

会議名：ICH6準備会議

出席者：薬品部 小嶋茂雄, 吉岡澄江

開催場所, 時期：① ICH6準備会議：千葉(日本), 2001年5月21～24日

② :ブリュッセル(ベルギー), 2002年2月4～7日

参加者内訳, 人数：日米欧3極の医薬品規制当局および製薬団体関係者多数

会議の内容：原薬および製剤の不純物ガイドラインの改定(Q3A/B-R) [小嶋が参加]; ブラケットティング&マトキシリング(Q1D), 安定性試験データの統計的扱い(Q1E), 熱帯地域での安定性試験(Q1F) [吉岡が参加]

1. 原薬および製剤の不純物ガイドラインの改定(Q3A/B-R)

2001年4月のロンドンでの専門家会議でFDAから提案された0.1%に丸められた分析値が統計的にみて0.15%を超えていないことの保証を求める案は, 2001年5月の千葉での専門家会議において, 日常業務の中に位置づけるにはあまりに複雑で実行不可能な案として, 厚生労働省と3極の業界側が受入れ難いとの意見を表明したため, 合意に至らなかった。

もっとシンプルで実行可能な案を提示するようとの要請に応じて, 企業側が構造決定の閾値を0.1%から0.09%と低める案を示し, これに対してFDAが適切な修正提案を行うとともに, ラポーターが3度にわたるDiscussion Documentにより論点のとりまとめを入念に行ったことから, Q3Aの改定案は, 2002年2月のブリュッセルでの専門家会議においてようやく最終合意(ステップ4)に達することができた。合意の内容は次の通りである:

1) 下記の閾値とすること

1日最大服用量 ≤ 2g 1日最大服用量 > 2g

- 構造決定の閾値: >0.10% >0.05%
- 安全性確認の閾値: >0.15% >0.05%
- 報告の閾値: >0.05% >0.03%

2) 下記の規格を設定すること

- 構造既知の不純物の個別規格
- 構造決定の閾値を超える構造未知の不純物の個別規格
- 個別規格を設定しなかった不純物の一般的規格(限度値は構造決定の閾値以下とする)
- 不純物総量の規格

3) 試験結果の表記と数値の丸め方

- a) 個々の試験結果は小数第2位まで記載する(生データを報告する必要はない)。
- b) 試験結果を閾値と比べるとときには通常の数値の丸め方を適用する。
- c) 合計するときには, 個々の値を丸めずに合計し,

その合計値を四捨五入した上で記載する。

4) 小数第2位まで記載することとしたのは, この桁まで良好な精度で測定することを求めることを意味するものではない。

構造決定ならびに安全性確認の閾値を小数第2位までの値とするという方策の採用によりQ3Aの改定案がステップ4に達したことから, 残されたQ3Bの改定案についても, 同様の方策を基にすることにより, 2002年9月のワシントンでの専門家会議において合意に達するものと期待されている。

2. ブラケットティング&マトキシリング(Q1D), 安定性試験データの統計処理とその取り扱い(Q1E), 熱帯地域での安定性試験(Q1F)

ブラケットティング&マトキシリング(Q1D)については, 3極における内示を経て, 2002年2月のブリュッセルでの専門家会議において最終合意(ステップ4)に達した。また, 安定性試験データの統計処理とその取り扱い(Q1E)及び熱帯地域での安定性試験(Q1F)についても, 2002年2月のブリュッセルでの専門家会議においてステップ2に達した。

会議名：生薬の規格並びに規制方法の調和に関する作業部会

出席者：生薬部 合田幸広, 筑波薬用植物栽培試験場 関田節子

開催場所, 時期：ソウル, 大韓民国, 2001年11月27日～11月30日

参加者内訳, 人数：西太平洋地区6カ国7地域(日本, 中国, 韓国, ベトナム, シンガポール, オーストラリア, 香港)より temporary adviser 22人, observer 他11人

会議の内容：世界保健機構(WHO)西太平洋地域事務局が主宰した会議で, 西太平洋領域の伝統医療において互いに共通性の高い生薬・薬用植物について, 規格の調和が必要であることが議論され, その枠組みを作るために, 2002年3月に北京で新たな会合を持つことが決定された。

