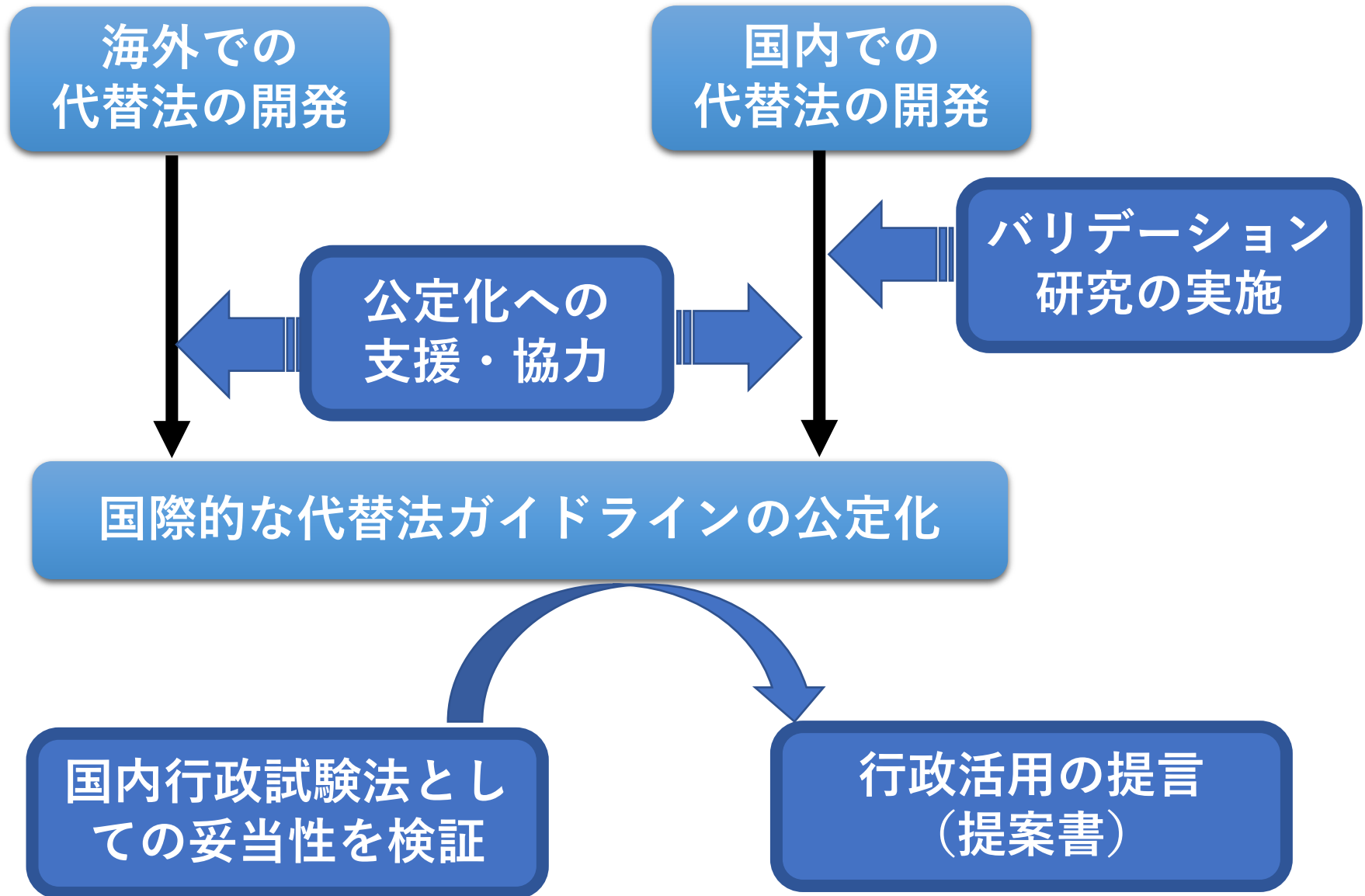


2022年度のJaCVAMの活動



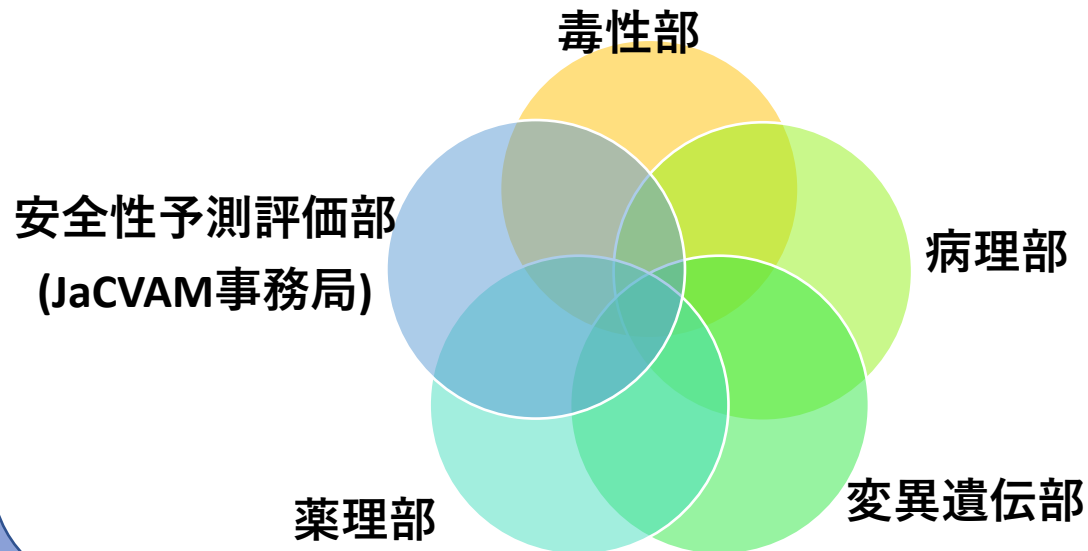
JaCVAMの活動の流れ



JaCVAM 運営組織

国立医薬品食品衛生研究所

安全性生物試験研究センター



助言
⇔
報告

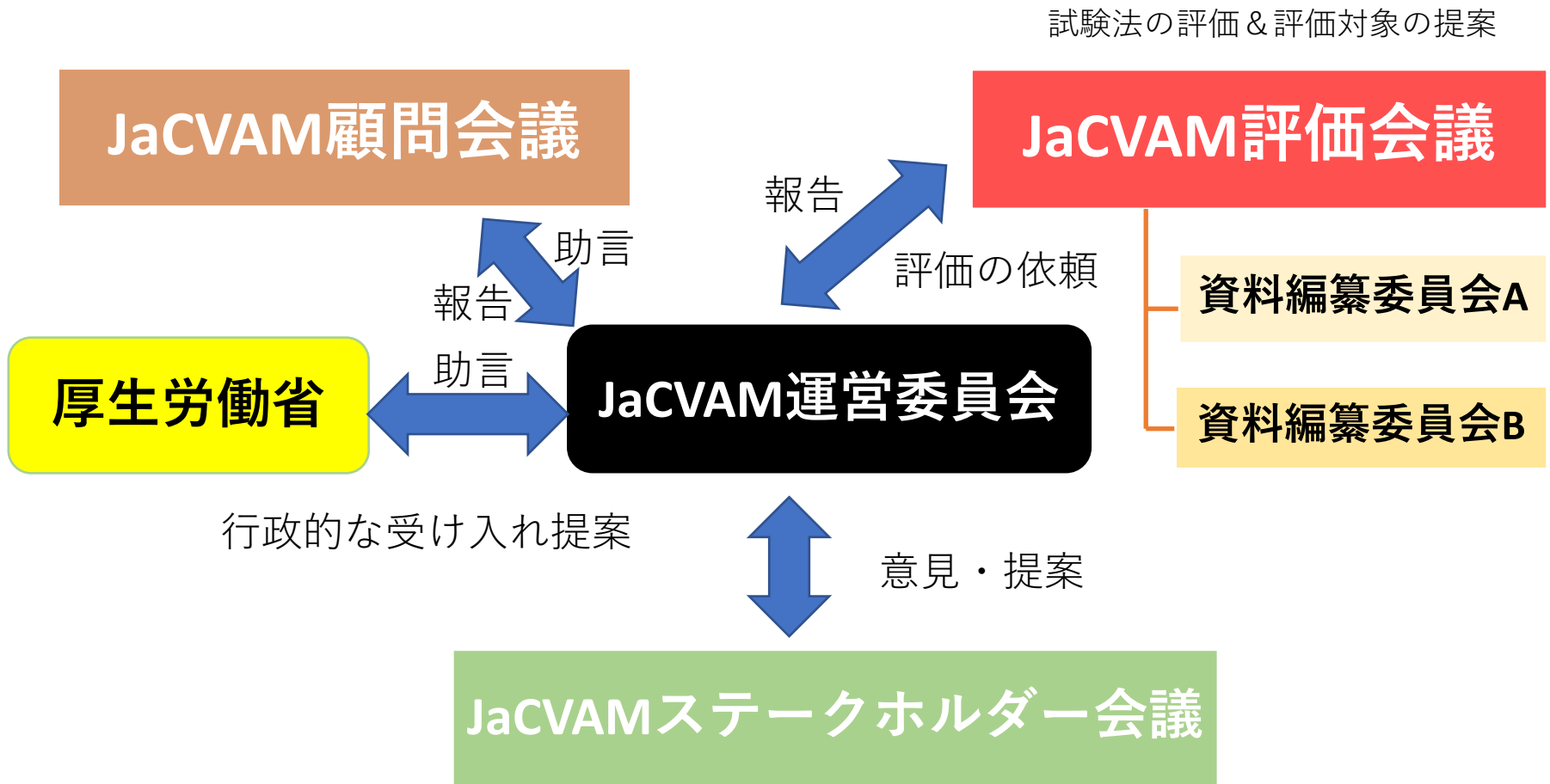
JaCVAM顧問会議

厚生労働省

国立感染症研究所

医薬品医療機器総合機構

JaCVAM会議体制



2021年発足

運営委員会

本年度は3回開催され、以下の内容について議論した。

- 第30回 令和4年5月17日（火）
- 第31回 令和4年10月13日（木） Web形式のみ
- 第32回 令和5年1月10日（火）

主な議題：

- ・ LabCyte EPI-MODEL 24 SIT を用いた医療機器のin vitro皮膚刺激性試験のラウンドロビンスタディ
- ・ 運営委員会におけるタイムリーな承認、検討を可能にするJaCVAM設置細則の改定提案
