

第 51 回 JaCVAM 評価会議議事概要

日 時：令和元年 9 月 4 日（水）13：30～16：45

場 所：国立医薬品食品衛生研究所 共用会議室（2F）

出席者：委員：五十嵐良明、石井雄二、稲若邦文、今井教安、岩瀬裕美子、大野泰雄、
久保文宏、中村るりこ、西川秋佳、平林容子、廣田衛彦、増村健一、沼澤 聡
オブザーバー：高畑正浩
参考人：浅野哲秀
事務局：小島 肇、足利太可雄

以上敬称略、順不同

議題：

1. 前回議事概要確認（資料 1）

大野座長より前回議事概要案への意見が求められ、若干の修正（2. の「subtoxic な濃度となる」を「subtoxic な濃度となることが多い」等）の後、最終化された。

2. Bhas 42 細胞形質転換試験法（Bhas 42 CTA）評価報告書案について（資料 2-4、10-12）

資料編纂委員会の浅野委員長より、Bhas 42 細胞形質転換試験法の概要が説明された。主な議論を以下に示す。

- ・当初、使用する細胞株が BALB/c 系統マウス由来とされていたが、その後の遺伝子解析により Swiss 系統マウス由来であることが明らかになった。しかし、これにより本試験法の特性に影響を与えないと考えられることや細胞入手に問題がないことを報告書に記述したらどうか？
- ・本試験法で用いられるイニシエーションおよびプロモーションという用語は本来の定義とは異なるものであり、当該 OECD GD231 の Foreword に記載のあるように、本試験法は基本的にプロモーション活性検出系である。注釈をつけるなどして、それがわかるように工夫すべきである。
- ・3) の (7) で述べられている試験成立基準は複雑かつラボ毎に異なることもあり、具体的には記載されていない。「プロトコルを直接参照する」という簡潔な表現を加筆できないか。
- ・phorbol および o-Toluidine 及びその塩酸塩のがん原性を確認すべきである。
- ・p7 の「高感受性」の意味を明確化すべきである。

大野座長より、今回の議論を踏まえて資料編纂委員会にて評価報告書案を見直していただきたいと依頼された。また、今回の議論により評価概要については合意が得られたことから、評価会議報告書の作成に入ることが提案され承認された。事務局より、本評価会議報告書のとりまとめを石井委員と稲若委員にお願いしたいとの案内があり、承認された。

3. 皮膚感作性試験 LuSens の評価報告書案と評価会議報告書案について（資料 5-7、13&14）

事務局より資料5を用い、皮膚感作性試験資料編纂委員会により修正された評価報告書案が事務局より説明され、先回の指摘事項も含め適切に修正されたことが確認された。続いて中村委員より資料6を用いて、先回の指摘事項を踏まえて修正された評価会議報告書案が説明された。先回の指摘事項が適切に修正されたことが確認されたが、前言の「試験法の原理」に関する表現の修正、「試験法の概略」の第2段落にある用語の「発光基質」から「発光」を削除すること、および文献の書き方の統一を行うこととなった（あとの2点は評価報告書も同じ）。本修正を行う前提で、本評価会議報告書は以下の結論で合意された。

社会的受け入れ性：

本試験法は、KeratinoSens™試験法同様、細胞培養の技術と96ウェル対応のルミノメーターがあれば容易に実施可能である。実施に必要なランニングコストもKeratinoSens™試験法と同様、約1.5万円と見積もられ、LLNA（同約10万円）より低額であり、h-CLAT（同約2万円）やU-SENS™（同約1.8万円）とほぼ同程度であった。さらに本試験法は細胞の入手にあたりライセンス契約を結ぶ必要がなく、輸送費実費負担により細胞株の入手が可能である。本試験法の実施と結果の解釈に当たっては、化学物質の性質と本試験法の適用限界を見極める必要があるが、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。さらに生きた動物を用いないという点で3Rsの精神に合致していることから、本試験法の社会的受け入れ性は高い。

行政上の利用性：

本試験法は、JaCVAM皮膚感作性試験資料編纂委員会により、KeratinoSens™試験法とほぼ同等の予測性と評価されているため、本試験法で陽性の結果が得られた場合、その化学物質を強い感作性物質であるUN 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、KeratinoSens™試験法同様、稀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ても、偽陰性の可能性があり、本試験法単独で被験物質の皮膚感作性を評価することは難しい。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。

大野座長より、今回で議論を終了したいとの提案があり了承された。事務局より、最終化されたそれぞれの報告書案を後日評価会議委員にメールにて送付し、2週間の確認を経て問題なければパブコメに入りたいとの提案があり、了承された。

4. 評価会議のあり方について（資料8&9）

事務局小島より資料8を用いて評価会議の現状と問題点の説明があり、今後のあり方について提案があった。具体的には、以下の3つの提案がなされた。

- 1) 評価会議の役割を運営委員会と顧問会議に移し、評価会議を解散する。
- 2) 評価すべき資料編纂委員会の評価書が複数あり、その評価が終わるまで一年解散を延ばす。

3) JaCVAM 評価会議の当初役割である、日本で開発された方法を行政に受け入れて頂く点を重視した方針転換をすることを条件に評価会議は存続する。

これを受け、各委員が意見を述べた。以下に主な意見を示す。

- ・ OECD TG 評価の場合には日本からもコメントを送っており、公定化された TG を評価するのは 2 度手間である。？ OECD で議論されない試験法をレビューすることは良い（複数意見）。
- ・ 評価会議では、評価報告書を受け、社会的受け入れ性と行政上の利用性のみ議論してはどうか？
- ・ 提案書を受け入れる行政側の意見も必要である。
- ・ 運営会議および顧問会議の役割も見直す必要がある。
- ・ 今後のあり方はいつ頃までに決まるのか？ 事務局回答：来年 1 月に予定している運営委員会にて決定する。評価会議継続の場合は、引き続き協力をお願いしたい。

今後については、事務局小島より資料 8 を委員に送付し、メールにてコメントを頂きたいとの依頼がなされた。頂いた意見をもとに運営委員会で今後の評価会議の在り方について検討を行う予定である。

5. その他

事務局より、次回開催は 11 月 14 日（木）を予定しているとの案内があった。

また、配布資料に関するお知らせとして、過去の資料が JaCVAM HP にあり、お知らせした ID とパスワードで閲覧可能であることが説明された。

以上

配布資料一覧

- 1) 第 50 回 JaCVAM 評価会議議事概要（案）
- 2) Bhas 42CTA (Bhas 42 CTA) 評価報告書
- 3) Bhas 42CTA (Appendix1)
- 4) GD231 GUIDANCE DOCUMENT ON THE IN VITRO BHAS 42 CELL TRANSFORMATION ASSAY
- 5) LuSens 評価報告書修正案 20190825
- 6) LuSens 評価会議報告書案 2019825
- 7) OECD TG442D IN VITRO SKIN SENSITISATION ASSAYS ADDRESSING THE AOP KEY EVENT ON KERATINOCYTE ACTIVATION
- 8) 会議のあり方について
- 9) JaCVAM 試験法進捗一覧
- 10) SHE 評価会議報告書
- 11) SHE 評価書
- 12) SHE 評価書 Appendix
- 13) Keratinosens 評価会議報告書
- 14) Keratinosens 評価書

15) JaCVAM メンバーリスト