

第 28 回 JaCVAM 運営委員会議事概要

日 時： 令和 3 年 7 月 1 日（木） 14:00～17:00

場 所： 国立医薬品食品衛生研究所 共用会議室および online 形式

出席者： 委員： 合田幸広、平林容子（委員長）、大久保貴之*、小川久美子*、諫田泰成*、北嶋 聡*、
杉山圭一*、高橋祐次*、高畑正浩*、東野正明*、広瀬明彦*、笛木 修*

事務局： 小島 肇、足利太可雄、山影康次（記載はメンバーリスト順。敬称略）

欠席者： 石井孝司、横田雅彦（敬称略）

*: Online 形式(ウェブまたは電話)による参加

議事概要：

冒頭、新たに委員となった大久保委員より、ご挨拶があった。

1. 先回議事録確認（資料 2）

平林委員長の司会のもと、先回議事録案が確認された。特に修正意見はなかったが、何かあれば後日メールで受け付けるとされた。

2. 報告事項

2.1 運営委員会（資料 3）

事務局より、先回の運営委員会における議論を受け、バリデーションに用いるコード化試薬配布作業の見直しについて報告があった。富士フィルム和光純薬に相談した結果、委託する場合、作業費用が高額となり、委託可能な作業も限られていた。試薬の購入単位を必要最低限とし、購入数を増やすことで対処すれば、試薬の安定性問題も回避できることから委託は見送る予定と報告された。今後先方と、委託ではなく共同研究としての協力が可能か打診することになったと説明された。本件に関して特に意見はなかった。

2.2 顧問会議（資料 4）

事務局より先回の顧問会議の概要紹介があった。特に意見はなかった。

2.3 評価会議報告（資料 5,6）

事務局より評価会議からの提案として、以下 2 項目について報告があり、以下のような意見交換があった。

1) ステークホルダー会議の委員構成が顧問会議とほぼ同様であることから、マスコミ、CBI 学会、毒性病理学会などに参加を呼び掛け、増員するとの案について。

東野委員より、マスコミを参加させる場合は厚生科学科などへの打診が必要ではないかとの意見もあった。これに対し、合田委員より、本件は運営委員会で判断するべきと考える。ステークホルダー会議は科学的な議論を行う場なので、マスコミは不要と考えるとの意見があった。

2) OECD では非遺伝毒性発がん性 IATA フレームワーク開発の一環において、オミクス解析を含めた Balb3T3 試験、SHE アッセイおよび Bhas アッセイの再評価が進んでいる。今一度、形質転換試験資料編纂委員会を再興し、試験法の行政利用を見直すとの案について。

形質転換試験については、小川委員からも賛同の意見があった。事務局より、まずは評価会議での議論を再開し、論点を整理するとともに、OECD より、形質転換試験に関する新たな資料が公表され次第、資料編纂委員会の再開を判断するとの提案が了承された。

2.4 第1回ステークホルダー会議報告（資料7-9）

事務局より、ステークホルダー会議の概要紹介があった。それぞれの学会、業界における代替法の取り組みを共有できた良い機会であったと紹介された。評価会議からも指摘のあった *in silico* の扱いについては安全性評価研究会からも事前質問があり、今後ロードマップの作成を検討することになったと事務局より報告された。

製薬協より要望のあった、LD₅₀ による毒物劇物の判定を代替法で行えないかという点について、医薬品ではなく、医薬品中間体等の原料における評価であり、誤解があったとの説明が事務局よりあった。高橋委員より、以下の意見があった。急性経口毒性試験と細胞毒性試験の関係から、LD₅₀ が 2,000mg/kg 以下でないことを細胞毒性試験で予測できるという点で、検討されてきた経緯がある。しかし LD₅₀ 300mg/kg 以下を細胞毒性で予測することは難しいとされている。毒性部では一匹の動物からより詳細なデータを採取することで動物数の削減を企図した萌芽的研究を行っている。北嶋委員より、毒劇物の判定は単に LD₅₀ 値だけによる機械的な判断でなく、毒性の重篤度などを含め、総合的に判断する必要があるものとする、との補足説明があった。