会議名：第1回生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会

出席者：生薬部 合田幸広, 川原信夫, 筑波薬用植物栽培試験場 関田節子

開催場所, 期間：北京(中国), 2002年3月8～9日

参加者内訳, 人数：日本, 中国, 韓国, ベトナム, シンガポール, オーストラリア, 香港の生薬・薬用植物の担当者・専門家

38名

会議内容：「生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会」(FHH: Western Pacific Region Forum for the Harmonization of Herbal Medicines)は、西太平洋地区の6カ国7地域(日本、中国、韓国、ベトナム、シンガポール、オーストラリア、香港)の生薬・薬用植物の規制に関する関係者が、平成14年3月9日北京に集まり設立したフォーラムで、生薬・薬用植物の安全性、有効性及び品質に関する技術的な記録とコンセンサスを提供することを目的とする。本フォーラムは、Standing Committee(親委員会)の下部組織として、具体的な活動を行うSub-Committeeが組織されることになっており、2002年からの2年間は、Nomenclature and Standardizationと、Quality Assurance and Informationに関するSub-Committeeが組織された。日本からは、日本薬局方生薬等委員会が同フォーラムに参加し、佐竹元吉第14改正日本薬局方調査会生薬等委員会会長(日本薬剤師研修センター)がNomenclature and Standardizationに関するSub-Committeeの主催者(convenor)となることを受諾した。同Sub-Committeeは、平成14年5月21日から24日にかけて本所で開催され、(1) Recommended methods on nomenclature of herbsと(2) Methodology for quality controlに関する専門家作業部会(Expert workinggroup)が組織される予定である。

会議名：医療用具の生物安全性評価に関する会議(ISO/TC194)

出席者：療品部 土屋利江

開催場所、時期：ベルリン(ドイツ)、2002年3月11日～15日

参加者内訳：メンバー61名(米国15名、日本8名、ドイツ、英国各6名、オランダ5名、スウェーデン、中国各4名、ノルウェー、フランス各2名、アイルランド、デンマーク、オーストリア、オーストラリア、スイス各1名)

会議内容：今年は、12のワーキンググループが開かれた。WG4では、医療用具の臨床試験に関する国際基準の調和のための会議が開かれた。厚生労働省の医療用具GCPの法制化が予定されている中で、医薬品機構から上田慶二先生、医薬局審査管理課から古賀大輔技官、審査センターから鈴木由香審査官が出席し、会議場内外での積極的活動の結果、日本の立場を理解させることができた。今回の会議での特徴は、生物学的評価基準にリスクマネジメントの考え方を導入する動きがあったことである。スペインでの透析器による多数例からなる死亡事故を未然に防げなかったことへの教訓からであった。

このリスクマネジメントのfirst stepにあたるリスク分析では、ハザードの特定を行って初めてリスクの推定が可能となることから、医療用具の生物試験法にも少なからぬ影響を与えた。即ち、ハザードを特定可能なサンプル調製法および生物試験を選択することが重要であるとの国際的な共通認識ができた。このことを長年主張してきた我々にとっては、大きく前進した有意義な会議であった。

会議名：第57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)、2001年6月5日～14日

参加者内訳、人数：毒性グループ36名、規格グループ10名、摂取評価グループ4名、事務局4名の合計54名

会議内容：安全性評価の対象となったのは、乳化剤のキラヤ抽出物、酵素の*Saccharomyces cerevisiae*由来のインベルターゼ、着色料のクルクミン、*Blakeslea trispora*由来のβ-カロテン、保存料のナタマイシン、甘味料のD-タガトース、増粘安定剤のカラギーナン、カードラン、香料(ピラジン誘導体、第二級アルコール及びケトン、ベンジル誘導体など)等であった。また、それらを含む添加剤24品目及び香料約250品目について規格の新規作成または見直しが行われ、甘味料、増粘安定剤等の重金属規格が見直された。また、食品汚染物であるクロロプロパンジオール、ジクロロプロパンジオール、ダイオキシン類の安全性評価が行われ、クロロプロパンジオールについては暫定耐容摂取量が設定され、ダイオキシン類については改訂された。

会議名：第34回国際食品規格委員会食品添加物汚染物質部会(CCFAC)

出席者：食品添加物部 山崎 壮

開催場所、時期：ロッテルダム(オランダ)2002年3月11日～15日(8日～9日特別作業部会)

参加者内訳、人数：48の加盟国政府、48の国際機関・団体などから約300名。日本からは厚生労働省、農林水産省、環境省の関係者、業界団体関係者(テクニカルアドバイザー)ら計22名が参加。