- ・ In vitro皮膚感作性 α -Sensのバリデーション提案
- ・ AI-SHIPS資料編纂委員会の設置提案

LabCyte EPI-MODEL 24 SIT を用いた医療機器 のラウンドロビンスタディ(RRS)提案

【背景と目的】

2016年にISO/TC 194/WG 8 で医療機器の抽出液（試験液）におけるin vitro 皮膚刺激性試験のRRSが実施され、その有用性が示されたが、認められたのはEpiDermとSkinEthicの2モデルのみであり、国産のLabCyte EPI-MODEL24 の承認のために必要なRRSを実施する。

【RRSの概要】

国立衛研医療機器部加藤玲子先生を実行委員長とする研究管理チームを設立し、4試験試料を2つの溶媒で抽出した計8試験液、3回分の計24試験液を用いて、16施設による施設内および施設間再現性の確認を行う。

⇒第30回JaCVAM運営委員会にて承認され、本年8月の報告書作成に向け進行中

メールによる運営委員会開催①

年2回の定例の運営委員会に加え、情報不足により判断保留となった場合、後日必要な情報が充足されたと運営委員会全員より判断されれば、メールによる運営委員会を開催し、審議するよう設置規則の改定を行った（第31回運営委員会承認事項）。



この改定により、今後年2回の運営委員会を待たず、よりタイムリーにJaCVAMの活動提案を審議することが可能となった。

メールによる運営委員会開催②

日本動物実験代替法評価センター設置細則

第1条 本細則は、日本動物実験代替法評価センター設置規則（以下「設置規則」という。）を補完するものとして運営委員会が定める。なお、日本動物実験代替法評価センターを以下「JaCVAM」という。

第2条 試験法の評価及び公表の手順

新規安全性試験法の評価は、通常、①事務局による提案の受け入れ、②試験法の選考及び決定、③バリデーション、④第三者評価、⑤評価会議で用いる資料の編纂、⑥評価会議における評価、⑦妥当とされた試験法の公表の順に行われるが、事前に集積された資料に基づいた運営委員会の判断により、途中の段階の変更がなされる場合もある。

