

会議名：ICH 4 準備会合（品質分野）

出席者：薬品部 小嶋 茂雄（①～④に参加）
 ♪ 吉岡 澄江（③ ♪）
 ♪ 鹿庭なほ子（③ ♪）
 ♪ 青柳 伸男（④ ♪）

開催場所，時期：①バージニア（米国），1996年4月29日～5月2日，②ワシントン（米国），1996年8月22日～23日，③ロンドン（英国），1996年11月4日～7日，④成田（日本），1997年3月3日～6日

参加者内訳，人数：日米欧3極の薬事規制当局及び製薬団体関係者

会議内容：専門家会議における検討の内容は次の通りである。

1. 光安定性試験ガイドライン（Q1B），安定性試験ガイドラインの新剤形への適用の際の取り扱い（Q1C），分析法バリデーション/評価方法に関するテキスト（Q2B）並びに製剤の不純物ガイドライン（Q3B）については，ロンドンの会議において，最終合意（ステップ4）に達した。

2. 残留溶媒ガイドライン（Q3C）に関しては，横浜でのICH3の後，バージニア及びワシントンでの会議を経て，ロンドンでの会議において基本的な合意に達し，ステップ2の段階に進んだ。原薬，医薬品添加物並びに製剤のいずれも本ガイドラインの適用対象とすることとされている。

3. 化学合成医薬品の品質規格に関するガイドライン（Q6A）は，横浜でのICH3で新しく取り上げられた課題で，これまでにバージニア，ワシントン，ロンドン及び成田の4回の会議で検討が行われてきており，ブリュッセルでのICH4において基本的合意が達成されることが期待されている。主要な論点は，次の通りである：

ア) periodic/skip testing, in-process tests, parametric release など，日本の医薬品承認・許可制度において採用されていない考え方が提案されていること（general concepts）：

これらの concepts は，医薬品の製造工程を厳しくコントロールすることが品質保証の上で重要であり，これを活用することによって最終製品での試験を軽減し得るとする最近の欧米における品質保証の考え方を反映したものである。日本では，従来，規格にある項目についてはすべて出荷時に試験する必要があるとしてきたことから，ワシントンの会議では，厚生省はこれらの concepts に反対の態度を表明したが，他のパーティはいずれも基本的に賛成の態度であり，合意に達することはできなかった。次のロンドンの会議では，厚生省が，日本にない考え方であるため，直ちに一律に実施するのは無理であり，一定の準備期間が必要であることが了解されるなら，これらの concepts は受け入れ可能であるとの態度を示し，他のパーティも理解を示したことから，これらの concepts を本ガイドラインに盛り込むことについては基本的に合意に達した。

イ) 日米欧三薬局間で試験法を統一することが要望されていること（compendial issues）：

ロンドンの会議では，企業側は，日米欧の三薬局方間で試験法に違いがあると試験を繰り返さなければならず，規格の項目について調和が達成されてもあまりメリットがないことになるので，三極の行政当局が違いのあるまま相互承認するか，違いを解消して統一した試験法とするための手立てをとることを強く主張した。これを巡って激しい議論が交わされた結果，1) 企業側が，問題となる12の試験法について日米欧三薬局方間の違いを調べて，対比表を作

成すると共に，違いを解消するための提言をまとめ，薬局方及び行政当局に提示する，2) 薬局方と各行政当局は，それぞれこの企業側が作成した資料に対する返事をまとめる，3) これらを基に，次回の成田での会議で検討することとされた。

成田での会議では，企業側が作成した資料に基づいて，薬局方側から，①判断基準の絡まない試験法については，薬局方間で2年以内に調和が可能である，②判断基準の絡む含量均一性試験，重量偏差試験，溶出試験，崩壊試験，保存効力試験及び微生物限度試験の6つの試験法については，薬局方だけでは調和が難しいので，ICHの場で行政当局との提案を行い，この方向が基本的に了承された。

ブリュッセルでのICH4の際の会議では，②の6つの試験法に関して，その判断基準の統一が可能かどうか議論の中心となるものと思われる。

会議名：ヨーロッパ薬局方国際協議会及び日米欧薬局方担当者会議

出席者：薬品部 石橋無味雄

開催場所，時期：チェコ共和国，プラハ，1996年12月10日～12月19日

参加内訳，人数：欧州，米国，アフリカ，アジア各国，約500名

会議内容：本会は，ヨーロッパ医薬品品質局主催の医薬品の品質に関する欧州会議で，医薬品規制当局の立場と役割並びにその活動と共同作業，医薬品品質の発展のための新しいアプローチ及び国際的アプローチ，化学薬品，生物医薬品，バイオテク医薬品などの規格などについてワークショップ討議，円卓会議などの形式で有益な講演及び討議が行われた。また，ヨーロッパ薬局方1997を中心に薬局方に関する討議が行われた。

薬局担当者会議では，一般試験法及び医薬品各条などに関する過去の合意事項の各国における実施状況，進行状態などの確認，今後の計画及び調和案の推進計画，日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション会議（ICH）から提出されている一般試験法の調和要望書の取り扱いなどについて討議合意がなされた。

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：生物薬品部 早川堯夫（①②③④に参加）

♪ 森本和滋（④に参加）
 ♪ 山口照英（④に参加）
 ♪ 川西 徹（②③④に参加）

開催場所，時期：①専門家会議：サンフランシスコ（米国），1996年4月30日～5月4日，②アネシー（フランス），1996年9月25日～28日，③サンフランシスコ（米国），1997年1月9日～12日，④成田，1996年3月11日～14日

参加者内訳，人数：日米欧三極の品質分野の薬事規制当局及び製薬団体関係者約30名

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）に関する2つの課題及び規格（Q6）に関する課題の合計3つの課題について討議した。

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（ヒト及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 (Q5A)」である。厚生省の担当で昨年度の横浜での ICH 3 でステップ 2 となっていたが、成田の専門家会議でステップ 4 に達した。ステップ 2 からステップ 4 の段階では字句の修正及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はかるものであり、実質的内容の変化はなかった。ガイドラインは 7 つの章、30 近くのセクション、5 つの表、5 つの補遺、全 819 行からなるきわめて大部なものである。

2. CELL SUBSTRATE (細胞基材)

正式ガイドライン名は「Derivation and Characterization of Cell Substrate Used for Production of Biotechnological/Biological Products (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) (Q5D)」である。PhRMA が担当したもので、討議開始から一年半あまりの作業の末、1997年1月のサンフランシスコでの専門家会議でステップ 2 に達した。2 つの章、19 のセクション、1 つの補遺を含む全 749 行からなる。本ガイドラインの趣旨、目的は生物製品 (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適切な基準、細胞バンク樹立に関して要求されるデータ、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、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。ステップ 2 に至る主な論点は、1) 申請時要求事項、GMP 事項、参考事項の区別の明確化、2) 細胞特性評価項目に関する合意、3) 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、4) 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、5) 細胞基材の安全性試験としての染色体分析 (karyology) 試験及び造腫瘍性 (tumorigenesis) 試験の必要性、などであった。

3. SPECIFICATIONS OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS

ガイドライン名は「Specifications, Tests and Procedures for Biotechnological/Biological Products (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品の規格、試験方法) (Q6B)」である。EFPIA と FDA が共同で担当している。本ガイドラインの趣旨、目的は、十分な特性解析が可能である生物製品 (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品) を対象として、特性解析及び品質評価のあり方並びにバッチリリースにあたって定めるべき規格及び試験方法に関する指針の国際調和を図ることにある。1) 緒言、2) 生物製品の規格の設定にあたって考慮すべき問題、3) 規格設定の要件、4) 生物製品の規格、5) 用語から構成される。主な論点は 1) 同時に作成が進行している化学製品の規格に関するガイドライン (Q6A) との整合性、2) 薬局方の試験法との関係、3) 生物製品の特性を表す場合の Biological Activity の各極の考え方の違いの調和、4) 各極で承認書に含まれる書類の範囲の違いがあるため、規格に設定すべき要件が異なる場合の調和、などがあり、単に生物製品の規格の立場からのみでは調和がはかられにくい問題が浮かびあがっている。

会議名: O-157 関連医薬品 (Synsorb-pk) のカナダでの治験状況調査と関係者との意見交換会

出席者: 生物薬品部 早川堯夫

開催場所, 時期: オタワ市, カナダ, 1996年8月8日~9日

参加者内訳, 人数: 厚生省研究開発振興課及び審査課担当官各 1 名, 国立小児医療センター竹田部長, カナダ厚生省治験・審査担当官

4 名, Synsorb-pk 治験実施関係大学, 病院, 国立研究所からの代表者 7 名, カナダ外務省日本担当官 1 名, Synsorb-pk 製造関係者 2 名

