

会議名：FAO/WHO 食品規格委員会

第20回分析法およびサンプリング部会

出席者：副所長 斎藤行生**開催場所、時期：**ハンガリー、ブダペスト、平成7年10月2日～6日**参加者内訳、人数：**欧州、米国、カナダ、アジア、オセアニア、南米、独立国家共同体諸国、アフリカおよび国際機関（AOAC, IDF, ISO, IUPAC, FAO/WHO事務局）等41ヶ国から約110名が出席**会議内容：**以下の点が討議され今後の課題とされた。1) 内部精度管理はIUPAC/ISO/AOACのガイドラインを採用、2) 分析法の種類を拡大するために食品規格委員会の業務権限を改正する（例：バイオ食品の検出法）、3) 熟練度テストに参加する、4) オゾン層を破壊する物質を使用する分析法のレビューおよび他の機関への周知、5) 分析上のコアタームを定義し各国の意見を求める、6) サンプリングおよび分析法に関する用語の定義、7) IUPAC/AOAC/ISO等の分析法の問題点に関する検討、8) その他。**会議名：**ICH-3 準備会合および本会議**出席者：**前大阪支所長 武田 寧 (①②に参加)

薬品部 小嶋 茂雄 (")

毒性部 長谷川隆一 (")

薬品部 吉岡 澄江 (②に参加)

" 鹿庭なほ子 (")

開催場所、時期：①ICH-3 準備会合：ブラッセル（ベルギー）、1995年7月27日～30日、②ICH-3（準備会合および本会議）：横浜、1995年11月27日～12月1日**参加者内訳、人数：**日米欧3極の薬事規制当局および製薬団体関係者**会議内容：**品質分野の5つのトピックスのうち、安定性試験、分析法バリデーションならびに不純物規格の調和に関する専門家会議における検討の内容は次の通りである。

1. 安定性試験 光安定性試験のガイドラインに関しては、ブラッセルの会議において、3極間に意見の相違が存在した光源の問題ならびに判定基準の問題の解決が図られたため、横浜の会議においてステップ2に達した。

一方、一部変更申請における安定性試験のガイドラインに関しては、ブラッセルの会議において、申請にどのような試験を必要とするかを巡る日米と欧州との間の意見の対立を乗り越えられる見通しが立たないことから、その検討を凍結（“Freeze”）することとされた。なお、このガイドラインのうちの新剤形に関する部分についてはほぼ合意

されているので、この部分を抜き出して合意を目指すこととされた。横浜の会議では、この新剤形の申請の際に必要な安定性試験に関するガイドラインに関して、基本的な合意（ステップ2）に達することができた。

2. 分析法バリデーション 評価方法のテキストに関しては、ブラッセルでの会議においてすでに大筋での合意ができていたので、横浜での会議では残った点についての詰めが行われて、基本的な合意（ステップ2）に達した。

3. 不純物規格 製剤の不純物規格のガイドラインに関しては、ブラッセルでの会議において、主要な問題点であった構造決定ならびに安全性の確認が必要な分解生成物含量のいき値のレベルについて解決をみており、横浜での会議で残った点の調整が行われた結果、基本的な合意（ステップ2）に達した。

また、残留溶媒のガイドラインに関しては、ブラッセルおよび横浜での2回の会議において、毒性学者の参加を得て精力的な検討が行われた結果、次の2点を除いてほぼ合意に達することができた。次回のワシントンでの専門家会議において、ステップ2に達することが期待される。

1) 本ガイドラインの適用対象に、医薬品添加物および製剤を含めるかどうか？

横浜での会議においては、このガイドラインの製剤への適用を巡って、①患者の安全を考慮すれば、製剤をこのガイドラインの対象にしないのでは意味がないとの意見が行政側から出される一方で、②製剤の大部分を占める添加物に関する残留溶媒のデータがないと、製薬メーカーが製剤をすべて試験をしなければならなくなり、負担が重すぎるとの意見が企業側から出され、決着がつかなかった。

そこで、各極の医薬品添加剤協会に、残留溶媒のデータを提供する用意があるかどうかを問い合わせ、その返事に基づいて、1996年4月末のワシントンでの専門家会議でこの問題について決着を図ることとされた。

2) クラス2の溶媒（基準値を設けて規制すべき溶媒）の規制に2オプション方式が導入されたが、オプション1およびオプション2をそれぞれどのように適用すべきか？

特に、オプション2に関して、その適用範囲を明確にする必要がある。

横浜でのICH-3の本会議（1995年11月29日～12月1日）においては、以上のような調和の成果が報告された。

会議名：ICH バイオテクノロジー応用医薬品の品質関連会議**出席者：**生薬薬品部 早川堯夫

森本和滋

川西 徹

山口照英

開催場所、時期：専門家会議（ベセスダ（米国），1995年6月12, 13, 16日，パリ（フランス），1995年9月12日～14日，横浜1995年11月28日～30日），ICH-3シンポジウム（横浜1995年11月29日～12月1日）

参加者内訳、人数：専門家会議は日米欧三極の品質分野の薬事規制当局および製薬団体関係者約20名，ICH-3シンポジウムは日米欧三極を中心とする40ヶ国以上の製薬企業，薬事規制当局から約2500名が参加した。

会議内容：バイオテクノロジー医薬品（バイオ医薬品）の品質（Q5）に関しては，ワシントン，パリ，横浜での3回の専門家会議および横浜でのICH-3において，以下の4つの課題について討議された。

1. VIRAL VALIDATION（ウイルス安全性）

正式ガイドライン名は「Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin（ヒトおよび動物細胞株由来のバイオテクノロジー製品のウイルス安全性評価）」である。厚生省が担当したもので，8つの章，30近くのセクション，5つの表，6つの付録からなり，全1174行のきわめて大部で複雑なものとなったが，1年半の作業の末，ICH-3でステップ2に達することができた。その趣旨，目的は，ヒトや動物細胞株由来の特性解析がなされた細胞株から生産されるバイオ医薬品のウイルス面からみた安全性に係わる試験や評価のあり方を提示することにある。すなわち，細胞レベルでのウイルス安全性評価試験のあり方，細胞培養終了後でのウイルス試験のあり方，精製過程における不活化・除去等のウイルスクリアランスに関する試験のあり方，精製目的産物でのウイルス試験のあり方などに関する国際調和ガイドラインである。適用対象とする製品の範囲については，テキスト本体は「特性解析がなされた細胞株をインビトロで培養して得た製品」を対象とすることにし，腹水のようなインビボで増殖したハイブリドーマ由来の製品については，付録に示された特別な留意事項が適用されることになった。一方，不活化ワクチン，自己複製体を含む生ワクチン類はすべて，あるいは，遺伝子操作をした生きたベクターなどは本ガイドラインの適用範囲には含まない。ステップ2に至るまでの主な論点は，1) マスター・セル・バンク（MCB），ワーキング・セル・バンク（WCB），および医薬品製造条件として提案されたインビトロ細胞齢の上限まで培養された細胞（CAL）で一度は実施すべきウイルス試験の実施要領，特にWCB，CALでの外来性ウイルス否定試験の範囲と程度，2) 未精製バルクでのウイルス試験の範囲と程度，またその試験の頻度，3) 細胞レベル

および未精製バルクでのウイルス試験結果に応じた精製段階でのウイルスクリアランス試験のあり方と試験に用いるウイルスの選択，4) 一般，特殊を問わず各種ウイルス試験の具体的内容の記述法，などに関してであった。

2. GENETIC STABILITY（遺伝子安定性）

正式ガイドライン名は，「Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of rDNA Derived Protein Products（組換えDNA応用タンパク質の生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析）」である。FDAが担当したもので，4つの章，6つのセクション，全178行からなる。討議開始から2年後の1995年3月にステップ2となっていたが，ICH-3でステップ4に達した。ステップ2からステップ4の間は一部の字句の修正があったのみで実質的内容の変更はなかった。主な変更点として，医薬品製造終了時の細胞または製造条件を超えて培養された細胞End of Production Cells（EOP）に関する記述があげられるが，EOPが多様な解釈を生む可能性やウイルス安全性ガイドラインとの関係から呼称と定義の変更がなされた。

3. PRODUCT STABILITY（製品の安定性）

正式ガイドライン名は「Stability Testing of Biotechnological/Biological Products（生物薬品：バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品の安定性試験）」である。CPMPが担当したもので，9つの章，20のセクション，全520行からなる。討議開始から2年後の1995年3月にステップ2となっていたが，ICH-3でステップ4に達した。ステップ2からステップ4の間にはかなり多くの字句の修正および内容の一部手直しがあったが，いずれも解釈を明確にしたり全体の整合性を図るためのもので，内容の実質的な追加はなかった。変更点の一例としては適用対象となる物質について，「十分に特性解析がなされたタンパク質やポリペプチド類およびそれらの誘導体ならびにそれらを構成成分とする製品で，組織，体液あるいは細胞培養液から単離・精製され，あるいは組換えDNA技術を用いて生産されたもの」へ表現が変更された。