以上の議論を受け、「従来の細胞毒性試験では毒物劇物の評価は困難と思われるので、製薬協側に具体的な研究案やデータがあるかを打診し、存在するならば、行政的な受け入れ可能性について化学物質安全対策室（化対室）も含め体制を検討する」ことを、事務局より製薬協側に伝えることとなった。

2.5 IL-1β Luc assay バリデーション報告書の peer review の開始（資料10）

事務局より、IL-1β Luc assay のバリデーション結果の概要が説明された。IL-1 は自然免疫のマーカーとして有用であり、当該試験はその目的のためには有益な方法であると紹介された。今後 ICATM の支援を受け peer review が開始されると案内があった。

北嶋委員より、免疫毒性を包括的に評価するために、IL-1 だけでなく他のサイトカインを含めた網羅的な評価系も今後提案するの可否か、その場合には、誤解がないように、予め peer reviewer には全体像を提示したほうが良いと考える、との意見があった。事務局より、peer review では IL-1 のバリデーション結果に焦点を当てて評価する。今後免疫毒性の評価は IL-2、IL-6 などの評価と組み合わせた IATA 開発を想定していると回答があった。

3. 承認、検討事項

3.0 ステークホルダー会議へのマスコミの参加について

事務局より、報告事項で議論されたステークホルダー会議へのマスコミの参加について、可否を検討いただきたいと提案があり、平林委員長より検討事項として承認された。

報告事項での議論を受け、ステークホルダー会議のマスコミの参加は不要と判断した。

3.1 SIRC-CVS:TEA 法の評価書および評価会議報告書の承認（資料11）

事務局より当該試験法評価書および評価会議報告書の説明があった。当該試験法は化学物質による眼刺激性について、ボトムアップ方式において UN GHS 区分に該当しない物質を検出する方法として、行政的に用いることは適切ではないと考えると記載されている。以上の理由から、当該試験法の行政提案はせず、評価書等の関連資料の公開

に留めるとの提案が事務局よりあった。

本提案に異論はなく、了承された。質疑応答において、分子量 180 の根拠が示されていない点については、適用範囲を分子量で区切るの点から科学的に説明できる可能性があるという意見があった。合田委員より、適用範囲を策定する際に用いなかった化合物で検証できれば、再考が可能であるとの認識が示された。評価会議からの提案事項も合わせ、開発者にはその旨を非公式に伝えるとの事務局から提案があり、反対意見はなかった。

3.2 眼刺激性試験 SkinEthics LTT の評価開始（資料 12）

事務局より、眼刺激性試験資料編纂委員会において眼刺激性試験 SkinEthics LTT の評価を開始するとの提案があった。本提案は承認された。

質疑応答において、北嶋委員より、眼刺激性における代替法では、単層培養よりも 3 次元培養の方が適していることから、3 次元培養の方に移行するののかとの質問があった。事務局より、代替法としてはスフェロイドなど 3 次元培養に関心が移っていると紹介された。さらに、眼刺激性評価に関しては、花王の開発した 2 次元培養による試験法も TG となっているが、弱い眼刺激性を予測するには 3 次元培養が必要であり、本評価書でもその点議論すると説明があった。

3.3 皮膚感作性試験 ADRA の評価開始（資料 13）

事務局より、皮膚感作性試験資料編纂委員会において、皮膚感作性試験 ADRA の評価を開始するとの提案があった。本提案は承認された。

質疑応答において、科学的にも行政的にも必要な検討であるとの意見が得られた。合田委員より、蛍光の検出器はメーカーにより感度が異なる場合があるので、規格化を検討すべきであるとの意見があり、事務局が開発元に、メーカーによる感度の違いを確認する。

3.4 DA（皮膚感作性）の評価開始（資料 14）および

3.5 DA（眼刺激性）の評価開始（資料 15）

事務局より、それぞれ確定方式(Defined Approach: DA)による皮膚感作性および眼刺激性の OECD ガイドライン（眼刺激性はガイドライン案）の評価を開始するとの提案があった。ただし、単なる評価書の作成ではなく、今後の組み合わせ評価を促す手引書を目指したいとの提案がなされた。以下のような意見があった。

