

第 33 回 JaCVAM 評価会議議事概要

日 時：平成 27 年 12 月 17 日（木）13：30～17：00

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、飯塚尚文、五十嵐良明、石井雄二、岩瀬裕美子、金子和弘、篠田和俊、杉山真理子、谷川浩子、牧 栄二、山田隆志、吉田武美、吉村 功

オブザーバー：竹内小苗、東野正明、中村るりこ、田邊思帆里

事務局：小島 肇

1. 第 32 回議事録確認（資料 1 および 15）

大野座長より、前回議事概要案（資料 1）の確認が求められ、承認された。資料 15 に示す皮膚感作性試験代替法 角化細胞株レポーターアッセイの提案書が製本されたと事務局より感謝の辞が述べられた。

2. 光毒性試験評価会議評価報告書のパブコメ報告（資料 2-4）

光毒性試験 Reactive oxygen species (ROS)アッセイ（資料 2 および 3）のパブコメが 11 月に実施され、「てにをは」に関するコメントと、in vitro 試験結果に基づく光毒性陰性の判定に関する質問があったと事務局より説明された。後者について審議され、本文についてはテニオハ以外の変更は必要がないとされた。なお、質問に対する資料編纂委員会の考えが示され（資料 4）、それをもとに回答が検討され、それに合わせて適切な質問事項を作成し、質問者に確認の後、質問者へ本回答を送付するとともに、評価会議の報告とともに回答を JaCVAM ホームページに掲載することになった。

3. 眼刺激性試験 STE 法の評価会議報告書の最終案確認（資料 5-7）

報告書案（資料 5）の加筆について、大野座長より説明があった。前回議題にあった眼に異物が入った場合の角膜および結膜の細胞傷害に関するパラグラフは、科学的妥当性の項目の最初に移動することとなった。本試験法の有用性と適用限界に、トップダウン方式の偽陽性率（1.2%）およびボトムアップ方式の偽陰性率（適用限界を考慮しない場合 12.3%、考慮する場合 1.9%）を追加することとなった。事務局が、上記事項に加え、参考文献の著者名やタイトル等の表記方法を統一し、適宜校正した後に最終案として年内を目処に委員へ回覧し、了解が得られたものを年明けにパブコメントを求めることとなった。

4. ER-STTA 法(in vitro ヒトエストロゲン受容体活性物質試験法)の評価会議報告書案の検討(資料 8-11)

報告書案（資料 8）について金子委員より説明があり、以下の議論が行われ、報告書の修正が金子および吉田委員に依頼された。

1) 「用語集と略語一覧」については、本文の前に記載することとはせず、本文中に最初に現れたとこ

ろに説明と正式名を入れる。

- 2) 本試験法の適用範囲にはアンタゴニストも含まれることになったため、試験法名に「活性物質」を残すかどうかの議論となり、TA の略が転写活性化となっていることから、「活性」に関する記載は必要である。
- 3) 「検証」については「バリデーション」で統一することとされたが、文脈との関係で「検証」とした方が適当な箇所については、そのままとされた。
- 4) アンタゴニスト試験バリデーション報告書に関して確認し、適宜引用文献として追加する。
- 5) ER-STTA 法についての OECD ガイドラインはアンタゴニスト等を含めた改定版が正式に通知されたので、それを踏まえて序論と引用を改める。
- 6) 「2. 評価に用いた資料および評価内容の科学的妥当性」の項に、本方法が ERβ に作用する物質のみを検出方法であるが、それが試験法として妥当であることの科学的根拠を記載する。例えば、「ERβ は――であり、本試験法は????を検出試験法として、原理的に科学的な妥当性があると考えられる。」
- 7) 本試験法が代替する試験法としては、*in vivo* 試験法のみを記載する。
- 8) 「他の同様な試験法」などと記載されたところには、具体的な名称を記す。
- 9) リファレンス物質とは何を指すか明確に記す。
- 10) 「3. 本試験法の有用性と適用限界」の項には、試験法の性能がわかるように、アゴニスト、アンタゴニストそれぞれに偽陰性率と偽陽性率を追記する。
- 11) 複合影響の検出能力についての懸念が記載されていたことに関し、実際に複合影響が起こる可能性について、また、ルシフェリン活性の測定に影響する物質を適用限界に記載する必要性に関して、事務局から資料編纂委員会へ問い合わせ、その回答に応じて適宜追加・修正する。
- 12) 社会的受け入れ可能性に関して、試験に使用される細胞株に入手可能性についての質問があり、細胞はセルバンクに登録されており、誰でも入手可能であることから、「公的な細胞バンクから入手可能」の文言を追加する。
- 13) 以下の結論にほぼ合意を得た。