4. CELL SUBSTRATE（細胞基材）

ガイドライン名は「Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products（生物薬品：バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品の生産に用いられる細胞基材の由来に関する必要条件，細胞バンクの樹立と特性解析）」である。PhRMAが担当しているもので，ICH-3でステップ1，ドラフト3の段階にある。本ガイドラインの趣旨，目的は，1) 生物薬品（バイオ製品/生物起源由来製品）の生産基材として用いられるヒト，動物，微生物細胞の由来に関する基準，2) 細胞バンク樹立に関して要求されるデータ，3) 明らかにしておくべき細胞特性やその

特性を確認するための試験の実施要領, 4) 細胞の維持・管理方法, 細胞の安定性評価に関連する事項, について国際調和を図ることにある。主な論点と今後の課題としては, 1) 適用範囲に関する合意, 2) 申請時要求事項, GMP 事項, 参考事項の区別の明確化, 3) 細胞特性評価項目に関する合意, 4) 製品の品質恒常性確保の一環としての細胞の安定性評価のあり方, 5) 細胞の無菌試験やマイコプラズマ試験に関する既存公定書の利用とデータの相互受け入れの可能性, 6) 用語の整備, などがあげられる。

会議名: 生物薬品のウイルス安全性とウイルスクリアランスの評価に関する国際科学会議

出席者: 生物薬品部 早川堯夫
山口照英

開催場所, 時期: ベセスダ (米国), 1995年6月14日~16日

参加者内訳, 人数: EU 各国, 米国, カナダ, 日本等の産官, 学の研究者など約600名

会議内容: FDA, 米農務省, NIH, IABS, 米国ワクチン協会などが主催し, NIH の会議センターで行われた国際シンポジウムで, バイオ製品, ワクチン, 血液製剤, 遺伝子治療薬等のウイルス面からみた安全性評価, 製品の精製工程におけるウイルスクリアランス評価, ウイルス試験法などに関する最新の知見を公表し, 討議することを目的としていた。会議は, 5つのセッションからなる本会議と8つのブレイクアウトセッションから構成されていた。本会議でのトピックスは, 1) 細胞レベルでの解析, 2) 汚染をスクリーニングするためのアッセイ法, 3) ウイルスクリアランスの評価, 4) 製造工程で考慮すべき点, 5) 米国, EU および日本において承認時および第1相臨床試験開始時に規制側が求めるウイルス試験やプロセス評価に関するデータ, であった。早川は, 本会議の冒頭で頭書の課題とICHでのガイドライン作りとを関連づけながら主な問題点についての講演を行い, また座長を務めた。さらに3日間の本会議の終盤で総括講演を行った。ブレイクアウトセッションでは, アデノウイルスを用いた遺伝子治療, 動物起源の原材料に由来する外来性微生物をめぐる問題などに関する講演と討議が行われた。

会議名: 第2回中日薬品分析セミナー (天津市薬品試験所 JICA プロジェクト)

出席者: 生薬部 佐竹 元吉
薬品部 石橋無味雄

開催場所, 時期: 天津市 (中国), 平成7年11月6日~11月11日

参加者内訳, 人数: 中央政府の衛生部関係者3名をはじめ, 各省・各市等の代表者107人

会議内容: 11月6日に中国衛生部薬政局長を迎えて, 開会式が行われた。続く2日目にかけて, 佐竹・貴志および石橋専門家等による特別講演が行われた。第3日目は天津市薬品試験所および生薬倉庫等の関連機関の見学, 第4日目は中国側の試験所における試験内容が発表された。第5日目は総合討論会が中国側の質問に日本側の専門家が返答する形式で行われた。

参加者は中央政府の衛生部関係者3名をはじめ, 各省・各市等の代表等107名であった。主なテーマは中薬および化学薬品の分析技術に関する行政的な考え方とその実施法であった。

中薬に関しては化学的分析技術, 特に TLC および HPLC を用いた試験法が広く導入されたため, 標準化合物の取り扱いが話題となった。また, 日中の薬局方の相違点や日本薬局方における最も新しい考え方などが日本側専門家によって述べられた。中薬の製薬工場における GMP については日本の漢方エキス製剤の GMP を示して討論が行われた。

化学薬品に関してはニセ薬の試験法, 溶出試験法等新しい試験法に関して話題が集中した。

シンポジウムを通して, 日中の生薬および生薬製剤規格の統一の重要性を, 生薬生産国の立場 (中国) と使用する国の立場 (日本) から検討し, 薬局方の記載内容, 標準生薬, 標準植物標本, 標準化合物およびこれらを利用した規格の作成の必要性を感じた。このような日中の国際調和は, 同様な医薬品を用いている東南アジアへも波及し, その効果をもたらすと考えられる。

会議名: ISO/TC194 「医療用具の生物学的評価」

出席者: 療品部 中村晃忠

開催場所, 時期: ストックホルム (スウェーデン), 1996年4月24日~26日

参加者内訳, 人数: 17ヶ国, 約70人

会議内容: 医療用具の生物学的評価の枠組みと試験方法の国際調和をめざしている。すでに, 多くのパートが国際規格 (ISO) として出版されたが, それらのスタンダードの多くが各国の試験方法の羅列であるため, もっと分かりやすく使いやすいものに改訂する必要がでてきた。また, 試験をただ網羅的に実施するのではなく, より効率的に実施することが必要であり, そのためのアプローチを標準化する必要があるという雰囲気が出てきた。そこで, 次の二つの WG を新設することを決定した。

WG14: Material characterization (convener: J. Lang-UK)

WG15: Strategic approach to biological assessment (convener: B. Page-USA; B. Krug-Germany; A. Nakamura-Japan)

その他の重要な決定は以下の通り：(1) Part 1「試験の選択」の修正のために、現 ISO の利用に関する問題点のアンケートを実施するための案文を作成；(2) 日本の細胞毒性試験の陽性対照材料を各国の方法でテストし、データを集める；(3) 血液適合性試験の一つとして補体活性化試験法を盛り込む計画であったが、臨床上の意義が薄いとされ、この計画は撤回された；(4) 化学物質の医療用具中の残留許容値を決める標準手順を審議中であるが、同じ毒性文献データを用いたフィージビリティスタディーを行うこととされた。今回は、1997年4月に英国で行われる。

会議名：AAMI/FDA 主催 第6回医療用具の国際標準化会議

出席者：療品部 新谷英晴

開催場所、時期：ワシントン（米国）、1996年3月26日～3月27日

参加者内訳、人数：米国150名、欧州50名、アジア20名（内日本5名）

会議内容：本会議は“国際調和”が議論の中心で、議論の中には ISO も含まれていた。ISO TC/198（医療用品の滅菌）に関して言えば ISO 11138-1,2,3 成立に伴い現存する ANSI/AAMI ST 21, ANSI/AAMI ST 19 は各々 AAMI ST 11138-2 ならびに AAMI ST 11138-3 になり、ISO 11138-1 を基にして ST 11138-1 が作成される。さらに ANSI/AAMI ST 34 は WD 14161 が ISO に成れば AAMI スタンドにする予定であり、これは欧州も同様である。確かに ISO は今後各国の規格ならびに基準改正に影響を与えていくことは確実であるが、ISO 11138-1,2,3 が米国で国内規格にするため修正されたように日本を含め各国で ISO がそのまま国内規格に取り入れられる可能性は低いと考えられる。

具体例を挙げれば私が国内委員会の主査をしている ISO/TC 198/WG4 のドキュメント ISO 11138-1,2,3 は米国の ST-11138,1,2,3 とは内容をかなり異にする。幸いにも日本案であった生残曲線法での制限スタンポーマーフィーコクラン法、ならびに一担体数菌種の生物指標の主張は ISO では認められなかったが AAMI/ANSI では採用されることになった。

