体制で行きたい。

### 5. その他

JaCVAM に関する提言、意見はいつでも事務局や運営委員会にお寄せ頂きたい。

以上

## 配布資料一覧

- 1) 2013 年度第 10 回「国際的動向を見据えた先端的安全性試験の開発と評価に関する研究の顧問会議」議事概要
- 2) JaCVAM メンバーリスト 2014
- 3) JaCVAM 今年度の予定
- 4) 代替法試験進捗一覧
- 5) 平成 25 年度報告書
- 6) ICATM 予定 2014
- 7) JaCVAM 運営委員会提案一覧
- 8) JaCVAM 運営委員会議事概要 140417
- 9) JaCVAM 運営委員会議事概要 140807
- 10) JaCVAM 運営委員会議事概要 141217
- 11) バリデーション実施に関する内規
- 12) 主催・共催・協賛・後援等の取扱内規
- 13) 改訂 OECD TG No.438 ニワトリの摘出眼球試験法 (ICE 法 : Isolated Chicken Eye Test) の評価会議報告
- 14) 眼刺激性代替法 改訂 OECD TG No.438 ニワトリの摘出眼球試験法 (ICE 法 : Isolated Chicken Eye Test) の評価報告書
- 15) OECD TG489 *IN VIVO* MAMMALIAN ALKALINE COMET ASSAY
- 16) HP アクセス情報
- 17) JaCVAM 設置規則
- 18) JaCVAM 細則