- 偽陰性を出さないことが大事である。
- たとえ 1 つの試験法だけ陽性でも、機械的に陰性扱いせず、慎重に評価することが大事である。2 out of 3 において、結果が外れた試験法から、評価する化合物の適用範囲や毒性メカニズムを考察し、重視する試験法の選択を検討すべきである。
- 医薬部外品ですでに 3 out of 3 が認められているが、感度は十分高いが特異度が低い。2 out of 3 を検討するのであれば、行政や業界の意見もよく擦り合わせる必要がある。
- OECD で決まってしまったあとで DASS-GL への貴重な意見が提出されても GL に反映できないので、今後はガイドライン案の早い段階で衛研内での情報共有・検討（資料編纂委員会に掛ける等）を行い、日本の意見が反映できるようにお願いしたい。
- *In silico* については、評価会議からも指摘のあったように、初めての行政利用であるので、当該資料編纂委員会の支援を受けて透明性や信頼性を確認する。

- 評価書作成の目的に同意する。将来の確定方式（例えば他の *in vitro* 法の採用など）の開発の手引きがよい。
- 複数の確定方式や類似法（SkinEthics LTT）がある場合、同一化合物でも異なる結果となる可能性がある。そのような物質を明確にし、重篤な障害を引き起こさないか確認をしてほしい。

本提案については、OECD での評価を追従するのではなく、将来の確定方式開発の手引きにもなることに留意して評価書を作成することで承認された。

4. 昨今の JaCVAM の動向（資料 16）

事務局より昨今の JACVAM の動向について説明があり、それに関して以下のような意見があった。

- 発熱性試験代替法評価に関しては、日本薬局方の改定を目標としていることから、菊池部会長、国立衛研 工藤部長とも情報を共有化して進めるべきである。

本意見に対し、事務局より、そのように取り計らうとの回答があった。

5. その他

事務局より、次回会議は令和 3 年 12 月頃開催予定であるとの案内があった。最後に、足利より、安全性予測評価部第 2 室室長の就任の挨拶があった。

以上

配布資料一覧

- 1) 会議メンバーリスト R3 年版
- 2) 第 27 回 JaCVAM 運営委員会議事概要案
- 3) 試薬配布に関して
- 4) 第 17 回 JaCVAM 顧問会議議事概要案
- 5) 第 57 回 JaCVAM 評価会議議事概要
- 6) 第 58 回 JaCVAM 評価会議議事概要案
- 7) 第 1 回ステークホルダー会議議事概要案
- 8) ステークホルダー会議事前質問 1
- 9-1) ステークホルダー会議事前質問 2
- 9-2) 毒劇対応について
- 10-1) IL-1 資料
- 10-2) 210609 IL-1 Luc assay VR
- 11-1) SIRC-CVS:TEA 評価書の承認
- 11-2) SIRC-CVS:TEA 評価書
- 11-3) SIRC-CVS:TEA 評価会議報告書
- 12-1) SkinEthics の評価提案
- 12-2) 2021_02_11_SkinEthic TTT_OECD EWG
- 12-3) DRAFT TEST GUIDELINE 492B_OECD V2
- 12-4) tg492j

- 13-1)ADRA 評価提案
- 13-2)ENV-CBC-TG(2021)16_SUBMITTED_en
- 13-3)ADRA 評価提案説明
- 14-1)DASS 評価提案
- 14-2)DASS ENV-CBC-2021-3
- 14-3)ENV-CBC-TG(2021)14 SUBMITTED_en
- 14-4)DASS 評価提案説明
- 15-1)DA 眼刺激性提案
- 15-2)CE-EITF OECD TC 2020.11.05
- 15-3)Draft OECD Guideline on Defined Approaches for Severe Eye Damage
- 15-4)TFEI_DAGL Supporting document_OECD_v3
- 16)昨今の動向
- 17)過去に提案した項目一覧 2021
- 18)HP アクセス数
- 19)試験法一覧
- 20)JaCVAM 設置規則
- 21)JaCVAM 設置細則
- 22)評価会議内規
- 23)ステークホルダー会議内規