

第 32 回 JaCVAM 運営委員議事概要案

日 時：令和 5 年 1 月 10 日（火） 14:00～17:15

場 所：共用会議室および web 形式

出席者：委員：平林容子（委員長）、石井孝司*、大久保貴之*、小川久美子、諫田泰成、北嶋 聡、
合田幸広、高橋祐次、東野正明*、林亜紀子*、増村健一、笛木 修*、
事務局：足利太可雄、小島 肇、大野彰子（敬称略）

オブザーバー（議題 3.1 および 3.2）：赤堀 有美、武吉 正博、前田 洋祐（一般財団法人化学物質評価機構）、船津公人、庄野文章（奈良先端科学技術大学）（敬称略）

欠席者：杉山圭一、横田雅彦（敬称略）

*：Online 形式(ウェブまたは電話)による参加

議題：

1. 先回議事録確認（資料 2）

会議開催に先立ち事務局の足利より、参加者が定数を満たし、本会の成立が確認できたと報告があった。平林委員長により先回議事録案が確認された。特に修正意見はなかったが、一週間を目途にメールで修正を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、先回会議で承認された「運営委員会におけるタイムリーな承認、検討を可能にするJaCVAM設置細則の改定」について、改行など体裁の微修正があったことが報告された。特に意見はなかった。

2.2 顧問会議の開催予定（資料4）

事務局より、第19回JaCVAM顧問会議は令和5年2月21日15:00-17:00に国立衛研共用会議室およびweb形式にて開催予定であり、運営委員にも出席いただきたいとの案内があった。特に意見はなかった。

3. 承認、検討事項

3.1 In vitro 皮膚感作性試験α-Sens のバリデーション提案（資料 5）

化学物質評価機構の前田氏より、in vitro皮膚感作性試験α-Sensについて説明があった。以下に主な意見を示す。
・北嶋委員より、導入したレポーター遺伝子の安定性と細胞の選択方法について質問があり、継代数70まで安定に発現することを確認しており確認方法も用意していること、また抗生物質により導入細胞のみを選択していることが説明された。

・小川委員より、なぜFBSなしで培養可能なのかという質問があり、元の細胞でもFBSを使用しておらず、使用する合成培地に入っている成分により培養可能となっていると推察していると回答があった。

- ・諫田委員より、複数のin vitro試験の組み合わせにより評価することになるが、本試験法と他の試験法の組み合わせでも偽陰性があるのかという質問に対して、細胞毒性の関係で高濃度曝露できない物質については、本試験法だけでなく他の方法でも偽陰性になる可能性があるとの回答があった。
- ・平林委員長より、複数のrunで多数決により判定することの是非について質問があり、KeratinSensTMなど他の試験法でも同様であり、問題ないと考えているとの回答があった。
- ・東野委員より、日本から提案したOECD TGは改定が多く他国から問題視されたため、今後プロトコルを最終化してからTG化してほしいとの意見があった。

試験法開発者退席後、事務局足利よりバリデーション計画案について説明があった。以下に主な意見を示す。

- ・東野委員より、試験法開発者はCOIの関係から委員ではなく参考人とすべきとの意見に対し、オブザーバーとすると回答された。
- ・合田委員より、参加施設数が3という点について質問があり、事務局小島よりOECD DG34に3, 4施設が推奨されているためであると回答された。
- ・北嶋委員より、被験物質選択に関して強度のバランスも考慮するべきとの意見があり、小島よりPerformance Standard（性能標準）は陰性/陽性だけでなく強度のバランスを考慮し選ばれているとの回答があった。
- ・事務局小島より、提案資料のPhase IとPhase IIの内容に誤りがあり、後日計画案を修正し提出するとされた。これに関連し、合田委員長よりPhase IとIIの被験物質の割り振りは重要であるのでバリデーション実行委員会でしっかり議論するべきとの要望があった。
- ・高橋委員より、被験物質の調製後に安定性を確認しているのかという質問があり、小島より本来GLPではそうあるべきだがバリデーションでは難しいとの回答があった。
- ・合田委員より、陽性対照物質のシナムアルデヒドは不安定であり問題ないかと質問があり、足利より酸化安定性の観点から見直すとの回答があった。またDMSOについても新規に購入し配布することとした。
- ・北嶋委員より、陽性対照物質としてDNCBが使用されるという指摘があり、小島よりDNCBは医療用毒物で航空輸送が難しいが、使用する場合同一ロット品を現地で購入いただくことも検討すると回答があった。

