

第 72 回 JaCVAM 評価会議議事概要案

日 時：令和 6 年 7 月 23 日（火）14：00～16：00

場 所：国立医薬品食品衛生研究所 総務部会議室 & web

出席者：委員：西川秋佳、石井雄二、小島幸一、中村るりこ、西村拓也、西村次平、平林容子、松本一彦
（資料 1）

事務局：足利太可雄、大野彰子

オブザーバー：小島 肇

以上敬称略、順不同

議題：

1. 先回議事録確認（資料 2）

・議事録については西川座長により確認が求められ、特に意見はなく最終化された。

2. 皮膚感作性試験法 Defined Approach for Skin Sensitisation (DASS) 評価報告書案と評価会議報告書案（資料 3）

【評価報告書案】

・小島幸一委員より、前回の会議で松本委員より質問があった P6 の DPRA についての結果の記載方法について、他の記載に従い追加記載したと説明がなされ、松本委員より了承された。

・事務局足利より P4 の「決められた確定方式」の表現について見直し、「決められた方式」としたとの追加説明があった。

・中村委員より、現在、国連 GHS 文書（パープルブック）改訂 10 版の和訳中で Defined Approach の訳について、当初、JaCVAM で決められている用語を採用予定だったが、東野正明氏より「定義方式」と訳すようにとの提案があったことが報告された。そこで、カタカナで表記することを東野氏に提案したところ、問題ないとの回答があり、Defined Approach は「ディファインドアプローチ」とカタカナで表記する事としたとの説明がなされた。また、JaCVAM で用語については早めに確定していただきたいと意見があった。

・松本委員より評価会議報告書の科学的妥当性の中で「あらかじめ定められた方式」となっているが、「決められた方式」への修正の必要性について質問があり、西川座長より、暫定的に「Defined Approach」としておくことを提案された。

・事務局足利より「in silico ツール」についてはそのまま記載について採用すると説明があった。

【評価会議報告案】

・西川座長より P2 の任期のについて「令和 6 年 3 月 31 日」を正しく修正するように依頼があった。

・事務局足利より P3 の「用語集」を「略語」に修正したと説明があった。

・西川座長より P3 の略語で以下について、適宜、削除・追記および修正するように依頼があった。

✓ DA: Defined Approach（削除）

✓ GL: Guideline（削除）

✓ UN GHS: United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labelling

of Chemicals (Labelling of Chemicals 追記)

✓ 2 of 3→2o3 (修正)

- ・事務局足利より「1. 試験法の定義および科学的妥当性」の変更点について説明があった。
- ・西川座長より「ヒト皮膚感作性試験」は「ヒトパッチテスト」と記載することが一般的に多いとの意見があった。

<「ヒトパッチテスト」の議論>

- ・平林委員より単回のパッチテストを代替はしないかとの質問があった。
- ・事務局足利より単回はすでに感作されているヒトの原因物質の特定に使うものであり、RIPT (リピート・インサルト・パッチテスト) 法に適応し、感作を誘導する回答があった。
- ・事務局足利より評価報告書に記載されているのであることから「ヒトパッチテスト」でよいのではと述べられた。
- ・西村次平委員より化粧品ガイドラインでの記載されているのではないかと質問があった。記載されているのであればそれと合わせるとよいのではと提案があった。
- ・事務局足利より皮膚の部外品ガイダンスにできていると思うので、確認すると回答があった。

<「あらかじめ定められた方式」の議論>

- ・事務局足利より「あらかじめ定められた方式」を「あらかじめ決められた方式」に変更すると説明があった。
- ・西川座長より (GL) 497 については、TG ではないかとの意見があり、事務局足利より次回までに確認すると回答された。

<「警告構造 (structural alert)」の議論>

- ・西川座長より JaCVAM の用語集からだ「警告構造 (structural alert)」であるが、国立衛研 (旧)変異遺伝部では「構造アラート」と使用していたので、JaCVAM の用語集の見直しの際に検討いただきたいと意見があった。
- ・事務局足利より「警告構造」は「構造アラート」に修正された。
- ・西村次平委員より「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」(ICH M7 ガイドライン) には「警告構造」と使用されていると情報提供があった。

- ・平林委員より「2out of 3 Defined Approach」を「2o3 DA」と略語とすると確認があった。

<「強い感作性物質は見落とさないことから」の議論>

- ・西川座長および小島幸一委員より行政上の利用についての部分で「・・・、かつ強い感作性物質は見落とさないことから、・・・」は書き過ぎではないかとの質問があった。
- ・中村委員より JaCVAM の評価会議報告書は非常に大事であり、企業は責任を持って GHS 分類をしていることから、本当に見落とさないかどうかを記載いただきたいという要望をうけているので、記載については慎重にしていだきたいと説明があった。
- ・西川座長より「強い感作性物質は見落とさない」という根拠について質問があった。

- ・事務局足利よりデータセットの中では 1A は見逃しがなかったが、あくまでも過去の結果であるので、ご指摘のように絶対見落とさないとうとこまでは言えないと説明があった。
- ・オブザーバー小島より事務局は評価書のデータを示して説明いただきたいとの意見があった。
- ・西川座長より評価報告書に記載があったかどうか質問があり、足利より P15 の「3. 3 本委員会の見解」に記載されていると説明があった。
- ・中村委員より Appendix 4 について LLNA.GHS.SUB の 1B が、ITSv1 DA Pot.Conf で NC となるということについてヒトでは評価できないという理解でよいかとの質問があった。
- ・西川座長よりこちらはあくまでもヒトのデータとの比較ではないが、ヒトデータ数がすくないこともあるとは思いますが、このようなデータがあるということ考えると「・・・、かつ強い感作性物質は見落とさないことから、・・・」は削除するほうがよいのではと提案がなされた。
- ・松本委員よりこの表現を書きしまうと企業に recommend してしまうことになる。従って、西川座長の意見に賛成すると述べられた。
- ・西川座長より「・・・、かつ強い感作性物質は見落とさないことから、・・・」の部分については、削除する形にしたいと提案された。