会議内容：第57回JECFA会議(2001年6月)の概要報告とそこで決まった食品添加物規格の承認が行われた。CCFACとJECFAとの関係の原則、食品添加物一般基準(GSFA)と個別食品毎の基準との関係の原則、加工助剤とキャリアの規格原則が議論された。GSFAを設定するための食品分類システム食品添加物コード番号システム

の改訂及びいくつかの食品添加物の最大使用量が議論され合意を得た。安息香酸類の最大使用量では意見が対立した。活性塩素の使用基準及び食品への放射線照射規格が議論されたが、意見が対立した。

汚染物質とトキシンの暴露量評価の原則が議論されたが、意見が対立した。オクラトキシンAとパツリンの最大許容量 (ML) が議論され、意見が対立したままステップ8に移行した。海産物の鉛汚染ML、缶詰食品のすずのMLが議論されたが、意見が対立した。カドミウムのMLは、さらにリスクアセスメントを続けることになった。ダイオキシンとダイオキシン様PCBは、世界規模での汚染調査の必要性が確認された。醤油中のクロロプロパノール類のMLが議論されたが、意見が対立した。

JECFAに評価を依頼する食品添加物、汚染物質、トキシンの品目選定が行われた。23回CCMASの報告が承認された。ダイオキシンとダイオキシン様PCBの分析法の検討をCCMASに要請することになった。

会議名：第9回国際簡潔評価文書(CICAD)最終検討会議

出席者：化学物質情報部 関沢 純, 総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所, 時期：オタワ (カナダ), 2001年10月29日～11月1日

参加者内訳：米国4名, 英国3名, カナダ, ドイツ, 日本各2名; インド, エジプト, 欧州連合, オーストラリア, オランダ, 韓国, 中国, ブラジル, ポーランド, 南アフリカ連邦, 各1名; 事務局: IPCS: 3名; オブザーバ 8名, 計: 34名

会議内容：国際簡潔評価文書 (Concise International Chemical Assessment Document: CICAD) は国際化学物質安全性計画 (IPCS) が作成する化学物質のリスク評価文書であり, 第9回目の最終検討会議では, 対象物質としてアクロレイン, エチレングリコール, 銀とその化合物, クロロアニリン, フタル酸ジエチル, 臭化エタン, ポリ塩化ビフェニル, 二硫化炭素の8物質のリスク評価について審議が行われ全8物質について, 今回の会議での審議結果に基づく修正を行った上で最終採択することが了承された。フタル酸ジエチルのCICAD原案は, 人の健康への影響については関沢が, 総合評価室広瀬主任研究官の, また野生生物への影響評価部分については英国生態学研究センターのドブソン博士の支援を得て作成した。

会議名：第1回INFOCAP (化学物質管理能力強化のための情報ネットワーク) 運営会議

出席者：化学物質情報部 関沢 純, 厚生労働省化学物

質安全対策室 吉田 淳補佐

開催場所, 時期：ボン (ドイツ), 2002年5月2日～4日

参加者内訳：ドイツ3人, 日本2人, 米国, スイス, アルゼンチン, ナイジェリア各1人
国際機関 (IFCS議長1人, 同事務局3人, UNITAR2人, EU2人, OECD1人, IPCS1人), 非政府機関 (環境NGO, IUPAC, 国際化学工業連合, 各1人): 計23人

会議内容：INFOCAPは, 各国における化学物質安全管理能力強化 (キャパシティー・ビルディング) のための重要な国際協力のひとつとして, 2000年の政府間化学物質安全性フォーラム (IFCS) 第3回会合で推進が決められ, 主としてネット経由で各国やNGO間でキャパシティー・ビルディングに必要なリソースについて情報を交換し, オープンで効率的に支援を達成してゆこうというものである。今回運営委員会は電話会議で進めてきた準備の成果を持ち寄り, 実施に踏み出すため総合検討の機会として開催された。関澤は, 2002年7月開催のGINC (Global Information Network on Chemicals) 会議で, アジア各国との協力強化に向けたGINCネットワークの新たな展開の提案をするため厚生労働省の要請を受けて参加した。

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：ウッチ (ポーランド), 2001年10月15日～19日

参加者内訳, 人数：EU各国, 米国, カナダ, 日本, IPCS, ILO, IARCの担当者, EU委員会等 約20名

会議内容：各国の担当者が分担して作成したIPCSの国際化学物質安全性カード (ICSC) の原案について最終検討会議を行った。本検討会議は, 各国の担当者や化学・毒性の専門家が集まって原案を詳細に検討しICSC完成版とするものである。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数十物質のカード原案を検討した。日本は, 塩化チオニル, ブルシン, エチレンシアノヒドリルなど7物質の原案作成を分担した。