会議内容: 病原性大腸菌 O-157 による集団中毒発生への緊急対策として、関連医薬品 (Synsorb-pk) についてフェーズ 3 の治験が行われているカナダに急遽派遣され、治験状況調査と関係者との意見交換を行った。Synsorb-pk はペロ毒素に対するレセプターを超微細シリコン樹脂に結合させたペロ毒素特異的吸着剤とされている。現地で調査、討議した主な内容は以下のとおりである。1) カナダにおける大腸菌感染、2) 1990~1994年カナダでの O-157 のアウトブレイク、3) 1993年シアトルでのアウトブレイク、4) これらの事態への対応、5) 小児における大腸菌と HUS に関するカナダでの研究、6) カナダにおける O-157 の診断・治療に関する最新情報、7) Synsorb-pk の品質、安定性、毒性、薬効、体内動態などに関する非臨床試験結果、8) Synsorb-pk の臨床フェーズ 1 試験結果、9) Synsorb-pk の臨床フェーズ 2 試験結果、10) Synsorb-pk の臨床フェーズ 3 試験実施状況、11) 現在までの試験結果に対するカナダ厚生省治験・審査担当官の評価、12) Synsorb-pk に関するデータの開示及び日本への輸出に際しての法的手続き。

会議名: IABS/WHO 主催の哺乳類細胞培養によって製造した生物製品の安全性に関する会議

出席者: 生物薬品部 早川堯夫

川西 徹

開催場所, 時期: アネシー (フランス), 1996年9月29日~10月4日

参加者内訳, 人数: 日・米・欧を中心とする研究者約 100 名

会議内容: WHO 生物基準専門委員会によって作成中であったガイドライン「生物製剤の生産に用いられるインビトロ細胞基材としての動物細胞使用基準“REQUIREMENTS FOR USE OF ANIMAL CELLS AS IN VITRO SUBSTRATES FOR THE PRODUCTION OF BIOLOGICALS (Requirements for Biological Substances No. 50)”」において、主要な論点についての考え方のコンセンサスを得るために行われた。1) セルバンクのウイルス汚染の検出、2) 生物製品製造原料についての安全性試験、3) 狂牛病等の非ウイルス汚染物質に対する対処法、4) ヒト由来二倍体細胞の特性試験としての karyology 試験及び tumorigenesis 試験の有用性、5) 生物製品に混入した DNA の安全性に対する考え方、6) 生物製品に混入した宿主細胞由来蛋白質の安全性に対する考え方、のそれぞれのテーマについてディスカッションを行った。以上の会議終了後、WHO 生物基準専門委員会のメンバーに ICH-バイオテクノロジー応用医薬品の品質問題の専門家グループの代表者を加えた合計約 20 人の非公開会議により、ガイドライン完成のための最終的な討議を行った。

会議名: 第 8 回医薬品規制当局国際会議 (ICDRA)

出席者: 生物薬品部 早川堯夫

開催場所, 時期: マナマ市, バーレーン, 1996年11月10日~13日

参加者内訳, 人数: 世界 130 ヶ国余の医薬品規制当局代表 (各国 1~10 名), WHO 本部, ICH 事務局代表など約 200 名

会議内容: 医薬品規制当局国際会議 (ICDRA) は 1980 年から始まり、2 年に一度定期的に開かれる会議で、現在までに米、伊、スウェーデン、日、仏、加、オランダの順に開催

されてきた。今回は発展途上で開催された初の会議であった。会議は4日間で 1)規制の国際調和, 2)医薬品規制当局の使命:組織, 職員及び財源, 3)アップデート, 4)ジェネリックの登録のための技術要件及びカレントトピックスというテーマ別に講演及び討議が行われた。早川は、バイオテクノロジー応用医薬品の品質確保のあり方に関する総論及びICHの「遺伝子安定性」, 「製品安定性」, 「ウイルス安全性」, 「細胞基材」などに関する国際調和ガイドライン並びにWHOの「動物細胞由来生物製品の安全性」に関するガイドラインをめぐる最新情報についての講演等を行った。これは、アップデートの中でバイオ医薬品が取り上げられ、上記のICHの各ガイドライン及びWHOガイドラインの作成の全てに参画した唯一の専門家であることから、各専門家グループの共通の代表としての講演が要請されたためである。

会議名: バイオテクノロジー及び生物起源由来医薬品に関するICHの動向に関する国際シンポジウム

出席者: 生物薬品部 早川堯夫

開催場所, 時期: ソウル市, 韓国, 1996年11月26日~27日

参加者内訳, 人数: 米国FDA, EU規制当局, 英国NIBSC, 韓国FDA, 米国ソーク研などからの演者7名, 韓国内の大学, 研究所などからの聴衆約200名

会議内容: 韓国FDAの主催で頭書の国際シンポジウムが開催された。各国からの演者により、「ICH概要」, 「cGMP」, 「ウイルスバリデーション」, 「遺伝子安定性」, 「細胞基材」, 「組換えB型肝炎ワクチンの開発と特性」, 「バイオ医薬品の品質評価に対するFAD基準と到達目標」に関する講演があった。早川はヒト及び動物細胞由来のバイオ医薬品のウイルス面からみた安全性評価のあり方と日・米・欧間での国際調和の最新情報についての講演と関連する討議を行った。更に、韓国FDAとバイオ医薬品などの品質確保についての情報交換を行った。

会議名: USP Open Conference / Botanicals for Medical and Dietary Uses: standards and Information Issues

出席者: 生薬部 関田節子

開催場所, 時期: ANA Hotel, Washington, D.C., USA, 1996年7月7日~9日

参加者内訳, 人数: 薬局方委員(中国, フランス, カナダ, EP, 米国), 政府機関職員(日本, インド, ネパール, スイス, ジャマイカ, FDA, NIH), 大学(ドイツ, 米国), 製薬, 食品, 香粧品各企業(日本, 米国)計約160名

会議内容: 米国薬局方(USP)は、1820年の作成初期には217種の生薬及び天然由来の薬物を収載していたが、時代を経るに従い合成医薬品が主流となり次第に数を減らし現在1/10になっている。ところが近年再び植物資源を見直す気運が高まり、多くの植物由来の医薬品、ダイエット食品を追加収載することが要求されている。USP委員会はこれらの要求に対する方針決定を目的に今回のUSP Open Conferenceを企画し、参加を要請された。米国は、中国、日本と異なり、系統立った伝統薬としての記録がなく、ヨーロッパのような民間薬としての習慣も少ないため、どのような生薬をどのような基準で採用するか、有効性と有害性の情報をどのような方法により選択するか、またその情報をいかにして消費者に還元するか、モノグラフ作成に必要な項目は何か、等々全く基礎的な見地から討議が始まっている。GMPに関しては、現在、USP主導とFDA主導の

ものが個別に施行されているため両者をどう扱うか、WHOなど他国のGMPとどう調和させるかを検討。dietary supplementsとdrugsに対してはそれぞれ別個のGMPが必要であるとの認識に到達した。規格の設定においては日本薬局方(JP)の内容が世界をリードしており、意見交換に大きな期待が寄せられた。今後は、JP, USP, ヨーロッパ薬局方, 中国薬局方の間での国際調和が検討される時期が来ると予想される。

会議名: ISO/TC194/WG11「医療用具の滅菌残留物」

ISO/TC194/WG15「生物学的アセスメントの戦略」

出席者: 療品部 中村晃忠

開催場所, 時期: アーリントン(米国), 1996年10月21日~24日

参加者内訳, 人数: 11カ国, 33人

会議内容: WG11では、(1)医療用具中に残留する種々の化学物質の残留許容値を決める標準的方法、(2)残留エチレンオキサイドの分析法の改訂について審議した。WG15では、この新しくできたWGの性格付けと当面の課題について議論し、今回の会議までの宿題を決めた。詳細は、ホームページ(<http://dmd.nih.gov/iso-tc194/>)を参照のこと。今回は、1997年4月に英国で行われる。

会議名: ISO/TC150「外科用インプラント」

出席者: 療品部 中村晃忠

〃 土屋利江

〃 佐藤道夫

開催場所, 時期: 幕張(千葉), 1996年10月28日~11月1日

参加者内訳, 人数: 15カ国, 約80人

会議内容: 体内に埋植する医療用具及び血液浄化医療用具、並びにそれに使う材料の国際標準化を審議した。主に、「抽出インプラントの解析」と「インプラント・データシステムのための最低データセット」、及びシリコン材料の標準化のグループに参加した。今回は、1997年10月にシンガポールで行われる。

