

第 56 回 JaCVAM 評価会議議事概要案

日時：令和 2 年 9 月 17 日（木）14：00～16：45

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 平林容子、西川秋佳、中村りこ(web 参加)、板垣宏、松本一彦、西村次平（web 参加）
事務局 小島 肇、足利太可雄

以上敬称略、順不同

議題：

1. 開会挨拶および先回議事録確認

西川議長の開会挨拶に引き続き、事務局の小島より先回の議事録案に対する修正事項が資料 2 を用いて説明された。追加修正の要望はなく、先回議事録は確定となった。

2. JaCVAM 運営委員会議事録紹介

事務局より、資料 3 に示す運営委員会議事録の中で、評価会議に関する議事内容が紹介された。腐食性試験資料編纂委員会の再設置が了承され、評価会議細則およびステークホルダー会議の設置の提案が議論されたと報告された。

3. 評価会議細則案およびステークホルダー会議案

事務局より、資料 6 に示す改訂評価会議細則案が紹介された。議論の結果、以下のような改訂案になった。

- ・評価書を受け取った当該会議は、試験法やその毒性分野に詳しい外部査読者を 2 名以上指名し、査読を依頼する。査読結果をもとに資料編纂委員会で改訂された評価書が評価会議の審議に掛けられる。
- ・当該会議は査読済の評価書に合意した後、科学的妥当性、行政的利用及び社会的受け入れの観点から審議し、報告書（A4 1～2 枚程度）を作成する。
- ・作成された評価会議報告書および評価書を事務局がパブリックコメントに供す。
- ・パブリックコメントで得られた意見を基に、当該会議は評価会議報告書の改訂について検討する。
- ・改訂された評価会議報告書および評価書を運営委員会に提出する。

本件は、次回会議で再確認することになった。なお、改定または改訂の用語の使い方は事務局で定義を再確認する。

ステークホルダー会議の細則案（資料 7）に関しても、事務局より確認が求められた。内容に異論はでなかったが、ステークホルダーとして、動物実験関係の学会を加えること、毒性病理学会や食品業界にも働き掛けるという追加提案があった。

4. 今後の評価試験法について

事務局より、資料 9 を用いて、現在、作成中の 3 試験法報告書の現状が説明された。

1) IL-8 Luc assay 評価会議報告書に関しては、パブコメが終了した。一件の個人的な質問があったと報告された。ただし、「行政上の利用性」の部分の表現がわかりにくいとの指摘を板垣委員より受けた。「感作性の強度を分類することは困難である。」は、「陰性の結果が得られた場合、必ずしも非感作性物質であるとは限らない。」というような文言を追加することが了承され、事務局で修正し、新旧委員に再回覧することになった。

2) Bhas42 評価会議報告書に関してもパブコメが終了した。コメントはなかったと報告された。SHE アッセイとは若干の記載内容の違いはあるが、ほぼ同等であり、今後、行政への提案書を作成すると説明された。

3) 受容体結合試験評価会議報告書に関しては、被験物質選定に関わる部分の記載変更で評価書を改訂し、パブコメを始めたばかりであると報告された。予測性に関しては、In vivo との比較ではなく、ER 結合性との比較である、被験物質数が 21 と少ないことは了承するものの、根拠となる被験物質選定報告書の提出を評価委員会に求めることになった。

評価会議報告書には、「陽性でもどのような影響を示すか評価できない」、「例数を増やして正確な数値を求める」との否定的な意見もあるが、それらを加味しても社会的、行政的なスクリーニング (WoE や順位付けのため) として利用できる旨を記載するとの方針が確認された。パブコメでの意見も加え、事務局で修文し、今後、新旧委員に再回覧することになった。なお、パブコメについては、報告書の改訂に関わるコメントのみを記録に残すとの事務局提案が示された。

今後の評価開始試験として、TG495 Vitrigel-EIT の改定内容(資料 11)が事務局より紹介され、合意を得た。一方、TG442C ADRA の改定内容 (資料 13) については、OECD でもまだ改定案が定まっておらず、事務局も評価開始提案を取り下げた。