第3条 運営委員会

運営委員会の委員長は、設置規則第4条に定めた業務を行うため、会議を年に2回以上招集し、会議の要旨を議事録としてまとめる。運営委員会では、以下の2.～9.を審議し、決定する。なお運営委員会において情報不足により判断保留となった場合であって、かつ、後日不足している情報が入手できた場合は事務局がそれを提供し、委員全員が充足されたと判断した場合、委員長はメールによる会議招集を行うことを可能とする。その場合事務局が委員全員からの意思表示を取りまとめ、意見統一ができなかった場合でも、3分の2以上の委員の賛同をもって運営委員会の決定とする。

In vitro皮膚感作性試験α-Sensの バリデーショナル提案

【背景と目的】

OECD TG442Dには、Antioxidant response element (ARE) に制御される遺伝子の発現を誘導することを利用したTGが2種類収載されているが、一般財団法人化学物質評価研究機構(CERI)より新規試験法α-Sensされた。本試験法は従来法と比較してウシ胎児由来の血清を使用せず、効率的に試験が可能となるという利点があり、国産の試験法としてOECD TG化を目指す。

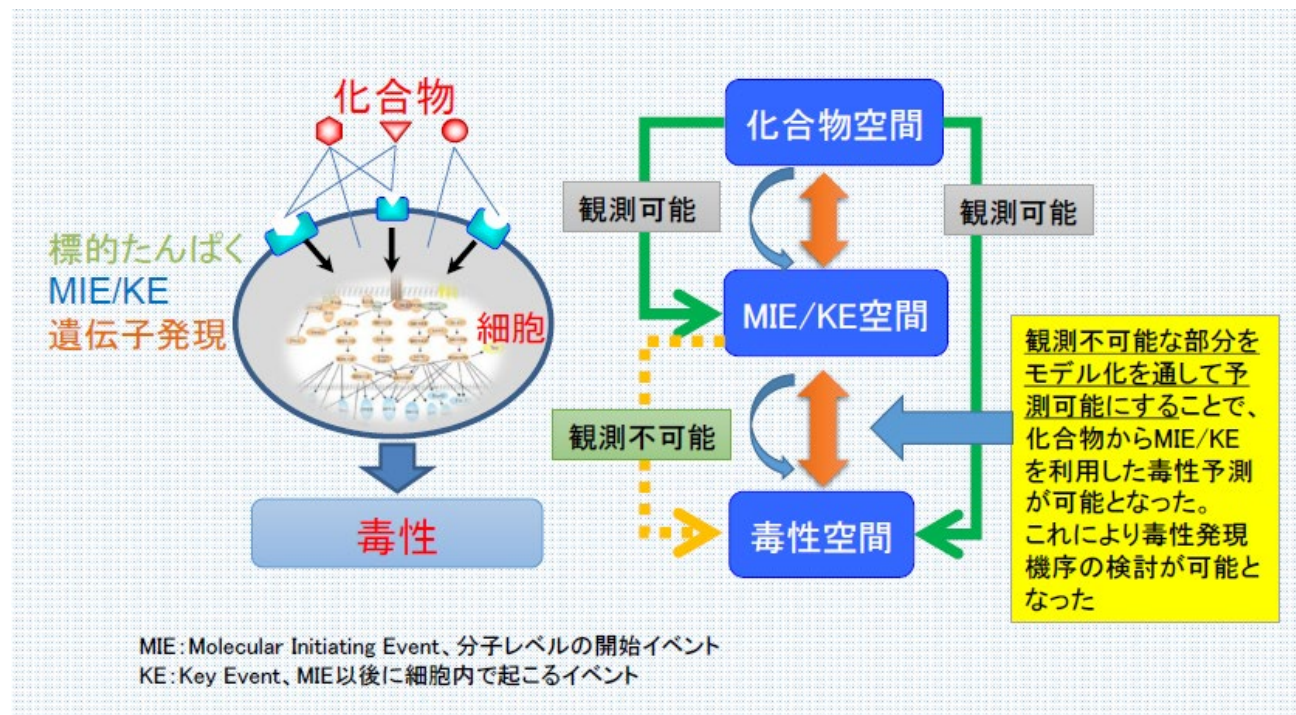
【バリデーショナルの概要】

岡山大学小野敦教授を委員長とするバリデーショナル実行委員会を設立し、TG442Dのme too試験としてインドを含む3施設による技術移転性、施設内および施設間再現性の確認を行う。

