

第 29 回 JaCVAM 運営委員会議事概要（案）

日 時： 令和 3 年 12 月 22 日（水） 14:00～16:45

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： 平林容子（委員長）、大久保貴之*、小川久美子、諫田泰成、北嶋 聡、合田幸広**、
杉山圭一、高橋祐次、東野正明*、林亜紀子*、広瀬明彦、笛木 修*、横田雅彦*

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）

オブザーバー（議題 3.2 のみ）： 宮崎和雄、阿部佳子（マイキャン・テクノロジーズ株式会社）田中善孝、
加藤節史（日水製薬株式会社）（敬称略）

欠席者： 石井孝司（敬称略）

*： Online 形式(ウェブまたは電話)による参加

**： 議題 3.2 のみ参加

議事概要：

冒頭事務局より、進行の都合上、製薬協との毒物劇物代替法に関する打ち合わせと評価会議進捗報告の間に、顧問会議の開催予定を報告させていただきたいと提案があり、了承された。

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、何かあれば一週間を目途に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

・試薬配布調査（資料 3）

事務局より、先回の運営委員会以降の、バリデーションに用いる試薬配布作業に関する富士フィルム和光純薬との交渉の進捗状況について報告があった。富士フィルム和光純薬はバリデーション研究に共同研究機関として参加することとなり、安全性予測評価部 2 室と秘密保持契約書を締結して具体的な作業内容について調整中であると報告された。北嶋委員より、委託ではなく共同研究になる場合の費用について問い合わせがあり、事務局足利より、委託費用は発生せず、富士フィルム和光純薬が試薬や消耗品を購入する場合は実費のみ支払うとの回答があった。

・製薬協との毒物劇物代替法に関する打ち合わせ（資料 4）

事務局より、先回のステークホルダー会議において製薬協より要望があった、代替法による LD₅₀ の予測に関する進捗状況の報告があった。先回の運営委員会における見解（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も含め体制を検討する）を製薬協側に伝えたところ、「具体的な案はなく、JaCVAM 運営委員会の見解はもともとである。製薬協において本件に関するコンソーシアムなどを設置できるかを含め具体的方針が提案できる場合、改めて相談させていただきたい」という回答があったと報告された。北嶋委員より、JaCVAM として今後どのように対応するのかという質問があった。事務局足利より、製薬協側の具体的提案を受けて対応を検討するとの回答があっ

た。

2.2 顧問会議の開催予定（資料 8）

事務局より、次回顧問会議は令和 4 年 2 月 17 日（木）15:00-17:00 に霞ヶ関の貸し会議室（AP 虎ノ門）において開催予定である旨報告された。特に意見はなかった。

2.3 評価価会議進捗報告（資料 5-7）

事務局より、先回の運営委員会以降に行われた 3 回の評価会議（第 59 回から第 61 回）の活動概要が説明された。特に意見はなかった。

3. 承認、検討事項

3.1 腐食性試験代替法 LabCyte-EPI の評価書および評価会議報告書の承認

事務局より、腐食性試験代替法 LabCyte-EPI の評価書および評価会議報告書は、評価会議の承認を経て現在パブコメ中であり、パブコメにより大きな修正がないことを条件に運営委員会でも両文書を承認いただきたいという提案があった。本評価の内容について、北嶋委員より TG431（皮膚腐食性）で疑わしい場合 TG439（皮膚刺激性）で確認することで精度が上がるのかという質問があり、事務局小島より両試験の活用により評価が確かになるとの回答があった。続いて平林委員長より本件の承認の進め方について、①事務局提案通り、今後パブコメ対応による大きな変更がないことを条件にこの場で承認とする（大きな変更がある場合は評価会議に差し戻し）、②パブコメ終了（12 月 30 日）後メール等で両報告書を最終確認する、③次回の運営委員会で最終確認する、の 3 択で意思確認が行われた。その結果出席者全員が①を選択し、本提案は事務局提案通りで了承された。

ここで平林委員長より、合田委員が参加してからバリデーション提案を審議するため、4. 昨今の JaCVAM の動向（資料 11）を先に説明したいとの提案があり、了承された。事務局より JaCVAM の活動状況や海外の動向の説明があった。諫田委員より、Impact 誌への JaCVAM 紹介記事の掲載の経緯について質問があり、事務局小島より、JaCVAM の活動を広く紹介する目的でオープンジャーナルに投稿したとの回答があった。小川委員と北嶋委員より、米国 SACATM において紹介された魚類急性毒性試験代替法は環境毒性(Environmental toxicology)に関するものなのか生態毒性(Ecototoxicology)に関するものかという質問があり、事務局より後日確認するとの回答があった（事務局追記：資料を確認したところ、OECD TG 249: Fish Cell Line Acute Toxicity - RTgill-W1 cell line assay の紹介でした。本 TG は section2 です。生態系への影響とされます）。

3.2 In vitro 発熱性物質試験のバリデーション提案（資料 10）

事務局より本バリデーションの提案書および in vitro 発熱性物質試験に関する状況の紹介が行われた後、開発者であるマイキャン・テクノロジーズ株式会社と日水製薬株式会社より aMylc MAT 試験について説明があった。本提案に関して以下のような質疑応答があった（⇒以降は開発者による回答）。

・元となるヒト末梢血単核球はどのような細胞か？⇒献血検体の残余であり、50 人程度からの混合検体である。

・細胞は試験実施者が管理、継代するのか？⇒増殖性はないため、試験ごとに凍結細胞を購入し、使い切りになる。

・細胞製造ロットのサイズは？スケールアップした場合でも、バリデーション結果に基づく性能保証が可能なのか？⇒現在一度に 200 ロットくらい作っており、1000-10000 ロットも可能と考える。細胞を大量培養しても規格を設定することで、