会議名: ISO/TC172/SC7「眼鏡および眼科用機器」

出席者: 療品部 土屋利江

開催場所, 時期: 名古屋, 1997年4月3日~9日

参加者内訳, 人数: 17カ国, 200名

会議内容: 眼組織に使用するendotamponades, irrigating solutions, viscosurgical devices, solid ocular implantsの標準化のための作業が始まった。従来は、コンタクトレンズや、眼内レンズ、光学機器を主に取り扱っていたが、眼球内へ、ガス、溶液、ゲル、オイル状の種々の物質が使用されており、それらの標準化に向けて、必要なエキスパートの指名、商品名及びその種類の整理、それらの製造販売会社のリスト化等の作業を行った。眼組織という極めて重要な器官への適用であるから、毒性専門家、眼科医、製造業者の3者で今後の具体的な作業を進める事になった。欧米ではこれらの製品は、医療用具であるが、日本では、医薬品として分類されるものもあり、取り扱いの不一致が懸念された。日本での会議のため、米国からの委員が欠席となった。今回は、本年10月サンフランシスコで開催され、viscosurgical devicesとirrigating solutionsの標準化に関する専門家会議を開く予定である。SC7の全体会議は1998年4月23日~29日ストックホルムで開催される。

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: ヨーク(英国), 1997年4月21日~25日

参加者内訳, 人数: 15カ国, 約80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。それを更に促進するための課題を整理し、課題克服の戦略・優先順位を決めるための議論が行われた。また、具体的には、細胞毒性試験に用いる標準材料の国際ラウンドロビンテストを日本の材料を用いて開始することが決定されたことが特筆される。また、感作性試験の見直し、材料キャラクタリゼーションの議論が開始された。詳細は、ホームページ (<http://dmd.nihs.go.jp/iso-tc194/>) を参照のこと。次回は、1998年4月ワシントンDCで行われる。

会議名: ヨーロッパにおける空気質ガイドライン改訂の最終会議 (WHO)

出席者: 環境衛生化学部 安藤正典

開催場所, 時期: ビルトーベン (オランダ), 1996年10月28日~31日

参加者内訳, 人数: 日, 米, 欧などから27名, オブザーバー2名, 事務局7名

会議内容: 1) 概要: WHO ヨーロッパ事務局では、1987年に Air Quality Guidelines for Europe を発刊したが、科学的データや健康リスクアセスメントの方法の進歩に伴う再評価を EC 並びに IPCS の協力の下で1993年から行っている。Air Quality Guidelines の改訂作業を数次にわたり進めてきたが、1996年(10月28日~31日)の会議を最終とし、速やかに発刊作業に入ることとした。空気質の対象は、揮発性有機化合物、無機物質、PCB、PCDDs、PCDFs、古典的汚染物質、生態毒性への影響評価、室内空気質の6つのグループについての検討がなされた。2) 揮発性有機化合物: ベンゼン、ブタジエン、ジクロロメタン、ホルムアルデヒド、PAH、スチレン、トルエン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンのガイドラインが示された。3) 無機物質: 発がん物質及び非発がん性物質のヒ素、クロム、ニッケル、カドミウム、フッ素、鉛、マンガン、水銀、白金についてガイドライン値を示した。4) PCB、PCDDs、PCDFs: リスク低減化のためには、新しい発生源の検索のほか、焼却プロセスや焼却化合物の情報は既知の発生源の制御する上で重要である。5) 古典的大気汚染物: オゾン、二酸化窒素、二酸化イオウ、浮遊粒子状物質及び一酸化炭素のガイドライン値を設けた。6) 生態毒性に関する影響: 表流水の浸食に対して最も高い評価因子である塩基性陽イオン濃度と雨量とを共に評価した。7) 室内空気: ラドンについて勧告した。

会議名: バイオテクノロジーと食品の安全性に関する FAO/WHO の合同会議

出席者: 食品部 豊田正武

開催場所, 時期: ローマ (イタリア), 1996年9月29日~10月7日

参加者内訳, 人数: タイ, オランダ, 中国, パキスタン, デンマーク, 日本, 南アフリカの8カ国の専門家11名, 各国際機関からのオブザーバー10名, 事務局8名の計29名参加

会議内容: 本会議は1990年の第1回合同専門家会議で「化学的並びに技術的進歩に照らして、この会議の勧告の妥当性を精査するための専門家会議を適当な時期に開催すべきである」との勧告を受けて開催された。消費者団体の代表も含めた専門家が参加した。本会議の目的は、バイオテクノロジー応用食品の安全性評価方法について国際的な指針を示そうとするものである。会議では食品の安全性評価に

ついて考慮すべき事項、安全性評価のポイントについて討議がなされ、組換え DNA 技術応用食品については既存の食品と同等である場合、既存の食品と明らかな差異以外同等である場合、既存の食品と実質的に同等でない場合に分類して安全性を評価することとなった。

会議名: 食品の安全性に対するリスク管理の適用に関する FAO/WHO の合同専門家会議

出席者: 食品部 豊田正武

開催場所, 時期: ローマ (イタリア), 1997年1月27日~31日

参加者内訳, 人数: 米国, カナダ, 英国, ニュージーランド, ウルガイ, フィリピン, ナイジェリア, デンマーク, スウェーデン, ドイツ, イラン, 日本, アルゼンチンの14カ国の専門家14名, 各国際機関よりのオブザーバー12名, 事務局10名の計約36名

会議内容: 一昨年の1995年3月 WHO にて開催された、FAO/WHO 合同専門家会議の「リスクアナリシスの食品規格問題への応用」において、リスクアナリシスはリスクアセスメント、リスク管理とリスクコミュニケーションとに分けて考えることが提案され、その会議では主にリスクアセスメントの手法について討議された。本会議では次のステップとしてのリスク管理の手法に関して討議がなされた。即ち、会議の目標、国際貿易、安全性と健全性(リスクの低減にはそのコストとベネフィットを考慮する)、リスク管理用語の定義、リスク管理の概要(リスク管理の要素: リスク評価, リスク管理用選択枝の評価, 管理の実行, モニタリングと評価)、食品の安全性へのリスク管理の概念、CODEX の機関による現在のリスク管理の実際について討議した。

会議名: FAO/WHO 合同食品規格委員会

第21回分析・サンプリング部会 (CCMAS)

出席者: 食品添加物部 米谷民雄

開催場所, 時期: ブダペスト (ハンガリー), 1997年3月10日~14日

参加者内訳, 人数: 42加盟国, 2オブザーバー国, 国際機関 (AOAC, EC, FAO, FAO/IAEA, IDF, ISO, IUPAC, OIV, FAO/WHO 事務局) から計120名が参加

会議内容: 以下の議題について議論された。①サンプリングに関する一般的ガイドライン, ②国際食品規格で採用できる分析法を評価するためのクライテリア, ③食品の公的輸出入管理に関わる試験検査機関の能力を評価するための客観的クライテリア, ④分析用語の調和, ⑤回収率補正した分析結果の報告法, ⑥Measurement Uncertainty, ⑦オゾン層破壊物質(四塩化炭素等)を用いた分析法の見直し, ⑧国際食品規格で用いられる分析法のタイプ分けとその承認, ⑨Codex Alimentarius Commission Procedural Manual の CCMAS に関連する部分の改訂作業, ⑩分析法に関する IAM (Inter-Agency Meeting) の報告, ⑪CCMAS への委任事項の変更。

③のクライテリア及び④の limits 以外の用語は、FAO/WHO 合同食品規格委員会に回された。⑦の各分析法については、今後 IAM で対応するよう要請された。⑧で、今回提案された分析法については承認された。⑩⑪は了承承認された。他の議題については、次回も継続して議論することとされた。なお、次回は同じブダペストで、1998年11月16日~20日に開催される予定である。

会議名: 第29回国際食品規格委員会食品添加物汚染物質部会

出席者: 食品添加物部 山田 隆

開催場所, 時期: ハーグ (オランダ), 1997年3月17日~21日 (14日~15日 ad hoc working group)

参加者内訳, 人数: 45カ国の政府機関代表, 約30の食品関連の国際機関・団体などから約200名

会議内容: 1月にローマで, また, 2月にジュネーブで開催された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べき品目の選定が行われた。食品添加物の一般規格の前文を6月のCACの会議にステップ8として提出することとなった。各国から寄せられた着色料, 色調安定剤と膨張剤について, 要約作業を行うこととなった。

食品汚染物質については, 食品及び飼料中のアフラトキシンについての他, オクサトキシンA, パツリン, 鉛, ヒ素, 錫, カドミウムについて討議がなされた。カドミウムについては, JECFAで1999年に再評価されるまで現在の指針のままにしておくこと, 鉛に関しては, 一般規格で, より厳しいレベルにすることについて, 各国の意見を求めることとなった。