以上の審議を踏まえ、バリデーション計画書の修正（化学物質評価機構をオブザーバーとすること、Phase I, IIの被験物質の数）を前提とし、再現性を左右する被験物質選択をバリデーション実行委員会でしっかり検討すること、陽性対照物質の再検討、を条件に本提案は承認された。

3.2 AI-SHIPS 資料編纂委員会の設置提案（資料 6）

事務局小島より、AI-SHIPSの化審法対応を検討する本委員会の設置提案があった後、船津氏より、AI-SHIPSの概要について説明があった。以下に主な意見を示す（回答は船津氏と庄野氏それぞれから）。

- ・北嶋委員より、本システムは構造類似化合物の毒性より対象化合物の予測を行うのか？との質問があり、本システム

はread acrossではなく、構造から各種in vitro試験の予測値を算出し、その値から各毒性を予測するものであると回答があった。

・高橋委員より、PBPKモデルと毒性予測モデルの関係について質問があり、直接つながっていないがPBPKモデル構築に用いた化合物は広いchemical spaceになるよう選択されたと回答された。またPBPKモデルの予測濃度について、ナノグラムオーダーで可能と説明された。

・北嶋委員より、PBPKモデルにおいて、数多くの代謝物ができる中どれが毒性本体であるか同定することは困難ではないかと指摘があり、代謝の重要性は認識しており、既存の代謝予測モデルと合わせて代謝物の毒性を予測することを想定していると回答があった。

・合田委員より、結果の具体例の提示があるとわかりやすかったとの指摘があり、具体的な結果をいくつか紹介することは重要と考えたと回答があった。また高分子はchemical spaceに入っていないとのことであった。

・小川委員より、既存の化合物のデータを入れていると思うが、全く新規のものの評価は可能なのか？との質問があり、chemical spaceにおいて対象化合物の周りにどれくらい化合物が存在しているかが重要であり、それに基づき信頼性（例えば内挿より外挿の方が信頼性は低くなる）を表示していると回答があった。

・諫田委員より、Tox21ではとにかくデータを取って機械学習により予測しており、メカニズムベースという点が本システムと異なっていると思うが、予測性に違いがあるのか？もし違いがあれば今後追加すべきin vitro試験が推定できるのではないか、という指摘があり、大切な指摘であり今後ECHA等とデータ交換の交渉も検討していきたいとの回答があった。

・増村委員より、今後in vivo試験のデータ数が増えにくいと考えられるが、発展性に影響あるのか？という質問があり、現在HESSに加えREACHのデータを合わせ2000化合物のデータがあるが、本モデルの発展の余地はあるので企業などの協力を得て増やすことを検討していきたいと回答があった。

・東野委員より、最終的なヒトの毒性予測についてはどう考えるか？という質問があり、ラットの予測でありヒトを対象にしているが、種差とin vitro試験の関係を見極めできればヒト予測に応用していくことも考えられると回答があった。

・高橋委員より、chemical spaceで空いているところは化合物がないのか？という質問があり、研究者の関心がなく合成されなかった領域と考えられるが、逆演算で空いているところに相当する化合物を示すことは可能と回答があった。