会議名：世界保健機関 (WHO): 化学物質による事故・事件・災害等への公衆衛生上の対応に係わる検討会

出席者：化学物質情報部 山本 都

開催場所, 時期：WHO本部 (ジュネーブ), 2001年12月3～5日

参加者内訳, 人数：WHO, OPCW, ILO, UNEP/OCHA, APELL等の関連国際機関/プロジ

エクト, 英国, ドイツ, オランダ, スイス, エジプト, ガーナ, 南アフリカ, 米国, カナダ, アルゼンチン, ニュージーランド, イラン, 中国, タイ, フィリピン, 日本の行政担当者や専門家約40名

会議内容: 輸送時の漏洩や工場からの漏出などの化学物質事故に加え, 2001年9月の米国同時テロ以降, 環境中や食品, 飲料水等への毒物や化学兵器の使用などテロの脅威が高まってきたことから, 公衆衛生上の観点から見た現在の不十分な点を明らかにし, WHOやメンバー国が化学災害に関する公衆衛生上の短期及び長期における適切な措置を講じるための検討を行った。これらの中には, 化学災害に対する国際的な対応強化が含まれる。

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: モントリオール (カナダ), 2002年3月4~8日

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

会議内容: 各国の担当者が分担して作成したIPCSの国際化学物質安全性カード (ICSC) の原案について最終検討会議を行った。日本は, 臭化ベンジル, ヘキサメチレンテトラミン, 1,2,3-トリクロロベンゼンなど4物質の原案作成を分担した。

会議名: 中国医薬品安全性評価管理センター日中友好プロジェクト「一般毒性試験, 14日間反復投与試験に係るGLP管理対応の技術指導」

出席者: 毒性部 川崎 靖

開催場所, 時期: 中国 (北京市), 平成14年3月18日~平成14年4月5日

参加者: 中国医薬品安全性評価管理センター約20名, 日本人専門家3名

指導内容: 日本国際協力事業団 (JICA) の支援による中国国家薬品监督管理局の下に中国初のGLP対応施設として中国医薬品安全性評価管理センターが建設された。昨年12月から中国薬品生物製品検定所より約30名の研究員が移籍され, 動物飼育が始まった。今回は, ここでの毒性試験運用開始にあたり, 「一般毒性試験として, 14日間反復投与試験に係るGLP管理対応の技術指導」を目的として, 約3週間滞在した。

医薬品の安全性を保証するためには, 科学的根拠に基づいた最新の試験技術と, その試験データの信頼性を高めるための厳格なGLP管理が必要である。これまでに

各研究員は, 適切な施設・設備の整備等のハード面と試験の実施および職員・組織等のソフト面について, 机上で学んできた。これに対して今回, 報告者の指導の基, GLP管理対応の14日間反復投与試験を当施設として初めて実施した。「これがGLP管理か」ということが多少とも理解していただけたと考える。本プロジェクトの更なる成功に向けて, 理想と現実のバランスを取りながら, 技術指導や人材育成を進めていくことが重要である。今後, GLP管理対応での一般毒性試験として急性および亜急性試験の実施が予定されている。

会議名: 内分泌かく乱化学物質におけるOECD/EDTA運営グループの第5回会議

The fifth meeting of the Task Force Endocrine Disrupters on Endocrine Disrupters Testing and Assessment (EDTA)

出席者: 毒性部 菅野 純

開催場所, 時期: 経済開発協力機構 (OECD) 本部 (2 rue Andre Pascal)・パリ・フランス, 2001年05月28日~29日

参加者内訳, 人数: 30名 (日米欧各国代表, うち日本から10名)

会議内容: 内分泌かく乱化学物質の諸課題に則した各種実験を国内諸機関との協調, あるいはOECDやEPA・EDSTAC (米国環境防護庁関係機関) などとの国際協調のもとで行う際, 速やかな体制作りと科学的・技術的な基盤を整える立場から, 基礎的実験の試行とそれらの改良, 新規開発などの研究を総合的に推進している。各国における研究状況の把握, 研究成果の検討を主体とした科学的知見の整理, 分析, それらに基づく試験法プロトコル作成に関わる議論の場がOECD/EDTAにおいて持たれ, 報告者は前年度までに実施したOECD対応試験研究等の結果と, その考察により新たに浮上した基礎的問題の内, 今後の内分泌かく乱化学物質の試験研究の本質に係わる事柄について報告した。具体的には投与経路の選択や動物種に関する問題 (子宮肥大試験), 陽性対象物質の濃度設定等の問題 (Hershberger試験), OECDガイドライン407 (28日間反復投与) 試験法の適用における観測項目の問題点等を検討した。当研究所は子宮肥大試験のリードラボラトリーとして関係各機関と連携を保ちながらその任務を遂行しており, 特にこの試験法に対する取り纏めに貢献した。