会議名: 第26回医薬品国際一般名 (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), 1996年4月24日~26日

参加者内訳, 人数: 日, 米, 欧などからINN委員5人, WHO事務局5人, オブザーバー2人

会議内容: WHOのDivision of Drug Management & Policiesの主催で, 26th Consultation on Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (第26回医薬品国際一般名委員会) が開催され, 1) proposed INNリスト#76に収載するため, 医薬品92品目について国際一般名 (INN) の選定及び見直し作業を行った。2) 医薬品の国際一般名の選定に関する基本原則について審議を行い, システム名及び置換基名の見直しを行った。特に, 抗腫瘍薬及び抗ウイルス薬, アセチルコリンエステラーゼ阻害薬, セルロース誘導体, モノクローナル抗体等について, 国際一般名の命名法について検討した。更に, インターフェロン, インシュリン, ヘモグロビン誘導体等のシステム名及びサブシステム名について審議した。3) INNのデータベースの作成について必要性の検討を行った。

会議名: 免疫毒性試験ガイドラインに関するOECD専門家会議

出席者: 機能生化学部 澤田純一

開催場所, 時期: 米国EPA (Research Triangle Park), 1996年12月11日~12日

参加者内訳, 人数: 日米欧の研究者及び事務局, 約20名

会議内容: OECD毒性試験ガイドライン407は最近修正され, 免疫毒性関連の病理組織学的試験項目が追加されている。また, ガイドライン408も同様な修正が行われる予定となっている。しかしながら, 修正後のガイドラインにおいても, なお免疫毒性物質の検出が不可能とされる (擬陰性となる) 例も示され, 検出率の増大のための免疫毒性試験項目の追加の必要性が指摘されていた。

討議の結果, Tier I (第一段階) として, ガイドライン407に追加すべき免疫毒性試験としては, ヒツジ赤血球等のT依存性抗原に対する抗体産生 (ELISA又はPFC) が

妥当であるとの合意が得られた。その詳細としては, 1群8匹以上の4群 (3段階の用量) の雌性動物を用いることが勧められるとされた。また, Tier II (第二段階) の試験項目として, 免疫組織化学, 細胞表面マーカー, 血清化学的検査, NK細胞活性, CTL活性, 遅延型過敏症 (DTH), マクロファージ活性, リンパ球混合培養 (MRL) 等の複数の項目があげられ, 免疫毒性物質の分類に関しても討議されたが, 最終的な結論には至っていない。

会議名: 天然資源開発利用に関する日米会議・第31回有毒微生物部会

出席者: 衛生微生物部 三瀬勝利

開催場所, 時期: 米国, アラスカ州, アンカレッジ市, 1996年7月12日~21日

参加者内訳, 人数: 米国, 日本, カナダなど50人

会議内容: タンパク質部会と合同で科学会議を開催した。Proceedingsは平成8年末に刊行された。講演総数は36, そのうち4割が有毒微生物関係であった。ビジネスミーティングでは病原大腸菌O-157の制御が主たる話題となった。

会議名: 薬局方調和会議 (PDG)

出席者: 衛生微生物部 三瀬勝利

薬品部 石橋無味雄

開催場所, 時期: チェコ国, プラハ市, 1996年12月14日~9日

参加者内訳, 人数: 日本薬局方3名 (上記2名に加えて, 武田寧日本公定書協会専務理事), 米国薬局方2名, 欧州連合薬局方6名

会議内容: PDGでこれまで国際調和の対象となっている試験法の進捗状況, 各試験方法の内容に対する意見が述べられると共に, 新たに国際調和の対象とする試験法とLead Pharmacopoeiaが一部の試験法で決定された。新規に国際調和の対象となるものについては, 微生物限度試験法をはじめ, 微生物関連の試験法が多い。

会議名: IFCS (化学物質安全性国際フォーラム) アジア地域会議

出席者: 化学物質情報部 神沼 二真

山本 都

中野 達也

開催場所, 時期: フィリピン, マニラ, ニューワールドホテル, 1996年6月13日~14日

参加者内訳, 人数: 日本 (衛試 神沼, 山本, 中野; 環境庁, 通産省), 中国, 韓国, フィリピン, イラン, オーストラリア, バングラディシュ, IPCS事務局, UNTAR, ILO/バンコック他23名

会議内容: 本年3月キャンベラで開かれたIFCSの中間会合と, 5月のオタワで開催された来年2月に同じオタワで開かれる第2回IFCSのための準備会合のフォローアップとして, 副議長を現在の3人制から4人制として, その代わりにラポーターをなくすこと, 及び中間会合のアジア地域の代表国を選出する件に関して, 地域国としての意見が求められ, 副議長4名制に賛成が得られた。代表国については, 選出法も含めて結論は出なかった。これらの事項が, オタワ会議の前日開催される代表国による (nomination) 会合で決定したいとの事務局の意向が伝えられた。また会場をWHO西太平洋事務所の会議室に移して, 衛試によりインターネットとGINCに関するデモが行われた。

会議名: POPsに関する専門家会議

出席者: 化学物質情報部 神沼 二眞
山本 都

開催場所, 時期: フィリピン, マニラ, ニューワールドホテル, 1996年6月17日~19日

参加者内訳, 人数: IFCSの主要国, 国際機関(IPCS, IRPTC, FAD, UNIDOなど), NGO(グリーンピース, WWF, 国際農薬ネットワークなど)など約150名

会議内容: POPsはUNEPの政府間会議の決議事項(18/32)として取り組みが決まり, 行動目標a~eが採択され, これに基づいてこれまでに幾度かの会議がもたれた。この結果行動目標a, bまでが達成されており, 今回はcとdの達成が目標とされた。

現在問題とされているPOPsは, 農薬9種類, ダイオキシンとフラン, 他1物質である。このうち農薬は先進国ではほとんど生産及び使用されていないものであり, こうした規制を途上国にどう広げることが中心課題であった。ダイオキシンについては, 焼却炉の改良, 使用材の変更などで減少が図れるというドイツの発表があった。

会議名: IPCS(国際化学物質安全性計画)のプログラム・アドバイザリー委員会

出席者: 化学物質情報部 神沼二眞

開催場所, 時期: カナダ, ハリファックス, デルタバリーングトンホテル, 1996年10月23日~25日

参加者内訳, 人数: IPCSの各国のアドバイザーとオブザーバー約25名

会議内容: 前回(第7回)のPACで, 会議のテーマが多岐にわたるようになってきたので, 1回ごとのテーマを絞ることになったことを受けて, 今回の主題はリスクアセスメントを中心とすることになった。

主な議題は:

- (1) 各国の既存の評価文書を基礎としたCICADの作成。
- (2) リスクアセスメントに関するOECDとIPCSとの重複の調整。(IPCSはヒトの健康への影響を, OECDは環境への影響を評価するという分業体制。)
- (3) IPCS事業の米国NGOなどからのクレームへの対処。
- (4) 評価文書をCD-ROMやGINCにより配布すること及び評価文書が広く使われるようにするための情報提供の必要性, GINCの活用。
- (5) 次回以後の予定であったとして更にPAC会の回数はこれまでより減らすこと, 次回は98年ぐらいになることが事務局から知らされた。

会議名: 第1回CICAD(国際簡潔評価文書)最終案検討会議

出席者: 化学物質情報部 関澤 純

開催場所, 時期: ブラッセル(ベルギー), 1996年11月18日~21日

参加者内訳, 人数: 委員13名(先進国10, 途上国3), 事務局・オブザーバー7名

会議内容: CICADは, 各国の安全性評価文書を基に国際的に有用な簡潔評価文書を作成するため, IPCSが中心に昨年より計画を開始した。今回初めて7物質(Biphenyl, 3,3'-Dichlorobenzidine, Limonene, Methyl methacrylate, 1,1,2,2-Tetrachloroethane, 1,1,1,2-Tetrafluoroethane, o-Toluidine)についてのCICAD原案最終検討会議が開かれた。クリティカルなデータのリスク評価を重点に検討した。リスク評価で使用する曝露評価モデルの選択と有効性が問題となった。印象的だったのは, 各CICAD草案執筆者が行った背

景となる各国の安全性評価文書の評価プロセスの厳密さと透明性を証明するプレゼンテーションである。わが国ではCICADの基にできる詳細な安全性評価文書がないため, 他の国の文書を基にCICAD作成協力を進めることになった。先進国でこのような公表文書を持たないのはわが国のみであり, この確立が今後必須と考える。

会議名: IFCS-II(化学物質安全性国際フォーラム)

