

第 24 回 JaCVAM 運営委員会議事概要

日 時：令和元年 8 月 8 日（木）14:00～17:00

場 所：国立衛研 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、北嶋 聡、諫田泰成、高木篤也、広瀬明彦、本間正充（以上、国立衛研）、高畑正浩（厚生労働省）、蛭田浩一、笛木 修（以上、医薬品医療機器総合機構）、石井孝司（国立感染症研究所）

事務局：小島 肇、足利太可雄（以上、国立衛研）

オブザーバー：藍澤聖也ら、笠原利彦

議題：

運営委員の定数 16 名のところ本会に 13 名の委員が参加しており、本会議の成立が事務局より報告された。

1. 先回議事録確認

平林委員長より先回議事録（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

事務局の小島委員より、顧問会議の議事概要が報告された。

2.2 評価会議および資料編纂委員会進捗報告

事務局の足利より、評価会議および資料編纂委員会の進捗が報告された。

昨年度、以下の 3 試験法が行政に提案されたと報告された。

1) *In Vitro* 皮膚感作性試験：U937 Cell Line Activation Test (U-SENSTM)

2) AR STTA 法：AR-EcoScreenTM 細胞を用いたアンドロゲン受容体恒常発現系転写活性化試験法

3) 再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (RhCE: Reconstructed human Cornea-like Epithelium法) LabCyte CORNEA-MODEL24眼刺激性試験 (LabCyte CORNEA-MODEL24 EIT: Eye Irritation Testing)

3. 昨今のJaCVAMの動向

事務局より、昨年度の成果として、経済協力開発機構 (OECD) の試験法ガイドラインReconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage: TG492の中に日本で開発されたLabCyte Cornea-model EITの収載に寄与したと報告された。また、本年度はすでに資料12-15に示す4試験法がOECDで採択されているとの連絡があった。

国際協調としては、ICATM関連会議（資料17-19）への参加を予定しており、資料20-22に示すように、ICCVAMワーキンググループへのセンター職員の積極的な協力が報告された。

また、石井委員より、資料24に示すように、WHOの生物学的試験の標準化会議の連絡があり、石井明子部長（生物薬品部）にも参加頂くことになったと報告がなされた。

4. 承認、検討事項

4.1 口腔粘膜試験代替法の第三者評価提案

事務局より、新規医薬部外品の許認可に必要な口腔粘膜刺激性試験の代替法に関する行政的な受け入れに関する提案があったことを受け、第三者評価委員会設置の提案がなされた（資料25）。

提案者を代表して、ライオンの相澤氏より、資料26「ヒト3次元培養口腔粘膜モデルを用いた*in vitro*口腔粘膜刺激性評価法の開発について」を用いて説明がなされた。

質疑応答において、以下の指摘があった。（ ）に回答を示す。

- ・ *In vivo*と*in vitro*の相関性はあると思うが、科学的な根拠に欠け、科学的な評価ができない。
- ・ 刺激性と細胞毒性の関係を明確にすべきである。*in vivo*であれば増殖や角化を起こす場合も想定される。*Viability*以外の刺激性の評価に適したデータも検討すべきではないか（今後検討する）。
- ・ 陽性対照物質はSLSでなく、基準物質のTriton X-100でも良かったのではないか。
- ・ SLSの純度、グレードはいか程か（98.5%との回答）。
- ・ 口腔粘膜特異的な物質を陽性対照に選ぶべきである（特にない）。
- ・ P10やP17の試料のより詳細な情報はないのか（公開できない）。刺激性は構造から予測できないのか。
- ・ MTTアッセイを阻害する試料は存在しないのか（現状ではない）。
- ・ 曝露濃度が50%では*in vivo*の評価より劣るのではないか。
- ・ *In vivo*では、NOAELを求めることになっている。50%濃度の結果との関係がわかりづらい。
- ・ 基準の設定理由が不明確である。
- ・ 基準としては、明確なものはないが、市販品と同等以下と判断できれば承認されているのが現状である。
- ・ 使用濃度では影響ないという結果が必要である。
- ・ 難水溶性物質でも水溶液に分散できれば評価可能である。
- ・ 口腔粘膜モデルをわざわざ使う必要があるのか。2次元の細胞毒性での結果はあるのか？
- ・ 科学的な妥当性を検証してほしい。

以上の質疑応答を参考に、第三者評価委員会を立ち上げ、評価書を作成することに合意を得た。

4.2 ADRA追加バリデーシヨンの提案

事務局より、本年6月にOECDで採択されたADRA法の改定を提案するにあたり、OECDにバリデーシヨンの必要性を打診しているとの経緯が説明された。バリデーシヨンの必要性が求められた場合には、JaCVAMでも支援を行う提案がなされた（資料27）。