会議名: FAO/WHO合同残留農薬会議 (JMPR)

出席者: 毒性部 高木篤也

開催場所: スイス (ジュネーブ)

時期: 平成13年9月17~26日

参加者内訳, 人数: 各国より約30人

会議内容：農薬の Carbaryl, Diazinon, Diflubenzuron, Fenpropimorph, Imazalil, Imidacloprid, Mehomyl, Methoprene and S-methoprene, Phosalone, Phosalone, Prochloraz, Spinosad について作成された資料を討議し ADI を設定、および該当するものについては acute reference dose (ArfD) の設定も行った。

会議名：OECD 「in vitro 皮膚腐食性試験に関する専門家会合」

主催者：Berlin, Germany (世話人 Professor Spielman)

開催場所：ZEBET (ドイツ, ベルリン)

開催日：2001. 11. 1-11. 2

参加者：A. BOMAN (Sweden), J. CRAYFORD (英), R. Curren (米), I. GERNER (独), J.W. HARBELL (米), J.R. HEYLINGS (英), T. HOEFER (独), H-G HOLZHUETTER (独), A.C. JACOBS (米 FDA), M. LIEBSCH (独 ZEBET), J.F. NASH (米), Y. OHNO (日), H. SPIELMANN (独 ZEBET), S-K. SUH (韓 KFDA), A.V. IERSEL (蘭 Institute' Centre of Alt. to Animal Testing), C. WIEMANN (独), A. WORTH (伊 ECVAM), H. Koeter (OECD), Keri Aspegren (OECD)

会議内容：皮膚腐食性試験ガイドライン案について具体的な検討を行った。その結果、ラット皮膚の電気抵抗の変化を検討する TER法とヒト皮膚モデル法が一緒のガイドラインに記載されていたが、分割し、別のガイドラインとすることとされた。また、OECD の試験法ガイドラインについては通常、毒物や劇物への指定に関する分類について記載されないことから「腐食性物質に分類される」とかの直接的な表現はなるべく避けることとされた。なお、腐食性、非腐食性の間のカットオフ値周辺の検体については、ヒトよりも感度の高いウサギでの結果と比較し、値を設定しているの、conservative なものであり、特に問題にはならない。また、市販のキットによる試験について、そのままガイドラインに記載することは行わず、参考として引用する程度にすることとされた。また、TER法およびヒト皮膚モデル法についての記載の詳細について検討され、TER法については、保存皮膚の利用や false positive なる事の機序に関する記述の追加や過ちの修正が行われた。ヒト皮膚モデルについては、市販の皮膚モデルの内容を直接示すのではなく、皮膚モデルに要求される物理的性状と機能について明確に記載され、それに則ったものであれば使用できるとされた。また、皮膚モデルは自分で作成あるいは購入する事ができると明記された。また、腐食性の有無の判定基準が明記された。その他、多くの表現が修正された。また、皮膚モデルの例として EpiDerm が示された。

会議名：有害性評価のための新試験法および改訂試験法のバリデーションと行政的受け入れに関する OECD 会議

開催場所：スウェーデン, スtockホルム

開催日：2002. 3. 6-8

参加者：厚生労働省関係では国立衛研の井上安全センター長、大野薬理部長、菅野室長、及び高木主任研究官、小野秦野研所長、環境省より武井技官、岡崎研より井口教授が参加した。その他、EU, US, Canada 等から多くの参加者があった。総数は OECD 事務局員も含め、約 100 人。

