

レギュラトリーサイエンス関連会議報告

Meeting Reports Related to Regulatory Science

会議名: 第38回WHO医薬品規格専門家会議

出席者: 薬品部 檜山行雄

開催場所, 時期: スイス, ジュネーブ, 平成15年3月10日~14日

参加者内訳, 人数: WHO各地域代表10名, アドバイザー8名, UNICEF, IAEAなど国際機関代表2名, EMEAなどの政府機関代表3名, 製薬関連団体などNGO代表5名, 薬局方代表2名, WHO職員約20名

会議内容: この専門家会議はWHOの医薬品供給事業の政策決定機関である。WHO事務局側から先回の専門家会議(2001 Oct 22~26開催)から, 事業の進捗状況, 第三世界での医薬品流通に関する重要課題, および重点領域がHIV, 結核, マラリアであることの説明を受けた。主な議題はWHOによる10数種のGMP関連のガイドライン, 世界薬局方の各条であった。今後のガイドラインの審議はドラフトが出来次第e mailにより行われる。過去3年間は1. 医薬品のavailability/affordability 2. 品質/安全性 3. 適正使用 4. GMPなどの基準設定と実際の運営に重点をしぼりWHOは事業を進めたものの, 各国レベルでは偽薬の流通, 重大なGMP違反, 及び政府機関による不正証明など課題は山積している。このため, 2004年マドリッドで開催のICDRAではにせ薬撲滅のための特別会議を開催予定である。医薬品品質保証の問題はWHOに直接関与する団体のみならず医薬品製造, 流通に関与するすべての個人・団体の問題であることを痛感した会議であった。

会議名: PDA/IABs主催生物薬品の同質性/同等性についての科学的評価法に関する会議

出席者: 生物薬品部 川西 徹

開催場所, 時期: プラハ(チェコ)2003年2月27日~2月28日

参加者内訳, 人数: 日本公的機関1名, 日本企業関係者1名, 米国公的機関5名, 米国企業関係者20名, カナダ公的機関2名, 欧州公的機関8名, 欧州企業関係者35名, 韓国公的機関1名

会議内容: バイオテクノロジーを応用して生産される生物薬品は, 認可後および開発中においても, 製品の品質の向上あるいは製造の効率化等のため, 製造方法の変更が求められることが多い。その場合, 変更の申請にあたって新薬と同様の審査をすることは合理的ではない。本会議はこのような場合の新旧製法の製品についての同質性/同等性評価法に関する会議である。討議内容は1) 日米欧加の同質性/同等性評価に関する現状, および2) 既に行われた同等性/同質性評価の事例報告, 3) 同等性/同質性評価に用いられる試験法について, である。強調されたトピックとしては, 1) 免疫原性の変化の評価, 2) 同等性/同質性評価における臨床試験の位置付け, であった。現在までのところ同等性/同質性評価においてヒトにおける免疫原性の微細な変化を適切に予測する事は困難なものの, 会場の雰囲気はその重要性を強

調する意見が強く, 日本の雰囲気との落差は大きいものであった。

会議名: Nomenclature and Standardizationに関するWestern Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) Subcommittee Meeting

出席者: 生薬部 合田幸広, 川原信夫, 代田 修, 筑波薬用植物栽培試験場 関田節子, 淵野裕之

開催場所, 時期: 国立医薬品食品衛生研究所, 2003年5月21日~5月24日

参加者内訳, 人数: 西太平洋地区5カ国6地域1国際機関(日本, 中国, 韓国, ベトナム, シンガポール, 香港, WHO)より33名(他オブザーバー1名)

会議内容: 4カ国(日本, 中国, 韓国, ベトナム)の局方中の生薬について比較を行い, 局方間の類似点と差違について, 各国が良く認識する必要があると議論され, そのためのExpert working group (EWG)を設立することが了承された。さらに平成14年度の活動として, 各国の局方中に収載されている生薬の, 名称と基原植物の比較, 各国の局方中の生薬のモノグラフ中の分析方法の比較, 各国の局方中の生薬及び, 生薬成分に関する分析標準品のリスト化, 各国の局方中のvalidationされた生薬分析法のリスト化, 生薬の一般試験法に関する情報集積(局方収載, 未収載を問わず)に関する5つのEWGが設立されることになり, 各EWGの責任者と, 各国のcontact personが決定された。

会議名: 医療用具インプラント会議: Tissue Engineered Implants 班会議 (ISO/TC150, WG11)