出席者: 化学物質情報部 神沼 二眞
中野 達也

開催場所, 時期: カナダ, オタワ, 1997年2月7日~15日

参加者内訳, 人数: 化学物質の安全性に関わる90カ国の政府の代表者, 国際機関, NGOなど300人

会議内容: この会議は, UNCEDのアジェンダ21のうち化学物質の安全管理をめざす第19章の6つの行動計画の推進のための政府間会議であり, 今回は特にアセスメントに関する行動計画A, 表示のハーモナイゼーションと分類に関するB, 情報交換に関するC, リスク削減に関するD, 各国の体制整備に関するEの現状と今後の課題に焦点が合わされた。

われわれは, 行動計画Cの重要課題として, GINC(地球規模の情報ネットワーク)の推進についての本会議報告と, ホームページなどのデモを行った。GINCはインターネットを基盤とする情報提供と, 情報交換をめざすものであるが, その重要性はカナダ来賓の開会の挨拶の中にも言及されただけでなく, 本会議, (アジア)地域会議などでも討議され, 最終報告書の中では, 行動計画Cの中だけでなくD, EなどでもGINCに関連したさまざまな行動目標が明記されることになった。

以上の他, 内分泌攪乱物質やPOPsへの取り組みが緊急課題として議論された。なお次回の第3回中間会合は1998年末に日本で, 次回第3回のフォーラムは2000年にブラジルで開催されること, 第4回中間会合は2002年に開催されることとなった。

会議名: IPCSのINTOXプロジェクトに関するワーキンググループ会議

出席者: 化学物質情報部 山本 都

開催場所, 時期: キャッスルトン(英国), 1997年3月8日~3月16日

参加者内訳, 人数: アルゼンチン, ウルグアイ, 南ア連邦, ヨルダン, アイルランド, 英国, 米国など約40名

会議内容: 前半は, 化学製品情報, 化学物質の存在場所, 輸送関連情報などを収集・記録するための統一様式を検討し, 化学製品に関する情報登録様式の原案を作成した。後半は化学物質による事故記録や情報交換のための統一様式を検討した。ここでは, この他に暴露・避難した人の記録の様式, 化学物質事故に関するトレーニング活動やマニュアルについても検討された。

会議名: ICH 専門家準備会合

出席者: 安全性生物試験研究センター 黒川雄二

開催場所, 日時: バージニア, メリイランド州, 米国, 1996年4月27日~5月5日

参加者内訳, 人数: 安全性分野専門家, 約50名

会議内容: 報告者は, 癌原性に関して二種を用いる問題に関する会議(S1B), 癌原性試験における最高投与量に関する会議(S1CR), 非げっし類反復投与試験法における投与期間に関する会議(S4B), 更に臨床試験に関連した

非臨床試験の実施タイミングの検討に関する会議(M3)に出席した。そのうち、S1Bに関しては試験法案がまとまり、Step2に入ることが出来たが、その他の課題については論議がまとまらず、その後の専門家準備会合にまわされた。

会議名: IPCS EHC Meeting on Polybrominated Dibenzop-dioxins and Dibenzofurans

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: ドイツ国, ハノーバー市, Fraunhofer 研究所, 1996年11月11日~15日

参加者内訳, 人数: 6カ国(米国, カナダ, ドイツ, 日本, スウェーデン, オランダ, スイス)よりのメンバー, オブザーバー, IPCS関係者など15人

会議内容: ダイオキシンに関しては、これまで TCDD に代表される polychlorinated dibenzo-p-dioxin, dibenzofurans が問題にされ研究・評価されて、WHO 及び世界各国で TDI の設定も行われてきている。しかし、polybrominated dibenzo-p-dioxins, -dibenzofurans に関する情報をまとめた評価はされていなかった。そこで、IPCS は新しい Environmental Health Criteria としてこれらの物質に関するものを出版しようとしたものである。ドラフトはドイツの Fraunhofer 研究所の研究者によって作成され、今回その第2版が完成し各国の専門家によりその内容が討議された。ドラフトの内容は、化学、環境内運命、曝露、毒性などに渡っていたが、化学に比べて毒性データの不足が目立った。例えば、NOAEL を求めるにしても、未だラットの13週間投与試験のみしかない(その NOAEL10ng/kg.bw は、TCDD と同じであった)。現時点のデータを評価した結果、これら polybrominated dioxins は polychlorinated dioxins に比べて低毒性である傾向があり、ダイオキシン全体の毒性としてはそれほど問題にならないようである。しかし臭素化難燃剤からの生成が極めて高いことから、今後代替品を開発し廃止の動きを取ると結論した。

会議名: OECD/RAAB

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 Annex Chardon Lagache, Paris. 1996年12月12日~13日

参加者内訳, 人数: OECD 加盟13カ国, 関連団体, OECD 事務局など約25名

会議内容: この会議はこれまで HAAB Hazard Assessment Advisory Body とされていたが、今回より各国の同意を得て、RAAB Risk Assessment Advisory Body と名称を変更し、より広義のリスクアセスメントに関する国際的な指導機構という性格を強めた。議題は以下の4つに大別される。1. Method Development, 2. Harmonization of Methods, 3. Good Assessment Practice, 4. Sharing Information About New Industrial Chemicals。大部分の話題は環境問題に関するものであり健康影響問題は少ない。出席者が特に関連したのは、1.の中の Human Health Hazard/Risk Assessment (IPCS との協力体制のもとに先ず生殖発生毒性のリスクアセスメントが出版され、今後、遺伝毒性、発がん性、一般毒性に進むこととされている)、3.の中の Harmonization of Terminology (generic and technical terms にわけて作成されつつあり、今後 Internet を通じて広くコメントが求められる)、Inventory/Compendium of Assessment Methods (各国における新規・既存化学物質、農薬等のリスクアセスメント手法とその評価結果の情報を Internet により広めようとする計画)などであった。結論として、今や当然の言葉

となった Harmonization が更に協調され情報を広くかつ早く公開することが必須となりつつあることを実感した。

会議名: ICH 専門家会議, バイオ医薬品の安全性に関するトピックグループ会議 (Expert Working Group Meeting on Preclinical Testing of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use.)

出席者: 毒性部 井上 達

開催場所, 時期: ①米国, ヴァージニア州, 1996年4月27日~5月5日, ②連合王国, ロンドン市 (Dockland, London), 1996年11月5日~7日

参加者内訳, 人数: Carstensen J. (EFPIA), Cavagnaro JA. (FDA, Rappateur), Inoue T. (MHW), Kawai M. (JPMA), Nakaniwa H. (MHW), Osterberg RE. (PhRMA), Sims J. (EC), Giaquinto A. (PhRMA), Vicari G. (EC)

会議内容: バイオ医薬品の安全性試験については、ICH 共通ガイドラインの作製が時期尚早との判断によりさしあたりこれを作製しないこととなっていた (ICH1) が、その後のこの領域の開発の進展と相俟って各国の経験も豊富になる一方、それぞれの判断の状況が区々になってきたので、これを調整してプリンスプルという形で考え方を示すことになり、その原案が ICH3 横浜会議にてプレ Step2 に達した。引き続き1996年5月のワシントンにおける専門家会議では、ICH3 で pre-step2 で公開された文書への各局の意見を持ち寄って、これに即した必要な書き換えを行い、ほぼ討議を終了して Draft9 にまとめあげた。このような経過に沿って、ロンドンの会議での主要な目標は、S6 の pre-step2 文書本体についての合意へむけての最終的な詰め作業を進めることにあった。実質的には、この文書をガイドラインと表現するかの如何、Pre-clinical testing の表現を non-clinical testing とするかどうかの如何、及び若干の字句上の問題を除いて、本体については留保条件なしに合意に達することが出来、ステップ・アップ (Step2) への調印に達した。

会議名: 医薬品の評価等に関する日本医薬品機構と欧州医薬品審査庁 (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA) との定期会議

出席者: 毒性部 田中 悟, 医薬品機構 手島邦和理事 (団長), 佐藤裕道調査第一課長, 齊藤匡人企画管理係長

開催場所, 時期: 連合王国 (ロンドン市), 1996年12月4日~12日

会議内容: EMEA 側出席者は R. Bass, N. Wathion, J. Torrent-Farnell, S. Fairchild, M. Rainey, M. Carr, E. Koskinen の7名、日本側出席者は上記4名の他に連合王国日本国大使館の小出顕生一等書記官が同席した。

EMEA 施設を見学したあと、Dr. R. Bass (Human Medicines Evaluation Unit の責任者)、及びその他の出席者から EMEA の組織等について説明を受けた。EMEA は、ヒト及び動物用医薬品の審査を行っている。GLP, GCP, GMP の査察も行っている。新医薬品の開発等に関する事前相談も受け付けている。職員は現在115名であるが、数年後には倍増される予定である。職員以外の専門家として約150名が EU 各国から登録されており、必要によってこれらの専門家の協力を得ているとのことであった。

