

第 29 回 JaCVAM 評価会議議事概要

日 時：平成 27 年 2 月 3 日（火）13：30～16：40

場 所：国立衛研 28 号館 3 階 第一会議室

出席者：大野泰雄、西川秋佳、五十嵐良明、金子和弘、篠田和俊、杉山真理子、谷川浩子、平賀秀明、
牧 栄二、森田 健、山田隆志、横関博雄、吉村 功、吉田武美、吉田 緑、渡部一人

オブザーバー(ob)：植村展生、関野祐子、本間正充

事務局：小島 肇

以上敬称略

議題：

1. 先回議事録確認

事務局の小島より、評価会議の定数を満たしていることから本会は成立していると説明された。

大野座長より、前回議事概要（資料 1）の確認が求められた。特段の意見がでなかったため、1 週間の意見募集期間を設け、意見がなかった場合に本議事概要を確定とすると説明された。

2. 皮膚感作性試験代替法（ARE-Nrf2 Luciferase Test Method）に関する評価について

評価報告書（資料 3）の改訂内容が牧委員および事務局より説明された。主な修正点として、統計解析の根拠を見つけられなかったため、曖昧な表記とした。施設内評価で偽陽性となる場合のパターン紹介、GHS カテゴリー 1A を間違えて判断する事例がなかった等が牧委員から説明された。質疑応答において、以下の指摘があり、再修正および調査を資料編纂委員会に事務局から依頼することになった。

- 1) 使用された Keratinocyte に P450 以外の薬物代謝酵素活性がない根拠はあるのか。
- 2) 細胞内の SH 含量により反応系が影響される可能性がある。また、SH 含量は細胞の種類や培養条件により変化される。KeratinoSens™ において SH 含量は測定されているのか。
- 3) 現在の試験法名は読みにくいことから、読みやすい和名を考える。
- 4) Nrf2 の正確な名前は OECD の TG の用語と同じにする。
- 5) 諸言を緒言に直す。
- 6) 2. 試験法の原理 2) ケラチノサイトにおける炎症反応と ARE 依存経路による遺伝子発現は同列に記すべきではない
- 7) 2. 試験法の原理 p5 「無刺激時は、Nrf2 は Keap1 と結合し、ARE に依存して発現する遺伝子群の発現量を制御している。」と修正する。
- 8) 3-2 「陽性対照は Cinnamic aldehyde・・・」のパラが正確に記載されているか確認する。
- 9) 4-1 Sulfonilamide を Sulfanilamide に訂正
- 10) 表 2 下段 例えば 90.5% (19/21) が正しい記載であり、この行を全て修正する。
- 11) 5.正確度および 8.結論 100 物質以上の感度は 76.7%および 77.0%が正しい。ま数値の記載は小数点第一までに統一する。
- 12) 5.正確度には、GHS カテゴリー 1A を間違えて判断する事例はなかったと追記する。表 3

はそれが読みとれる表に差し替える。

- 1 3) 6.評価可能な物質の範囲の引用を明確にする。ルシフェラーゼ活性阻害剤も評価に影響するものとして TG 案には記載されており、追記する。
- 1 4) 前回の評価書に示された無水物とは、酸無水物を指していることから、今回の評価書で削除された記載を戻す。

引き続き、評価会議報告書（資料 4）を牧委員が精読し、内容を審議した。

上記以外では以下の指摘事項があった。

- 1) p4 に KeratinoSens™ が急に出てくる。前頁で説明する。
- 2) 2.評価に用いた資料および評価内容の科学的妥当性：「再現性を検討したバリデーションにおいて被験物質選択に偏りがあり、施設内・施設間再現性には留意すべきである。」と記載する。
- 3) 2.評価に用いた資料および評価内容の科学的妥当性：最終行 「皮膚感作性試験の代替法として原理的には妥当であると考えられた。」下線部を加筆する。
- 4) 3. 本試験法の有用性と適用限界：5 行目「皮膚感作性を有する多くの化学物質が皮膚感作性発現機序の一つである AREにより・・・」下線部を削除する。
- 5) 4. 目的とする物質又は製品の毒性を評価する試験法としての、行政上の利用および社会的受け入れの可能性は以下のように記載にする。

社会的受け入れ性：

本試験法は、細胞培養技術および 96 穴プレート用ルミノメータ操作技術を修得していれば容易に実施できる試験である。ただ、現時点で使用できる細胞系は KeratinoSens™ のみであり、販売元である Givaudan 社からライセンスを取得する必要がある。本試験法の実施に当たっては、化学物質の性質と適用限界を見極め、得られた結果の解釈に注意を払う必要がある。しかし、本試験法は、皮膚感作性を有する多くの化学物質が ARE により制御されている遺伝子の発現を誘導するという皮膚感作性発現機序における重要なイベントを検出しており、化学物質の皮膚感作性を考える上で重要な情報を与えること、~~並びに、簡便かつ安価な試験法であることから~~、本試験法の社会的受け入れ性は高いものとする。

行政上の利用性：

本試験法で陽性の結果が得られた場合、その化学物質を GHS 区分 1 に分類することは行政上可能である。しかしながら、希に偽陽性の結果が生じることに留意しなければならない。一方、本試験法で陰性の結果が得られた場合、その化学物質の皮膚感作性は偽陰性の可能性があり、本試験法単独でその皮膚感作性を判定することは難しい。本試験法は、その特性を十分に理解した上で IATA (Integrated Approaches to Testing and Assessment) を構成するその他の情報源と組み合わせて適切に評価することが、行政的な受け入れに必要であるとする。

- 6) 以上の報告書は修正後、次回会議にて確定することになった。

3. 遺伝毒性試験ガイドラインの改訂点

本間オブザーバーより、昨今の遺伝毒性試験の動向が紹介され、昨年改訂になった OECD 遺伝毒性試験テストガイドラインの概要が紹介された（資料 10）。

質疑応答において、ICH と OECD テストガイドラインの関係、局所適用製剤に用いる成分の最高適用濃度、達成すべき細胞毒性の程度が狭い範囲に規定されていることの問題点、統計的評価と expert judge およびエイムス試験の問題点などについて意見交換がなされた。

事務局より、テストガイドライン改訂内容の普及のため、資料 5 を用いた評価会議報告書の作成依頼がなされた。素案作成を森田委員、篠田委員、山田委員にお願いすることになった。

4. その他

- 1) 皮膚感性試験代替法 DPRA の評価報告書および評価会議報告書（資料 8 および 9）は JaCVAM ホームページでパブコメを間もなく開始すると事務局より連絡された。
- 2) 次回は、平成 27 年 4 月 23 日(木)に 13：30 より国立衛研で開催されるとされた。

以上

配布資料一覧

- 1) 第 28 回議事概要
- 2) KeratinoSense draft TG
- 3) 皮膚感作性試験評価報告書 ARE-Nrf2 Luciferase Test Method
- 4) ARE-Nrf2Luciferase Test Method 評価会議報告書案
- 5) OECD 遺伝毒性試験ガイドラインの改訂点
- 6) 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）
- 7) KeratinoSense 各委員からのチェックリスト
- 8) 皮膚感作性試験代替法評価会議報告書案 DIRECT PEPTIDE REACTIVITY ASSAY (DPRA)
- 9) 皮膚感作性試験代替法評価報告書案 DIRECT PEPTIDE REACTIVITY ASSAY (DPRA)
- 10) OECD 遺伝毒性試験テストガイドラインの改訂について