

会議名: 日米欧三薬局方会議ならびに ICH4(準備会議および本会議)

出席者: 薬品部 小嶋 茂雄(①, ②に参加)
 〃 青柳 伸男(〃)
 〃 鹿庭なほ子(② に参加)

開催場所, 時期: ①日米欧三薬局方会議: ブリュッセル(ベルギー), 1997年7月11日~12日,
 ②ICH4(準備会議および本会議): ブリュッセル(ベルギー), 1997年7月14日~18日

参加者内訳, 人数: ①は, 日米欧三薬局方の代表約10名,
 ②の準備会議は, 日米欧三極の医薬品規制当局および製薬団体関係者約40名,
 また, ②の本会議の「化学合成医薬品の品質に関するワークショップ」は,
 日米欧三極を中心に約300名

会議の内容: 日米欧三薬局方会議(7/11~12)においては, ICH4 本会議の「化学合成医薬品の品質に関するシンポジウム」における USP および EP の報告の内容, ならびに医薬品添加剤および試験法の調和の進捗状況について検討が行われた。

ICH4 準備会議(7/14~16)においては, 小嶋, 青柳, 鹿庭が, 専門家会議における残留溶媒に関するガイドラインならびに化学合成医薬品の規格及び試験方法に関するガイドラインの検討に参加した:

1. 残留溶媒に関するガイドライン(Q3C)

残留溶媒に関するガイドラインは, 1996年11月のロンドンでの専門家会議でステップ2に達しており, 今回の会議において, 最終合意に達するための検討が行われた。小嶋は, この会議のラポーターを努めた。会議においては, ①製造工程でクラス3の溶媒(低毒性の溶媒)しか使われなかった場合に試験が必要かどうか, ②クラス2の溶媒(基準値を設けて規制すべき溶媒)の濃度限度値(オプション1)は, 一日最大用量が10gを超える医薬品の場合にも適用しうるかどうか, ③原薬や添加剤のメーカーから如何なるデータが報告されるべきか, ④本ガイドラインの実施時期をいつにするか, ⑤メンテナンクス組織の構築に関する運営委員会への再要請などについて検討を行い, これに基づいてドラフトの修正を行った結果, 最終合意に達することができた。

2. 化学合成医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン(Q6A)

薬局方の試験法の調和の問題についての解決を一部先送りする形で, ステップ2に漕ぎ着けた。ステップ2ドラフトの特徴を次に挙げる:

①定期的試験/スキップ試験, パラメトリックリリース, 工程内試験など, 我が国の現行の医薬品承認・許可制度にない考え方を含むこと。

②日米欧三薬局方間での試験法の統一が要望されていること。

日米欧の三薬局方間で試験法の違いがあると, せっかく規格の試験項目について調和が達成されても, 試験を繰り返さなければならなくなるため, 含量均一性, 質量均一性, 溶出性, 崩壊性, 保存効力, 微生物限度などの試験法について, 違いを解消して統一した試験法とすべく検討が続けられており, 本ガイドラインの最終合意には, これらの試験法の調和の達成が必要とされている。

③規格の試験項目が Universal Tests(原薬や製剤の規格に必ず設定すべき試験項目)と Specific Tests(原薬や製剤の用途や剤形の特性などに応じてケースバイケースで設

定が必要となる試験項目)に大きく分けられたこと。

④各試験項目をどのような場合に規格に設定すべきかを理解しやすくするため, 8つのフローチャート(Decision Trees)が添付されたこと。

ICH4 本会議(7/16~18)においては, 青柳と鹿庭が「化学合成医薬品の品質に関するワークショップ」のシンポジストとして参加し, 青柳は *in vivo* での製剤機能, 特にバイオアベイラビリティを保証するための評価法に関して, また, 鹿庭は適切な分析法の選択とそのバリデーションに関して報告した。

会議名: 生体試料中の幻覚剤の同定・定量に関する専門家会議; 尿・血液以外の生体試料の可能性について

出席者: 薬品部 中原雄二

開催場所, 時期: バルセロナ(スペイン), 1997年11月24日~28日

参加者内訳, 人数: 12カ国(米国, ドイツ, 日本, フランス, スイス, イタリア, ベルギー, 英国, スペイン, オーストラリア, ルクセンブルグ, オーストリア), 国連麻薬部など15名

会議内容: 議長にスペイン代表, 報告責任者にオーストラリア代表が選ばれた後, 各国代表者が1人づつ会議のテーマに関するトピックスを発表し, 討議を行った。その後, 2つのグループ(薬物グループ, 新生体試料グループ)に分かれ, グループ討論とレポートを作成した。中原は, 新生体試料(毛髪・唾液・汗)グループに入り, ガイドラインと推奨試験法を作成した。以下に報告書の項目を示す。

1. Introduction, 2. The hair matrix, 3. Incorporation of drugs into hair, 4. Specimen collection, 5. Sample preparation, 6. Extraction and clean-up, 7. Analytical techniques, 8. Practical procedures, 9. Analytical problems, 10. Interpretation of drug concentrations in hair, 11. Conclusions and recommendations, 12. Sweat and saliva
 2グループが作成したガイドラインと推奨試験法を全員で討議し, 追加, 修正を行った後, 採択した。この報告書は印刷・校正後, 国連の出版物として, 世界に配布される。

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(①②に参加)

〃 山口照英(①に参加)

〃 川西 徹(①②に参加)

開催場所, 時期: ①専門家会議および ICH4 会議; ブリュッセル(ベルギー), 1997年7月10日~7月20日, ②専門家会議; ワシントン(米国), 1998年1月31日~2月8日

参加者内訳, 人数: 専門家会議; 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30名, ICH4 バイオ医薬品の品質部門のワークショップ; 日米欧三極を中心として約300名

会議内容: 専門家会議ではバイオテクノロジー医薬品(バイオ医薬品)の製造に用いられる細胞基材に関する課題(Q5D) および規格に関する課題(Q6B) について討議した。

1. 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及び特性

(Q5D)」である。PhRMA が担当し、1997年1月にステップ2のサインがなされた。その後の三極内でのコンサルテーションでも、文章表現上の問題以外の指摘はなく、この修正の後、ブリュッセルの専門家会議でステップ3のサインがなされた。しかし、(1)細胞の無菌試験およびマイコプラズマ試験の試験法について、三極の薬局方の相互受け入れを述べた部分、(2)細胞の発ガン性試験についてWHOの細胞基材に関するガイドラインへの参照を述べた部分、について運営委員会の一部メンバーによって内容の修正が行われ、ステップ4文書として公表された。この修正については、専門家会議のメンバーから抗議の意見が寄せられ、ワシントンの専門家会議で再び議題として取り上げられたが、その間WHOガイドラインへの参照部分は復活し、Step4の正式文書となった。

2. SPECIFICATIONS OF BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS

正式ガイドライン名は「Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria 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および試験方法)(Q6B)」である。EFPIA と FDA が共同で担当している。1996年5月に正式な討議が開始されて以来、5回の専門家会議を経てワシントンでStep2の合意に達した。趣旨、目的は、十分な特性解析が可能である生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)を対象として、特性解析及び品質評価のあり方並びにロット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。内容は、1)目的・適用範囲、2)規格及び試験方法の設定にあたって考慮すべき事項及び概念、3)品質確保のための方策全体における規格及び試験方法の位置づけ、4)原薬及び製剤での規格及び試験方法の項目、5)用語、6)補遺:理化学的解析法と不純物、からなる。

ICH4のバイオ医薬品の品質関連のワークショップでは、前半部分で、既にステップ4あるいはステップ5に達した4つのガイドラインについて、医薬品開発へのインパクトを中心テーマとした討議を行った。早川は各ガイドラインを総括し、その内容と意義を概説するとともに司会進行を行った。また川西はQ5D:細胞基材ガイドラインを紹介した。後半では、ステップ2を目前にしたQ6B:バイオ医薬品の規格に関するガイドラインについて討議が行われた。パネルディスカッションに参加した山口は本ガイドラインのインパクトを厚生省の立場から説明した。

会議名: Working Group on Herbal Medicines

出席者: 生薬部 佐竹元吉

開催場所, 時期: マニラ, WHO 西太平洋事務局, 1997年12月8日~12日

参加者国, 人数: 中国, 韓国, 香港, マカオ, フィリピン, オーストラリア, ベトナム, ラオス, ニュージーランド, カンボジア, マレーシア, モンゴル, シンガポール 計約15名

会議内容: 米国薬局方(USP)は、1820年の作成初期には217種の生薬およ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であろうと予想される。

会議名: ISO/TC150「外科用インプラント」

出席者: 療品部 佐藤道夫

開催場所, 時期: シンガポール, 1997年11月28日~12月3日

参加者内訳, 人数: 13ヶ国, 62名

会議内容: 体内に埋植する医療用具、ならびにそれに使う材料の国際標準化を審議した。主に、「埋植・摘出時に記録すべき最低データセット」、「摘出インプラントの解析」に参加した。前者では患者のフォローアップが主目的であることを明確にし、医療用具の供給業者と医療機関とに分類して記録すべき項目を列挙した。また記録方法についても次回審議する予定である。後者についてはポリマー、金属、セラミックス材料において審議が進んだが、生物由来材料についてはTC150での審議を見送ることになった。今回のTC150は1998年10月にロンドンで行われる。