引き続き、Computational toxicology の評価開始について資料 10 を用いて、事務局の足利より説明した。Computational toxicology に関する昨今の動向を紹介した後、提案として、「近い将来、皮膚感作性の Defined Approach (DA:確定方式) によるテストガイドラインの computational toxicology に関するコメント対応が必要になるため、まず専門家数名に皮膚感作性試験資料編纂委員会に加わっていただき、対応したい。今後 Computational toxicology は様々な毒性評価に活用されることが予想される。上記の対応をテストケースとして、将来想定される in silico (によって生成されるデータ) の行政的受け入れに対しては、専門家をサポートする作業部会を各資料編纂委員会の中に設置する。」というものであった。

以上の提案を受けて、意見交換が行われた。以下に主な意見を示す。

- ・皮膚感作性試験資料編纂委員会に専門家が加わるのは、DA 対応として賛成だが、他の試験法では in silico の状況をさらに深く調査すべきである。
- ・In silico (によるデータ解析法?) の利用検討は、Ames 試験の代替や病理画像診断などで応用研究が進んでいる。
- ・過去には、全身毒性は情報が複雑かつ膨大であり、in vitro はデータ数が限られて QSAR の利用が進まなかった。
- ・今後の AI のさらなる進化を期待したい。
- ・日本先行で進められれば、素晴らしい。
- ・in silico を用いた解析手法を熟知しておらず、JaCVAM としては別の対応を考えるべきかもしれない。
- ・皮膚感作性の DA の対応以外、絞り切れていない。

以上の意見を受けて、次回、具体的な皮膚感作性の DA のための作業部会案について事務局が紹介することになった。

5. SIRC-CVS:TEA 評価書の承認

事務局より、資料 15 を用いて SIRC-CVS:TEA の経緯が説明された。前回会議以降、査読、資料編纂委員会による改訂、再査読 (資料 17) を経て、資料 16 の評価書案が改訂されたと説明され、主な改訂事項が事務局より説明された。

主な意見を以下に示す。なお、板垣委員は利益相反の関係から、議論には加わるものの、最終決定には関与しないことが確認された。

- ・（今更現実的ではないものの）IC50の算出に非線型回帰分析（当時は一般的ではなかった）を用いれば、感度・特異度ともに高い値が得られたかもしれない。
- ・参照物質としてのトリエタノールアミンの選択に問題があったのかもしれない。
- ・再現性がよいので惜しいが、査読者においても適用範囲が科学的に合意されなかったのであれば、致し方ない。

現状の評価書案をもとに、評価会議報告書を作成することで合意を得た。なお、事務局より、今後の評価会議報告書案（資料18）の作成について以下の提案があった。1）全員が科学的妥当性、社会的な受け入れ、行政的な受け入れに意見をだし、それらをまとめる、2）以前までと同様、委員の中から担当者を決めて案を作成する、3）これまでの類似法の記載事項を参考に、事務局から案を提示する。

意見交換の結果、3）事務局が案を作成することに決まり、事務局より1か月後までに案を提示し、次回会議で議論することが了承された。

6. その他

次回会議は、令和2年12月2日(水)14時から、同所で開催されることになった。

以上

配布資料一覧

- 1) 委員リスト
- 2) 第55回評価会議議事概要
- 3) 第26回運営委員会議事概要
- 4) JaCVAM 設置規則
- 5) JaCVAM 細則
- 6) JaCVAM 評価会議細則
- 7) ステークホルダー会議細則案
- 8) ステークホルダーリスト案
- 9) JaCVAM 評価会議の成果物
- 10) Computational toxicology の行政的受け入れ状況について
- 11) Vitrigel-EIT の改訂案
- 12) TG494
- 13) ADRA 改訂案
- 14) TG442C
- 15) SIRC 発表資料
- 16) SIRC-CVS:TEA 評価書案
- 17) 査読者からのコメント
- 18) SIRC-CVS:TEA 評価会議報告書案