

第 17 回 JaCVAM 運営委員会議事概要

日 時：平成 28 年 3 月 1 日(水) 13:30-16:30

場 所：国立衛研 第一会議室

出席者：西川秋佳委員長、小川久美子、菅野 純、高木篤也、広瀬明彦、本間正充（以上、国立衛研）、
束野正明（厚生労働省）、篠田和俊（医薬品医療機器総合機構）、小島 肇（事務局、国立衛研）
オブザーバー：宮澤 康、朱 耘（以上、サイネットカンパニー）、藤田正晴、笠原利彦（以上、富士フ
ィルム）、田邊思帆里（国立衛研）

議題：

1. 前回議事録確認（資料 2）

西川委員長より前回議事録の確認があり、修正箇所があれば事務局まで一週間以内に連絡するよう依頼があった。

2. 顧問会議議事概要（資料 3）

西川委員長より顧問会議の議事録が参考資料として紹介された。

3. 承認、検討事項

1) バリデーションに関する内規（資料 4～6）

事務局より、利益相反が存在する試験法のバリデーションの取り扱いについて、内規案改訂の説明があった。昨年審議した LabCyte Cornea Model の前例と旧内規の第 3 条では齟齬をきたしており、顧問会議において利益相反対応に関するアドバイスがあったことも鑑み、ガイダンスを作成する前段階として内規を改訂したいと説明された。改訂案をもとに議論した結果、1) 特許の占有や市販により利益を得る可能性があっても公的な試験法としての価値を審査する。2) 審査毎に運営委員、バリデーション実行委員長候補者と申請者との利益相反関係を開示することで合意を得た。委員長より、本会議では上記改訂のみの合意に留め、その他内容に関しては、事務局より後日メールにて内規改訂案の提示を受け、議論することとなった。

2) MCF-7 Cell GEP TM のバリデーション支援（資料 7～10）

サイネットカンパニーより、資料 10 を用い、MCF-7 Cell GEP TM (MCF-7 Cell Gene Expression Profile Test Method)バリデーション支援に関する説明があった。主な質疑応答を以下に示す（括弧内は回答）。

菅野委員：マイクロアレイの用量相関性のレンジをどのように保証しているのか（増殖試験で決めている）。プローブは誰が設計しているのか（チップは ISO の基準である。プローブ設計は東レである）。精度に関する追加情報が必要である。

小川委員：偽陰性の出現頻度はどうか。

広瀬委員：OECD 455 と比較しての類似試験法であるのか、*in vivo* の新規代替法なのか不明瞭である。

西川委員長：レポータージーンアッセイとの比較結果はあるのか。

上記質問への回答（全てのパスウェイを検討可能な遺伝子を搭載していることが特徴である。既存の試

験法においては検出できなかったサイレントエストロゲンが検出できる。正確度は計算していない。)

西川委員長：サイレントエストロゲンについての生体への影響については未解明である。

菅野委員：172 個の遺伝子リストの情報が不明瞭である。ER α シグナル経路のみでなく、*in vivo* では PPAR 経路等もあるので、whole genome のアレイ (Affymetrix のアレイ) が良い、使用している MCF7 株の ER α receptor が失活していないなど、妥当な細胞であるかの追加情報が必要である。

高木委員：用量設定の決め方はどうか (細胞毒性試験により、毒性が検出されない濃度を使用している)。

菅野委員：ER α の EC₅₀ は 10⁻¹⁰ nM 位であるが、使用濃度が濃すぎるのではないか。

広瀬委員：判定基準は R 値か (補正遺伝子を除いて 172 個の遺伝子で評価する)。

束野委員：商業化した際に細胞やチップの供給先はどうなる (チップは東レであり、細胞は JCRB である)。

本間委員：商業ベースとして JCRB の許可は得ているのか (現在検討中である)。

申請者退出後、バリデーション支援の可否について検討した。NICEATAM との合同バリデーションを推進したいとの申請が改めて事務局より説明された。議論の結果、現時点では研究の段階であり、試験法としての完成度は低いとの見解で一致した。申請者の回答は不明確なものが多く、質問事項を作成して、申請者へ送付することとなった。

3) ADRA-DM 法のバリデーション支援 (資料 11~14)

