

## 第 22 回 JaCVAM 運営委員会議事概要

日 時： 平成 30 年 5 月 31 日(木)14:00~16:45

場 所： 国立医薬品食品衛生研究所 共用会議室

出席者： 委員：平林容子委員長、奥田晴宏、小川久美子、諫田泰成、高木篤也、広瀬明彦、本間正充（以上、国立衛研）、澁岡 学、東野正明（厚生労働省）、廣田光恵、笛木 修（医薬品医療機器総合機構）、石井孝司（感染研）、

事務局：小島 肇、足利太可雄（国立衛研）、

オブザーバー：木村 裕（東北大）、宮澤正明、水町秀之（花王） 以上敬称略

### 議事概要：

運営委員の定数 15 名のところ、本会に 13 名の委員が参加していることから、本会議の成立が事務局より報告された。本会議より参加される石井委員および笛木委員から、就任の挨拶があった。

#### 1. 前回議事録確認

平林委員長より前回議事録（資料 2）の確認が求められ、特段の意見もなく承諾された。

#### 2. 関連会議議事録

##### 2.1 顧問会議議事概要(資料 3)

##### 2.2 評価会議議事概要および評価会議報告書（資料 4~6）

事務局の小島委員より、顧問会議および評価会議の概要が報告された。新たな成果物として、眼刺激性試験代替法 Skin Ethics の提案書が紹介された。

#### 3. 昨今の国際動向（資料 7~21 および 32~34、42）

事務局より、資料 7 を用いて昨今の JaCVAM の動向が説明された。本年度成果として、皮膚感作性試験 IL-8 Luc assay の TG442E の成立に寄与したこと、新規試験法の提案を 5 試験で行ったことなどが挙げられた。国際協力に関しては、JaCVAM のバリデーションや第三者評価に対し、ICATM より専門家の推薦を受けているが、ICCVAM や EURL ECVAM の協力依頼にも、国立衛研の専門家を中心に対応して頂いていると説明があった。質疑応答において、特段の意見はなかった。

#### 4. 承認、検討事項

##### 4.1 Hand1-Luc EST バリデーション報告書および peer review 報告書の承認（資料 20~22）

事務局より求められた Hand1-Luc EST バリデーション報告書および peer review 報告書は、OECD の要求通り、Detailed Review Paper を先立って開発することを前提に承認された。

##### 4.2 皮膚腐食性試験代替法 LabCyte EPI-MODEL24 の peer review 開始（資料 23~24）

事務局より、皮膚腐食性試験代替法 LabCyte EPI-MODEL24 の peer review 開始に当たり、委員長

として Dr.Chantra Eskes（スイス）の推薦があった。全会一致で了承された。

#### 4.3 光毒性試験資料編纂委員会の再開（資料 25～26）

事務局より求められた光毒性試験資料編纂委員会を再開して、TG432 の改定や ROS アッセイの TG 採択を支援する提案および小野寺博志委員長（国立衛研 病理部客員研究員）の推薦は全会一致で了承された。

#### 4.4 薬物動態試験資料編纂委員会の提案（資料 39-41）

既設の薬物代謝資料編纂委員会とは別に、薬物動態試験資料編纂委員会の新設に関する事務局からの提案および石田委員長（国立衛研 薬理部）の推薦が了承された。2つの委員会の役割は異なると思われる、それらの活動は別とすることになった。東野委員より、薬物動態試験に関係して、OECD から求められている肝代謝関連の3つのプロジェクトの専門家グループの統合に伴う Biotransformation の専門家の追加登録の依頼があったことが紹介され、諫田部長を追加登録することが支持された。

#### 4.5 日本動物実験代替法学会主催技術講演会 「毒物劇物の判定にどう代替法を用いるか」への後援について（資料 27～28）

代替法を用いて毒物劇物の判定を行う際の正しい活用法を衆知する必要性が説明され、日本動物実験代替法学会主催技術講演会 「毒物劇物の判定にどう代替法を用いるか」の後援依頼は全会一致で了承された。JaCVAM は小島委員が腐食性や眼刺激性試験評価に関する TG や評価書を説明する点で協力すると説明された。尚、本講演会は、会員に拘らず、参加費無料で開催される。

#### 4.6 免疫毒性試験スクリーニングのバリデーション支援について（資料 29～30、43）

事務局より、東北大で開発された免疫毒性試験スクリーニングのバリデーション支援の検討が依頼された。申請者を代表して、木村オブザーバーより資料 43 を用いて、試験法の説明およびバリデーション計画が報告された。

質疑応答において、3試験法の組み合わせの意義、クラスター分類の必要性、免疫毒性物質リストの不備、本研究目的の不明確さ等が指摘された。小島委員より、すでに終了している IL-2antagonisit 試験法のバリデーションも免疫毒性の陽性基準で難航していると追加説明された。

提案者の退席後、支援の有無について意見交換した。免疫毒性の定義が不明確である。目的が不明確である。再現性をみるためのバリデートをしながら、免疫毒性のターゲットを絞る手法は、これまでには経験がない。免疫抑制のスクリーニング法は必要である。ICH S8 ガイドラインとの住み分けが必要であるなどの意見があった。

以上の意見をまとめ、平林委員長より、“ターゲットとなる免疫毒性が曖昧であり、最終的な研究の目標が見えない”との総括を受け、現時点でのバリデーション支援は難しく、以下の設問に回答を頂いた上で、継続審議することで合意を得た。