会議名: ISO/TC194/WG2 「医療用具の生体内分解」
ISO/TC194/WG14 「材料の同定・確認」

出席者: 療品部 中村晃忠

開催場所, 時期: ロックヴィル(米国), 1998年1月12日~14日

参加者内訳, 人数: 6カ国, 26人

会議内容: WG2では、CD 10993-14:「セラミックス材料の分解産物の定性・定量法」とDIS 10993-13:「高分子材料の分解産物の定性・定量法」の修正を行った。前者は再度CD投票にかけること、後者は最終案としてFDIS投票に付し、ISOとして出版することを決定した。WG14では、material characterizationの意義についての議論に多くの時間を費やした。その結果、material characterizationのISO10993シリーズ中の意義は既存医療用具との同等性の確認であることで意見が一致した。今後の作業としては、化学的同等性確認をまず標準化することで一致した。

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, 土屋利江

開催場所, 時期: アレキサンドリア(米国), 1998年5月10日~14日

参加者内訳, 人数: 14カ国, 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。今回の特徴的な課題を以下に列記する。(1)新たな課題(免疫毒性、組織工学製品、異物発癌、発癌リスク評価法)に関する短いレクチャーがあった。(2)これらをISO10993シリーズにどのように反映させるかが焦点となった。(3)免疫毒性の取り扱い案をまとめるタスクフォースができた。(4)既存のISO10993の各パートの利用法(歴史、限界、評価法など)を記述する解説的

付属書をつくる方向が確認され、そのフォーマットを考えるタスクフォースができた。(5)それぞれのパートも引き続いて見直し作業に入っており、段々と調和が進むと思われる。

会議名: FAO/WHO 合同食品規格計画第30回食品添加物・汚染物質部会(CCFAC)

出席者: 食品部 豊田正武

開催場所, 時期: ハーグ(オランダ), 1998年3月9日~13日

参加者内訳, 人数: 加盟54ヶ国及び41国際機関の代表304名

会議内容: 一般議題として, CAC 総会及び他の Codex 部会からの報告, Codex 及び他の機関におけるリスクアナリシスに関連した活動報告, 第49回 JECFA の概要報告, ADI 及び他の毒性評価の変更に伴う作業の報告があった。食品添加物に関しては, 食品添加物の最大使用基準の承認・改正, 一般規格の構成項目, 食品添加物リストと食品リスト, 使用基準案, 使用の必要性, 成分規格, 国際番号システム改訂等について討議があった。汚染物及び毒素については, アフラトキシンと鉛の残留基準値及びその他カドミウムのディスカッションペーパー, ヒ素, スズ, オクラトキシン A, パツリンとゼアラレノンのポジションペーパーについて討議があった。カドミウムの再評価については, 我が国の提案により2000年まで延期されることとなった。本部会についての内容が食品化学課今井により紹介されているので, 概要を知りたい方は, 食品衛生研究48(5), 57(1998)を参照して下さい。

調査名: 米国における照射食肉等の安全性に関する調査研究

調査員: 食品部 宮原 誠

調査対象: 米国 FDA, 米国 ARS, 米国 NIST, フードテクノロジー社等

調査場所, 時期: 米国東部地域にあるそれぞれの事務所, 研究所, 並びにフロリダの照射施設, 1998年3月10日~18日

対象者と人数: FDA の消費者保護官, 各研究所の研究者と照射実務者等十数名。

調査内容: 本研究は昨年末に FDA が照射肉類の安全性を確認しこれの流通を認めたことに関連し, 同国における照射肉等の実態を調査し研究することを目的として実施された。FDA によると過去に照射ベーコン等について許可の取り消しを行った経緯があるが, 今回種々の試験や調査に基づき生肉類の安全性について十分に検討を行い, これら照射肉類の安全性に問題がないことを確認しており, 表示義務の励行に必要な照射食品の検知に関しても十分に留意をしたという。これら食品照射に関する微生物学的な研究を実施した農務省 ARS の研究所を訪問した。そこには実験用の小さな照射炉が設置されており, これを用いて様々な実験が行われ, 照射食品の微生物学的な安全性確認の根拠として使用したデータが蓄積されていた。NIST にある放射線の線量測定を専門とする研究所では ESR を用いる方法を検討していた。骨のあるサンプルについては十分実用になるとの見解であった。フロリダにある食品照射を専門とする照射業者の工場では実際に照射を実行中であった。現在のところ照射食品の流通量は少ないが, O157 等の食中毒を防ぐためにはこのような技術を活用しなくてはならないだろうとの見解をこの工場の技術者は語った。

会議名: 第49回 FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会

(JECFA)

出席者: 食品添加物部 河村葉子
病理部 西川秋佳

開催時期, 場所: ローマ(イタリア), 1997年6月17日~26日

参加者内訳, 人数: WHO 委員7名, FAO 規格グループ12名, FAO 摂取評価グループ7名, WHO 事務局及び顧問23名の合計49名

会議内容: 安全性評価の対象となったのは, 1) 以前の JECFA で毒性学的再評価が勧告されていた添加物 (tert-ブチルヒドロキノロン, ショ糖脂肪酸エステル, trans-アニソール), 2) 新しいデータが出てきたために毒性学的再評価が必要となった添加物 (微結晶セルロース, マルチトールシロップ), 3) 優先的な評価が必要とされた新規添加物等 (d-アセト乳酸炭酸酵素, hydrogenated poly-1-decene, maltogenic amylase, salatrim), 4) 第44回の JECFA での新しい評価手法が適用される香料, 5) 食品汚染物質としてのアフラトキシンであり, さらに香料の評価手法そのものについても再検討された。また, 上記の添加物等9品目, それ以外の添加物34品目及び香料について, 製品規格が検討された。

会議名: 第27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), 1997年5月21日~23日

参加者内訳, 人数: 日, 米, 欧などから INN 委員7人, WHO 事務局5人, オブザーバー1人

会議内容: WHO の Division of Drug Management & Policies の主催で, 27th Consultation on Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (第27回医薬品国際一般名委員会) が開催され, 1) proposed INN リスト#78等に収載するため, 医薬品105品目について国際一般名(INN)の選定およ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, ステム名及び置換基名の見直しを行った。

会議名: 第9回 IPCS プログラムアドバイザー委員会 (PAC)への非公式のコンサルテーション会合

出席者: 化学物質情報部 神沼二眞

開催場所, 時期: WHO, ジュネーブ, 1997年10月22日~24日

参加者内訳, 人数: スウェーデン, カナダ, イギリス, ドイツの専門家と報告者など5名, 他に IPCS(WHO, ILO, UNEP) 関係者

会議内容: PAC は IPCS 事業計画全体にわたる専門家による助言のための委員会であり, 前回は93年10月にブリュッセルで開催された。第9回に当たる次回は1998年10月3日~5日(あたり)に開催されることが予定されている。主な議題は (1) PAC の開催を2年以上の間隔を置くこととし, その間に必要な協議事項は新たに専門小委員会(Bureau)を設置して対応すること, (2) PAC のメンバーを見直すこと, (3) 第9回の PAC に先立ち第2回の IPCS への参加機関(PI, Participating Institutions)会合を開くこと, (4) 登録されているが, 休眠状態の PI を活性化すること, (5) 拠出金を増大させる方策を探ること, (6) OECD と IPCS のアセスメント事業の重複について, 事務局間で話し合うこと, (7) 次回の会合の議題をどうするか, などであった。

会議名: GINC 推進委員会

出席者: 化学物質情報部 神沼二真

開催場所, 時期: General Executive Center (UNEP Chemicals), ジュネーブ, 1997年9月25日

参加者内訳, 人数: R. Sigman(OECD), F. Ouane, O. Perreira, J. Wills(UNEP Chemicals), J. Jaines, M. Ruse(WHO/PCS), E. Clevenstein(ILO)

会議内容: GINC は IOMC のプロジェクトであるが, 会合の開催やホームページの立ち上げ, パイロットスタディとしてのアジアネットワークの推進など, 実際的な事業は報告者の部が担当してきた。ただ, インターネットの急速な普及により, GINC の当初の目標の一部が比較的短期間に達成されてきた結果, 事業の見直しとともに, NIHS 先導型から IOMC を中核とした事業に移行する機が熟してきた。この結果, 今回は報告者が用意した資料に基づき具体的な行動目標が設定された。

会議名: 環境保健クライテリア「環境健康に関する意志決定指標」のレビュー会合

出席者: 化学物質情報部 神沼二真

開催場所, 時期: WHO, ジュネーブ, 1997年9月29日～10月2日

参加者内訳, 人数: 各国の専門家および WHO 関係者約24名

会議内容: 本会合は WHO の EHG(環境健康部) がまとめた標記の環境保健クライテリアのドラフトが作成されたため, その内容を再検討するために開かれた。討議は, この文書の表題から始まり, この中には地理情報システム(GIS)の応用, 疫学, (複数の国にまたがる)地域データをどう集めるかなど, 多岐にわたった。

調査名: GINC アジアプロジェクトの一環としてのベトナムにおける化学物質情報ネットワーク構築の支援

出席者: 化学物質情報部 神沼二真

開催場所, 時期: ベトナム, ハノイ市, 1998年2月23日～28日

調査内容: 今回の訪問の主たる目的は, IFCS(国際化学物質安全性フォーラム) および IPCS(国際化学物質安全性計画)の一環である, GINC アジアプロジェクトのためのベトナムのパートナーを組織し, 具体的な行動を促進することであった。また, これと関係して, ベトナムにおけるダイオキシンの研究状況を把握し, できればダイオキシンに関連した情報を GINC アジアプロジェクトとして提供する可能性を探ることであった。

具体的な訪問先や行動日程に関しては, 去年10月に東京で開催された GINC アジア関連会合のベトナムからの出席者である Oanh 博士がすべてアレンジしてくれた。この結果, 短期間ながらの13機関を訪問し, 10名の機関長(研究所所長)を含む約40名以上の関係者と意見を交わすことができた。