本会議で米国として ISO を国内規格にするための修正理由等を説明していたが、本会議に出席して“国際調和”の難しさをあらためて実感させられた次第である。

会議名：第28回国際食品規格委員会食品添加物汚染物質部会

出席者：食品部 豊田正武

食品添加物部 山田 隆

開催場所、時期：マニラ（フィリピン）、1996年3月18日

～22日（15日～16日 ad hoc working group）

参加者内訳、人数：35ヶ国の政府機関代表、31の食品関連の国際機関・団体など、約190名

会議内容：2月にジュネーブで開催された第46回 JECFA 会議の要点の報告が行われた。次回の JECFA で規格を作るべき食品添加物の品目、規格改訂を求める品目の選定が行われた。国際食品規格委員会（CAC）に対して、推奨規格として承認を求めるべき品目の選定が行われた。リスクアナリシスのための食品摂取量調査データについて討議された。各国から寄せられた甘味料と増粘安定剤の使用基準を整理し、今後もこれについて検討していくこと、次は着色料、色調安定剤と膨張剤について同様な作業を行うこととなった。食品汚染物質については、アフラトキシン B₁、オクラトキシン A、鉛、カドミウム、ダイオキシンについて討議がなされ、錫とパツリンについては position paper が作成されることとなった。

会議名：医薬品国際一般名（INN）委員会

出席者：有機化学部 宮田直樹

開催場所、時期：ジュネーブ（スイス）、1995年4月18日～22日

参加者内訳、人数：日、米、欧などから INN 委員8人、WHO 事務局6人、オブザーバー1人、また、製薬業界代表グループ約10人

会議内容：WHO において、第25回 INN（医薬品国際一般名）策定委員会が開かれ、1) 1994年11月以降に申請された79品目（内、日本からの申請品目10）について、国際一般名（INN）策定作業を行った。2) リスト#73 p. INN において継続審議になっていた17品目、および、リスト#73 p. INN 以前からの継続審議品目（6件）について、国際一般名（INN）策定作業を行った。3) p. INN 既収載品目についてコメントに基づき再審議した。その結果、脳下垂体ホルモンのステムについて、-trophin を -tropin に統一することが決まり、3品目の INN が変更になった。4) バイオテクノロジー産物の命名法とその定義について審議した。5) 製薬業界代表グループとの意見交換会を行い、INN のステムの定義法、INN と商標との明確な区分法などについて質疑応答を行った。6) INN 情報のインターネットによる公表について検討を行った。

会議名：医薬品の構造式データベースの作成に関する検討会

出席者：有機化学部 宮田直樹

開催場所、時期：ジュネーブ（スイス）、1996年2月21日～22日

参加者内訳、人数：日、米、仏、伊などから医薬品構造式

に関するエキスパート5人, WHO 事務局7人

会議内容: WHOにおいて, 医薬品の構造式データベースの作成に関する専門家委員会が開かれ, INN (医薬品国際一般名)に登録されている医薬品を中心に構造式データベースを作成することに関して意見交換を行った。その結果, 現在各国が所有する医薬品構造式リソースを利用して実現可能な医薬品データベースを作成することで意見が一致した。当面は, 1996年秋をめどに, USPの協力の下に, 試験的なデータベースを作成し, それに基づいて経費や作成に要する時間等見積もることになった。データベースは, ISIS/BASE上で作成する予定。

会議名: ヨーロッパ連合・ヨーロッパ薬局方, 日本薬局方および米国薬局方における無菌試験法と保存効力試験法の国際調和のための会議

出席者: 衛生微生物部 三瀬勝利

開催場所, 時期: バルセロナ市 (スペイン), 1996年2月2日~8日

参加者内訳, 人数: 26カ国, 約200人

会議内容: ヨーロッパ連合・ヨーロッパ薬局方の主催により, ヨーロッパ薬局方, 日本薬局方および米国薬局方の無菌試験法と保存効力試験法の国際調和のためのオープン・カンファレンスが行われた。両試験法のリード薬局方はヨーロッパ薬局方である。この会議内容をもとに近日中にステージ5が発表されるであろう。無菌試験法に比べて, 保存効力試験法の調和が遅れているように思われた。なお, 日本側からの出席者は全員で3名であった。

会議名: 第一回「国際簡潔評価文書 (Concise International Chemical Assessment Document: CICAD)」スティアリンググループ

出席者: 化学物質情報部 関沢 純

開催場所, 時期: ワシントン D.C. (米国), 平成7年5月30日~6月1日

参加者内訳, 人数: 先進9ヶ国および, OECD, EUを含む4国際機関の代表の計28名

会議内容: IPCS/OECD 優先物質諮問会議の決議, 「西暦2000年までに500物質について既存の各国の安全性評価資料を基に, 国際的に利用できる簡潔な化学物質の安全性評価文書をIPCSが作成する」の具体化のために開かれた。簡潔な国際評価文書の名称, 内容, 作成手順, 体裁, 執筆指針, パイロット計画のスケジュールについて討議した。CICADはこれまでIPCSが作成してきた Environmental Health Criteriaの科学的な信頼性を保ちつつ, 各国や国際機関における化学物質の安全性管理にとって, より直接的な参考資料となることを目指すことになった。

会議名: 国際化学物質安全性カードの作成・翻訳および化学物質安全性に関するグローバル情報ネットワークに関する検討会議

出席者: 化学物質情報部 山本 都
中野達也

開催場所, 時期: ジュネーブ (スイス), 1995年6月17日~7月2日

参加者内訳, 人数: IPCS, ILO, UNEP, WHO, 英国, カナダ, 衛試等約15名

会議内容: WHO, UNEP, ILO, 衛試等が共同で進めているGINC (化学物質の安全性に関する情報ネットワーク)について, 現状および今後の方向を話し合った。各機関のデータベース等をインターネット上で利用するための技術的な問題も検討した。またGINCの実行にあたって各国際機関の現在のネットワーク状況を話し合った。

IPCSの国際化学物質安全性カードは現在各国語への翻訳が進められており, 各国の担当者を集めた翻訳会議 (1995年12月, 東京) 開催のため, IPCSおよびILOの事務局担当者と具体的な準備協議を行った。

会議名: GINCプロジェクトに関連したアジア太平洋地域諸国とのパイロット・ネットワーク構築に関する技術的な打ち合わせ

出席者: 化学物質情報部 神沼二眞

開催場所, 時期: バンコック, ジャカルタ, シンガポール, クアラルンプール, 1995年7月9日~18日

参加者内訳, 人数: 斉藤和幸 (厚生省生活科学安全対策室) 他約20名

会議内容: GINCプロジェクトは, 新しいIPCSを支える国際化学物質安全性フォーラムで正式に認知されたUNEPのIRPTC, ILOのCIS, WHOのPCSの共同プロジェクトであり, 日本が事実上のリードカントリー, 衛試情報部が事実上のリード機関として推進されている。今回の訪問は, アジア太平洋地域において, GINCのパイロットモデルとなるネットワークを構築する可能性を探ることである。そのため, 上記のアジア太平洋地域事務局や各国の関係機関が最初の訪問先として選ばれた。GINCのプロジェクトはインターネットを基盤とした情報交換を提言しているが, インターネットは今回訪問した東南アジア諸国でも急速に普及しており, タイミング的に非常に良かった。また今回の訪問先は, いずれもGINCのアジアのパイロットネットワークのキー機関となりうる場所であることもわかった。

会議名: IPCS 国際化学物質安全性カード (ICSC) 原案検討会議

出席者：化学物質情報部 山本 都

開催場所、時期：ブリュッセル（ベルギー）、1995年10月21日～10月30日

参加者内訳、人数：EU各国、米国、カナダ、日本、IPCS、IARCの担当者、ILO、EC委員会、CEFIC等約20名

会議内容：各国の担当者が毎年分担して原案作成しているIPCSの国際化学物質安全性カード（ICSC）の最終検討会議を行った。本検討会議では、各国の担当者が集まって原案を詳細に検討し最終案とする。毒性データ検討グループ2班、化学データ検討グループ2班の計4グループに分かれて、今回は約70物質のカード原案を検討した。日本が担当した原案はそのうち、1,1,2,2-テトラプロモエタン、四ホウ酸ナトリウム、*p*-プロモアニリンなど9物質である。

会議名：IPCSのプログラム・アドバイザー委員会の役割の見直しに関するコンサルテーション

出席者：化学物質情報部 神沼二眞

開催場所、時期：ジュネーブ、1995年11月27日～12月3日

参加者内訳、人数：各国のIPCS協力研究機関約10名、WHO、ILO、UNEPなど事務局側約13名

会議内容：化学物質の安全性に関する国際協力については、従来のIPCSの枠を拡大強化することが、リオの国際環境開発会議（UNECDのアジェンダ21第19章）で決まったが、これを受けて新たに国連機関などの協力機構であるIOMC（Inter-Organization Program for the Sound Management of Chemicals）とIFCS（Intergovernmental Forum on Chemical Safety）が設立された。これに伴い、従来のIPCSのPAC（プログラム・アドバイザー委員会）の役割をどうするかが協議された。結論として、PACはマネージメントとテクニカルな両面にわたり助言すること、必要ならテーマごとに分科会を開催すること、IPCSの仕事の効率と成果を向上させるには情報交換機能を強化すべきこととなった。