- 1) 免疫毒性の定義を明示したうえで、このスクリーニング方法で検出できる毒性の範囲を限定して頂きたい。
- 2) 1) に基づき現在の「免疫毒性試験」をより具体的な名称に変更頂きたい。
- 3) 3試験法の必要性とそれらを組み合わせたクラスターの意味付を科学的に明確にして頂きたい。

#### 4.7 皮膚感作性試験代替法 EpiSensA のバリデーション支援について（資料 31～32）

事務局より、花王で開発された新規皮膚感作性試験代替法 EpiSensA のバリデーション支援が説明された。申請者を代表して水町オブザーバーより、試験法の説明およびバリデーション計画が報告された。偽陰性の要因も解明されており、単独試験法で感作性を評価できると説明された。小島委員より、既存の TG の問題点を克服しており、科学的な進歩を取り入れた試験法であると追加説明された。

質疑応答において、特異度が低く、偽陽性が多いという指摘や、マーカー遺伝子の選択理由、Nrf2 ノックアウトマウスの反応性増強のメカニズムに関する質問が行われた。

提案者の退席後、支援の有無について意見交換した。マーカー遺伝子の選択に妥当性が欠ける。単独試験法で感作性の評価を目指すのであれば、刺激性の遺伝子に特化し過ぎている。アレルギー反応に関係した遺伝子も加えるべきである。偽陽性問題にも取り組み、特異度を上げるべきである。偽陰性の問題は、培養上皮モデルの角質層の厚さによるものではなく、表皮の脆弱さやマウスの毛穴の存在と思われる。

以上の意見をまとめ、平林委員長より、“測定指標として選ばれている 4 マーカー遺伝子の科学的妥当性に合意できない”との総括を受け、現時点でのバリデーション支援は難しく、以下の設問に回答を頂いた上で、継続審議することで合意を得た。

- 1) 作用機構などの面から、選ばれた 4 つのマーカー遺伝子の妥当性について科学的な説明が必要である。
- 2) 今後 TG として提案するには、特異度を上げる必要があるが、刺激性に特化したマーカー遺伝子のみでは偽陽性は減らないと推察できる。感作反応に特化した遺伝子の追加なども検討するべきである。
- 3) 1) 2) に基づき、マーカー遺伝子の選別について、その差し替え、追加、削減を含めた検討が必要である。

#### 5 その他

- 次回会議について：事務局より、急ぎの議題がない限り、顧問会議の開催 1 か月前である 11～12 月に次回会議が開催されると説明された。
- ICCVAM の IVIVE ワークキンググループについて：現在、病理部の石井室長が対応しているが、対応要員の増員の要望に対して、新設される薬物動態試験資料編纂委員を ICCVAM に追加推薦することで合意を得た。
- ILSI-Japan の活動への協力について：先回会議で（資料 2）、JaCVAM としてではなく、国立衛研（安全性生物試験研究センターを中心）として協力することになった。その後の報告として、資料 18 に示すワークショップに平林委員長、広瀬委員および小島委員が参加して議論に加わるとの状況説明がなされた。質疑応答において、今般 ILSI-Japan が食品関連ガイドラインをまとめるにあたり、食品安全委員会と ILSI-Japan が情報を共有化したとは聞いているが、厚労省の食品担当部署と、国立衛研においても食品部や食品添加物部と情報共有を進めるべきとの提案を頂いた。

以上

## 配布資料一覧

- 1) JaCVAM メンバーリスト 2018
- 2) 第 21 回運営委員会議事録案
- 3) 第 14 回顧問会議費議事概要
- 4) 第 43 回評価会議議事概要案
- 5) 眼刺激性試験代替法 SkinEthics の評価会議報告書
- 6) 形質転換試験 SHE アッセイ評価書の評価会議報告書
- 7) 昨今の動向
- 8) 試験法一覧提出用 (2018 年 1 月)
- 9) TG492 改訂案
- 10) Outcome of WNT-30
- 11) Draft updated Work plan for the Test Guidelines Programme (TGP)
- 12) Overview of SPSF
- 13) ECVAM propose1
- 14) ECVAM propose 2
- 15) ICCVAM RAWG 報告
- 16) ICCVAM IVIVE WG 報告
- 17) ICCVAM Repro WG 報告
- 18) AAT flyer
- 19) Framework for Intelligent Evaluation of Non-Animal Methods for Safety Assessments
- 20) 提案書 2018-1
- 21) Validation Study Report on Hand1-Luc EST (Embryonic Stem Cell Test)
- 22) Peer Review Panel Evaluation of the Hand1-Luc EST (Embryonic Stem Cell Test)
- 23) 提案書 2018-2
- 24) 代替法学会発表ポスター
- 25) 提案書 2018-3
- 26) SPSF: revised TG432
- 27) 提案書 2018-4
- 28) プログラム案
- 29) 提案書 2018-5
- 30) ESTIV abstract
- 31) 提案書 2018-6
- 32) EpiSensA 論文 3 報
- 33) JaCVAM 運営提案 201708
- 34) 過去に提案した試験法一覧
- 35) SPSF: A feasibility study for establishing TGs for *in vitro* human hepatic metabolic clearance and metabolite formation
- 36) HP アクセス数

- 37) 設置規則 改正 150801
- 38) 細則 改正 150801
- 39) 提案書 2018-7
- 40) Invitayion on the Meeting of the Expert Group on PBK Modelling to be held on 6-7 September 2018, Paris, France
- 41) Request for nominations to consolidate the Expert Group on Biotransformation
- 42) DRAFT SUMMARY RECORD 30th Meeting of the Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme
- 43) 木村オブザーバー発表資料

以上