会議名: IPCS CICAD(国際簡潔評価文書)第3回運営会議

出席者: 化学物質情報部 関澤 純

開催場所, 時期: 英国, ロンドン, 衛生安全庁, 1997年9月15日～18日

参加者内訳, 人数: 16カ国の委員16名, 事務局, オブザーバー10名

会議内容: CICAD は, 各国の安全性評価文書を基に簡潔

で国際的に有用な評価文書を作成するため, 1995年より計画を開始した。前2回の運営会議では CICAD の内容の概要と, パイロット事業の計画について討議した。今回はパイロット事業の成果を踏まえ, 内容と計画について改善すべき問題点を検討した。すなわち, 筆者が作成した各国, 国際機関の評価レビューデータベースを活用し候補物質選択の効率化, 最終検討会議を年2回開催することでより多くの CICAD を作成, 各国や外部機関, 専門家によるピアレビュープロセスの透明化と効率化の推進, レビューアとドラフト作成者および最終検討会議の分担と責任の明確化, CICAD と組み合わせて出版される国際化学物質安全性カードの作成とのリンク, CICAD の基礎にできるようなナショナルレビューを作成公表していない国(日本や途上国)に CICAD 原案を作る能力を持った専門家がいる場合の協力体制の構築, などにつき検討した。

会議名: 第2回国際簡潔評価文書(CICAD)・最終検討会議(FRB)

出席者: 化学物質情報部 関澤 純

開催場所, 期間: ドイツ, ベルリン, 1997年11月26日～28日
参加者内訳, 人数: 委員14名, 事務局5名, オブザーバー4名

会議内容: CICAD の原案最終検討会議(FRB)の2回目として開かれた。Triglycydyl isocyanurate, 2-Butoxy ethanol, Manganese, 1, 1, 2, 2-Tetrafluoroethane, N-Phenyl-2-naphthylamine の5物質の CICAD 原案を検討した。CICAD 作成の透明性と内容の信頼性を高めるため, 各国の専門家, 業界などから寄せられたコメントと原案作成担当者による回答を対照させた表が作られた。FRB ではコメントに対して担当者が解決できなかった問題とリスク評価上の問題に焦点をしばり討議した。FRB の討議結果は表に追加されてオープンになる。このような手法で問題をクリアにしつつ効率良く検討を進めることができた。わが国にはこのようなプロセスを経たレビュー文書がこれまでなかったが, 今後その枠組みを構築してゆくために CICAD 計画はおおいに参考になる。第1回 FRB で検討された7物質の CICAD が来年には出版可能であり CICAD 作成過程とその内容に国際社会が注目していることから, 早期の出版は喜ばしいことである。1998年は東京で FRB の開催が要請され, 国内の協力体制をいっそう強化する必要がある。

会議名: FAO/WHO 合同「食品基準と安全問題に係わるリスクコミュニケーションについての専門家諮問会議」

出席者: 化学物質情報部 関澤 純

開催場所, 時期: イタリア, ローマ, 厚生省, 1998年2月2日～6日

参加者内訳, 人数: 関澤と, 厚生省食品保健課中山智紀氏の他に, FAO, WHO 8名, 13カ国から18名, 食品関連 NGO(消費者ユニオン, 産業界)から計3名が出席

会議内容: WHO と FAO の共催した食品基準と安全問題に係わる「リスク分析」および「リスク管理」の会議に次ぎ第3ラウンドになる。前回テーマと異なり, 今回は食品安全に係わる行政, 業界, 消費者団体の代表と, 本分野の研究者と国際食品規格関係者, 政府代表が一同に会した。日本は O157 病原菌食中毒事件対応の経験と教訓を紹介した。4分科会に分かれ, リスクコミュニケーションの定義, 目的, 対象, 各セクターの役割, 実施指針, 障害と問題解決の考え方などを, 平常時と緊急時の二つの場合に分けて

検討した。実績を持つ米国などの影響力が強かったが、関沢らはリスクコミュニケーションを専門家、政府や業界からの一方的な情報伝達と考えるべきでないこと、会議に出席している途上国などでは事情が大きく異なり配慮すべきであること、リスク管理の専門能力養成とあわせてコミュニケーションの専門能力の養成が重要であること、わが国の経験からも医師、食品衛生従事者、家庭、地方行政官など異なる立場の人々は異なるメッセージを必要としており、これにあわせたメッセージを検討すべきことなどを主張し、草案に取り入れられた。本テーマについての国際的討論ははじめてであり参加者が多方面にわたったことから議論も広がりが見られ、今後が期待される。

会議名：リスクコミュニケーションのあり方に関する米国訪問調査

出席者：化学物質情報部 関沢 純

開催場所、時期：米国東部諸都市、1998年2月23日～27日

参加者内訳、人数：関沢と福島大学行政社会学部村山武彦助教授が参加、訪問先はニュージャージー州環境保護庁、ラトガース大学環境情報センター、ロームアンドハース社、ナショナルエンバイロメントトラスト、地域の知る権利ワーキンググループ、米国環境保護庁、国防省、ワールドリソースインスティテュート、厚生省毒物疾病登録庁(ATSDR)

会議内容：日本化学会の「化学物質のリスクコミュニケーション手法検討会」の研究の一端として行われた。わが国におけるリスクコミュニケーションを推進、改善するために本分野で実績を持ち研究も進んでいる米国の関連機関、専門家を尋ね情報交換と討議を行った。行政、企業、NGOがそれぞれの立場で、情報の共有による信頼関係の構築、意見の交換を通してのより良いリスク管理の方向をめざしていることが分かり参考となった。特にATSDRは有害廃棄物埋め立て地近辺でのリスク評価を行い、その結果に基づき地域でリスク管理計画を立案、住民にリスク情報を的確に広報し、要望を聞く支援をするユニークな専門機関である。最近わが国で軽視されがちな傾向にある予防衛生を本格的に支える研究を行う機関として多くの興味ある討論ができた。

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：ミラノ(イタリア)、1997年10月5日～12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完成させる。2グループに分かれ、それぞれ毒性データや化学データ等について約110物質のカード原案を検討した。日本が分担作成した原案はそのうち、シクロヘキサノン、テトラヒドロフラン、ホスフィン、ヘキサクロブタジエンなど28物質である。

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)、1998年3月21

日～29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：全体で約90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。日本はクロロブレン、硝酸銀、クマリン、ジクロロボス、カフェインなど8物質の原案作成を分担した。

会議名：ICH/EWG及びICH-4

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：ブリュッセル、ベルギー国、1997年7月12日～20日

参加者内訳、人数：三極の専門家、約1,500人

会議内容：ICH/EWGでは、S1B(がん原性における2種の問題)、S1CR(がん原性における限界用量の問題)、S4(非げっし類の反復投与期間の問題)、M3(離床試験と非臨床試験のタイミングの問題)の討議に参加した。その結果、S4を除きStep4に達することが出来た。その後のICH-4では、安全性分野の全体に関するTechnical Workshop IIIにおいて座長をつとめた。なお、安全センターからは祖父尼、三森、大野が演者となった。

会議名：国際化学物質安全性計画運営委員会；IPCS Steering Committee on the Harmonization of Approaches to the Assessment of Risk from Exposure of Chemicals

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：Research Triangle Park, NC, USA、1997年9月3日～5日

参加者内容、人数：Steering Committeeメンバー、関連企業・機関代表、IPCS関係者など26名、12カ国(米国、英国、ドイツ、カナダ、オランダ、スウェーデン、イタリア、スイス、オーストラリア、ウルグアイ、中国、日本)

会議内容：このプロジェクトは92年にUNCED Agenda 21で提唱され、IPCSの主導のもとに93年から開始されている。その目的・原則として、①リスクアセスメントに関するものであり、リスクマネージメントは含まない、②リスクアセスメントプロセスの透明化を図る、③リスクアセスメントガイドライン等を作成するのではなく、まず各国・各機関での手法を理解する、④健康影響評価を目的とするが、随時曝露評価及び疫学も取り入れる、の4点が上げられ、そのためには第一に科学的根拠を重視し、第二に政策決定と科学的見解の差を考慮することとしている。プロジェクト全体に関する助言・勧告をするためのSteering Committeeが95年に始まり、今回はそれに続く二回目である。座長は、Dr. Fielder(英国)、ラポーターはDr. Farland(米国)とDr. Hartley(オーストラリア)である。会議では以下のHarmonization Projectについて各担当者から報告を受け討議を行なった。①生殖発生毒性；用語集・図譜及び共通化を目指す報告書の作成、有害性の定義が進行中であり、今後はヒトデータのリスクアセスメントへの利用法、IARCに做った国際機関の必要性が問題となる。②発がん性；リスクアセスメントの過程で重要な因子(発癌機構、ヒトへの外挿性、genotoxic or nongenotoxicなど)を取り上げ、データの豊富な12化学物質について各国・各機関での差異を検討する。③遺伝毒性；各国・各機関の評価法を検討して、ハーモナイズされた定性的評価法を完成し、Mutation Researchに掲載している。今後、定量的