社会的受け入れ性：

本試験法は遺伝子組み換えにより作成された HeLa9903 細胞を用いる試験法であり、生きた動物を用いないという点で、3R の精神に合致している。この試験に必要な技術は、培養細胞を用いる試験法一般の技術および細胞の発光を測定する技術であり、適切な訓練によって容易に習得できるものである。また、本試験のために必要な機器は、通常の細胞培養に要する装置のほか、細胞発光の測定に用いる光度計であり、高価なものでない。細胞も公的な細胞バンクから入手可能である。以上より、本試験法の社会的受け入れ性は高いと考える。

行政上の利用性：

本試験法は培養細胞を用いる *in vitro* 試験法であり、化学物質のエストロゲン受容体への作用の有無を

評価でき、誤評価が少ないことから、類似試験法である BG1LucER TA 法と同じ程度に、行政上利用が可能であると考えられる。

5. 眼刺激性試験ヒト角膜上皮モデルの評価報告書案の説明（資料 12-13、16）

資料編纂委員会を代表として、資料 16 を用いて竹内委員より報告があった。評価報告書（資料 12）について、主に以下の意見がでた。

- 1) 試験法名は、「ヒト角膜様上皮モデル法」とする。
- 2) バリデーシヨンの受け入れ基準は公的なものではなく、第三者評価委員会がバリデーシヨンの前に決めたものであるが、その妥当性について議論され、他の試験方法の性能との比較で資料編纂委員会が妥当と考えたことを記載する。
- 3) 固体、粘性物質、液体の定義をプロトコルで確認する。
- 4) 「経時的再現性をもつ」は「背景データをもつ」に差し替える。
- 5) 適用範囲に関して、「エアゾール物質」ではなく、「エアゾール」に修正する。
- 6) 代替法としての受け入れ基準の出典については確認する。
- 7) 固体にも適用できるように修正された最終プロトコルの検証のために固体を用いて行われた実験は一施設のみで実施されたが、それが妥当である理由を明記する。
- 8) 文献の表記の書式を統一する。

評価会議報告書案の作成担当者として、石井委員と杉山委員が事務局より推薦され、合意された。

6. その他

- 1) 委員継続および報告書のあり方に関するアンケート（資料 14）について事務局より説明があった。
アンケートの締め切りは 12 月中を目処とするとされた。
- 2) 次回は平成 28 年 3 月 3 日の 13:30 から同会議室で開催するとこととなった。

配布資料一覧

- 1) 第 32 回 JaCVAM 評価会議議事概要(案)
- 2) 評価会議報告書（案）Reactive oxygen species (ROS)アッセイ
- 3) ROS アッセイ評価報告書
- 4) パブコメの質問と回答案
- 5) 眼刺激性試験代替法の評価会議報告（案）：OECD TG 491 *in vitro* 短時間曝露法（Short Time Exposure *In Vitro* Test Method: STE 法）
- 6) 眼刺激性試験代替法の評価報告書：OECD TG 491 *in vitro* 短時間曝露法（Short Time Exposure *In Vitro* Test Method: STE 法）
- 7) OECD TG491 (2015)

- 8) ER STTA 法 : *in vitro* ヒトエストロゲン受容体活性物質試験法の評価会議報告書案
- 9) ER STTA 法 : *in vitro* ヒトエストロゲン受容体活性物質試験法の評価報告書
- 10) OECD TG455 (2015)
- 11) ヒトエストロゲン受容体結合による活性化・拮抗作用物質を検出する BG1Luc ER TA 法の評価会議報告書
- 12) 眼刺激性試験代替法の評価報告書 : OECD TG 492 ヒト角膜上皮モデル法
- 13) OECD TG492(2015)
- 14) 評価会議アンケート
- 15) 試験法提案書 皮膚感作性試験代替法 角化細胞株レポーターアッセイ
- 16) OECD TG 492 ヒト角膜上皮モデル法