医薬品機構側は、日本の医薬品の審査体制について、厚生省と医薬品機構及び現在の国立衛生試験所内に設置される医薬品医療機器審査センターとが協力して医薬品の審査を行うようになることを説明した。

EMA と医薬品機構は多くの共通点を有する医薬品の評価組織であり、両者は定期会議を継続しながら、協力して行くことが合意され会議が終了した。

会議名：IPCS のリスクアセスメントのアプローチハーモニゼーション：全身毒性に関するワークショップ

出席者：毒性部 長谷川隆一

開催場所，時期：ニューオリンズ（アメリカ），1996年12月12日～14日

参加者内訳，人数：WHO/IPCS 事務局6名，日本1名，米国9名，イギリス2名，オランダ1名，カナダ1名，ドイツ2名，ノルウェー1名，オーストラリア1名，合計24名

会議内容：国際機関，EU，EPA 及びカナダでのリスクアセスメント法について説明があり，それぞれについて質疑応答が行われ，ハーモニゼーションを行うための主な課題を抽出した。抽出された以下の課題について討議された。1. Transparency（透明性）：それぞれのアセスメントデータそのもの，アプローチ手法，判断プロセス等を明確にする。2. Confidentiality（信頼性）：データの信頼性を明らかとすること。ただし，疫学調査では必ずしも保障されたデータばかりではない。3. Uncertainty and Variability（不確実性とばらつき）：種差及び個体差，短期毒性 NOAEL から長期毒性 NOAEL，Benchmark dose あるいは他の用量依存性モデル，曝露データの不確実性等。4. Margin of Safety：EU の16各国で既存化学物質の評価法として採用されているもので，OECD での事業となっているものである。これは，リスク管理を含めたアプローチであることが確認された。5. Estimates of risk above the tolerable intake（耐用量を超えたときのリスクの評価）：今後の問題とされた。以上のように，本課題のリスクアセスメントアプローチの類似点と相違点が明らかとなった。

会議名：塩素化・ダイオキシン類に関するヒトの発がんリスク評価の IARC モノグラフ第69巻作成会議

出席者：毒性部 長谷川隆一

開催場所，時期：リヨン（フランス），1997年2月4日～11日

参加者内訳，人数：正委員（原案作成及び評価委員）：米国9名，ドイツ5名，日本2名，スウェーデン2名，イタリア1名，フランス1名，スペイン1名，ロシア1名，スイス1名，オランダ1名及びその他21名，合計46名

会議内容：ポリクロロダイオキシン類及びポリクロロジベンゾフラン類に関する最新の情報をまとめ，ヒトにおける発がん性の再評価（前回の2,3,7,8-TCDD（ダイオキシンの中で最も強い生体作用物質）の評価は1984年で Class 2 B：ヒトに対して発がんの可能性のある物質）を行い，モノグラフを作成する会議である。全体を4つの小委員会（1：曝露，2：疫学，3：発がん試験，4：がん関連情報）に分け，4日間の討議が行われ，最後の3日間は全体会議で各小委員会からの原案について討議が行われた。最終評価で2,3,7,8-TCDD は Class 1（ヒトに対して発がん性あり）となり，その根拠はプロモーション作用が動物実験で明かなこと，発がん性試験で広範な臓器に発がん性が認められていること，疫学データで総発がん率の増加が認められる

こととされた。更に動物実験で強い発がん性があり，それは Ah レセプターを含む機構でおこる多くの証拠があること，Ah レセプターはヒトでも強く発現しており，動物と同様に機能していること，発がん性試験での2,3,7,8-TCDD の組織濃度はヒトが強く曝露されたときと同程度であると判断された。なお，他の物質についてはヒトでの発がん性の証拠が不十分とされた。

会議名：OECD 主催の発達神経毒性に関する検討会議（Consultation Meeting on Developmental Neurotoxicity）

出席者：薬理部 藤森観之助

開催場所，時期：コペンハーゲン（デンマーク），食糧庁，1996年6月17日～18日

参加者内訳，人数：11カ国（官関連9，学関連3，企業関連7）19名及び IPCS 1名，OECD 事務局2名，計22名

会議内容：今回の会議は1995年の生殖及び発生毒性試験に関する OECD 特別作業グループ会議及び神経毒性試験に関する OECD 特別作業グループ会議において，発達神経毒性試験に関する新しいガイドラインの必要性が同意され，いくつかの問題が討議された結果，神経毒性及び発生毒性の専門家を含めた小規模の作業グループを編成して発達神経毒性試験ガイドラインの考え方についての素案作成作業を行なうことが OECD に勧告された結果，開かれたものである。今回はその第一回の会議である。会議では米国環境庁 EPA から提出された素案 OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Guideline### Developmental Neurotoxicity Study を基に，試験の理念及び試験方法について討議した。主な論議は Weight of evidence の概念，First tier 試験の必要性，Stand alone 試験，試験内容，発達神経毒性 Endpoint であった。なおガイドラインの作業進行計画（次回）については OECD としては未定である。

会議名：FAO/WHO 残留農薬に関する合同会議（JMPR）

出席者：薬理部 藤森観之助

開催場所，時期：ローマ（イタリア），FAO 本部

参加者内訳，人数：WHO 毒性評価グループ正式メンバー6名，FAO 食品中残留パネル正式メンバー6名，事務局16名（WHO 3名，FAO 2名，CCPR 2名，臨時アドバイザー10名は事務局に属する。）

会議内容：WHO/FAO 残留農薬合同会議の毒性コア評価グループ会議に臨時アドバイザーとして参加し，12品目の農薬について農薬の動物における動態及びヒトを含む動物における毒性試験データからなる作業資料を基に毒性評価を行い，一日摂取許容量 ADI あるいは急性 Reference Dose (RfD) を設定する作業を行なった。本会議では評価過程に生じる問題点のみならず，毒性評価方法の妥当性，範囲及び応用方法についても論議している。以下に討議内容と各農薬の設定 ADI 及びその設定根拠並びに急性摂取リスク評価による急性 RfD 及びその設定根拠について報告する。会議で評価された品目は12品目で，ADI は新規評価品目では Flumethrin ADI= 0-0.004mg/kg bw/day, Tebufenozide ADI= 0-0.02mg/kg bw/day, 再評価品目では Carbaryl ADI= 0-0.003mg/kg bw/day (Mouse 2年，発ガン性，安全係数5000), Carbofuran ADI= 0-0.002mg/kg bw/day, 2,4-D ADI= 0-0.01mg/kg bw/day, Dimethoate ADI= 0-0.002mg/kg bw/day (Rat 生殖，生殖障害，安全係数500), Ferbam ADI= 0-0.003mg/kg bw/day, Ziram ADI= 0-0.003mg/kg bw/day (Rat 2年，LOAEL=2.5，安全係数1000), Maleic

hydrozide ADI=0-0.3mg/kg bw/day, Mevinphos ADI=0-0.0008mg/kg bw/day, Phorate ADI=0-0.0005mg/kg bw/day, 急性 RfD は Mevinphos RfD=0-0.003mg/kg bw/day, Disulfoton RfD=0-0.003mg/kg bw/day を設定した。今回の評価では Dose response approach の概念が NOAEL の新メンバー構成による最終決定に影響を与えている。ちなみに日本の安評では Dimethoate 暫定 ADI=0-0.02mg/kg bw/day, Ziram 暫定 ADI=0-0.0035mg/kg bw/day, 食品規格 Carbaryl ADI=0-0.02mg/kg bw/day であり、これらの大きな差についての報告を受けて、直ちに厚生省食品化学課と農林水産省農薬対策室が反応し、残留農薬安全性評価会議と協力して早急の対策を開始したことを報告する。

会議名: ICH-M3 会議 (臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミングに関する国際的ハーモナイゼーション)