評価法を生殖細胞のみならず体細胞に関しても作成するかが問題となる。④ Non-cancer endpoint に関する定量的評価；これは一言にすれば評価の際の不確実性(UF, NOAEL, LOAEL など)に関する問題であり、評価過程での透明化の問題が大きい。今後、適切な化学物質を選び、各国・各機関での評価手法の差異を認識することとなる。⑤用語集の作成；まずリスクアセスメントにおける一般概念的用語を50選びそれに WHO で集めた定義から適当なものをつけ個人単位で150カ国以上へ送付し意見を問い合わせた結果、現在約200人から応答があった。今後は IPCS の Internet を通じて意見を求め97年末には完成の予定である。⑥リスクアセスメント手法総覧表作成；各国・各機関における行政上の健康及び環境影響に関するリスクアセスメント過程を相互に理解する目的で作成する。IPCS では既に農薬登録に関してその総覧を作成しているが、今回は OECD との共同事業として行う。総覧には、企業が申請する際に要求されるデータ・資料、リスクアセスメントに従事する行政側のトレーニング方法などが含まれる。⑦その他；神経毒性、免疫毒性、金属毒性、曝露評価については、今後の課題とする。

会議名：第13回 OECD 有害性評価委員会諮問委員会；
OECD/RAAB (Risk Assessment Advisory Body)
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：OECD Chateau de la Muette, Paris.
1997年12月1日～2日

参加者内訳、人数：OECD 加盟15ヶ国、関連団体、
OECD 事務局など約30名。日本からは、環境庁代表として安野氏(滋賀県立大学)、通産省代表として高月氏(化学品検査協会)と黒川であった。さらに、OECD 出向中の森下氏(環境庁)と近沢氏(厚生省)が事務局として出席した。

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、前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 OECD の諮問機関という性格を強めた。議題は、環境問題と健康影響問題の二つに大別される。健康影響に関する話題としては、①非農業用農薬(Biocides)及び難分解性有機系農薬を含む工業用化学物質のリスクアセスメント。②リスクアセスメントに関する用語集、手法、報告書のハーモナイゼーション。③内分泌攪乱物質についてのテストガイドラインの修正、新規作成。これに関して、RAAB では National Coordinators Meeting, NCM との共同の WG を設置することを提案した。(その後、NCM において了承された)。④テストガイドライン作成の必要性(神経毒性、免疫毒性等)等が主なものであった。特記すべきこととして、今回最初の試みとして、RAAB メンバーにより、この組織の意義、必要性、実施方法等々について極めて活発な討議が行われたことである。今後、この討議を踏まえて RAAB がより重要な立場となることが予想される。第14回 RAAB は、1998年9月が予定されている。

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および ICH-4 医薬品の規制についての技術的要件に関する国際協調会議 (Expert Working Group Meeting & Main Conference 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：ベルギー王国、ブリュッセル市 (Brussels, Belgium), 1997年7月12日～20日

参加者内訳、人数：(S6EWG に限る) Carstensen J. (EFPIA), Cavagnaro JA. (FDA, Rappateur), Green J. (PhRMA), Inoue T. (NIHS), Kawai M. (JPMA), Maki E. (JPMA), Nakaniwa H. (MH W), Osterberg RE. (PhRMA), Sims J. (EC), Vicari G. (EC). また、本会議は約1,800人参加。

会議内容：(今回のあらまし) 今回の主要な目標は、前回以降に寄せられた意見を織り込みながら、最終的な字句上の修正を行い、ステップ4に到達することであったが、実質的に大きな問題はなく、これを達成した。これまでの認識の発展にともなって、今回あらたに明確にした点は、relevant animal の概念について明らかにしたことで、受容体原性シグナル伝達を中心とした生物学的 relevancy の存在を relevancy の基礎とすることで合意した点である。(感想と今後の見通し)：バイオ医薬品のガイダンスをまとめることが決まってから約2年あまりの間に、早くも概念が少しずつ変化してきた。例えば、受容体作動性の特異な毒性、バイオ医薬品障害は、シアトル会議当時、当報告者がはじめて明確にした点であったが、その後、これがバイオ医薬品障害の主要なルートとして位置づけられるようになっていった。そのことと同様に、バイオ医薬品の発がん性や免疫原性の取り扱いについても、将来課題として、今後、研究を続けて行くべきことが合意に達した。

派遣研究課題名：農薬・食品添加物等のエストロジェン様作用の検出と評価に関する研究

出席者：毒性部 井上 達

開催場所、時期：FDA, Office of Testing and Research (米国コロンビア特別区ワシントン市), EPA, Office of Pollution, Prevention and Toxics (米国コロンビア特別区ワシントン市), EPA, Reproductive Toxicology Division, (ノースカロライナ州リサーチトライアングルパーク) など。1998年2月21日～28日

派遣先会見者：米国 FDA 試験・研究課長 James E. MacGregor 博士、米国 E 汚染防止毒物課長 Anthony F. Maciorowski 博士、米国 EPA、生殖毒性部長 Robert J. Kablock 博士、他。

研究課題の概要：ワシントン D.C. では、FDA の試験研究課長の James E. MacGregor 博士とそのグループより、技術的な、EPA の汚染防止毒物課長の Anthony F. Maciorowski 博士よりポリシー面で、エストロジェン様作用等エンドクリン作用全般に関する研究状況等について意見交流を行った。また、ノースカロライナ州リサーチトライアングルパークでは、EPA の生殖毒性課長の Robert J. Kablock 博士よりエストロジェン様作用の検出と考え方に関する実験的研究の交流、CIIT の生殖発生部門長 Kelvin Gaido 博士と同博士の新しい実験結果の討論、NIHS の Korach 博士と新しいエストロジェン作用改変動物の研究

成果などの研究交流を行った。

会議名: 第1回 OECD 内分泌障害性化学物質(EDCs)の試験およびアセスメント(EDTA)に関する試験法指針に関する各国調整官(National Coordinator Meeting)及び、リスクアセスメント顧問団合同会議(First Meeting of the OECD Joint NCM/RAAB(Risk Assessment Advisory Body) the Risk Working Group on Endocrine Disrupter Testing and Assessment(EDTA))

出席者: 毒性部 井上 達

開催場所, 時期: 経済開発協力機構本部 第四階会議室 (2 rue Anre Pascal). 1998年3月10日~13日

参加者, 人数: 46名(独2, オーストリア2, 加2, デンマーク2, スペイン1, 米2, フィンランド1, 仏2, ハンガリー1, 伊2, 日0(4), ノルウェー2, オランダ2, チェコ2, 英2, スウェーデン2, スイス1, スロバキア1, EU 5, ICCS 1, BIAC 6, WWF 1)

会議内容: 現在ある内分泌障害性化学物質に関する試験戦略を通過して、国際的な試験の可能性を探ることを中心に討議した。論点としては、第一に、この問題の国際戦略としての枠組みを明らかにすること。第二に、試験方法と通じたEDCsの定義付けを改めてはっきりすること(これは結局しなかった、というより、いまの段階では出来ない!)。そして第三に、EDCsのadverse effectsのエンドポイントとは、一体何なのかを決める。第四に、以上を通して決まっていくなか、どの程度フレキシビリティを持たせていくか、などが中心となった。それぞれについて、合意に達したものを順次、公表していくことになった。

会議名: IPCS/OECD 内分泌障害性化学物質(EDCs)に関する合同会議(IPCS/OECD Scoping Meeting on Endocrine Disruptors)

出席者: 毒性部 井上 達

開催場所, 時期: 国連米州保健機構(PAHO)ビルディング, 1997年3月16日~18日

参加者, 人数: Membership Steering Group: (計7人): Cynthia Bearer, Aake Bergman, Fernando Diaz-Barriga, Tohru Inoue, George Lucier, Sari Maekelae and Larry Reiter(座長)

会議内容: 現在ある内分泌障害性化学物質に関する実態と研究状況を通過してResearch Inventoryを一つのファイルに納める方向性を打ち出すこと、また2年程度の緊急作業でこの問題についてのWHO Publicationを刊行すること、Steering Committeeは、その編集を担当する。この為の著者の選出、それらを含めた次回以後の会合の持ち方に関する方針決定することなどを目的として開催。米(EPA), 加(カナダ環境防護庁), および欧州で、相互情報交換の可能な同一データベースへの相互乗り入れの体制をKavlockを中心に組む。(日本については、差し当たり窓口を作って欲しい旨の要請に基づいて、ヒト健康サイドとして内田康策生活科学安全対策室長、環境サイドとして福原毅文環境安全課長を連絡先とすることとした。内分泌障害性化学物質に関する実態と研究状況について討議。内分泌障害性化学物質の作用機構には、既存の化学物質と異なった作用機構があることを確認。内分泌障害性化学物質

の定義(definition)を決めた。

調査名: 日米科学技術開発協力協定に基づく研究課題: 新しい日米科学技術に関する研究(毒性学)の一環として日米両国の現状の把握情報交換

参加者: 毒性部 菅野 純
毒性部 北嶋 聡
食品部 佐々木久美子
環境衛生化学部 埴岡伸光

訪問先: 米国 国立毒性研究センター(NCTR, アーカンソー), 国立環境保健科学研究所(NIEHS, ノースカロライナ), 環境保護庁(EPA, 同上), 化学工業毒性研究所(CIIT, 同上)

時期: 1998年3月6日~3月10日

調査内容: 近年、野生動物の生殖機能低下に対する環境汚染化学物質の関与が指摘されており、その作用機序として内分泌系の攪乱が考えられている。これらの物質は内分泌障害性化学物質と呼ばれ、その作用機序の解明、生物学的スクリーニング法の開発、リスク評価法等に関する研究が各国で進められている。我が国においてもダイオキシンを含む内分泌障害性化学物質に対する実態把握と科学的検討を行っている。そこで、「毒性学研究」の研究事業の一環として、米国の研究機関における研究進展状況の調査をし、この課題に直接関わっている研究者と意見・情報交換を行うことによって最新の知見を得た。また、第19回国際アナリティカルサイトロロジー学会に参加し成果の発表を行った(北嶋)。NCTRではDr. Sheehanを中心に生殖、神経学、行動学、免疫学及び生殖系発癌に対する効果について、NIEHSではDrs. Barrett, Selkirk, Lucier, Gray, Davisらと意見交換し、Dr. Korackからはエストロゲンβノックアウトマウス、Dr. NegishiとはDESの作用機構について情報交換した。EPAにおいてはDrs. Kavlock, Cooper, Kelch, Dixと、CIITにおいてはDr. Gaidoと最近の研究結果(HepG2細胞応答遺伝子系)について意見交換をした。