・平林委員長より、この方法はまだ発展の余地があり、どのような課題があるか整理し、行政にどのような提案ができるのか取りまとめるための提案であるとの発言があった。

・大久保委員より、審議において提案者の退席を要しないか？と質問があり、事務局小島より、資料編纂委員会立ち上げの提案であり、厚労省に見解を提案する訳ではないので必要ないと回答された。続いて、新規の資料編纂委員会ではなく、既存のin silico毒性学資料編纂委員会で検討することはできないか？と指摘があり、小島より、当該委員会ではOECDのQSARガイダンス改定を担当しており、委員には化審法関係者が少ない。提案委員会とは対応事項が異なると回答された。さらに大久保委員より、本モデルと化審法の評価の間には乖離が大きく、行政的な受け入れを議論することは時期尚早との指摘があった。

・合田委員より、AI-SHIPSの現状を化審法の専門家に評価していただき、課題を抽出するとの提案である理解しているとの発言があった。これを受け大久保委員より、実際の化審法で提出されるデータを見ていると様々な毒性がありAI-

SHIPSとの距離を感じるが、現状の課題を整理することなら適宜進めていただきたい、メンバーについては実際に化審法の毒性を見ている方にも入っていただきたいとの意見があった。

以上の議論を踏まえ、行政活用の観点からのAI-SHIPSの現状把握を目的とした本委員会の設置が承認された。

3.3 JaCVAM 評価報告書に関する COI について（資料 7）

事務局小島より、評価報告書に関し、資料編纂委員に申告を求める利益相反書(COI)の書式 2 案の提案があった。以下に主な意見を示す。

- ・合田委員より、「経済的な利益関係」がある場合、具体的な内容の記載が可能であるべきとの意見があった。1案をもとに、関係者からの供与金額と理由を書く欄を追記するしたCOI案を作成するよう事務局に指示があった。また、利益相反書をどこで判断するかも予め決める必要があるとの指摘があった。
- ・平林委員長より、競合する企業に所属しているかについても記載する例があると指摘があった。
- ・北嶋委員より、COIの位置づけについて設置細則に記載するべきとされた。

以上の議論を受け、事務局は設置細則第 3 条に基づき、改定COI案と改定細則案をメールにて提案し、資料が充足されたと判断された場合、平林委員長によりメールによる会議招集を行うこととされた。

4. 昨今のJaCVAMの動向（資料8）

事務局足利より、会議終了予定時間となったため、各委員は事前配布した資料を確認し、意見などがあれば事務局に連絡するよう提案があり了承された。なお、同様の内容は顧問会議でも説明されるとの案内があった。

5. その他

- ・次回会議 令和5年6月頃開催予定であると事務局より案内があった。

以上

参考資料

- 1) 会議メンバーリスト R4 年版
- 2) 第 32 回 JaCVAM 運営委員会議事概要案 ver. 4
- 3-1) JaCVAM 設置細則改定案 20221013
- 3-2) 東野委員指摘事項
- 4) 顧問会議の開催予定
- 5-1) 運営委員会提案書 2022-07 (a-Sens バリデーション)
- 5-2) 20230110_a-Sens_説明資料
- 5-3) a-Sens のバリデーション計画案 ver. 3

- 5-4) Draft Study plan for the validation trial on the α -SensR_ver1.0
- 5-5) Draft α -Sens_SOP_en_ver.2022.11
- 5-6) Maeda et al 2020_ α -Sens
- 6-1) 運営委員会提案書 2022-09 (AI-SHIPS 資料編纂委員会の設置提案)
- 6-2) 20230110JACVAM
- 6-3) NTS 毒性予測_船津
- 7-1) 運営委員会提案書 2022-08 (JaCVAM 評価報告書に関する COI について)
- 7-2) JaCVAM COI_ADRA_2022
- 7-3) COI 自己申告書様式 (JaCVAM 委員会)
- 8) 昨今の JaCVAM の動向 R3
- 9) 過去に提案した項目一覧 2022
- 10) HP アクセス数
- 11) 試験法一覧
- 12) 新規試験法提案書 眼刺激性試験代替法 Vitrigel[®]-EIT 法
- 13) 日本動物実験代替法評価センター(JaCVAM)令和 3~4 年度報告書