富士フィルムの笠原氏より、資料28「皮膚感作性試験代替法ADRA法：OECDガイドラインの改定」を用いて説明がなされた。

質疑応答において、以下の指摘があった。（ ）に回答を示す。

- ・ 偽陰性物質は放置するのか（基準の境目にある物質であり、単一評価の限界である）。
- ・ 蛍光法は一点のピークで判断するのではなく、スペクトラム全体で評価すべきではないか（物質によっ

てスペクトラムは異なる)。

- ・モル濃度を重量濃度に代える場合には、分子量500以下であれば問題ないとする。
- ・検討した82物質の分子量はどの範囲か(40-400であり、低分子が多い)。

以上の質疑応答後、OECD専門家の意見に従い、バリデーションの必要性が生じた場合には、JaCVAMとして支援することで合意を得た。

4.3 DNT (Developmental Neuro Toxicity) 資料編纂委員会の設置

欧米で大型プロジェクトが進み、OECDも支援している*in vitro* DNTの進捗情報をまとめるため、新たにDNTの資料編纂委員会の設置が事務局よりなされた(資料29)。本来、DNTに関与して厚生労働科学研究補助金を得ている先生方の連携不足に関わる問題であり、厚生労働省化学物質安全対策室で行うべきではないかとの指摘もあった。結論として、国立衛研で委員会を立ちあげ、OECDに対する日本の統一見解を束ねていくとの提案が合意された。

4.4 JaCVAM設置規則の改訂提案

事務局より、形骸化しつつある評価会議を解散するため、設置規則を改定する提案がなされた(資料30)。

質疑応答において、以下の指摘があった。

- ・形骸化しつつも、関連の学会・業界からの専門家が試験法をreviewする評価会議の方式は重要ではないか。
- ・学会や業界が支援するシステムは有用であり、評価会議でしか議論できないものもある。
- ・評価会議の意見も聞くべきである。
- ・評価会議の役割と機能が合っていないならば、補正すべきである。
- ・評価会議の回数を年2回に減らしてはどうか。
- ・資料編纂委員会の委員長会議を行って評価書の形式を揃えるという手もある。
- ・評価書そのものをプロシーディングなどに変えてはどうか。
- ・成果物としては、活動報告を衛研報告に記載すべきでもよい。

本件は継続審議となり、次回会議で最終合意を得ることになった。

5. その他

事務局より、次回会は2020年1月に開催予定であると連絡があった。

以上

配布資料一覧

- 1) JaCVAM メンバーリスト 2019
- 2) 第23回運営委員会議事録概要

- 3) 第 15 回顧問会議費議事概要
- 4) 第 48 回評価会議議事概要案
- 5) 第 49 回評価会議議事概要案
- 6) 第 50 回評価会議議事概要案
- 7) 急性毒性試験代替法の提案書
- 8) AR STTA 法: AR Eco-Screen™ 細胞を用いたアンドロゲン受容体恒常発現系転写活性化試験の提案書
- 9) 再構築ヒト角膜様上皮モデル法 (RhCE 法) LabCyte CORNEA-MODEL24 眼刺激性試験(LabCyte CORNEA-MODEL24 EIT)の提案書
- 1 0) JaCVAM 用語
- 1 1) 昨今の動向
- 1 2) TG431 改定
- 1 3) TG442C 改定
- 1 4) TG494
- 1 5) TG495
- 1 6) Updated Work plan for the Test Guidelines Programme (TGP)
- 1 7) ICCVAM meeting agenda
- 1 8) ICATM workshop agenda
- 1 9) ICATM meeting agenda
- 2 0) ICCVAM RAWG 報告
- 2 1) ICCVAM DART 報告
- 2 2) ICCVAM IVIVE 報告
- 2 3) エンドトキシン&パイロジェン米国ワークショップ
- 2 4) EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION, Geneva, 21 to 25 October 2019
- 2 5) 提案書 2019-1
- 2 6) ヒト 3 次元培養口腔粘膜モデルを用いた *in vitro* 口腔粘膜刺激性評価法開発について
- 2 7) 提案書 2019-2
- 2 8) ADRA テストガイドラインの改定についての相談
- 2 9) 提案書 2019-3
- 3 0) 提案書 2019-4
- 3 1) JaCVAM 改訂
- 3 2) 設置規則 改正 150801
- 3 3) 設置規則改定案
- 3 4) 細則 改正 150801
- 3 5) 細則改訂案
- 3 6) HP アクセス数
- 3 7) 試験法一覧提出用 (2019 年 7 月)
- 3 8) 過去に提案した項目一覧
- 3 9) 医薬部外品の製造販売承認申請に関する質疑応答集 (Q & A) について (その 1)

(平成26年11月25日)