研究集会名: 第19回国際アナリティカルサイトロロジー学会(ISAC)

参加者: 毒性部 北嶋 聡

開催場所, 時期: 米国コロラド州コロラドスプリングス, 1998年2月28日~3月5日

参加人数: 約1,500名

研究集会内容: 内分泌障害性化学物質の生体への障害性に対する取り組みが、諸外国関係研究機関において急速に研究が進んでいる。この取り組みに関する研究集会への参加ならびに、各機関における科学的取り組みの現状を調査し、必要な研究交流をはかり、技術移転の方策を探った。その結果、セルソーターを用いた精子障害の新しい分析法に関する情報をいくつか得ることができた。例えば、Dr. Evensonら(South Dakota State University, USA)によるアクリジンオレンジの蛍光特性を応用した精子DNA状態の峻別法、また、Dr. Breitenateinら(National Institute for Occupational Safety and Health, USA)による、SYBR14という生きた精子のみを染色する蛍光色素と、PIという死んだ精子を染色する蛍光色素を組み合わせた精子生存率の峻別法等である。生殖細胞の中では、精子に関する解析法が進んでおり、このことに関する情報は、内分泌障害性化学物質に関する研究を進める上で、有益なものとなった一方、精子形成に寄与するその他の生殖細胞に関する研究成果は、ほとんど無く、今後この方面の研究推進の必要性の印象を持った。なお、この研究集会に参加した後、菅野 純(毒性部第3室長)、佐々木久美子(食品部第1室長)、埴岡

伸光(環境衛生化学部)らとともに、米国 国立毒性研究センターの Dr. Sheehan のもとを訪れ、内分泌障害性化学物質の影響に関する研究の情報収集を行った。

会議名: WHO 主催国際薬物分類・使用量規定 (ATC/DDD)に関する国際作業グループ第一回会議

出席者: 薬理部 大野泰雄

開催場所, 時期: スイス, ジュネーブ, 1997年4月27日～5月1日

参加者内訳, 人数: アジア4名, アフリカ3名, 欧州11名, 北米1名, 南米1名, 豪州1名, WHO事務局8名, 計29名

会議内容: 本会議は医薬品の薬効や薬理作用を中心とした分類(ATC分類)と標準的な用量(DDD)指定に関係した一般的な作業を行うものであるが、今回の会議はATC/DDDシステムについての初めての国際会議であったことから、1) どのような薬物がどのように使用されているかを相互比較できるデータを作成するという本システムの目的、2) 医薬品の使用実態に関する surveillance と research を促進し、薬物使用を最適化し、適正使用を促進するという目標、3) ATC/DDDシステムの基本的な性格、指定、改訂のための手続き等についてEUでの経験をもとにWHO-Osloが作成したガイドラインについて説明された。また、4) システムの問題点について審議された。更に、5) ATC/DDDシステムがヨーロッパを中心にアジア、アメリカで薬剤使用統計や副作用モニタリング、薬物のカタログ作成、health reimbursement schemeなどに使用されていることが示された。また、インドネシア及びオランダでの例について説明された。この後、企業、EU諸国から提案されたATC/DDDの変更について審議された。

会議名: WHO 主催国際薬物分類・使用量規定 (ATC/DDD)に関する国際作業グループ第二回会議

出席者: 薬理部 大野泰雄

開催場所, 時期: ノルウェー, オスロ, 1997年10月27日～29日

参加者内訳, 人数: アジア4名, アフリカ2名, 欧州3名, 北米1名, 南米1名, 豪州1名, WHO事務局5名, 計17名

会議内容: 医薬品の使用に関する統計解析に資することを目的とした、医薬品の薬効や薬理作用を中心とした分類(ATC分類)と標準的な用量(DDD)を決定するための作業を行った。具体的には既存の約10種の薬物及び薬物群の分類について審議した。また、22種の薬物についてATCを新たに設定した。なお、実態の曖昧な抽出物や生薬ATC/DDDシステムに取り入れると大きな混乱が予想されることから、原則として、ATC/DDDに分類する薬物はWHOレベルで定義されたものにすべきとされた。また、ATC/DDDに関するガイドラインの改定作業を進める。なお、今回から会議をよりオープンなものとするために、IFPMAの代表の参加が認められた。

会議名: FAO/WHO 残留農薬に関する会議

出席者: 薬理部 藤森観之助

開催場所, 時期: リオン(フランス), 国際癌研究機関, 1997年9月22日～10月1日

参加者内訳, 人数: WHO 毒性評価正式委員6名, FAO 残留評価正式委員7名, 事務局所属24名(WHO 毒性評価臨時顧問15名及び3名の環境毒性(専門家を含む))

会議内容: FAO/WHO 残留農薬合同会議のWHO 毒性評

価専門家グループ会議に臨時顧問として参加し、新規評価2農薬、再評価11農薬および2光分解物、急性毒性評価2農薬および1光分解物について、動物における動態およびヒトを含む哺乳動物における毒性データからなる作業資料を基に毒性評価を行い、ADIおよび急性 Rf. D(reference dose)を設定する作業を行った。評価の結果、Fenbuconazole はADI=0-0.03 mg/kg bw, Fipronil はADI=0-0.0002 mg/kg bw, Fipronil 光分解物 MB46613は暫定ADI=0-0.0003 mg/kg bw, Fenamiphos はADI=0-0.0008 mg/kg bw, Guazatine はno ADI, Malathion はADI=0-0.3 mg/kg bw, Triforine はADI=0-0.02 mg/kg bw, Abamectin はADI=0-0.002 mg/kg bw, Amitrole はADI=0-0.002 mg/kg bw, AMPA (glyphosate 光分解物) はADI=0-0.3 mg/kg bw, Chloromequat はADI=0-0.05 mg/kg bw, Lindane は0.001 mg/kg bw, Phosalone はADI=0-0.02 mg/kg bw, Ethephon はADI=0-0.05 mg/kg bw, 急性RfDとしてFenthionはAcute RfD=0-0.01 mg/kg bw, MethidathionはAcute RfD=0-0.01 mg/kg bw, Fipronil 光分解物 MB46613はAcute RfD=0-0.003 mg/kg bw に設定された。

会議名: OECD 神経毒性ガイダンスに関する検討会議

出席者: 薬理部 藤森観之助

開催場所, 時期: トロント(カナダ), 1998年3月30日～4月1日

参加者内訳, 人数: OECD事務局1名, IPCS 1名, 各国行政科学者8名(カナダ3名, 米国3名, デンマーク1名, 日本1名), 企業8名(カナダ1名, 米国2名, ドイツ1名, 英国1名), 団体(BLAC 1名, ECETOC 2名)

会議内容: OECD 神経毒性試験ガイドライン(No.424)の化学物質および農薬の安全性評価の施行に伴う問題および試験を行なうにあたっての実行面での何らかの指針を作成する必要があると言われており、1995年から1996年にかけて、米国およびカナダを中心にECETOC, American Industrial Health Council(AIHC)の協力を得て、IPCSとの協同の下、OECD 神経毒性作業グループが発足し、1996年に神経毒性試験を行なうにあたっての手法と作戦についてのガイダンス文書案が作成された。本会議では神経毒性ガイダンスはOECDの神経毒性試験を実行面で支えるものであり、本文の解説にはある程度国際毒性評価におけるregulatoryな側面があることを再確認した。一方、追補における試験方法の解説はあくまで一種の参考として役立ててもらおうという性格のものであることも再確認した。更に今回確認されたことはNo.407あるいはNo.408で神経毒性の兆候がある時にはNo.424の神経毒性試験を行なうことである。急性と反復投与神経毒性試験を1セットとして行なうか、反復だけでよいかについては結論が出ず、本文は事務局、追補部分は3作業グループに分かれて、6月中頃までにE-mailを活用したコメントにより討議、最終案を作成することになった。

会議名: 農薬の環境及びヒトのリスクアセスメントに関する国際会議

出席者: 病理部 高橋道人

開催場所, 時期: ベルギー・ブリュッセル, 1998年1月21日～22日

参加者内訳, 人数: イギリス, フランス, ドイツ, ベルギー, アメリカ, カナダからの官民の研究者と日本からは高橋道人(11名)と聴衆約250名

会議内容：農薬のリスクアセスメントを国際的に進めるにはどのような問題点があるか、各国の実状報告ならびにハーモナイズすべき点が話し合われた。高橋は「非遺伝毒性発がん物質のリスクアセスメント」と題して日本での農薬の安全性に関する規制の現状について発表し、長期発がん性試験で腫瘍発生が見られたとしても、非遺伝子傷害性物質の場合、その臓器に腫瘍を発生させる原因となるメカニズムが明らかになれば、適切なパラメータを用いることによって通常物質と同じようなNOAELを設定することができる内容を発表した。他の発表では、自然環境に対して水生動物、陸生動物、ミツバチから魚、野鳥に至るモニタリングならびに試験の方法がOECDのガイドラインに沿ってどのように実施されているか、あるいは評価されているかが発表されたが、この分野では日本の取り組みが立ち後れている感じを受けた。米国のEPAからは暴露の評価方法についての発表があり、特に、乳幼児や子供に対する暴露の研究が始まったこと、また、そのプロトコルについての紹介があり、今後このような研究成果を踏まえて、規制に取り込まれるであろうということであった。