会議名：日米合同リスク研究学会研究

出席者：化学物質情報部 関沢 純

開催場所、時期：ハワイ（米国）、平成7年12月3日～12月6日

参加者内訳、人数：国別論文発表者数、日本55名（国公立研究所10名、大学33名、その他12名）、アメリカ351名、その他の先進国79名、途上国12名、計497名

会議内容：日本リスク研究学会は、Society for Risk

Analysis（SRA）の日本支部として初めて、SRAと合同で国外で研究発表会を持つことになった。日本支部の発表者のために一室が割り振られ、20題の口頭発表と12題のポスター発表があった。関沢は、Risk Communication on Consumer Chemical Productsという演題の研究発表を行った。研究発表会前日に5つのワークショップがあり、「曝露およびリスク評価における変動と不確実性の定量的解析方法」のワークショップに参加した。研究対象に内在する変動による不確実性と、理論およびデータの不備による不確実性を、明確に分離して解析する必要性を認識した。また種々のリスク評価モデルを含むリスク分析についての最新の情報も入手できた。

会議名：第2回「国際簡潔評価文書（Concise International Chemical Assessment Document：CICAD）」スティアリンググループ

出席者：化学物質情報部 関沢 純

開催場所、時期：オタワ（カナダ）、平成8年2月21日～23日

参加者内訳、人数：カナダ7名、アメリカ6名、ドイツ4名、イギリス3名、スウェーデン2名、オーストラリア1名、日本1名、IPCS3名、OECD1名、計28名

会議内容：パイロット計画で作成されたCICADドラフトを参考に、CICADの内容とフォーマット、レビュープロセス、データの質の評価、CICAD作成対象物質の選択基準を検討し、結論と勧告を採択した。内容については、Environmental Health Criteriaの内容をカバーしつつ、データの詳細はCICAD作成の基礎となったナショナルレビュー（各国の評価資料）に委ね、簡潔かつ的確に健康と環境への影響評価にとりキーとなる研究データからエンドポイントと数値を記述する。評価結果における不確実性と、結果に基づく指針値（Guidance value）、リスクの総合判定（Risk characterization）についても記すことになった。

会議名：化学物質安全性国際フォーラム（IFCS）の第2回インターセッションナルグループ（ISG-2）の情報セミナー

出席者：化学物質情報部 神沼二眞

中田琴子

中野達也

大竹千代子

石川恵司

開催場所、時期：キャンベラ（オーストラリア）、1996年3月3日～8日

参加者内訳、人数：化学物質の安全性に関わる31ヶ国の

政府の代表者、国際機関、NGO など、
171人

会議内容：この会合は、約3年に一度開催される化学物質の安全性に関する国際フォーラム (IFCS) の中間会合で、昨年のブルージュに続く第2回として開催された。本会合に先立つ3月3日～4日の2日間、コンピュータによる情報提供に関するデモ・セッションがあった。これは、先のブルージュで日本とオーストラリアが提唱したもので、化学物質情報部もこれに参加した。本会合では、IPCS などによる活動や財政状態が総括的に報告された他、(1)アジア地域の会合の必要性、(2)POPs (Persistent Organic Pollutants) に関する行動計画の必要性、(3)汚染物質の放出と移送に関する登録制度の導入の必要性、(4)97年2月オタワで開かれ第2回のフォーラムの準備メンバー国の選定などに議論の時間が当てられた。日本もフォーラムの準備メンバー国になった。

会議名：GINC プロジェクトに関連したアジア地域とのネットワーク構築に関する打ち合わせ

出席者：化学物質情報部 神沼二真

開催場所、時期：フィリピン中毒情報センター、WHO 西太平洋事務局長、1996年3月11日

参加者内訳、人数：Dr. Maramba, Hartigan-Go (以上フィリピン中毒情報センター)、Hann, Tamplin (以上 WHO 西太平洋事務局)

会議内容：化学物質情報部では、本省の支援を受けて IOMC (拡大 IPCS) 事業として認知された GINC (化学物質安全性に関する地球規模の情報ネットワーク) を先導してきたが、昨年より、アジア地域におけるネットワーク化に協力している。今回のマニラ訪問では、まずフィリピンの中毒情報センターを訪問し、つぎに WHO 西太平洋事務局 (WPRO) を訪問し、GINC および GINC アジアプロジェクトを理解してもらうよう務めた。この結果、WPRO としては (これまでのように) クアラルンプールの環境健康センターではなくタンプリン氏が直接、化学物質の安全性や GINC アジアを担当することになった。また WPRO ではすでにインターネットが設備されており、実習室もあることから、アジア地域においてインターネットや GINC の研修場所として適当であるとの印象をもった。

会議名：IPCS 国際化学物質安全性カード (ICSC) 原案検討会議

出席者：化学物質情報部 山本 都

開催場所、時期：カーシャルトン (英国)、1996年3月23日～3月31日

参加者内訳、人数：EU 各国、米国、カナダ、日本、IPCS、IARC の担当者、ILO、EC 委員会、ILO 等約 20 名

会議内容：会議は BIBRA International で行われた。全体で約 80 物質について IPCS の国際化学物質安全性カード (ICSC) の原案検討を行った。今年度は 1990 年および 1991 年に作成されたカードの更新を行っている。日本はアクリル酸 2-エチルヘキシル、2-エチルヘキサノール、酢酸イソブチルなど 16 物質について更新作業を行った。

会議名：ヨーロッパにおける医薬品等に含まれる化学物質の安全性評価に関する情報ネットワーク状況および各試験研究機関の役割・機能についての調査

出席者：化学物質情報部 中田琴子
総務部 藤井厚美
上沼陽子

開催場所、時期：ケンブリッジ (英国)、イスプラ (イタリア)、フローレンス (イタリア) 1996年3月31日～4月6日

参加者内訳、人数：ケンブリッジ 4 人、イスプラ 8 人、フローレンス 1 人、衛試 3 人

会議内容：英国ケンブリッジでは英国医学研究協会 (MRC) のタンパク工学センターおよびサンガーセンター、またイタリアのイスプラでは欧州連合・欧州化学物質事務局 (EU-ECB)、フローレンスではフローレンス大学動物生物学・遺伝学を見学し、ヨーロッパにおける医薬品等に含まれる化学物質の安全性評価に関する情報ネットワーク状況および各試験研究機関の役割・機能についての調査を行った。また各々が開発している特徴あるデータベースや解析システムを相互に紹介しあった。インターネットを通じて衛試のデータベースシステムや種々の化学物質の安全性評価に関するデータベースの統合検索等を紹介し好評を得た。

会議名：IPCS リスクアセスメントガイドライン策定会議

出席者：安全性生物試験研究センター 黒川雄二

開催場所、時期：WHO 本部、ジュネーブ、1995年6月12日～15日

参加者内訳、人数：IPCS 加盟国専門家、約 30 名

会議内容：リスクアセスメントは多様な対象化学物質の毒性等に関して必要なものであり、その国際的に統一したガイドラインの策定が望まれている。今回は 3 回目の会議であり、特に発がん性、変異原性、生殖発生毒性のリスクアセスメントガイドラインについて検討した。今後、神経毒性、免疫毒性に関して作業を進めることとなった。

会議名：① ICH 専門家準備会合および② ICH-3

出席者：安全性生物試験研究センター 黒川雄二

開催場所，時期：① シェラトンホテル，シアトル，1995年6月28日～7月8日，② パシフィコ，横浜，11月27日～12月2日

参加者内訳，人数：安全性分野専門家，①約50名，②約2000名

会議内容：雄授精能に関するEWGは，Seg.1試験の代わりに精巣毒性を評価することで試験期間の短縮を図ることが決定されたが，その実際の期間および毒性評価指標を明確に示す目的で開始されたものである。①の会議で，日本での協同研究の結果から，4週の投与後の精巣の病理組織学的検索が最も感度の高い方法であることを発表しStep 2となった。②の会議でその結果が正式に認められStep 4に至った。同時にこの結果は生殖毒性ガイドライン(S5A)に組み入れられた。しかしこの結果をM3(非臨床試験と臨床試験のタイミング)に反映させる点では未だに合意が得られていない。

会議名：11th OECD Hazard Assessment Advisory Body (HAAB)