資料 12 を用い、富士フィルムより皮膚感作性代替法試験 ADRA 法の説明があった。主な質疑応答を以下に示す (括弧内は回答)。

菅野委員：アミノ酸一個に対する反応で良いのか、ペプチド体である必要性はないのか (ペプチド体では立体構造の影響により反応性が下がるのではないかと考え、アミノ酸 1 個にした)。濃度限界はあるか (感度の面から 1 mM が限界である)。

広瀬委員：mol 比をどう考えているのか (mol 比は一緒である。NAC と NAL の比率を変えてもこれ以上変化は起きない)

篠田委員：動物実験結果が古い。LLNA 試験法も必要である。リモネンが DPRA 陽性、ADRA 陰性の理由は何か (未解明である)。

菅野委員：温度管理はどうか (24 時間、25°C 保温器を利用する)。

申請者退出後、バリデーション支援の可否について検討した。DPRA が既に試験法ガイドラインであるので、新規性はないが、類似法として OECD に受け入れられる可能性が高い。より多くの難水溶性物質が評価できる点を OECD 専門家が評価すれば、試験法としては問題ないとされ、バリデーションの支援を確定した。バリデーション実行委員長を小野 敦室長 (国立衛研) にお問い合わせのため、利益相反の資料の提出を依頼するよう事務局に指示があった。

4) MITA バリデーションの質問への回答 (資料 15-16)

相場申請者からの回答が事務局より説明され、妥当性について検討した。回答内容は運営委員会の指摘事項への実施可能な対応事項が記されており、支援を承認することになった。

5) 評価会議委員の更新案 (資料 17)

平成 28 年度評価会議メンバーリストについて説明があり、新規委員 5 名が承認された。統計学者は評価会議ではなく資料編纂委員会に加えるべきとの指摘を吉村 功委員より受けており、新委員には統計学者はいないと事務局より説明された。

6) 第三者評価の実施 (資料 18~21)

JaCVAM 関与中の試験法が説明され (資料 21)、Vitrigel-EIT、LabCyte Cornea model、Hand1-Luc EST のバリデーションが終了したことから、第三者評価に移行する提案書が事務局より紹介された (資料 18-20)。委員長として、Dr. Sebastian Hofmann (Vitrigel-EIT)、Dr. Chantra Escas (LabCyte Cornea Model)、Dr. Horst Spielmann (Hand1-Luc EST) の提案があり了承された。この費用は、小島委員の厚労科研費等から捻出される予定である。

4. その他

菅野委員から退任の挨拶があった。

次回日程は決めず、7 月頃で調整したいと事務局より提案があった。

以上

配布資料一覧

- 1) JaCVAM メンバーリスト 2015
- 2) 第 16 回運営委員会議事録
- 3) 2015 年度 第 12 回「国際的動向に対する新規安全性試験法およびその評価手法の開発の顧問会議 (通称: JaCVAM 顧問会議)」議事録
- 4) JaCVAM 提案 2016-06
- 5) バリデーションに関する内規
- 6) 改定バリデーションに関する内規案
- 7) JaCVAM 提案 2016-01
- 8) Kiyama, R. and Zhu Y. (2014) DNA microarray-based gene expression profiling of estrogenic chemicals, Cell.Mol.Life Sci, 71:2065-2082
- 9) 新規内分泌攪乱物質スクリーニング法 (MCF-7 Cell GEP TM) —Customized DNA Microarray Assay—
応募書
- 1 0) 「新規内分泌攪乱物質 (EDCs) スクリーニング法」-MCF-7 Cell Gene Expression Profile Test Method
- 1 1) JaCVAM 提案 2016-02
- 1 2) ADRA-DM 説明資料
- 1 3) Fujita. M. et al., (2014) Development of a prediction method for skin sensitization using novel cysteine and lysine derivatives, J. Pharmacol. Toxicol Method, 70, 94-105.
- 1 4) Yamamoto, Y., et al., (2015) A novel in chemico method to detect skin sensitizers in highly diluted reaction conditions, J Applied Toxicol. Accepted.
- 1 5) JaCVAM 提案 2015-05
- 1 6) 相場氏よりの返答

- 1 7) 新評議員リスト
- 1 8) JaCVAM 提案 2016-03
- 1 9) JaCVAM 提案 2016-04
- 2 0) JaCVAM 提案 2016-05
- 2 1) 試験法進捗

(事前配布参考資料：宮澤康夫氏 経歴書)