会議内容：会議は 1996 年に同国ソルナで開催された OECD の代替法のバリデーションと行政的受け入れの基準に関する会議の結果を踏まえ、行政目的のための有害性評価法のバリデーションと受け入れに関する基準とそのプロセスについての実際的なガイダンスを作成することを目的とした。具体的には OECD のガイダンス案 "The Development, Validation and Regulatory Acceptance of New and Updated Test Methods in Hazard Assessment" 1) 既存のバリデーションの結果の扱い、2) バリデーションのプロセスの行い方と運営方法、3) 妥当性の確認された試験法を行政的に受け入れ、4) 新しいあるいは改訂された試験法の独立した peer review と行政的な検討と実施のプロセスのそれぞれについて分科会に別れて検討した。この会議で合意された結果は OECD の前記ガイダンスの改定に反映される。報告者の参画した第 3 分科会では Dr Stizel が座長となり、与えられた課題について審議した。その主なものを以下に示す。1) 行政的な受け入れ基準として柔軟性が求められるが、科学的厳密性を損なうものであってはならないことを明確に述べるべき、2) バリデーションの形態は場合により変わるものである。例えば、通常のバリデーションに要求される被験物質数と catch up study のためのものとは異なり、後者の場合は少なくとも良い。3) peer review process の透明性は試験法の受け入れに重要である。4) 詳細なプロトコールと SOPs が入手できるべきである。5) 試験法の目的と強みと限界を明確にし十分に記述すべきとされた。6) 特許の取られた試験法であっても受け入れ基準を満たす物であれば科学的に妥当なものとなす。但し、当該試験法がガイドラインに記載されたならば、利用者に入手されやすくなってはならないこと、また、その方法の特性について記述し、類似法を開発しやすくしておくべきであることが指摘された。また、OECD の特許試験法についての policy を変えるべきとされた。また、第 3 分科会では各国の新試験法受け入れ手順が話題となり、欧米では ECVAM や ICCVAM 等の恒常的な機関が中心となって新試験法のバリデーションあるいは評価を行っているが、我が国では試験法毎

に学識経験者からなる検討班を省庁が設置し、検討している実状が説明された。

本会議では Prediction model の定義や取り扱いや GLP の適用の範囲等について議論があった。後者については GLP にきちんと従うべきとする者と GLP の原則にかなり近くまで対応すべきの二つの意見に分かれた。会議の結果はまとめて参加者に送付され、その後はいくつかの小グループに分かれて更に検討される予定である。

会議名：ICH-6 およびその準備会議 (S7B 部門)

出席者：薬理部 中澤憲一

開催場所 (開催日)：東京 (平成13年5月21-24日)、
オタワ (平成13年8月21-23日)、
ブリュッセル (平成14年2月3-7日)、
TV/teleconference (平成13年11月30日)

参加者：S7B 部門で日本から5人、欧米より約10人

会議内容：日米欧の医薬品に関する規制の国際的協調 (ICH) の S7B 部門は、ヒト医薬品の再分極過程に関連した頻脈性心室不整脈評価に関して討議を行なう部門であり、非臨床試験においてヒトへのリスクを評価するためのガイドラインを作成することを目的としている。すでに Step 4 に達している安全性薬理試験のガイドライン (S7A) の討議において心電図の Q-T 間隔延長を伴う心室性不整脈による突然死 (Torsade de Pointes) という重篤な副作用が問題となり、これに対応するため本年度より独立した部門としてワーキンググループが活動している。3回の会議および1回の TV/teleconference を行ない、ブリュッセルの会議で Step 2 のドラフト合意に達した。ドラフトにおいては、化合物の薬理/化学的クラス、イオン電流および活動電位幅への影響、心電図への影響について試験を行ない、総合的な評価を行なうよう推奨している。今後は、このドラフトに対する意見を求めるとともに、評価法の可否を定めるための基本的な実験データを集めることで合意している。

会議名：HFSP 第一回受賞者年会 (Human Frontier Science Program First Awardees Meeting)

出席者：変異遺伝部 能美健彦

開催場所、時期：イタリア、トリノ、2001年6月17日～20日

参加者内訳、人数：1998年の研究グラント受賞者 (HFSP Research Grant Awardees) ならびに1999年長期奨励研究員 (Long-term Fellows)、約100名

会議内容：ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム (HFSP; <http://jhfsp.jsf.or.jp/>) は1987年のベネチア・サミットにおいて日本政府が提唱して開始され

た国際研究プロジェクトであり、基礎科学に関する優れた国際共同研究を支援することを目的としている。1989年にフランス・ストラスブルグに HFSP 推進機構 (HFSP) が設置され、1990年からは国際共同研究に関する助成事業、フェローシップ事業、ワークショップ開催を支援している。研究グラントは主に脳機能解明をめざすプロジェクトと分子生物学的アプローチによる生体機能解明をめざすプロジェクトに分かれており、3年間継続して研究費の助成を受けることができる。今回は2001年に研究が終了する研究グラント受賞者と長期フェローを対象に、年會が開かれた。HFSP グラントの特徴は、研究チーム (通常2~4名で構成される) のメンバーが、異なった大陸に属していることであり、私の所属するチームも日本、フランス、米国の研究者で構成され、遺伝学、分子生物学、構造生物学的手法を用いて共通のテーマ (DNA damaged replication: 損傷 DNA の複製) に迫ることを特徴としている。年會では、各チームリーダーから口頭で発表があったほか、各参加者がポスターで研究成果の発表を行った。