出席者: 薬理部 大野泰雄

開催場所, 時期: ロンドン (イギリス), ヨーロッパ医薬品庁, 1996年11月3日~7日

参加者内訳, 人数: 日米欧三極の行政サイド8名, 医薬品産業サイド5名あわせて13名

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ける非臨床試験実施タイミング」についての検討を担当している。今回の会議は本年度は米国のバージニア (4月29日~5月2日) で開催された会議の結果をふまえ、また、今までの草案に対する各極からのコメントを踏まえ、ICH-M3 に関する合意された文書を作成するための作業を行った。その結果、1) 日本がヒトに初めて投与する前に行っておくべき毒性試験の投与期間を非齧歯類では2週間でも構わないとし、2) 倫理性、毒性試験における可逆性評価の重要性について本文に記入し、3) 臨床試験の名称についてもとの表現と第一相、第二相、第三相試験という表現が併記された。更に、いくつかの細かい修正を行った後ステップ II の合意に達した。但し、1) ヒトに初めて投与する前に行っておくべき齧歯類を用いた反復投与毒性試験の投与期間、2) 反復投与毒性試験を行わずに、単回投与毒性試験の結果のみに基づきヒトに初めて投与する場合、3) 妊娠可能女性に投与する前に行っておくべき生殖毒性試験の範囲、4) 6ヵ月をこえて臨床使用する場合に必要な非齧歯類での毒性試験の投与期間については合意できず、今後の検討課題として残された。

会議名: ICH 専門家会議 (S1B, S1C 及び S4B)

出席者: 病理部 高橋道人

開催場所, 時期: タイソンコーナー (米国) のシェラトン プレミアホテル, 1996年4月29日~5月4日

参加者内訳, 人数: 日米欧の産官から約10名

会議内容: S1B 「医薬品の癌原性を調べる試験」がステップ2として合意された。主な内容は以下の通り。

現行では、3極 (EU, 日本, 米国) とともに、ラットとマウスの2種のげっ歯類を用いた長期発がん性試験を実施することが規定されている。ヒトでの安全性を損ねることなく2種の発がん性試験を減らすことが出来るかどうかを検討された。

討議の結果、長期癌原性試験を1種だけ実施し、他の1種の試験の代わりに現在開発中の他の実験方法へ転換する方策をとることになった。一つの長期試験と他の適切な実

験手法から得られたデータについてはいずれも総合的に評価し、発がん性リスクを判断する。

今回合意されたガイドラインでは発がん性を評価するためのいくつかの実験方法を概説されており、1) イニシエーション・プロモーションモデル、2) トランスジェニック動物を用いる法、3) 新生児動物を用いる法などが有望視されている。

また、S1C の中で、用量設定において最大量1,000mg/kg を認めるかが議論されたが、合意に至らなかった。

会議名: 第47回 FAO/WHO 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: ローマ (イタリア), 1996年6月3日~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32名

会議内容: クレプトール, サイパーメスリン, α -サイパーメスリン, ネオマイシン, チアンフェニコール, チルミコシン, キシラジンが審議され、これらの毒性と残留データに関する評価に基づき、キシラジンを除くそれぞれの物質について一日許容摂取量 (ADI) の設定と最大残留基準値 (MRL) 案の勧告がなされた。また、アバメクチン, テトラサイクリン系抗生物質, スピラマイシン, モキシデクチンについては、更に残留データが提出されたため、これらに対して新 MRL 案が勧告された。第38回 JECFA において提案された微生物学的 ADI 算定式については解明されていない点が多かったことから、今回、改訂算定式が提案された。チアンフェニコールについては、発癌性試験データが提出されていなかったが、我国の厚生省の委託によりこの物質の発癌性試験が佐々木研究所で実施されている旨が説明され、その最終報告を待って1999年に再度審議されることとなった。アバメクチンについては、第45回 JECFA において Δ -8,9異性体は畜産物中には存在しないことから、ADI は $1\mu\text{g}/\text{kg}$ と設定された。これは JMPR の ADI ($0.2\mu\text{g}/\text{kg}$) と異なることから、JECFA と JMPR が再度討議をし、JMPR は JECFA の決定に同意した。

会議名: 第7回 OECD (経済協力開発機構) の第7回試験法ガイドライン (TG) プログラムについてのナショナルコーディネーター (NC) 会議

出席者: 病理部 三森国敏

会議場所, 時期: パリ (フランス), 1996年9月16日~21日

参加者内訳, 人数: OECD 加盟各国の17カ国から38人

会議内容: LD50以外の急性毒性試験法としては、Fixed-Dose や Acute Toxic Class 法があるが、その他に、Up-and-down 法が検証中である。この検証が終了するまでは TG 401はそのままにし、徐々に廃止していくこととなった。神経毒性 TG の最終案については参加 NC により承諾され、新ガイドラインとして承認された。既存の6つのガイドライン (472, 473, 474, 475, 476, 483) の改訂と UDS TEST が新規 TG として承認された。米国が中心となり、繁殖毒性のガイダンスドキュメントを作成することとなった。また、最近、発達神経毒性試験の TG 案が提案されたばかりであることから、この発達神経毒性も含めてガイダンスドキュメントを作成することで同意が得られた。

英国から、内分泌攪乱物質についての詳細な総説報告 (DRP) 案を作成し、次回の NC 会議までにはそれを提出する計画であることが説明された。しかし、これらの物質についての毒性発現メカニズムは不明な点が多く、今後各国からの種々の情報提供が不可欠であることが強調され

た。TG化については、明確な提案はなされなかった。

会議名：OECDによるGLP及びその査察に関する新規加入ワークショップ

出席者：病理部 高橋道人

開催場所、時期：ソウル（韓国）、1996年9月17日～18日

参加者内訳、人数：OECD、イギリス、カナダ及び韓国の環境庁を中心とした行政及び関連研究所の約50名

会議内容：今回のワークショップは、韓国がOECDに加盟するのに伴い、OECD-GLPをどのように遵守するのか、具体的な方法を説明するために行われたものである。韓国は日本と同じようにいわゆる縦割り行政であり、GLP導入に当たり各国間の相互乗り入れを目的とするOECD-GLPの実施を韓国としては積極的に取り組む姿勢がみられた。我が国では、各省庁がそれぞれ独自のGLPを持っており、研究機関によっては、GLP査察を頻回に受けることとなるなど研究面にも支障がでるとしてその弊害も指摘された。特に、日本の各種GLP（医薬品、化学物質、農薬、食品添加物、動物用医薬品及び食肉動物用飼料添加物、その他、労安法など）がそれぞれ独自に行っている査察は、悪い例として善処を求められた。将来、少なくとも共通部分に関してはOECD-GLPの相互乗り入れを認めるように希望され、もし独自の査察項目があれば、その部分についてのみ独自で査察を行い共通部分は認めあうよう求められた。

会議名：ICH準備会議における医薬品の安全性、主にがん原性試験に関する専門家会議

出席者：病理部 三森国敏

開催場所、時期：ロンドン（英国）、1996年11月2日～10日

参加者内訳、人数：日米欧3極の薬事規制当局と製薬団体からの専門家 計11名

会議内容：がん原性試験ガイドライン案が前回のEWGで提案された後、FDAではステップ2文書に対する米国内からのコメントが収集されたが、MHWとEUでは未だコメントを収集中である旨が説明された。また、米国の国際生命科学研究所（ILSI）が中心となり、トランスジェニックマウスや新生児動物を用いた短期がん原性試験法のバリデーション作業がPhRMAで進行中であり、JPMAやEFPIAもこの研究計画に参画する旨の説明があった。MHWからは、ヒトプロト型c-Ha-rasがん遺伝子導入トランスジェニックマウスを用いた短期発がん試験法の有用性を検証するための協同研究が現在進行中であり、次回のEWGまでには実験成績をまとめて検証する予定である旨の説明がなされた。

医薬品のがん原性試験における高用量選択のうち、混餌投与による投与可能最大量の設定については最終結論は出されていないことから、ヒトへの臨床医薬品投与量が1mg/kg/日以下の場合には動物への投与量限界を1,000mg/kgとしてもよいとの妥協案がFDAから提案された。会議中、PhRMAからの一部反対があったが、最終的にはこの妥協案を含んだステップ2の文書案に合意が得られ、以後、規制側による公開コメントを集める作業に入ることとなった。

会議名：ICH専門家会議S1B「非げっ歯類の反復投与毒性試験」

出席者：病理部 高橋道人

開催場所、時期：ロンドン（英国）、EMEA（欧州医療製品評価局）、1996年11月5日～7日

参加者内訳、人数：日米欧の官側の4名（ラポーター1名を含む）

会議内容：非げっ歯類（イヌ又はサル）を用いた反復投与毒性試験は、米国では12ヵ月間投与が要求されているのに対し、EU及び日本では6ヵ月間投与が要求されている。EWGではどのような症例が12ヵ月試験が必要な毒性学的な特性について全症例について完全な評価を行うことになった。また、9ヵ月試験の可能性についても今後検討する。次回3月のICH-EWGまでにステップ2文書を作成するには中間的な会議の開催が必須である。1997年1月にコペンハーゲンにてこの会議を開催することを提案され了承された。