均一性を保った細胞を提供したい。

- ・評価対象はワクチンなのか？⇒医薬品、ワクチン、医療機器および再生医療製品を考えている。
- ・CD14 陽性細胞を不死化しているが、シングルクローンなのか？そうでない場合、細胞を増やしていくと特定のクローンの割合が増えることにより、性質が変化し、結果に影響を与えないのか？⇒クローン化しておらずヘテロであるが、一度に大量培養することで、均一のロットが多数製造可能である、
- ・指標は IL-6 のみなのか、複数の指標を組み合わせるのか？⇒IL-6 のみである。
- ・CT2-5 株と異なる株では反応性は変わるのでは？⇒CT2-5 株と同等と言える基準を確立する。
- ・国産の細胞は歓迎すべきである。
- ・Natural environment の具体的メリットは何か？⇒生体の細胞に近いと言えるが、明確なメリットを挙げるのは難しい。

開発者退席後、事務局よりバリデーション計画について説明があり、その後本提案について審議が行われた。以下に主な意見を示す（⇒以降は事務局による回答）。

- ・バリデーション研究がうまくいかなかった場合はどうするのか？⇒バリデーション実行委員会で原因を究明し、改良を検討していく。
- ・開発者は全ての TLR の発現を確認した訳ではなく、今後データを取得する予定である。
- ・参加施設はいずれもエンドトキシン試験の経験があり、エンドトキシンフリーの実験は慣れている。食薬センターのみ pyroMAT の使用経験がある。
- ・比較対照試験法である PyroMAT は同時に試験するわけではなく、既存のデータとの比較となる。
- ・ウサギ発熱性物質試験より高感度ということだが、偽陽性が懸念される。⇒現在、発熱性試験資料編纂委員会においてウサギにおける様々な非エンドトキシン性発熱物質の感度を調べており、PyroMAT との感度を比較している。
- ・発熱性試験資料編纂委員会において Pyro MAT の評価中であり、本試験法のバリデーション研究はそれが終了してからではだめなのか？⇒少し早いかもしれないが、バリデーションには一年を要するため、aMylc MAT の技術移転性から始めていきたい。
- ・日本薬局方に MAT 法を収載するタイミングを考慮したものなのか？⇒局法には具体的な試験法は記載されないが、議論開始時には複数の試験法の情報があるべきと考える。
- ・aMylc 細胞の株ごとに各発熱性物質に対する感受性をバリデートすることにより、規格が設定できるのではないか。例えば 3 株程度でどの程度反応性が異なるのかデータを頂きたい。
- ・クローニングしないとばらつきが大きくなる懸念がある。一方、クローン化により発現する TLR も限定され、反応性が低下する可能性もある。

以上の審議を踏まえ、平林委員長より各委員に対し、①後日、複数の株による各発熱性物質に対する感受性の違いや品質管理に関する情報を提出してもらい、審議することを前提に、予定通り 2022 年 2 月よりバリデーション研究を開始する、②上記に関する情報を提出いただき、メールベースで委員の承認を得た後バリデーションを開始する、の 2 択で意思確認が行われたところ、出席者全員が②を選択した。事務局が今回の審議に基づき必要な情報の項目を年内にとりまとめ、各委員に確認いただいた後、1 月中旬には提案者に送付することとなった。

5. その他

事務局より、次回会議は令和4年7月頃開催予定であるとの案内があった。また、顧問会議への参加の依頼もあった。

以上

配布資料一覧

- 1)会議メンバーリスト R3 年版
- 2)第 28 回 JaCVAM 運営委員会議事概要案
- 3)試薬配布に関して
 - 3-1)試薬配布に関して（第 28 回運営委員会報告資料）
 - 3-2) 20210816 富士フィルム和光純薬との打ち合わせメモ
 - 3-3) 20211104 富士フィルム和光純薬との打ち合わせメモ
 - 3-4) 20211122 富士フィルム和光純薬との打ち合わせメモ
 - 3-5)秘密保持契約書_富士フィルム和光純薬
- 4) 20210707 毒劇_急性代替法打合せ記録@毒性学会 備忘録
 - 4-1) 毒劇対応について（第 28 回運営委員会報告資料）
- 5)第 59 回 JaCVAM 評価会議議事概要
- 6)第 60 回 JaCVAM 評価会議議事概要
- 7)第 61 回 JaCVAM 評価会議議事概要案
- 8)顧問会議の開催予定
 - 8-1) 第 17 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」議事概要案
- 9) LabCyte-EPI の評価書の承認の提案
 - 9-1)評価報告書 腐食性試験 LabCyteEPI-MODEL24SCT
 - 9-2)腐食性試験代替法 評価会議報告書 R1
- 10)aMylc MAT のバリデーションの提案
 - 10-1)211216 Mylc MAT ご紹介資料 (MiCAN 作成)_compressed(2)
 - 10-2)バリデーション申請書バリデーション 申請書(MiCAN) 211222
 - 10-3)aMylc MAT 試験バリデーション研究の計画
 - 10-4)211216 提出 バリデーション試験プロトコール_211222
 - 10-5) In vitro 発熱性物質試験(MAT)について
 - 10-6)EP 2.6.30.MAT
 - 10-7)日本薬局方 4.01 エンドトキシン試験法 PMDA
 - 10-8)日本薬局方 4.04 発熱性物質試験法
- 11)昨今の動向
 - 11-1)Hajime Kojima_Impact publication
- 12)過去に提案した項目一覧 2021-2
- 13)HP アクセス数 2101131
- 14)試験法一覧
- 15)日本動物実験代替法評価センター(JaCVAM)令和 2 年度報告書