出席者: 療品部 土屋利江

開催場所, 時期: アレキサンドリア(米国), 2002年9月9日~13日

参加者内訳, 人数: EU各国, 米国, カナダ, 日本等8カ国31名

会議内容: 日本側から土屋が「Reform of biological products regulation in Japan and principle of good tissue practice (GTP) for cellular and tissue based products」, 大串(産業技術総合研究所)が「骨関節の再生医療に関する日本側の取り組み」, 小川(旭光学株式会社)が「ハイドロキシアパタイトの骨再生における有効性」について各々講演し, 日本の規制環境と研究状況について説明した。また, 米国試験材料規格協会(ASTM)のメンバーが, 組織工学製品標準化委員会の最近の活動状況について講演した。欧州での組織工学に対する取り組みの状況については, 欧州各国の代表による説明の後, WG11で標準化すべき内容について討議された。主に, 欧州側の代表からの提案で, General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturerに関する文書を作成することとなった。

会議名: 第59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, 安全性生物試験研究センター長 井上 達

開催時期, 場所: ジュネーブ (スイス), 2002年6月4日 ~ 13日

参加者内訳, 人数: 毒性グループ22名, 規格グループ9名, 摂取評価グループ5名, 事務局6名の合計42名

会議内容: アリテーム, 架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム, ミネラルオイル (低及び中粘度), 硝酸, 亜硝酸, サラトリン, 香料 (脂環式第一級アルコール類, フェネチルアルコール類, 含硫ヘテロ環化合物, 硫化フラン誘導体など) の安全性評価を行った。また, それらを含む添加剤7品目及び香料約200品目について規格の新規作成及び見直しが行われ, 着色料及びpH調整剤の重金属規格が削除され鉛等の規格に置き換えられた。

会議名: PDG (Pharmacopoeial Discussion group) 専門家会議

出席者: 食品添加物部 棚元憲一

開催時期, 場所: ストラスブルク (フランス), 2003年1月14 ~ 15日

参加者内訳, 人数: EP: 5人, USP: 4人, JP: 3人, 計

会議内容: 生菌数試験法及び特定微生物試験法から成り立つ微生物限度試験法, それに関連して第14局から参考情報に新たに導入され, 非無菌医薬品の微生物限度値が記されている「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」は国際調和が進行中である。現在調和作業のStage 3にあり, 今回の会議はこれをStage 4にステップアップすることを目的として開かれた。日局としては約3ヶ月にわたり業界 (13社) 代表とのメール会議で集約された意見を基に調和会議に臨み, 菌株, 培地, 試験操作・手順, 適用範囲, 判定基準, さらに限度値等についてEP, USPとの意見調整を行い, それらをまとめたStage 4文書を作成した。なお生薬に関しては日局では一般医薬品とは別の独立した試験法と, 参考情報に限度値が記載されているが, 調和会議においては多くの問題点を包含するために各局間の調整は困難との判断から, 生薬は独自の試験法を作成することとした。

会議名: 微生物学的リスクアセスメントに関するFAO/WHO/ILSI ワークショップ

出席者: 食品衛生管理部 春日文子

開催場所, 時期: 北京 (中国), 2002年5月10 ~ 11日

参加者内訳, 人数: イギリス, カナダ, 日本各1名, 中国2名 (以上パネリスト), 事務局 (FAO, WHO, ILSI数名), その他参加者中国約60名, アジア各国から各1名

会議内容: FAO/WHO による微生物学的リスクアセスメントに参加した作業グループメンバーならびに事務局から, 微生物学的リスクアセスメントの実際やリスクマネジメントとの関係についての解説を行い, アジア各国からの参加者との間で相互討論を行った。春日は, 日本が過去2年間にFAOとWHOによる微生物学的リスクアセスメントに関するプロジェクトやコーデックスの中

で行ってきた作業, 担ってきた役割について, 解説した。

会議名: 食品のバイオテロ対策

出席者: 食品衛生管理部 山本茂貴

開催場所, 時期: ジュネーブ (スイス), 2002年5月27 ~ 29日

参加者内訳, 人数: 日本, 米国, カナダ, EU5カ国, ロシア, WHO, FAO 総員20名

会議内容: WHOからの勧告の形式で各国政府に送付するため, 食品のバイオテロ対策に関するドキュメントについて議論した。すでにバイオテロについて文章が作成されており, それに習って構成された。バイオテロを防止するためには, 食中毒の発生状況の監視体制の強化, HACCPを中心とする衛生管理の強化, さらに食品企業がバイオテロ対策を行っていることを明確に意思表示することなどが, 対策として重要であり, 各国政府は食品企業に対し, 注意喚起することなどが盛り込まれた。