会議名：遺伝毒性物質のカテゴリー化手法の検証のためのワークショップ

出席者：変異遺伝部 林 真

開催場所、時期：カナダ オタワ、2002年3月14-15日
参加者内訳：米国6名、英国2名、日本1名 (以上パネリスト)、事務局 (数名)、The Health Canada (約10名)

会議内容：カナダ政府の Canadian Environmental Protection Act (CEPA '99) により23,000種類の既存化学物質について2006年9月までにリスク評価をすることになっている。その評価項目の中に遺伝毒性も含まれており、カナダが提案している評価法を科学的に検証すると共に、よりよい戦略を見いだすために招集された会議である。カナダ政府の要請を受け、International Life Sciences Institute's Risk Science Institute (ILSI RSI) が遺伝毒性分野の専門家を集めてパネルディスカッション方式の会議を企画した。2日間の会議で、カナダ方式の評価と新しい提案について議論し、報告書の作成をおこなった。In vitro, in vivo と遺伝毒性の指標 (遺伝子突然変異、染色体異常誘発性、およびその他) の組み合わせを基に決定樹を作成し、CEPA'99における遺伝毒性評価の戦略を完成させた。

会議名：第12回 OECD SIDS 初期評価会議 (SIAM 12)

出席者：総合評価研究室 長谷川隆一

開催場所：OECD 本部 (パリ、フランス)

時期：平成13年6月27日-29日

参加者内訳、人数：OECD 加盟国の約60名

会議内容：Dr. Jack Mooreの議長により会議が進行し、予定どおり終了した。

全審議14文書中12文書について、初期評価要約文書が合意された。合意文書のうち政府提出分は6文書で、その中で追加作業の不要なものは3文書（3物質）であった。国際化学工業協会（ICCA）物質文書は6文書で、その中で追加作業の不要なものは5文書（9物質）であった。

日本担当文書のo-Phthalodinitrile（91-15-6：JP+DE/ICCA）の健康影響部分についてはEDGでのコメントに基づいて回答し、以下の点について評価文書等を改訂することとなった。

- ・急性毒性および刺激性についての情報を追加する。刺激性の情報についてはBASFが提供する。
- ・MHW併合試験の雌での毒性発現情報および死亡原因についての考察等を追加する。
- ・2種の反復投与試験での雄腎毒性についての考察（ α 2U-G）は削除しない。
- ・遺伝毒性の用量設定理由並びに詳細情報を追加する。
- ・染色体異常で、polyploidyの意義についての考察を記載する。
- ・発がん性の項を新設し、情報はあるものの信頼性に欠けることを記載する。
- ・動物での急性毒性発現とヒトでの毒性発現との関連性についての考察を行う。

本物質は急性毒性値が85 mg/kgと低く、反復投与毒性のNOAELも3 mg/kg/dayと低いことから、曝露評価を含めたりスクアセスメントをとる提案があったが、現時点ではドイツの1社でのみの製造であること、管理が十分行われていることから、追加作業は不要となり、初期評価結果が合意された。

会議名：第13回OECD SIDS初期評価会議（SIAM 13）

出席者：総合評価研究室 長谷川隆一

開催場所：ベルン（スイス）

時期：平成13年11月6日-9日

参加者内訳、人数：OECD加盟国の約100名

会議内容：再審議として日本のCitralを含め7物質、新規のICCA物質（日本から4物質）として23物質と1カテゴリー（4物質）、新規政府作成4物質、Post SIDS 4物質の合計42物質の審議が4日間に亘って行われた。審議の結果、数物質についてはSIAPの修正または再審議となった。なお、Carbonic acid dimethyl ester（616-38-6）については、生殖試験が進行中であるため、その試験が終了し、評価が終わってから再審議されることとなった。