⇒第32回JaCVAM運営委員会にて承認され、本年2月末の開始に向け準備中

AI-SHIPS資料編纂委員会

平成29年～令和4年度に経済産業省プロジェクトにて、化学物質の反復投与毒性試験予測のための機械学習モデルAI-SHIPSが開発された。本モデルを科学的、社会的および行政的な受け入れの視点で第三者評価することを目標に、資料編纂委員会の設立が承認された。



ステークホルダー会議①

日時：令和4年6月10日（金）14:00-16:00

場所：国立衛研 総務部会議室及びweb

主な議題：

- ・ 2021年度に行政提案を行った試験法の説明など活動実績報告
- ・ 代替法に関する国際情勢の紹介
- ・ 各参加機関との質疑応答

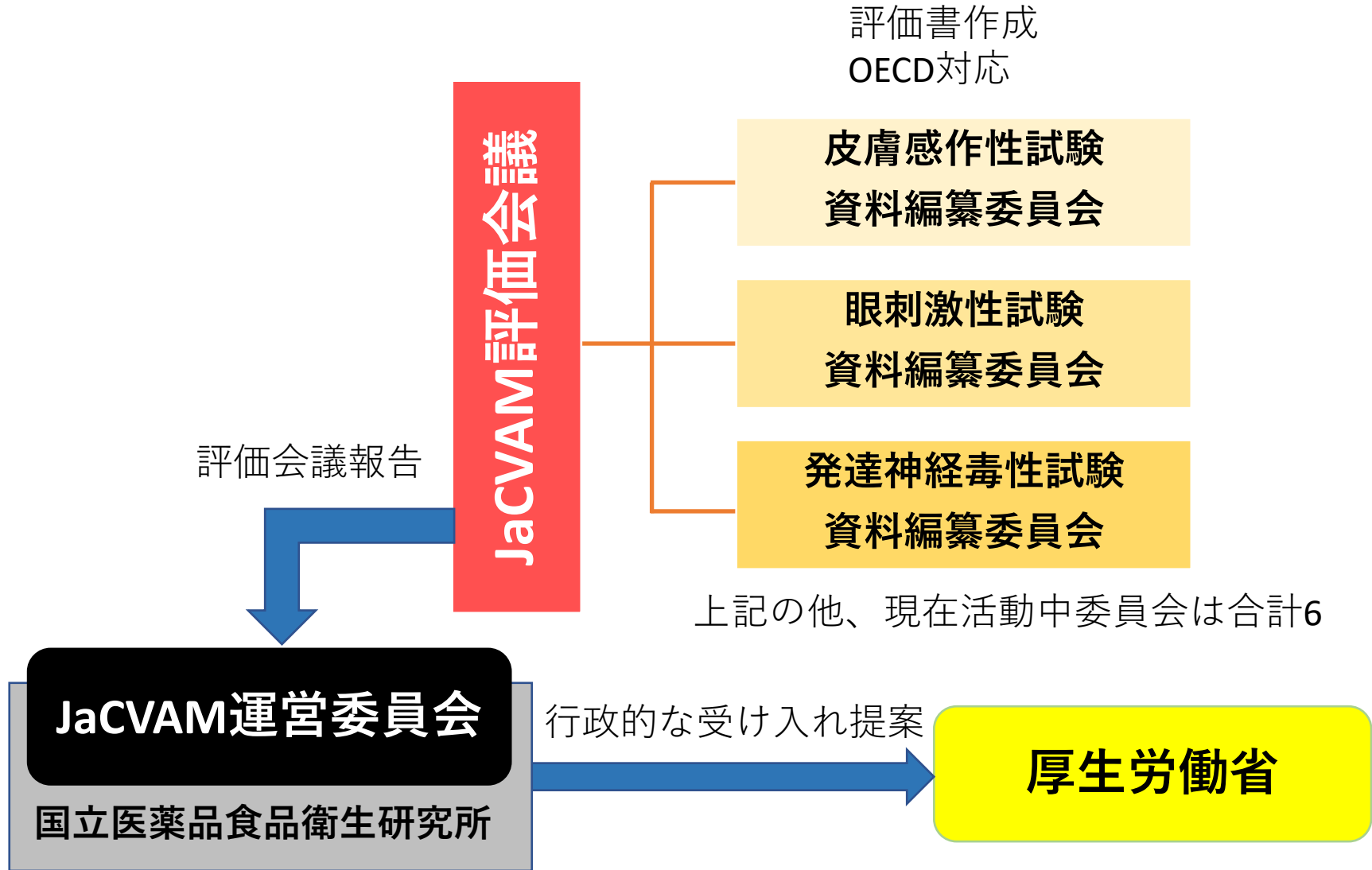
事前アンケートにより各参加機関からご意見・ご質問（非げっ歯類の供給問題やMPS等）、事務局より回答を行うとともに今後の取り組み課題とした。