会議名：ICH-EWG（S4B）「非げっ歯類の反復投与毒性試験の期間」

出席者：病理部 高橋道人

開催場所、時期：デンマーク・コペンハーゲン、1997年1月13日～14日

参加者内訳、人数：6ヵ国、7名

会議内容：非げっ歯類の反復投与毒性試験の投与期間については、各国で要求が異なることから、ICHでハーモナイズするよう求められた。過去のデータ（EFPIA、JPMA、FDA、CMR）において問題となる18の医薬品につき3極の行政サイドの専門家により検討することとなった。

評価はMHW、FDA、EUの評価担当官により平行して行われ、2回にわたる会議で得られた結論は次の通りである。16例が検討の対象とされた。一部の事例においては試験結果の評価に差があり、必ずしも行政者間で完全な一致を見たわけではない。更に、異なった試験期間の比較のため観察された所見を評価するには限界があった。しかしながら、16例を検討した結果、9ヵ月間の試験期間があれば、長期毒性所見を検出するのに適当であると考えられた。特に1)有効かつ安全な医薬品の開発の迅速化、2)部分的に重複する試験の実施による無駄を避ける、3)各極の行政が認めあった形で国民を守るための国際的に合意された方法を持つこと、の3点を考慮し、9ヵ月間の試験期間を提唱することとした。

会議名：第48回FAO/WHO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）、1997年2月17日～3月1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32名

会議内容：チアベンダゾール、セフチオフル、ダノフロキサシン、ディハイドロストレプトマイシン、エンロフロキサシン、フルメクイン、ゲンタマイシン、デキサメタゾン、シフルスリン、フルアズロンが審議され、ゲンタマイシンとデキサメタゾンを除くそれぞれの物質について一日許容摂取量（ADI）の設定と最大残留基準値（MRL）案の勧告がなされた。また、セフチオフル、スピラマイシン、モキシデクチンについては、更に新しい残留データが提出されたため、これらに対して新MRL案が勧告された。企業からの毒性試験データの殆どは、適切なGLP基準に従って実施されていることから、このGLP準拠がなされた試験か否かを明確にするため、モノグラフにその旨を記載することとなった。薬理作用の強い動物薬の摂取部位が一般消費者に食肉として摂取される可能性があることから、消費者への急性毒性が懸念される。今後、摂取部位についての安全性を考慮しながら、どのように規制していくかに

について検討することとなった。第36回JECFA以来、オキシテトラサイクリンのヒト腸内細菌種への影響についてのデータが入手できることから、これらの物質について再評価することとなった。

会議名: OECD-GLP Inspectors training course on the application of GLP principles to computerised systems

出席者: 変異遺伝部 林 真

開催場所, 時期: Jarvis International Hotel, Gatwick East, Crawley, United Kingdom, 1996年11月18日~21日

参加者内訳, 人数: Austria, Belgium, Canada, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Japan, The Netherlands, Portugal, Spain, Sweden, Switzerland, United States より42名が受講者として、また、United Kingdom, Japan, The Netherlands, United States, France, Germany より14名が Faculty として参加した。

会議内容: 1995年に出版された OECD の GLP Consensus Document “The application of the principles on GLP to computerised systems”の内容を OECD 加盟国の GLP 査察官に解説し、模擬査察を小グループで行うことを目的とした会合で、本 document ができた経緯を含めた概論がなされた後、各節ごとに説明、解説する形で会合が進行した。また、後半の1日半で模擬査察と総括が行われた。報告者は faculty の一員として参加し、GLP のコンピュータシステムにおける「施設と機器」の部分を担当した。各論に関しては説明時間も短く、詳細な解説、議論もできなかった。バリテーションの部分に関してはかなり時間が割かれたが、特に目新しい議論はなかった。今回の会合で、フロッピディスクの信頼性の低さが指摘され、データの保管媒体には適さないとの暗黙の了解事項となった感がある。各国のコンピュータ (GLP とすべきか) 査察に関するレベルにかなり差があることがわかった。

会議名: ICH 専門家準備会議 (安全性分野: 遺伝毒性)

出席者: 変異遺伝部 祖父尼俊雄 (①②に参加)

開催場所, 時期: ①ワシントン (米国), 1996年4月27日~5月5日, ②ロンドン (英国), 1996年11月4~8日

参加者内訳, 人数: 日米欧3極の行政及び製薬業界の遺伝毒性分野の代表者9~10名

会議内容: ワシントンでの専門家会議では、遺伝毒性試験の標準的な試験の組合せについての論議に関連して行われたマウスリンフォーマ試験 (MLA) の国共同研究の成果を踏まえて、米国環境変異原学会第27回大会 (1996) において行われた MLA の試験プロトコールに関するワークショップで得られた合意事項に関する論文の原稿を配布した。

これらの成果に基づいて、標準的な試験の組合せについて Draft 6 を基に論議し、標準的な試験の組合せとして、1) 細菌を用いる復帰変異試験, 2) in vitro 染色体異常試験又は MLA, 3) in vivo 染色体異常試験 (小核試験), の3種とすることで合意が得られた。また、標準的な試験の組合せが必ずしも十分でない場合のオプションについても合意が得られた。これらの合意の基に Draft 7 が作成された。Draft 7 の最終的な確認を6月中旬までに行い、7月中に Step 2 の署名を行う予定とした。

Step 2 の署名は平成8年8月に書類の持ち回りにより行

われ、正式に Step 2 となり、3極内で公開され、コメントの収集のための手続きが開始された。

ロンドンでの専門家会議では、MLA について24時間連続処理法で陽性となった化合物の新たなデータを提出し、これを基に MLA と染色体異常試験の同等性について論議が行われた。その結果、MLA での24時間連続処理法の妥当性を更に検討する必要があるとの合意に達し、そのため新たに共同研究を行うこととし、そのための被験物質の選定が行われ、26物質が選択された。この共同研究では短時間処理法と連続処理法の比較に加えて、Microwell 法と Agar 法との比較を行うこととし、1997年2月までにデータの収集を行う予定とした。

FDA から標準的な組合せが不十分であると考えられる化合物について、30~40の実例が提示され、その化学構造や機能性の特殊性が説明され、それを基に論議が行われた。

発がん性の専門家との合同会議を行い、トランスジェニックマウスの有用性について論議を行った。また、バイオ医薬品の専門家との合同会議を行い、バイオ医薬品の遺伝毒性評価の問題点について論議した。

会議名: OECD の第5回高生産量化学物質安全性点検初期の評価会議

出席者: 総合評価室 中館正弘

毒性部 長谷川隆一

開催場所, 時期: ベルギラート (イタリア), 1996年10月28日~30日

参加者内訳, 人数: OECD 事務局4名, 日本8名 (厚生省3名, 環境庁関係3名, 労働省1名, 化研協1名), 米国2名, イギリス5名, オランダ2名, カナダ1名, スペイン3名, デンマーク2名, ドイツ3名, フランス2名, チェコ1名, フィンランド2名, ノルウェー3名, スウェーデン2名, スイス2名, BIAC 2名, EC 1名, IPCS 1名, 業界20名, 合計64名

会議内容: 第4回の東京会議 (SIAM 4) に引き続き、23物質についての SIDS 初期評価に参加した。最初に SIAM 4 で議論された物質の報告案についてのコメントについて討議し、本会議の対象物質について議論された。ヒトの健康について低リスクで追加試験の必要がないとされた物質は Vanilin (ノルウェー), MIBK (アメリカ), DEGBE (ノルウェー), trichloroacetic acid (ドイツ), ethylene (ノルウェー), cumene (スペイン), butanal (アメリカ), iso-butanal (アメリカ), cyanobutane (フランス) である。But-2-yne, 1,4-diol (ドイツ) は環境データの追加が、aniline, 4-nitro-N-phenyl (ベルギー) は環境データの追加が要求されたが、低リスクとされた。Tetrachloroethylene (イギリス) はリスク軽減処置の必要性が、triethylene tetramine (ドイツ) 及び naphthalene (イギリス) は in vivo 遺伝毒性試験の追加とリスク軽減処置の必要性が、acrylamide (イギリス) はリスクが明らかであるため、現在のリスク軽減処置を保持することとされた。Methacrylic acid (ドイツ) はその methyl ester と一緒に、DODMAC (ドイツ) は DHTDMAC と一緒に次回以降に討議することとされた。

会議名: 第23回 OECD 環境委員会及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

ンス), 1996年11月5日～8日

参加者内訳, 人数: 加盟23カ国, IPCS, IRPTC, CEC 等合計
147名

会議内容: パリの OECD 本部で開催された第25回 OECD 環境委員会及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1997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. 高生産量 (HPV) 化学物質点検計画の進捗状況が報告され, 今後の計画についても承認された。

6. 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。

7. 前回に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, 及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。

8. 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状況が報告され, 討議された。