日本から提出の文書については、CitralはExposure/Eco部分のみがSIAM 11で再審議とされた。審議の前に、

難溶解性物質の蓄積性に関して溶解補助剤を用いる適正について実験データを紹介し、了承された。また、評価文書についても合意された。日本企業が原案を作成し、政府がピアレビューしたのち、提出した4文書はS-Triazine, 2,4-diamino-6-phenyl-, Docosanoic acid, 2-Hydroxyethyl methacrylate, 1,3-Bis(aminomethyl) benzeneで、すべて評価文書が合意された。

その他関連事項として、生殖毒性データのない場合の対応について：SIDS manualによると90日試験で生殖器官の検索が十分行われ、発生毒性試験が行われている状況では、追加試験は必要ないと記載されている。そこで、この状況のreportに対してはSIAPでは例えば"OECD SIDSとしては追加の生殖試験は必要でない"との記載をすることになった。

Categoryの評価文書について：オランダが作成した4物質でCategoryとして作成されていたが、カテゴリーとしたことの明確な理由をSIARとSIAPに記載することが指示された。毒性発現機構の共通性、類似性と相違等についても記載することされた。

また、酸やアルカリなどの強い腐蝕性物質については、記載に注意を要する。これらの物質についてはdata gapがあっても特別の理由がない限り追加試験は要求しない。今回の例では日本の物質では1,3-Bis(aminomethyl) benzene、米国の物質ではEthylenediamine、Tetraethylenepentamineが、さらにベルギーの物質でPotassium hydroxideがあった。記載方法としてもこれらの物質に関する強制経口投与の試験結果の記載は、動物愛護の立場から今後は注意を要する。

会議名：第14回OECD SIDS初期評価会議（SIAM 14）

出席者：総合評価研究室 長谷川隆一

開催場所：パリ（フランス）

時期：平成14年3月26日-28日

参加者内訳、人数：OECD加盟国の約80名

会議内容：再審議として2物質、新規審議として6物質、Categoryとして5物質が審議され、いずれも評価文書が合意された。このうち、日本からは新規物質としてo-Toluenesulfonamide（88-19-7）およびMethyl acrylonitrile（126-98-7）の2物質を提出・審議された。本2物質についても毒性試験情報は厚生労働省試験以外にもかなり多くの報告があったことから、EDGでは多数のコメントが寄せられたが、討議の結果特に大きな問題もなく審議が終了した。ICCA物質としては23物質の評価文書が提出されたが、日本企業担当の6物質を含む18物質について審議が行われた。審議の結果、いずれの評価文書についても合意が得られた。日本企業担当物質のうち、以下の2物質についての質疑応答を日本政府として支援した。2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-ol

(2403-88-5) については染色体異常試験の陽性結果の解釈及び最高濃度の設定理由について質問があり、本物質は強い増殖抑制が見られるものの、細胞分裂指数が高い値を示したため高濃度試験が行われた旨を回答し、了承された。Tris(2-ethylhexyl)benzene-1,2,4-tricarboxylate (3319-31-1) については、代謝試験での蓄積性について質問があり、出来る限り詳細情報を追加記載することで了承された。2-Dimethylaminoethyl methacrylate (2867-47-2), 3,5,5-Trimethyl-1-hexanol (3452-97-9), 5-Ethylidene-2-norbornene (16219-75-3), 1,3,5-Triazine-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2-hydroxymethyl)- (839-90-7) については特段の問題もなく審議が終了した。残りの5物質についてはEDGで審議されることとなった。

OECD事務局よりICCA InitiativeのPilot phaseの成果について紹介され、今後、本SIAM 14の結果も含めて、本年11月に行われる合同会合でまとめが発表される旨報告があった。最後に、次回のSIAM 15は本年10月22-25日 米国ボストンで米国環境保護庁の支援により

開催されることが連絡された。

会議名: ICH 会合

出席者: 総合評価研究室 長谷川隆一

開催場所: ブリュッセル (ベルギー)

時期: 平成14年2月4-7日

審議内容: 残留溶媒審議グループ(Q3C EWG)は以下の事項について審議し、その合意結果をラポーターの長谷川(2001-2002年)が運営委員会に報告し、了承された。審議内容は、すでに合意されているN-methyl pyrrolidoneおよびtetrahydrofuranの改訂PDE値の妥当性について再確認されたが、FDAがまだパブリックコメントを出していなかったためStep 4には至らなかった。Ethylene glycolの新PDE案についてはデータ不十分との判断から不受理となった。最後に、残留溶媒維持管理に関する文書について討議し、改訂作業を行い、合意に達した。維持管理の文書は運営委員会です承されたことにより、自動的にStep 4となり、効力を発揮する。