JaCVAMの業務①

1. 化学物質等の安全性に係る試験法の有用性とその限界及び行政試験法としての妥当性について評価する。



JaCVAMの試験法評価業務



評価会議

本年度は4回開催され、主に以下の内容について議論した。

第63回	令和4年5月10日（火）
第64回	令和4年8月24日（水）
第65回	令和4年11月8日（水）
第66回	令和5年2月1日（火）

- ・眼刺激性試験代替法Vitrigel®-EITの評価書および評価会議報告書（2022年度行政提案）
- ・皮膚感作性試験代替法ADRA評価書および評価会議報告書（2022年度評価開始）
- ・眼刺激性試験代替法SkinEthic TTT評価書（2022年度評価開始）
- ・利益相反

眼刺激性試験代替法Vitrigel®-EIT法

提案内容：Vitrigel®-EIT法は適用除外を理解した上で使用し、陰性の結果が得られた場合、UN GHS区分に該当しない眼刺激性物質を検出する方法として用いることができる。なお、本試験法の利用にあたっては、適用範囲を十分に配慮した上で使用されるべきである。

JaCVAM提案書 「眼刺激性試験代替法Vitrigel®-EIT法に関する提案」より

評価書および手引書作成

- 眼刺激性試験 Vitrigel-EIT
- 光毒性試験 SkinEthics TTTおよびDA*（眼刺激性）
3次元表皮モデルを用いた光毒性試験
- 皮膚感作性試験 ADRA, GARDskinおよびDA*（皮膚感作性）

近年in silicoモデルやin vitro試験法を複数組み合わせるDefined Approach（DA, 確定方式）によるOECD TGが開発されており、従来の単一試験法の評価だけではなく、日本によるDAの開発を促進する目的で、手引書の作成も行っている。