出席者：安全性生物試験研究センター 黒川雄二

開催場所，時期：OECD本部，パリ，1995年12月5日～6日

参加者内訳，人数：16ヶ国代表のHAABメンバー，EUなど3団体代表者およびOECD関係者など約30名

会議内容：本会議はOECD化学品プログラムの全般にわたってその進捗状況や今後の方針を検討する目的で，約10ヶ月に一度開催されている。今回は，①IPCSとの協力体制のあり方，②環境および健康影響アセスメントのための試験法開発，③国際的協力事業(高生産量化学物質点検，農薬リスクアセスメント)④リスクアセスメントのハーモナイゼーション⑤情報交換などについて討議した。毒性に関するテストガイドラインでは，現在発がん性，遺伝毒性，生殖発生毒性についてのものが改訂中であり，神経毒性，免疫毒性についてのものが検討中である。

会議名：National Toxicology Program (NTP) Workshop on Validation and Regulatory Acceptance of Alternative Toxicological Test Methods

出席者：安全性生物試験研究センター 黒川雄二

開催場所，時期：マリOTTホテル，アーリントン(米国)，1995年12月11日～12日

参加者内訳，人数：米国内15カ所の官庁，附属研究所および米国内・海外の政府・民間・大学研究機関研究者など約100名

会議内容：1993年のNIH Revitalization Actにより従来の毒性一般に関する研究に加えて，新たに2つの指令が米国政府よりだされた。すなわち，(1)代替法のためのvalidationおよび規制当局によるacceptanceの規準の確立，(2)validationされた代替法を規制当局が使用するための手順の提示，である。この目的のためにNIEHSをリード機関として米国内官庁および研究機関のスタッフによるICCVAM (Interagency Coordination Committee on the Validation of Alternative Methods)が94年に設立され今回その最初のドラフトが完成し広く意見を求めるためのワークショップが開かれた。会議は，全体会議に続いて，validationの規準作成，規制当局のacceptanceの方法，今後の方針・手順の3つのグループに分かれて行われ最終的に各々からのrecommendationがなされた。米国官庁間でも未だに意見がまちまちで統一見解が出ておらず時間がかかりそうである。一方EUでの同様な団体であるEC-CVAMでのまとまりはよく積極的に代替法を推進している。最終的には国際的ハーモナイゼーションを確立するためにOECDの場を借りてそのガイダンスとして採択される動きがあり，96年1月にはこの問題に関する最初のOECDのワークショップが開かれる。

会議名：ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

分科会名：Preclinical Testing of Biotechnologically Derived Pharmaceuticals 医薬品規制ハーモナイゼーションの推進に関する国際共同研究事業

分科会名：バイオ医薬品の前臨床試験

専門家会議：Expert Working Group (EWG-S6)

出席者：毒性部 井上 達

開催場所，時期：①シアトル(米国)，1995年6月28日～7月8日，②ロンドン(英国)，1995年10月14日～20日，③シェラトン・タイソン・ホテル(米国ヴァージニア州)，1996年4月30日～5月1日

参加者内訳，人数：Guiseppe Vicari (EU)，Richard Lee (EU)，Jorgen Carstensen (EFPIA)，Wolfgang Neumann (EFPIA)，Tohru Inoue (MHW)，Eiji Maki (JPMA)，Muitsufumi Kawai (JPMA)，James Green (PhRMA)，Joy A. Cavagnaro (FDA)，他，3～6名。(計12～15名)

会議内容：バイオ医薬品の安全性試験は，ICH共通ガイドラインの作製が時期尚早との判断によりこれを作製しないことが決まり(ICH-1)，これについてはケース・バイ・ケースで処理することなどを中心に，考え方の調整が進め

られてきた。しかしこの領域の開発の進展と相まって各国の状況が区々になり、これを整理してプリンシプルという形で、共通の考え方を示す必要性が生じた (Brussels: Oct./94)。これを ICH-3 横浜会議 (Nov./95) にむけて準備することが決まり (Brussels: Oct./94)。ついで、バイオ医薬品の安全性試験に関する各国の現状と確認とそれぞれで行われている試験の問題点についての意見交換が進んだ (Washington: Mar./95)。これに基づいて寄せられた意見をレポーターの Cavagnaro 女史が Step 1 Draft 1 (June/95) としてまとめ、これをシアトルにて協議 (Seattle: Jun./95)、この段階での意見交換を行った。ついで 95 年 10 月には、Step 1 への意見を集め、さらに受容体アッセイ系やトランスジェニックマウスの利用などの諸点を含む新たな加筆が行われた (London: Oct./95)。これは ICH-3 横浜会議にてプレ Step 2 となり、運営委員会よりこの段階で各界の意見を収集することが許可された。今回のヴァージニア州における討議は、そうした各局のコメントを集め、より誤解のない内容で成文化することを目的として行われ、基本目標を終えて、Draft 9 が成立した。

会議名: OECD 主催の亜急性・慢性毒性に関する検討会議 (OECD Consultation Meeting on Subchronic and Chronic Toxicity Testing)

出席者: 病理部 高橋道人
毒性部 長谷川隆一

開催場所, 時期: Istituto Superiore di Sanita (Rome, Italy), 平成 7 年 11 月 2 日~3 日

参加者内訳, 人数: OECD 事務局 1 名, 日本 3 名, 米国 2 名, イギリス 1 名, イタリア 4 名, オランダ 2 名, カナダ 1 名, スペイン 1 名, デンマーク 1 名, ドイツ 2 名, フランス 1 名, 合計 19 名

会議内容: 平成 7 年 7 月にゲッシ類の 28 日間経口投与毒性試験法の改訂案が承認され、それに伴い、亜慢性、慢性毒性試験法およびがん原性試験法の改訂について討議した。ゲッシ類の亜慢性経口投与毒性試験法 (408) では試験名を Repeated Dose 90-day Oral Toxicity と改める。また、回復試験を必須項目とはせず、回復試験を行う場合でも期間は特定しない。尿検査は必須項目としないで、選択項目とする。非ゲッシ類の亜慢性経口投与毒性試験法 (409) でも改正点はゲッシ類とほぼ同一であるが、尿検査については必要項目とする。がん原性試験法 (451) では最高投与量は現行では飼料中 5% となっているが、食品成分および食品添加物を除いて、28 あるいは 90 日試験と同様に 1000 mg/kg BW/day 相当量 (ラット 2%, マウス 0.8%) とする。慢性毒性試験法 (452) でも最高投与量は現行では飼料中 5% となっているが、食品成分を除いて 1000 mg/

kg BW/day 相当量とする。なお、投与期間の 12 ヶ月以上は据え置かれたが、日本の農薬のガイドラインが現在でも 2 年間に要求していることに関して Harmonization の必要性が指摘された。慢性毒性ならびにがん原性併合試験法 (453) では最高投与量を上記の試験法 (451, 452) と同様に 1000 mg/kg BW/day 相当量とされた。

会議名: ICH-M3 専門家会議

出席者: 安全性生物試験研究センター

黒川雄二 (①, ②, ④) に参画)

薬理部 大野泰雄 (③) に参画)

開催場所, 時期: ①シアトル (米国), 1995 年 6 月 29 日~30 日, ②横浜 (日本), 1995 年 11 月 29 日~12 月 1 日, ③ウプサラ (スウェーデン), 1996 年 3 月 31 日~4 月 6 日, ④バージニア (米国) 1996 年 4 月 29 日~5 月 2 日

参加者内訳, 人数: それぞれ約 6 ヶ国, 約 15 人

会議内容: ICH では医薬品の承認審査に関わる諸問題について、品質、安全性、有効性の 3 つのグループに分かれて、ハーモナイゼーションが図られてきた。ICH-M3 ではそれらの境界領域に関わる問題「臨床試験との関係において非臨床安全性試験の実施のタイミング」についての検討を担当している。本課題については衛試では黒川安全生物試験研究センター長、大野薬理部長が担当してきた。本専門家会議ではガイドラインを作成する目的や背景、全体に関わる原則、安全性薬理試験、薬物動態試験、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、局所毒性試験、遺伝毒性試験、発癌性試験、生殖毒性試験、その他の試験について臨床試験の段階に応じて行うべき試験の内容について議論し、まとめてきたが、平成 8 年 5 月現在で合意されていない大きな事項としては、ヒトに初めて投与する前に行うべき反復投与毒性試験の期間と妊娠可能な女性に投与する前に行うべき生殖毒性試験の範囲がある。

会議名: FAO/WHO 残留農薬に関する合同会議出席

出席者: 薬理部 藤森観之助

開催場所, 時期: ローマ市 (イタリア), FAO 本部, 1994 年 9 月 19 日~28 日

参加者内訳, 人数: 合同会議計 32 名, 事務局 9 名, WHO 専門委員 6 名, WHO 臨時顧問 9 名, FAO 専門委員 8 名

会議内容: 合同会議の WHO 残留農薬専門家グループ会議に出席した。今回の会議では 13 品目の農薬が取り上げられ、該当農薬およびその代謝物の生化学および毒性データからなる WHO 臨時顧問の作成した作業資料を基に、データ分析と毒性学的評価を行い、無有害作用量 (NOAEL)