<「ヒトとの予測性に特化すべきである」の議論>

- ・西川座長および平林委員より前述の文章「強い感作性物質は見落とさない」を受け「ヒトとの予測性に特化すべきである」も書き過ぎと思われる意見があった。
- ・松本委員より 82%と 89%は異なるということを出発点としてよいかという懸念はある意見があった。
- ・西川座長よりヒトの予測性について特化すべきは言い過ぎと考えると意見があった。
- ・中村委員より現在 JIS の改定がなされており、このような手法を盛り込んでいくという作業をしている。その後、ガイダンスを改定していくので、その時に JaCVAM 評価を参考にしていると説明があった。
- ・平林委員よりこのような手法を使う場合は、こういうような条件で使っていただく、というよりリファインした書き方をするとよいかとの質問があった。
- ・中村委員よりそのように考えていると回答があった。

<GHS 区分の議論>

- ・平林委員よりガイドラインに採用された方法の使い方として、GHS 区分の 1 または該当しないを同定する方法でありと記載されているが、1 のみ分類するのではなく、さらに細分類できるという意味かとの質問があった。
- ・オブザーバー小島より中村先生が言われたように GHS1B のものを見逃す率は高く、偽陰性が出る確率は高い。これは、1B そのものが動物実験でも再現性は高くなく、感作性も弱いという意味である。しかし GHS 1A は見落としていないという点で OECD の専門家は合意したという経緯がある。LLNA の評価点の基準値が EC 3.0 であり、その前後は微妙な結果も生じる。したがって、今後 GHS 1B までの高い予測精度を求めるとするのは、ご容赦いただきたいという趣旨であると説明があった。
- ・中村委員より GHS では 1A も 1B も 1 になることから、1 であるというところに感作性があるという意味だと重視されると説明があった。
- ・オブザーバー小島よりそういう観点からであると偽陰性率 18%は過大である。OECD では認めたが、資料編纂委員会では懸念があったので LLNA に対する 2o3 を認めなかったが、ヒトだけの評価をみると感

度 89%であったことからヒトでの評価はよしとしたしかし、GHS 分類の基本は LLNA であるので、感度 82%を認められるか否かは、GL497 を採用できるかにも関わると説明があった。

・松本委員より正確度から偽陽性は出せないのので、可能な限り特異度と感度で説明していただきたい、「平均正確度」と「全体の正確度」の言葉の使い分けがわからないという意見があった。

・西川座長よりこれらの点について事実誤認や拡大解釈がないか資料編纂委員会へ事務局から確認していただきたいと説明があった。

3. 皮膚感作性試験代替法 Genomic Allergen Rapid Detection (GARD™) for assessment of skin sensitisers (GARD™skin) (資料 4) について小島幸一委員より評価報告書の説明がなされた。

・松本委員より本評価報告書の結論について、日本国内において新規導入が容易な試験系とは言い難いといながら推奨しているのは矛盾していないかとの意見があった。

・西川座長より評価会議報告書の作成に進めるに際し、新規導入は容易ではないとはいえ、使えばそれなりの皮膚感作性を予測できるということであるので、評価会議報告書の作成に意味はあると説明があった。また、進め方については、最終的に本試験代替法の社会的受け入れ性や、その行政的な点についても評価する際に問題点があれば指摘いただくという形で提案がなされた。

・中村委員よりパープルブックに含まれており使える手法になっていることから、日本としてどう考えているかという点は大事であると述べられた。

・平林委員より試験法としては非常に予測性が高く、理にかなった方法でもあるので、評価を基本としてどう考えるかという点を明らかにしていただくのが大事であるとの意見があった。

・松本委員より P12 の結論の LLNA のデータについて 56 の化学物質を用いた検討結果から算出された記載は、Cosmetics Europe のデータをそのまま記載したいという理解でよいかと質問があった。

・オブザーバー小島より Cosmetics Europe の結果に間違いがあったので、修正したデータを記載した。従って、評価書に示した結果で予測性を評価していただきたいと回答があった。

・オブザーバー小島より松本委員から文章の記載がわかりにくいとの意見があったことを受け、今後修正したいと説明があった。

・松本委員より P 2 2 の予測モデル (式 2) の N を小文字に修正いただきたいと意見があった。

<皮膚感作試験法の GARD™ と GARD™Skin の評価報告書案について>

・オブザーバー小島より評価報告書案は、査読と同時に評価会議委員の先生方にもチェックをしていただくことになるが、資料編纂委員会を預かっている立場から、コメントのメ切は 8 月 9 日にしていただきたいと提案がなされた。

4. その他

・次回会議 9 月 25 日 (水) 14:00-16:00

以上

配付資料一覧

- 1) 委員リスト
- 2) 第 71 回評価会議議事概要案

- 3-1) 皮膚感作性試験法 Defined Approach for Skin Sensitisation (DASS) 評価報告書案
- 3-2) Appendix 1-5
- 3-3) OECD ガイドライン 497 (DASS)
- 3-4) 皮膚感作性試験法 Defined Approach for Skin Sensitisation (DASS) 評価会議報告書案
- 4-1) 皮膚感作性試験代替法 Genomic Allergen Rapid Detection (GARD™) for assessment of skin sensitisers (GARD™skin) 評価報告書案
- 4-2) OECD TG442E 2024 June