会議名：発がんリスク評価の諸問題に関するIPCSワークショップ

出席者：病理部 西川秋佳

開催時期、場所：ドイツ・ハノーファー、1998年1月26日～30日

参加者内訳、人数：機関代表、IPCS関係者など35名、11カ国(米国、英国、ドイツ、カナダ、オランダ、スウェーデン、イタリア、デンマーク、ノルウェー、オーストラリア、日本)

会議内容：このプロジェクトは、1992年にUNCED Agenda 21で提唱され、IPCSの主導のもとに1993年から開始されている。プロジェクト全体に関する助言・勧告をするためのIPCS Workshopが1995年に始まり、1997年の第2回 WorkshopにおいてHarmonization Projectの一つとして発がん性リスク評価がとり上げられ、リスク評価の過程での重要な諸因子に焦点を当て、データの豊富な化学物質について、各国・各機関での評価手法の差異を理解することとされた。今回のWorkshopはそれを受けて開催されたものである。本Workshopでは、異なった科学的アプローチが必要となるリスク評価過程での重要な、1)種特異性、2)細胞毒性/細胞増殖、3)複数部位：細胞毒性/細胞増殖及び酵素誘導、4)細胞毒性/細胞増殖及びDNA 蛋白クロスリンク、5)ホルモン誘発腫瘍、6)代謝における種特異性の6つの因子がとり上げられ、それに属する12の化学物質のリスク評価の過程が検討された。

会議名：第50回FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(残留動物薬)

出席者：病理部 三森国敏

開催場所、時期：FAO本部 ローマ(イタリア)、1998年2月17日～26日

参加者内訳、人数：WHO側から25名、FAO側から13名
会議内容：azaperon, bovine somatotropins (bST), diclazuril, eprinomectin, benzimidazoles (febantel, fenbendazole, oxfendazole), gentamicin, imidocarb, nicarbazin, procaine, penicillin, sarafloxacin, tetracyclines についてADIおよびMRL案が設定された。dexamethasone, moxidectin, spectinomycin に対してはFAOのみで審議がなされ、MRL案が設定された。bovine somatotropins (bST)については、第22回CAC会議の決議に従って、今回

JECFAは、新たな資料および公表されている多くの文献などのデータから、bSTを投与された牛においてはヒトへのリスクの可能性はほとんどないとの結論に達し、「ADIおよびMRL特定せず」の結論を今回も支持すると決議がなされた。テトラサイクリン系抗生物質については、米国FDAは、新たな多くの微生物学的抑制濃度(MIC)データ、薬剤耐性発現検出に有効な新たな資料および追加文献を収集した。提出された資料から、腸内細菌の薬剤耐性が本物質の微生物学的影響を評価する上で最も感受性の高い指標であることが指摘され、安全係数10を加える必要はなく、従来のADI(0.003 mg/kg)を0.03 mg/kgに変更する旨が了承された。

会議名：国立毒性試験計画(NTP)科学顧問委員会およびCMR(国際医薬品研究センター)インターナショナルワークショップ(WS)

出席者：病理部 三森国敏

開催場所、時期：リサーチ・トライアングル・パーク(アメリカ合衆国)およびアッシュダウンパークホテル(イギリス)、1998年2月3日～12日

参加者内訳、人数：NTP会議は科学顧問26名と発表者15名、CMR-WSは50名

会議内容：米国国立環境衛生科学研究所(NIEHS)で実施されているトランスジェニック(Tg)マウスを用いた短期発がん試験法について、NTPとして今後この試験系をどのように推進していくかを決定するため、今までに実施されてきた研究結果が発表されると共に、NTP科学顧問からの意見を集約し、NTPが今までに実施してきた遺伝子改変動物の有害性確認のための検出力を高める研究は非常に有益なものであり、今後も引き続き、代替動物モデルの開発を目的としてTgやノックアウトマウスを用いた試験法の開発を継続すべきであり、その発がんメカニズムに関する研究の実施が今後必要であるとの勧告がなされた。

CMR-WSでは、ICH4での決議に準じ、Tgマウスを用いた短期発がん試験を今後実施して行く際の諸問題についての討議がなされた。p53欠損マウスおよびヒトプロト型c-Ha-ras遺伝子導入Tgマウスが遺伝毒性発がん物質に著しく感受性が高いことが示されているが、既に実施された発がん試験結果とTgマウスでのそれを比較したところ、Tgマウスによっても必ずしも全ての発がん物質が検出される訳ではなく、此の点についてのメカニズム探求のための研究が今後必要であることが強調された。

会議名：第8回OECD試験ガイドラインについてのナショナルコーディネーター会議(NCM)

出席者：病理部 三森国敏

開催場所、時期：パリ(フランス)、1997年4月23日～24日

参加者内訳、人数：加盟国24カ国から52人
会議内容：哺乳動物を用いた急性毒性のための上げ下げ法(UDP)試験ガイドライン(TG)の修正原案について討議がなされ、承認された。これにより、UDP、固定用量法、急性毒性等級法の三つの代替法がTG草案として完成したが、急性毒性のガイダンス・ドキュメントを早急に作成することとなった。経皮吸収試験TG原案に関しては、in vivo法についてはその方法を指示する加盟国が多かったが、in vitro法については問題があるとの意見が出され、これらについてのワークショップ(WS)を米国NIEHSで97年10月に開催することとなった。哺乳動物を用いた90日間反復経口毒性TG408と409の改訂原案は事務局により改訂原案が作成され、今回承認された。内分泌攪乱物質

(EDC)についての集計結果が報告され、各国ともこのEDCに関する問題を重要視しているとの結果が得られた。96年12月の英国 Weybridge での EDC についての WS での討議結果および英国が収集した情報を総括して、97年3月に EDC についての詳細な総括報告書草案を英国が作成し、次回の NCM で、どの既存 TG にどのような検索指標を加えることにより EDC を検出可能にすることができるか等について討議することとなった。

会議名：第9回 OECD 試験ガイドラインについてのナショナルコーディネーター会議(NCM)

出席者：病理部 三森国敏
毒性部 長谷川隆一

開催場所、時期：パリ(フランス)、1997年12月3日～4日
参加者内訳、人数：加盟国24カ国から60人

会議内容：急性毒性 TG401の削除についてのガイダンス・ドキュメントを作成するためのワーキング・グループ(WG)を設置することが承認された。ヒト皮膚パッチ試験の新しい TG 修正案が作成され、その内容についての討論がなされた。医薬品や化粧品についてはこの TG が必要であるが、他の一般化学品に対しては、この TG の必要性は低いとの意見が出された。長期毒性・発がん性試験の用量設定についての TG 案が97年4月に作成され、そのガイダンス・ドキュメント案が年内中に配布されるとのことであった。生殖発生毒性 TG414と416については、内分泌攪乱物質(EDCs)についての問題を絡めたガイダンス・ドキュメント案を作成することとなった。神経毒性試験のガイダンス・ドキュメントについては、諮問会議を98年3月にオタワで開催する旨が説明された。内分泌攪乱物質(EDCs)について加盟各国から送付されたコメントを編集した問答集を OECD 文書として発刊することが了承された。総括報告書(DRP)についてよせられたコメントを編集すると共に、RAAB と NCM との合同で EDCs 検出のための既存 TG 修正や新 TG の作成に関する WG を設立したい旨が了承された。

会議名：ICH-EWG : 遺伝毒性試験に関する専門家会議および ICH-4 : Technical Workshop

出席者：変異遺伝部 祖父尼俊雄

開催場所、時期：Europa Inter-Continental Brussels and Brussels International Conference Center, Place Belgique, Brussels, Belgium, 1997年7月14日～18日

参加者内訳、人数：遺伝毒性試験の標準的な組合せ(S2B)の専門家会議には FDA, EU, MHW, PhRMA, EFPIA, JPMA の6極より代表者が計10名、ICH-4 本会議には世界中から医薬行政関連者、製薬関連者などおよそ1,600名

会議内容：遺伝毒性試験の標準的な組合せをどのような内容にするかは、遺伝毒性試験の根幹をなすもので、極めて重要で且つ困難なテーマである。特に、マウスリンフォーマ試験(MLA)の取扱いは論議の多いところであったが、厚生省および製薬協が中心となって行った共同研究の成果はこの問題の解決に多大の貢献をし、今回の専門家会議で漸く標準的な試験の基本的な内容が合意を得るに至った。標準的な組合せのもう一つの争点は、標準的な組合せが不適当な例外事象をどれだけ記載するかであった。特に、ユニークな化学構造を持つ化合物を含めるべきであることが FDA から要請されたが、その定義が不明確であることで論議が紛糾し、この半年間結論が先送りされてきたが、今

回の会議で最小限の記載にすることで合意した。これらの結果を踏まえて、S2B 標準的な試験の組合せについて Step-4 の署名が行われ、最終合意に達した。また、ICH-4 の本会議の Technical Workshop では MLA 国際共同研究の成果を発表した。

会議名：1997 Fall Meeting of the Genetic Toxicology Association

出席者：変異遺伝部 祖父尼俊雄

開催場所、時期：John M. Clayton Hall Conference Center, University of Delaware, Newark, Delaware, USA, 1997年10月30日