もしくは無作用量 (NOEL) を決め、ヒトにおける許容一日摂取量を設定した。同時に評価過程に生じる問題の討議を行った。評価された設定 ADI (単位 mg/kg 体重/日) はアバクチン (0~0.0002), アゾサイクロチン (0~0.007), クロルフェンビンホス (0~0.0005), クロルメコート (不設定), クレトジム (0~0.01), サイヘキサチン (0~0.007), フェンプロピモルフ (0~0.003), フォレート (0~0.0005), フォスメット (0~0.01), テブコナゾール (0~0.03), テクナゼン (0~0.02), テフルベンズロン (0~0.01), トルクロルホスメチル (0~0.07), である。なお今回の主な一般議題として、摂取による急性リスクの評価についておよび不可避性汚染物質 (農薬) に体する毒性エンドポイントの問題が討議された。

会議名: COLIPA 会議

出席者: 薬理部 大野泰雄

開催場所, 時期: ブラッセル (ベルギー), Brussels Europa Hotel, 1995 年 11 月 29 日~30 日

参加者内訳, 人数: 講演者 8 ヶ国, 36 人, 参加者は約 100 人

会議内容: ヨーロッパ化粧品工業会 (COLIPA) 主催によるシンポジウムに招待を受け、参加した。本会議には化粧品工業会の者のみならず、各国の行政担当者や動物愛護団体の代表も招待されていた。また、EU の担当大臣も出席し、動物実験代替法開発の推進について熱弁を振るった。

本会議は 1998 年に予定されている化粧品の安全性試験において動物の使用の全廃に向けて、今までの代替法の開発研究の結果どこまで可能であるか検討する事が大きな課題としたものであり、各種試験法に関するポスターやシンポジウムが行われた。それらのうち、ヨーロッパにおける代替法研究の中心となっている ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods) の Ball 博士は化粧品の皮膚吸収、光毒性、皮膚刺激性、皮膚腐食性、および遺伝毒性試験に関しては、動物を用いない方法への転換が 2 年以内に可能であろうとの見通しを示した。しかし、今までにヨーロッパで行われた眼刺激性試験代替法のバリデーション結果は満足できるものでは無く、それに関してさらにはバリデーションを行い、検討する必要があるとの意見であった。なお、我が国で行われた眼刺激性試験代替法のバリデーションの結果では、細胞毒性試験がかなり動物を用いた試験結果に近い結果を与えるという、中間的な解析結果を紹介した。

会議名: OECD 会議 (Environmental Health and Safety Division 主催)

出席者: 薬理部 大野泰雄
毒性部 井上 達

開催場所, 時期: KEMI (Swedish National Chemicals Inspectorate) ソルナ市 (スウェーデン), 1996 年 1 月 22 日~24 日

参加者内訳, 人数: 10 ヶ国 8 機関, 約 52 人

会議内容: 本会議は「毒性試験代替法のバリデーションと代替法を受け入れるための基準をハーモナイゼーションするためのワークショップ」であり、我が国からは厚生省生活衛生局生活化学安全対策室の安田技官、国立衛生試験所の井上毒性部長、大野薬理部長、食薬センターの小野所長、および化学品検査協会の大塚主幹研究員が出席した。会議は 1) 新しい毒性試験法のバリデーションと受け入れにおける原則と基準、2) バリデーションの具体的側面、および 3) 化学物質や化学製品を評価する際のストラテジーの 3 つのグループに分かれて検討され、それぞれ、小野、井上、大野が分担して参画した。第 3 グループでは主に皮膚刺激/腐食性試験、光毒性試験、眼刺激性試験について代替法を組み込んだ評価ストラテジーについて検討し、試案を作成した。なお、それぞれの試験に組み込まれた代替法については、まだ、十分にバリデートされたものは無いとの認識であり、今後、作成された基準にしたがって評価される必要がある。

会議名: OECD (経済協力開発機構) 主催の GLP 原則改訂のための第 1 回専門家会合

出席者: 病理部 三森国敏

開催場所, 時期: リューベック (ドイツ), 1995 年 11 月 13 日~16 日

参加者内訳, 人数: OECD 加盟各国より 74 名

会議内容: 現在の OECD GLP は、米国 FDA や我国の厚生省のそれよりも規制内容は詳細ではないことから、今回の改定案では、内容は限りなく FDA および厚生省の GLP に近づく方向性でまとめられていることが明確にされた。厚生省 GLP と異なる点は以下の通りである。

1. 試験に用いた被験物質のすべては保管する。
2. 高頻度に繰り返し実施される短期試験については、同一の形式の試験計画書や最終報告書を用いても良い。
3. 試薬の有効使用期限について、再分析をして安定性が保証された場合は有効期限を延長しても良い。
4. 分析化学や代謝試験を GLP 適用とする。

上述の異なる点も含めて、加盟各国から種々のコメントが出され、改正案の修正文書が作成された。この他、解決すべき問題点として、用語の定義の追加、GLP 準拠の声明文、小規模試験施設の GLP 準拠の可能性、試験計画書の承認 (SD, QA, TFM の署名の順序)、QAU の役割拡大の必要性、副試験責任者の指名の必要性、コンピュータについてのより詳細な説明等を GLP に含めるべきか否かについての討議もなされ、これらは、今回の会議において

継続して審議されることとなった。

会議名：FAO/WHOの第45回合同食品添加物専門家委員会 (JECFA)

出席者：病理部 三森国敏

開催場所、時期：ジュネーブ (スイス), 1995年6月6日～6月15日

参加者内訳、人数：JECFA正委員, FAO/WHO事務局, FAO顧問, WHO臨時顧問, 計30名

会議内容：アバメクチン, ドラメクチン, フェバンテル, フェンペンダゾール, オックスフェンダゾール, モキシデクチン, セフチオフル・ナトリウム, クロロテトラサイクリン, テトラサイクリン, ディクラリズルの毒性と残留データに関する評価に基づく一日許容摂取量 (ADI) の設定と最大残留基準値 (MRL) 案の勧告がなされた。さらに, CF-1マウスにおけるアベルメクチン類の神経毒性が取り上げられ, これらの物質に対する感受性はCF-1マウスにおいて著しく高いが, ヒトの一部の人種においても同様のことが起こる可能性が推測され, JECFAはヒトへの感受性の増加を考慮してADI算定にさらに安全係数2を乗ずる措置をとった。また, JECFAは既に残留動物薬品の安全性評価において毒性学および微生物学的ADIの両者を考慮した上での薬物のADIを算出している。しかし, 微生物学的ADIの算定式について見直しを行ったところ, その算出根拠に種々の問題点があることが明らかとなった。これらのことから, ADIの上限値を決定する新しい算定式が考案された。その他, JECFAは動物薬などが環境を経由してヒトに曝露される可能性について, どのように安全性評価やMRLの設定法を変更すべきかについての問題点の提起がなされた。

会議名：Technical Reports Review Subcommittee Meeting on NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies

出席者：病理部 西川秋佳
高田幸一

開催場所、時期：NIEHS (米国), 1995年12月5日

参加者内訳、人数：米国内の研究所等からの試験実施関係者20名を含め, 討議参加者約60名

会議内容：6つの癌原性試験の成績に関し討議した。①食品用噴霧剤 Tetrafluoroethylene を吸入曝露した結果, ラットおよびマウスともに clear ながん原性を認めた。②下剤等に使用される Phenolphthalein を混餌投与した結果, 雄ラットと雌雄のマウスで clear ながん原性を, 雌ラットで some evidence を得た。③洗剤等に含まれる Sodium Xylenesulfonate を皮膚塗布した結果, がん原性はなかった。④化粧品等に使用される D&C Yellow No.11 を混餌

投与した結果, ラットで some evidence を得た。⑤ロケット燃料等に用いられる Nitromethane を吸入曝露した結果, 雌ラットと雌雄マウスで clear evidence を得た。⑥合金腐食防止剤の Molybdenum Trioxide を吸入曝露した結果, 雌ラットではがん原性を認めなかったが, 雄ラットで equivocal evidence, マウスで some evidence を得た。