進行中のJaCVAM第三者評価

- **口腔粘膜刺激性試験**

目標：医薬部外品

3次元培養口腔粘膜モデル

追加実験実施中

口腔製品用添加剤の承認

- **発熱性物質試験**

目標：日本薬局方

PyroMAT試験

非エンドトキシン作用の確認中

発熱性物質試験の代替

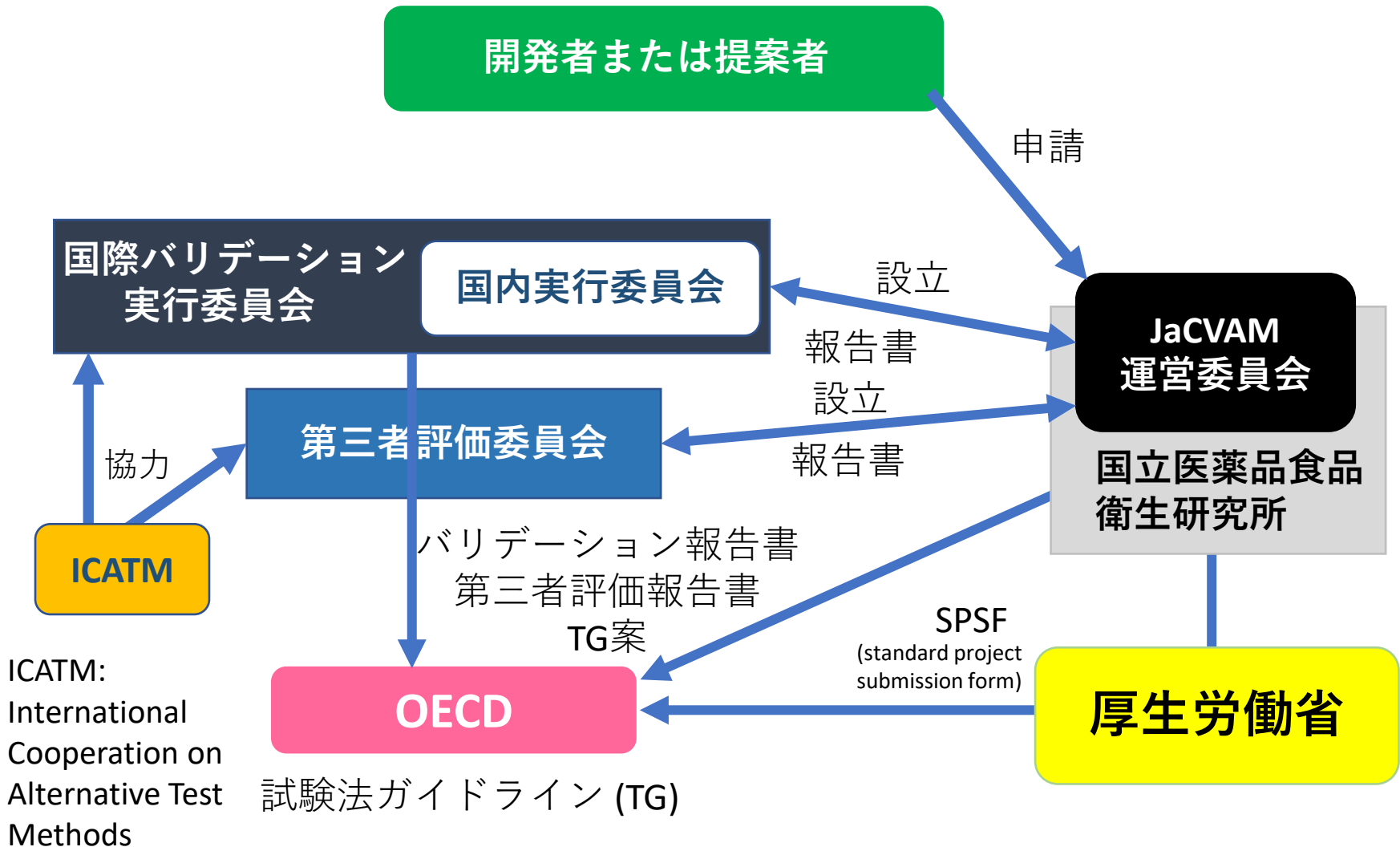
JaCVAMの業務②

2. 必要なバリデーションを実施するとともに、関連分野における国内及び国際協力並びに国際対応に携わる。

国内で代替法が
開発

バリデーション
研究の実施と公
定化の支援

JaCVAMのバリデーション業務



バリデーション進捗状況

- **皮膚感作性試験** **EpiSensA**
バリデーション報告書および
Peer review報告書作成完了
- **免疫毒性試験** **IL-2 Luc LTT**
バリデーション報告書作成完了
Peer review報告書作成中
- **免疫毒性試験** **IL-1 β Luc assay**
バリデーション報告書作成中
- **In vitro発熱性物質試験** **MylcMAT**
バリデーション実施中
- **LabCyte EPI-MODEL24を用いる医療機器用
in vitro皮膚刺激性試験**
ラウンドロビンスタディ実施中

OECD作業計画にあるJaCVAM主導で 評価された試験法

- 皮膚感作性試験 IL-8 Luc assay TG442E改定検討中
- 皮膚感作性試験 EpiSensA 報告書提出済み

- 免疫毒性試験 IL-2 Luc assay TG案検討中
- 免疫毒性試験 IL-2 Luc LTT Peer review中

- 生殖発生毒性試験 Hand-1 Luc EST 開発者より開発断念
と連絡

- 光安全性試験 Integrated Approaches to Testing and
Assessment (IATA)の開発

資料編纂委員会による OECDプロジェクト対応

以下の2つの資料編纂委員会では、OECDのガイダンス作成に対応し、日本の意見を取りまとめて反映させる作業を行っている。

Guidance on DNT in vitro testing battery

Guidance on Evaluation of Data from the Developmental Neurotoxicity (DNT) In-Vitro Testing Battery

Original Draft: July 2021

Revised Draft: February 2022

Please include "GC" for General Comments, the paragraph number or line number. Please include only numbers in the left two columns.