参加者内訳、人数：講演者であるアメリカ FDA および EPA の4名、アメリカ OECD 代表、カナダ厚生省、ドイツ連邦政府医薬品医療機器研究所および出席者の8名に加えて、およそ130名の東部アメリカの遺伝毒性関連研究者

会議内容：“Finalized ICH and OECD Guidelines: What do we do now?” というタイトルで、午前中は ICH ガイドラインについて、GTA Chairman の B. Myhr, L. Mueller (Federal Inst. Drugs & Med. Devices, Germany), L. Schechtman (U.S. FDA/CVM) が報告をし、祖父尼はマウスリンフォーマ試験の共同研究の成果とそれがいかに標準的組合せの決定に影響したかの経緯を説明した。次いで、M. Moore (U.S. EPA) がマウスリンフォーマ試験の問題点を述べ、最後に、パネルディスカッションが行われた。午後には OECD ガイドラインについて、M. Cimino (U.S. EPA), L. Kier (U.S. Official OECD Representative), D. Blakey (Health Canada), A. Bigger (U.S. FDA/CDER) がそれぞれ報告を行い、最後に午前と同様にパネルディスカッションが行われた。基本的な問題としては、ICH と OECD ガイドラインの間にみられる差異について医薬品と一般化学物質での対応が異なってもよいのかどうか論議された。また、細部の技術的な問題点については日欧米でそれぞれ解釈に微妙な違いのあることも明らかになり、今後さらなる論議の必要性を認識した。

会議名：US-Japan Panel on Environmental Mutagenesis and Carcinogenesis

出席者：変異遺伝部 祖父尼俊雄

開催時期、場所：Maui Prince Hotel, Maui, Hawaii, USA, 1998年2月14日～15日

参加者内訳、人数：米国および日本の環境変異原及び癌原性に関する専門家それぞれ7名ずつの合計14名

会議内容：最初に NIEHS 所長の K. Olden が開会の挨拶を行い、発がん性・変異原性物質の新しい検出法のテーマで、伊東信行(名市大)、C. Afshari (NIEHS), A. Grollman (State Univ. New York) が発表を行い、続いて祖父尼が λ cII セレクション法を用いたトランスジェニックマウス突然変異検出法について報告した。引き続き、若林敬二(国立がん七・研)、押村光雄(鳥取大)、津田洋幸(国立がん七・研)、R. Tennant (NIEHS) がそれぞれ報告を行なった。2日目には外的・内的発がん要因の評価というテーマで、B. Henderson (USC/Norris Compre. Cancer Center)、寺田雅昭(国立がん七・研)、J. Roberts (Vanderbilt Univ. School Med.), 葛西宏(九州産業医大)、L. Marnett (Vanderbilt Univ. School Med.) がそれぞれ報告を行った。さらに、C. Barrett (NIEHS) からこれまでの報告を基に、transgenic model, environmental genome project (popu-

lation, genes), biomarkers of oxidative stress study, cDNA microarray technology の4テーマについて協力関係を深めることが提案され、了承された。最後に、閉会の辞とし寺田より次年度の会合を日本で開催する予定であることが述べられた。

会議名: ダイオキシン類似物質のヒトおよび野生生物に対する毒性等価指数(TEF)の誘導に関する会議

出席者: 毒性部 長谷川隆一

開催場所, 時期: カロリンスカ研究所(ストックホルム, スウェーデン), 1997年6月15日~18日

参加者内訳, 人数: ダイオキシンの専門家ならびに WHO ヨーロッパ事務局 25名

会議内容: ダイオキシン類のヒトに対する TEF の再評価, 生態系に対する TEF の値を検討し, 出来れば統一した TEF を決定することを目的とする会議である。最初はヒトの TEF のグループと生態系 TEF のグループに分かれて, それぞれの TEF の検討が行われた。1988年に設定されたダイオキシンおよびフラン類に対する TEF ならびに 1993年に提案された PCB 類に対する TEF を参考に, 特にそれ以後に得られた新しいデータを中心に比較検討し, TEF を決定した。TEF 決定のために採用されたデータの優先順位は, 亜慢性以上の *in vivo* 試験, それが不十分な場合に生化学的変化(肝の CYP あるいは酵素活性の誘導等), 急性毒性試験, *in vitro* 試験とされた。データがない場合で, TEF を決定する必要があると考えられた場合は構造活性相関の資料を参考とした。今回の主な変更は 1,2,3,7,8-PeCDD の TEF が 0.5 から 1.0 になったことである。全体会議において, 統一 TEF を設定することについて; 意見調整が行われたが, 生態系のグループは全員が反対し, ヒト(哺乳動物), 魚類, 鳥類それぞれ個別に TEF を決定された。本会議の結果は, Environmental Health Perspectives に発表される予定である。

会議名: OECD の第7回高生産量化学物質の安全性点検初期評価会議

出席者: 総合評価研究室 中館正弘, 毒性部 長谷川隆一
開催場所, 時期: シドニー大学(シドニー, オーストラリア), 1998年3月25日~27日

参加者内訳, 人数: 日本10名(厚生省, 環境庁, 通産省, 労働省), その他 OECD 加盟各国代表 合計48名

会議内容: 各国から提出された初期評価レポート(SIDS Assessment Report:SIAR)に基づき, 合計14物質の初期評価が行われた。そのうち, 6物質については本会議のコメントに基づいて修正し, 最終報告書とすることになった。また, 残る8物質については情報の追加, 修正を行い, 次回以降の本会議で再度評価することになった。日本の担当4物質(Dicyclopentadiene, p-tert-Butylphenol, (1-Methylethenyl) benzene, Diphenyl cresyl phosphate)については, いずれも本会議のコメントに基づいて追加・修正を行なうことで, 最終報告書とすることが了承された。第8回の初期評価会議は, 1998年10月末にパリで開催される予定である。なお, その会議での審議物質の報告書案(SIAR)は7月末までに OECD に提出することとなった。

会議名: OECD 第6回高生産量化学物質安全性点検初期評価会議及び同ステアリング会議並びに第26回合同会合

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), 1997年6月9日~11日

参加者内訳, 人数: 日本, 英国各8名, フランス7名, 米国6名, オランダ4名, ドイツ, スペイン, スイス各3名, オーストリア, フィンランド, ノルウェー各2名, オーストラリア, ベルギー, カナダ, デンマーク, イタリア, 韓国, チェコ, スウェーデン各1名, IPCS 1名, BIAC 2名, CEC 2名, OECD 事務局4名, 合計65名

会議内容: 今回新たに各国から提出された24物質の初期評価文書についての検討が行われた。ドイツ担当の1物質(Hexamethylene glycol)については初期評価を終了し, 他の23物質については, 他国の情報や暴露情報を追加するなどして評価文書の改訂が必要とされた。また, 以前の会議で改訂が必要とされた5物質についても再提出された文書をもとに検討され, いずれも文書を若干修正することとなった。さらに, 改訂作業の主に EU 担当の6物質についてもその進捗状況が説明された。今回, 多くの物質が最終結論に至らなかった理由として暴露評価の困難さがあげられる。本初期評価では個々の物質について環境経路の暴露, 職業暴露, 消費者暴露の3つの観点から評価を行っているが, 特に消費者暴露に関する情報の不足により最終評価が困難となっている。本会議においても, EU で開発された EUSES モデルや他のモデルの適用について検討が加えられた。Phase-7における担当物質については, 我が国から16物質についてのリストを近々提案する旨を報告した。

今回, 新たに検討された24物質は以下の通り: Dibutyl phthalate (84-74-2), 2-Propanol (67-63-0), N-Isopropyl-N-phenyl-p-phenylenediamine (101-72-4), Hexamethylene glycol (629-11-8), p-Dichlorobenzene (106-46-7), Citral (5392-40-5), Zinc, dithiophosphate bis (ethylhexyl) (4259-15-8), Zinc, dithiophosphate bis (iso-octyl) (28629-66-5), Ethyl zinc acetoacetate (141-97-9), N-Nonylphenol, branched (84852-15-3), Nonylphenol, isomers (25154-52-3), Mesityl oxide (141-79-7), 4,4'-methylenebis-aniline (101-77-9), 1-Octene (111-66-0), 1-Hexene (592-41-6), 1-Decene (872-05-9), 1-Dodecene (112-41-4), 1-Tetradecene (1120-36-1), 2-Butoxyethanol (111-76-2), Acetonitrile (75-05-8), Pigment Red No.53 (5160-02-1), Acetic anhydride (108-24-7), Methyl ethyl ketone (78-93-3), Propylene oxide (75-56-9), Trichloroacetic acid (76-03-9), 1-Chlorobutane (109-69-3), 4-Nitro-N-phenylaniline (836-30-6), Triethylenetetramine (112-24-3), diphenyl cresyl phosphate (26444-49-5) なお, 本会議終了後の合同会合の初日にステアリング会議が行われ, 第6回初期評価会議の結果が承認され, 暴露アセスメント等今後の対応について協議した。また, 第26回合同会合においては, 農薬, 試験法ガイドライン, 化学物質の分類と表示の調和, 既存化学物質のリスクアセスメントとリスク管理, 化学物質事故対策等について活動報告と討議が行われた。