会議名：第6回 OECD ナショナル・コーディネーター会議

出席者：病理部 高橋道人

開催場所、時期：パリ (フランス), 1995年12月4日～5日

参加者内訳、人数：各国の代表者, 約30名

会議内容：毎年1回行われる OECD 毒性試験ガイドラインの改訂作業の会議である。今回討議されたのは, 水中における光化学的分解性, TG 305:生物内蓄積の改訂, 殺虫用生物に対する問題点と回答, 経皮吸収に関する試験ガイドライン, 神経毒性試験 (オタワでのワーキンググループ報告), 生殖毒性試験 (コペンハーゲンでのワーキンググループ報告), 遺伝毒性試験 (SMARTについて), 動物愛護の問題である。また, HAABのメンバー (黒川センター長が出席) を交えての討議も行われ, 困難物質の試験と評価, 水棲動物への影響の試験とその考え方, 水棲動物に対する毒性データの統計解析, 陸棲動物 (鳥類を含む) への影響試験とその考え方, リスク/有害影響のアセスメントで用いられる用語のハーモナイゼーション (OECD/IPCS プロジェクト), 試験ガイドラインの成果報告 (特異的健康有害影響の問題) などが話し合われた。今後, どのように作業を進めるかが話し合われ, 各試験ガイドラインに多くの人が登録しており経済効率が悪いので, 各国で整備するよう求められた。

会議名：1996年トキシコロジーフォーラム・ヨーロッパ年會

出席者：病理部 高橋道人

開催場所、時期：オックスフォード (英国), 1996年3月25日～28日

参加者内訳、人数：EUの産官学およびFDAの研究者, 約100名

会議内容：現在, 行政的に問題となっているようなテーマについて発表がなされ討議された。今回参加したのは, 食品添加物として認められているパラフィン類の安全性が取り上げられたが, 長期試験のデータがなく, 安全性評価ができないことから, 病理部で実施した発がん性試験の結果に注目され, 招待講演を依頼されたものである。結果としては明らかな発がん性を認めなかった。そのほか, 新規食品 (遺伝子組み替え植物) の安全性評価, 食物アレルギー

食品、取りすぎによるビタミン RDA (推奨一日認容量)、食肉からの病原性大腸菌、食肉内に残留する耐性腸内細菌 (バンコマイシン耐性) のリスク、食品用リサイクル容器 (PET ボトルなど) の安全性確保等が議論されたほか、狂牛病問題、環境化学物質のエストロゲン作用、食品添加物のポジティブリストの有用性、香料化学物質の評価、複合化学物質の評価などが報告された。

会議名：ICH 専門家会議 (安全性分野：遺伝毒性：S2B)

出席者：変異遺伝部 祖父尼俊雄 (①②③)

能美健彦 (③)

本間正充 (③)

開催場所、時期：①ブルッセル (ベルギー)、1995 年 7 月 15 日～22 日、②ワシントン (米国)、1995 年 10 月 23 日～30 日、③ヴィクトリア (カナダ) 1996 年 3 月 23 日～27 日

参加者内訳、人数：日米欧 3 極の行政および製薬業界の遺伝毒性分野の代表者 8～12 名

会議内容：S2B では遺伝毒性試験の標準的な試験の組合せについて論議を行っている。日米欧で共通しているのは、細菌を用いる復帰変異試験およびげっ歯類を用いる細胞遺伝学的試験 (染色体異常または小核) の 2 種の試験が必要である点にある。本邦ではこれに哺乳類培養細胞による染色体異常試験を加えた 3 種とし、米国ではマウスリンフォーマ試験 (MLA) を加えた 3 種とし、欧州では哺乳類培養細胞による染色体異常試験と遺伝子突然変異試験を加えた 4 種としている。

専門家会議での論議の過程で、欧州行政サイドから、これまで 4 試験をセットで行ってきたが、最近の調査では哺乳類培養細胞による遺伝子突然変異試験には付加価値がほとんどなく、本邦の 3 試験のセットを支持するとの意見が多かったとの報告があった。このことから 3 極はいずれも 3 試験とすることで一致した。つまり、細菌を用いる復帰変異試験とげっ歯類を用いる細胞遺伝学的試験 (染色体異常あるいは小核) の 2 つを組み入れることでは異論はなく、残りの 1 つを哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験とするか MLA とするかが論議の対象となった。

本邦で行われた MLA 共同研究の成果を基に検討したところ、両試験は遺伝毒性物質の検出においてほぼ同等と見なし得ると結論された。ただし、MLA では検出できない染色体異常誘発物質が 20% 程度あったが、これらについては 24 時間の連続処理を行うことによって概ね検出できることが判明した。そのため、通常の 3～4 時間処理による結果が陰性の場合には、24 時間の連続処理を行うべきであることを提案した。尚、24 時間連続処理の妥当性についてはさらに欧米業界側で検討をすることとなった。

1996 年 3 月の専門家会議の直前に FDA は新たに posi-

tion paper を提出し、3 試験では必ずしもカバーできない場合について詳細に記載すべきであるという提案がなされた。しかし、3 試験では不十分でありその他の試験が必要であるとの考え方があまりにも強調されたため、この点を中心に論議が行われた。その結果、FDA の基本も 3 試験にあり、あくまでも 3 試験でカバーできない場合を明示することにあることが明らかになった。この点を明確に示すための作業が行われ、かなり大きな内容の変更を行って、Draft 6 が作成された。4 月末にワシントンで行われる専門家会議でさらに検討を行って、Step-2 への合意を目指すこととした。

会議名：遺伝毒性影響のヒトモニタリング手法の進展に関する調査

出席者：変異遺伝部 祖父尼俊雄

開催場所、時期：プラハ (チェコ) およびマンチェスター (イギリス)、1995 年 8 月 19 日～9 月 6 日

主要日程：(i) 1995 年 8 月 20 日～28 日、Dr. R. J. Sram (Laboratory of Genetic Ecotoxicology, Institute of Experimental Medicine, Academy of Science of Czech Republic) を訪問し、チェイノブル事故に関する研究を含めた東欧における環境影響のヒト集団へのモニタリングの現状について意見交換をした。(ii) 1995 年 8 月 30 日～31 日、Dr. J. Ashby (Central Toxicology Laboratory, ZENECA) を訪問し、欧州におけるヒトモニタリング手法の現状と環境生態系への影響をモニタリングするための新しい手法について意見交換を行った。(iii) 1995 年 9 月 1 日～4 日、Dr. D. Kirkland (Molecular Toxicology Laboratory, CORNING Hazleton) を訪問し、ヒト集団における染色体異常を検出する Fluorescent In Situ Hybridization (FISH) 手法の新たな展開について意見交換を行った。

調査内容：欧州において行われている放射線や環境化学物質のヒト集団への遺伝的影響のモニタリングについて、最近の新しい手法を適用した研究の現状を調査した。(i) ヒト集団における環境汚染の影響については、それに暴露されたレベルを推定する必要がある。そのために血液や尿における DNA 付加体、ヘモグロビンあるいはアルブミン付加体の測定が重要な情報を提供する。遺伝的影響としては染色体異常あるいは小核、*hprt* をマーカーとした遺伝子突然変異が主要となるが、前者では染色体ペインティング法がより客観的なデータを提供する。特に、FISH によるヒト精子における異数性の検出法はヒト集団における生殖細胞レベルでの影響を検討するものとして注目される。いずれの臓器にも適用でき、しかも 1 個の細胞での DNA 鎖切断が検出できるいわゆるコメットアッセイは遺伝的影響の初期損傷を検出する手法として期待される。(ii) 染色

体ペインティング法によるヒト一般集団における自然誘発染色体異常の出現頻度は年齢に依存して増加し、特に50歳以上から安定型異常頻度が明らかに高い人が増加する傾向がある。また、喫煙の影響がこれに付加しており、環境変異原への被曝集団での調査ではこの2つの因子を十分に配慮する必要がある。環境生態系への影響をモニタリングするための新しい手法として、*Polychaeta* (多毛類) の1種を用いた染色体異常の検出系の確立が試みられており、代謝活性化を必要とする変異原においても染色体異常の誘発が認められ、これに関与する代謝酵素の存在が考えられている。(iii) FISHによる染色体異常の検出に関しては、特定染色体のDNAプローブを用いた染色体ペインティング法で1, 2, 3番染色体を3つの異なる蛍光色素(赤, 緑, 黄)で同時に識別する方法により効率的な染色体異常の検出が行われている。さらに、セントロメア特異的DNAプローブを染色体ペインティングと同時併用することにより多動原体染色体の識別が行われている。異数性を検出するために、特定染色体セントロメアにのみ特異的なDNAプローブを用いて静止核において染色体の異数性を検出する試みが行われている。

会議名: 12th Scientific Group on Methodologies for the Safety Evaluation of Chemicals (SGOMSEC) "Susceptibility to Environmental Hazards"