Note: In some lines of this table Expert Country comments concerned more than one specific issue. In these cases, numbers were added to the comments and responses. This allowed better numbering of the comments in the responses.

Expert Country	Para #	Line #	Expert Comments	Response
PMRA/Health Canada/Canada		GC	<p>Health Canada's PMRA is encouraged to use the progress that has been made to the development of the Developmental Neurotoxicity In-Vitro Testing Battery (DNT IVTB). PMRA/Health Canada comments that work, as well as the creation of the draft guidance document (GD), which will become a valuable resource for regulatory authorities as it progresses. Overall, the GD achieved the goal of providing a high-level overview of the fundamental neurodevelopmental processes modelled and assessed in the DNT IVTB. However, PMRA/Health Canada considers its regulatory utility at the present time to be constrained due to limitations with the GD (further detailed below), as well as the many uncertainties with respect to the battery itself. Much of the future work that is needed, as well as the current limitations, are well captured in the draft guidance document. Additional areas suggested by PMRA/Health Canada for elaboration in the guidance document are as follows:</p> <p>1. The guidance document would greatly benefit from additional guidance: framework for how to incorporate the battery in a regulatory context, guide assay selection, and interpret/integrate the findings. For example, for a new chemical, or one for which no information regarding developmental neurotoxic potential is available, would the recommendation be to conduct all 17 assays that are currently included in the IVTB or would it be sufficient to choose a subset per "chemical group"? In the case of the latter, how would one decide which assays to conduct, and how much redundancy is there among the individual assays contained within a subgroup of assays that are</p>	<p>We welcome the encouragement and the suggestions and comments from PMRA/Health Canada. Comments below were numbered to facilitate responses.</p> <p>1. Additional guidance on how to use the battery for testing is provided in the new draft testing strategy (see Appendix 1). It is also noted in the GD that considerations should be given to the fact that some elements of the approach are jurisdiction dependent. In addition, case studies were developed to facilitate application of the IVTB that are currently reviewed within the OECD/JANCA case studies project. Currently, what is proposed through this guidance is that all assays of the IVTB should be conducted and that they are complementary.</p>

- 発達神経毒性試験
- In silico毒性学

- ✓ Skin sensitization assay, LLNA : DA, TG 442A (2010)
- ✓ Skin sensitization assay, LLNA : BrdU-ELISA , TG 442B (2010)
- ✓ *In vivo* comet assay TG 489 (2014)
- ✓ Skin irritation assay with LabCyte EPI-MODEL 24, TG 439 (2013)
- ✓ Performance-based Test Guideline for stably transfected transactivation *in vitro* assays to detect estrogen receptor agonists and antagonist, Revised TG 455 (2015)
- ✓ Bhas 42 cell transformation assay (2016) Guidance document
- ✓ h-CLAT assay for skin sensitization testing, TG442E (2016)
- ✓ IL-8 Luc assay for skin sensitization testing, TG442E (2017)
- ✓ Eye irritation assay with LabCyte CORNEA-MODEL, TG492 (2018)
- ✓ LabCyte EPI-MODEL for skin corrosivity testing, OECD TG431 (2019)
- ✓ ROS assay for photosafety testing, TG495 (2019)
- ✓ Short time exposure (STE) assay for eye irritation testing, TG491 (2020)
- ✓ Stable transfected transcriptional activation (STTA) assay for androgen disruptor screening (AR-Ecoscreen), TG458 (2020)
- ✓ Vitrigel-EIT for eye irritation testing, TG494 (2021)
- ✓ ADRA for skin sensitisation testing, TG442C (2021)
- ✓ Detailed Review Paper (DRP) for *in vitro* tests addressing immunotoxicity (2022)
- ✓ ADRA for skin sensitisation testing, TG442C改定 (2022)