会議名: OECD 第27回合同会合

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), 1998年2月9日~13日

参加者内訳, 人数: 加盟各国23カ国, IPCS, IRPTC, EC, BIAC 等合計120名

会議内容: パリの OECD 本部で開催された第27回 OECD 環境委員会及び化学品グループの合同会合に出

席し、主に以下の項目についての討議に加わった。

1. 農薬フォーラムにおいては、農薬に関する国際機関の再登録、試験法等の調和に関する進捗状況の報告と1998年の活動計画について討議を行った。
2. 化学物質事故対策についての活動経過の報告と今後の計画について討議を行い、今後、IPCSやILOとの連携が強調された。
3. Mutual acceptance of data に関して、事務局よりWTO及びISO基準について説明があり、相互に類似点も多いことから協調して作業を進めたい旨の説明があった。これに関しては今後慎重な検討が必要と思われる。
4. 試験法ガイドラインについては、現在までの試験法の開発と改訂に関する説明があり、その他代替試験法のバリデーションの問題、OECD TG401の削除やhuman volunteerを用いる試験法の開発等についての討議を行った。
5. 既存化学物質の安全対策については、Steering 会議の結果が説明され、高生産量の定義変更に伴う評価優先物質リストの作成の必要性が強調された。また、データの豊富な物質についてのIPCSとの協調についても討議された。
6. リスクマネジメント諮問委員会の検討結果として、SIDSで評価した物質をリスク管理計画に組込むことが提案され、リスクアセスメントの成果を効率よく利用するものとして指示する発言が多く、今後具体策を検討することとなった。
7. バイオテクノロジーについて活動状況等が報告され、基本的には遺伝子改変問題が環境に及ぼす影響を検討することとしており、科学技術政策委員会との調整が重要とされた。
8. リスクコミュニケーションについて、化学物質情報の公表手段としてOECD/UNEP共同のプロジェクト(インターネットの利用)の説明があった。化学物質安全管理の分野では情報提供が重要であり、OECDがこの分野について積極的に行うこととなった。

会議名: OECD 高生産量化学物質安全性点検ステアリング会議

出席者: 総合評価研究室 中舘正弘

開催場所, 時期: Chateau de la Muette, OECD, Paris (フランス), 1998年2月10日

参加者内訳, 人数: 日本5名, カナダ, 米国, フランス, 英国, スウェーデン, スイス, EU各2名, オーストラリア, オーストリア, チェコ, デンマーク, フィンランド, ドイツ, イタリア, ノルウェー, オランダ各1名, IPCS 2名, BIAAC 4名, OECD事務局3名合計37名

会議内容: パリの OECD 本部で開催された高生産量化学物質安全性点検ステアリング会議に出席し、主に以下の項目についての討議に加わった。

1. EXICHEM データベースの更新について討議された。
2. 第7回 SIDS 初期評価会議(SIAM-7)に関する対応策が協議された。
3. Phase-7に関する担当物質の選定について討議され、我が国からは16物質の分担物質リスト(案)を提出した。
4. 初期評価文書の早期完成と出版について討議され、SIDS プロファイルのインターネットによる提供が決

定された。また、SIDS 計画の進捗状況を知らせるため、SIDS Table をインターネットで提供することとなった。

5. 評価するためのデータが不足している物質の試験実施と評価については、高生産量の定義変更に伴い、前回の会議で日本は Working List 作成の必要性を提案し、さらに今回、1997年 HPV リストを基に提案されたデータ不足の優先物質リストを日本から提案した。今後、米国とEUが協力して優先物質リストの作成作業を継続し、5月に開催予定の拡大ステアリング会合で再び検討することとなった。
6. クリアリングハウス活動については、日本から4-Chloro-m-cresol 及び2-Mercaptobenzothiazole の最終報告書を提出し、承認された。
7. 本会議の Chairman が、米国の Mr. Charlie Auer から英国の Mr. Roger Tregunno に次回から交代することとなった。

会議名: 医療機器国際整合性会議のスタディグループ1 (GHTF/SG1)

出席者: 審査第二部 木下勝美

開催場所, 時期: ①ブリュッセル(ベルギー), 1997年9月21日~9月27日, ②ブリュッセル(ベルギー), 1997年11月30日~12月4日

参加内訳, 人数: 日, 米, 欧, 加の医療機器規制当局及び医療機器産業界代表者(約20名)

会議内容: GHTF(Global Harmonization Task Force) は、医療機器の規制に関する国際整合性を図ることを目的として、ECの主唱により1992年に設立された国際会議である。構成メンバーは、日, 米, 欧, 加, 豪の医療機器規制当局及び医療機器産業界代表者であり、全体会合の下に4つのスタディグループ(SG)が組織されている。各SGの整合化作業の分担は、SG1が医療機器の承認審査システム、SG2が医療機器の市販後安全対策、SG3が医療機器のGMP及びその運用、SG4が医療機器のGMP査察、となっている。

現在、SG1では①医療機器の安全性、有効性評価のための要求事項、②(リスクの程度に応じた)医療機器のクラス分類、③(要求事項に対する適合性評価のための)テクニカルファイル、に関する調査、検討を進めており、今回の2回の会議では、これらについての各極の状況報告、共通事項の洗い出し、ガイダンス案の作成検討等が行われた。

会議名: ICH CTD 有効性(臨床)分野専門家会議

出席者: 審査第二部 苗村光廣

審査管理課 成川 衛

医薬品機構 佐々木弥生

開催場所, 時期: タイソングコーナー(米国), 1998年2月2日~6日

参加者内訳, 人数: 日米欧三極の臨床分野の薬事規制当局及び製薬団体関係者20名

会議内容: 日本、米国及び欧州における医薬品の承認申請資料の構成・内容、審査時のそれらの使われ方等について各極から説明、質疑等がなされ、三極それぞれの事情について理解がなされた。

有効性(臨床)分野については、個々の臨床試験のレポート(総括報告書)に関するガイドライン(ICH Topic E3)が既に合意され、公表されていることから、本トピックのハーモナイズの対象は、申請資料における個々のレポートの並べ方(Table of content)及び臨床試験データのまとめ資料(日本では「資料概要」の臨床部分)とすることとし、

後者については、当面、特に複数の臨床試験の横断的な評価・まとめの部分(有効性・安全性のまとめ)に焦点を絞って作業を進めることとなった。

会議の後半には、臨床試験データのまとめ資料に記載すべき内容や使われる各種の表の様式等について各極から案を出し合う作業が開始され、今後、各極で用いられている実例等を基にさらに案を出し、それらを取捨選択・改良して、ガイドライン化していくこととされている。

会議名: ICH-CTD 安全性関連会議

出席者: 審査第一部 高田幸一、仲庭裕司

医薬品機構 門馬純子

開催場所, 時期: タイソングコーナー(米国), 1998年2月2日~6日

参加者内訳, 人数: 日米欧三極の安全性分野の薬事規制当局及び製薬団体関係者21名

会議内容: 3極の資料概要の相違点を認識するために、それらを比較した資料で説明し、共通点及び不一致点を再確認し、討議の土台作りを行った。今後の作業の目次となるContentの検討を行ったが、大きな問題点はみられなかった。毒性試験について、Tableのレベル〔総括表(レベルA)、中間表(レベルB)及び詳細な表(レベルC)〕の枠組みを、日本版を例示し検討した結果、細部を除いて一定の合意を得た。薬理に関してはケースバイケースを基本として申請者の責任でプレゼンテーションして良いことを合意した。薬理、薬物動態の検討事項を確認し、レベルD表の細部について検討した。合意内容: 1) 試験項目の記載順序は薬理、薬物動態、毒性試験の順に項目別に細分化。2) 薬理、薬物動態、毒性試験毎に共通したものとして実施試験一覧表及び要約を作成する。3) 毒性試験に関しては試験の内容により記載事項の詳細度の重み付けを行った。4) 薬理、薬物動態試験については記載の重複を避け簡潔に書けるよう柔軟性を持たせた形にする。作業予定: 1) 薬理、薬物動態、毒性試験をEU、日本、USAがそれぞれ分担してドラフトを作成し、5月中旬までにラポーターへ提出。2) ラポーターは各ドラフトを編集して、EWGメンバーに5月末までに送付する。3) ラポーターは6月中旬に

ドラフトにたいするコメントを徴収する。4) 得られたコメントを参照し、ドラフトを再編集し、各EWGメンバーに配付し9月の成田会議に備える。

会議名: ICH-E5 Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data

出席者: 医薬品機構 内藤 周幸

審査第一部 井上 肇

その他、日・米・EUの医薬品審査・規制当局および製薬企業団体関係者合計15名

開催場所, 時期: Washington D.C., 1998年2月2日~6日

会議内容: 新薬承認のための申請資料として外国臨床試験データを受け入れるために考慮すべき人種的要因についての指針を作成することを目的とした会議である。

会議は、臨床試験を各地域(日・米・EU)間で広範囲に重複して実施することは、新薬の導入を不必要に遅らせ、医薬品開発における資源の無駄も大きいので、申請を受け入れる国や地域の規制要件を満たすのであれば、外国臨床試験データは受け入れられることが望ましいとの基本認識に立っている。その上で、外国臨床試験データを受け入れる際に問題となり得る人種的要因(酵素の遺伝多型や体格といった内因性要因と、医療習慣、食餌、臨床試験の計画と実施の方法といった外因性の要因の双方を含む)の影響をどのように評価するかを議論した。

その結果、ブリッジング試験(外国臨床試験データを申請先地域に人種的要因を配慮した上で外挿し得ることを示すために、申請先地域において薬理学、有効性、安全性、用法・用量等に関して実施する補足的な臨床試験)という概念を導入し、ブリッジング試験を必要に応じて実施することで同意した。合わせてどのような場合にどの程度のブリッジング試験が必要と考えられるかについて一般的な指針を示した上で、Step IV(ICHガイドライン最終合意)に達した。

この会議での合意に基づく、Step V(合意内容の国内規制取り入れ。具体的には局長通知改訂と課長通知発出)は平成10年夏頃に予定している。