出席者: 変異遺伝部 林 真

開催場所, 時期: Hanasaari Cultural Centre, Espoo, Finland, 1996年3月17日~3月22日

参加者内訳, 人数: エジプト, 米国, ロシア, ベルギー, 英国, スウェーデン, フィンランド, 日本, クロアチア, チェコ, イタリア, メキシコ, エストニアおよび中国よりSGOMSECの委員および委員以外の専門家40名が参加

会議内容: 今回の会議は、米国NIEHSのDr. C. BarrettとフィンランドFIOHのDr. H. Vainioが世話人をつとめ、"Susceptibility to Environmental Hazards"といった大きなタイトルの下に合宿で会議が行われた。講演は1題のみで、会議のほとんどの時間がコンセンサスレポートを作成するためのグループ討議・作業に費やされた。作業グループは、I. ヒト集団における感受性に関して: a) Biological Markers of Exposure; b) Biological Markers of Effect; c) Biological Markers of Susceptibility, II. 感受性およびエコシステムのバイオマーカー, およびIII. 集団および個人における感受性に関する研究の道義的, 社会的, 法的問題により構成されていた。報告者はI b)のグループに参加し、生体影響の主として集団における感受性の検出系について討議し、コンセンサスレポートの作成

に携わった。各グループで作成された原案はグループ代表者会議において調整が図られ、全体会議において討議され、大筋での合意を得た。しかし、時間的制約もあり、細部に関しては後日送付されるドラフトに文書でコメントすることになる。ヒト個人または集団における感受性を検討するための方法論の解説をはじめ、発展途上国に対する配慮および人権問題にまでおよぶコンセンサスレポートが、本会議の記録として来年には印刷される予定である。

会議名: Drug Information Association (DIA) International Workshop on "Statistical Methodology in Non-Clinical & Toxicological Studies"

出席者: 変異遺伝部 林 真

開催場所, 時期: Hotel Holiday Inn Crowne Plaza, Bruges, Belgium, 1996年3月25日~3月27日

参加者内訳, 人数: デンマーク, ドイツ, フランス, オランダ, 米国, ベルギー, 英国, スウェーデン, フィンランド, 日本, クロアチア, およびイタリアより約130名の統計学者ならびに毒性学者が参加

会議内容: ドイツハノーバ大学のHothorn教授が主催した国際ワークショップで、予想を大幅に上回る参加者を得て、盛会であった。会議のトピックスは、1. 非臨床試験における一般則, 2. がん原性研究における統計学, 3. 変異原性研究における統計学, 4. トキシコキネティクスにおける統計学, 5. 統計的手法の適用および6. 作業部会報告であった。変異原性試験の関係では英国BIBRAのDr. Lovellが*in vitro*の試験系のデータ評価における統計学的アプローチを45分の講演でレビューし、米国FDAのDr. LinとドイツSolvay PharmaのDr. Neuhaeuserは微生物を用いる突然変異試験(Ames試験)の統計学的手法について発表を行った。報告者も、*in vivo*試験系のデータ評価における統計学的手法な考え方について45分の講演を行い、先年ドイツで開催されたワークショップの結論の紹介、ならびに小核試験結果の評価法に関する提案を行った。最近の動向として、ICHおよびOECDの修正ガイドライン案等で統計学的有意性より生物学的正当性が重視される傾向にあることに対して異議を唱える参加者が多く、統計学の真の有用性を周知させる必要性、および毒性と統計の専門家の共同作業の必要性が強調された。

会議名: OECDにおけるスクリーニング試験情報(SIDS)の暴露情報収集に関する国際会議

出席者: 総合評価研究室 中館正弘

開催場所, 時期: Dortmund (フランス), 1995年6月19日~20日

参加者内訳, 人数:加盟 11 カ国, IPCS, IRPTC, CEC, BIAC, OECD 事務局等 31 名

会議内容:ドイツのドルトムントで開催された高生産量既存化学物質安全性点検計画において重要な位置を占める化学物質の暴露情報収集に関する会議に出席し, 必要となる暴露に関する情報の種類を整理し, これらの情報を如何にして収集するかの方策を議論し決定した。また, 国際的に暴露情報を収集するためには定型的なフォーマットが必要となるため, これを決定し, さらに進行中の化学物質のうち, 国際的に暴露情報を収集する必要がある 12 物質を選定してパイロットスタディを行うための枠組みを定めた。

会議名:第 23 回 OECD 環境委員会および化学品グループの合同会議

出席者:総合評価研究室 中館正弘

開催場所, 時期:Chateau de la Muette, OECD, Paris (フランス), 1995 年 6 月 20 日~23 日

参加者内訳, 人数:加盟 18 カ国, IPCS, IRPTC, CEC 等 合計 165 名

会議内容:パリの OECD 本部で開催された第 23 回 OECD 環境委員会および化学品グループの合同会議に出席し, 以下の項目についての討議を行った。

1. 農薬フォーラムにおいては, 農薬に関する国際機関間の再登録, 試験法等の調和等に関する進捗状況の報告と 1995 年の活動計画について討議した

2. OECD 試験法ガイドラインの改訂/作成計画が討議された。

3. GLP の原則に関する改訂案が討議され, 原則的に各国より支持されたが, 適用範囲については次回に持ち越された。

4. 有害性評価については, HAAB (ハザードアセスメント諮問委員会) の進捗状況が報告され承認された。

5. 化合物分類についての検討経過報告がなされ, 討議された。

6. 前回は引続きリスクリダクション計画についての討議が行われ, 鉛に関するリスクリダクション計画の策定について詳細に議論がなされた。また, 水銀, カドミウム, 臭素系難燃剤に関するリスクリダクション文書案の改訂, およびメチレンクロライドに関する文書案の作成計画が検討された。

5. その他の活動として, 既存化学物質プログラム, バイオテクノロジー, 化学物質事故対策についての進捗が報告され, 討議された。

会議名:既存化学物質の安全性評価に関する IFCS (国際化学物質安全性フォーラム) 会議

出席者:総合評価研究室 中館正弘

開催場所, 時期:Chateau de la Muette, OECD, Paris (フランス), 1995 年 10 月 23 日~24 日

参加者内訳, 人数:10 カ国, IPCS, IRPTC, OECD, CEC 等 合計 28 名

会議内容:パリの OECD 本部で開催された標記会議に出席し, 討議を行った。

会議は, 国連環境開発会議の有害化学物質対策に関する決議に基づき, 国際協力による化学物質の安全性評価を促進するための評価文書作成のための国際機関の連携のあり方について協議するために開催された。国連環境開発会議での目標である 1997 年までに新たに 200 物質, 2000 年までに 500 物質の安全性評価の達成および各国, 特に発展途上国や国際的な有害化学物質対策推進のニーズに応えるためには, 国際機関, 特に, IPCS および OECD の安全性評価活動の強化が必要となり, IPCS は Environmental Health Criteria (EHC), Health & Safety Guide, 新しい評価文書 CICAD を中心に, また, OECD は SIDS Initial Assessment Report (SIAR) をもとに評価文書の作成を行う枠組みが討議された。このような国際的な協力による安全性評価は重要であり, 今後も強力に推進し, その評価結果については世界中で利用できる方策を考えることで合意された。

会議名:第 24 回 OECD 環境委員会および化学品グループの合同会議

出席者:総合評価研究室 中館正弘

開催場所, 時期:Chateau de la Muette, OECD, Paris (フランス), 1996 年 2 月 7 日~9 日

参加者内訳, 人数:加盟 19 カ国, IPCS, IRPTC, CEC 等 合計 148 名

会議内容:パリの OECD 本部で開催された第 24 回 OECD 環境委員会および化学品グループの合同会議に出席し, 以下の項目についての討議を行った。

1. 農薬フォーラムにおいては, 農薬に関する国際機関間の再登録, 試験法, 情報交換等の調和等に関する進捗状況の報告と 1996 年の活動計画について討議した

2. OECD 試験法ガイドラインの改訂/作成計画が討議され, 特に生物農薬の病原性, 感染性に関する試験法ガイドライン作成に着手することが承認された。

3. GLP の原則に関する改訂案が討議された。

4. 有害性評価については, HAAB (ハザードアセスメント諮問委員会) の進捗状況が報告され承認された。

5. 化合物分類についての検討経過報告がなされ, 討議された。

6. 前回は引続きリスクリダクション計画についての討議が行われ, 鉛に関するリスクリダクション計画の策定について詳細に議論がなされた。また, 水銀, カドミウム,

臭素系難燃剤に関するリスクリダクション文書案の改訂、およびメチレンクロライドに関する文書案の作成計画が検討された。

7. その他の活動として、既存化学物質プログラム、バイオテクノロジー、化学物質事故対策についての進捗況が報告され、討議された。