会議名: ICMSF (国際食品微生物規格委員会) 年次会議

出席者: 食品衛生管理部 春日文子

開催場所, 時期: プコン (チリ), 2002年11月3日 ~ 13日

参加者内訳, 人数: ICMSFメンバー15名, コンサルタント3名

会議内容: ICMSF (The International Commission on Microbiological Specifications for Foods) は, 食品の微生物規格に関する科学的な情報収集と情報提供, 国際的な規格基準や検査方法の整合性の確立を目的に1962年設立され, 以来, WHO やFAOの専門家会議やコーデックス食品衛生部会において活動してきた団体である。今回の年次会議では, 1. Microorganisms in Foods 6の改訂作業, 2. 微生物学的リスクアセスメントのリスクマネジメントにおける利用のあり方に関する討議, 3. 微生物学的リスクアセスメントにおける疫学データの役割に関するposition paperの作成, 4. リステリア・モノサイトジェネスの食品中の規格に関する議論などが行われた。

会議名: UJNR 有毒微生物専門部会第37回日米合同部会, 科学会議及びスタディーツアー

出席者: 食品衛生管理部 山本茂貴, 五十君静信, 衛生微生物部 高鳥浩介, 小西良子

開催場所, 時期: サンフランシスコ (米国), 2002年11月10 ~ 16日

参加者内訳, 人数: 日本側7名, 米国側6名, 科学会議には部会員の他10名程度が参加した。

会議内容: 日本におけるボツリヌス症の発生状況, フグとサキシトキシンについて, 日本における食品テロ対策について, 米国のアフラトキシンの発生状況について, リステリアのケースデフィニションについて, 日本におけるBSE問題について, 日本の食中毒の発生状況, 食品安全委員会について情報交換が行われた。11, 12日には科学会議が開催され, バクテリア, マリントキシン, マイコトキシンに関する研究発表及び行政関連プロジェクトについて報告された。

会議名：第35回FAO/WHO合同食品規格委員会食品衛生部会

出席者：食品衛生管理部 山本茂貴

開催場所、時期：オランダ(米国), 2003年1月27日
~ 2月1日

参加者内訳、人数：43カ国, 14国際機関等, 総数約250名

会議内容：コーデックスの部会の中でも議題数が最も多く実質的なものだけでも10議題あり, 議題の中心は微生物学的リスクアセスメントの結果とリスクマネジメントへの適用, さらにリスクマネジメントとアセスメントの関係について議論された。今回, HACCPシステムの適用のためのガイドライン修正案はステップ7となり, また, 乳及び乳製品に関する衛生的取り扱い規範案はステップ5となり, 総会に提出されることとなった。その他の議題は, ステップは進められず, ステップ3もしくはディスカッションペーパーとして次回議論されることとなった。

会議名：CODEXバイオ特別部会

出席者：食品衛生管理部 山本茂貴, 五十君静信, 春日文子, その他大勢

開催場所、時期：横浜(日本), 2003年3月11日~14日

参加者内訳、人数：参加多数

会議内容：組換えDNA微生物利用食品の安全性評価の実施に関するガイドライン作りとトレーサビリティに関する話し合いを行った。

会議名：ICH6準備会議

ワシントン会議

出席者：有機化学部 奥田晴宏, 医薬品医療機器審査センター 鹿野真弓, 長岡寛明

開催場所・時期：ワシントンDC(米国), 2002年9月9日~12日

舞浜会議

出席者：有機化学部 奥田晴宏, 薬品部 檜山行雄, 医薬品医療機器審査センター 鹿野真弓, 嶋澤るみ子

開催場所・時期：千葉(日本), 2003年2月3日~6日

参加者内訳、人数：日米欧3極の医薬品規制当局及び製薬団体関係者など多数出席(及び)

会議内容：日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)において「医薬品の承認申請のための国際共通化資料コモンテクニカルドキュメント(CTD)-品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン」(以下CTD-Qガイドライン)が2000年11月に合意し, 各極で施行されつつある。CTD-Q implementation working group (IWG)はCTD-Qガイドラインを施行するに際して各極で生じる問題に対応することを目的として組織された専門家グループである。CTD-Q IWGでは円滑なCTD-Qガイドラインの運用のために, ワシントンDC及び舞浜(千葉)で開催された会議において主として下記に関して議論を行った。

「コモン・テクニカル・ドキュメントCTD・品質に関する文書-Q&A/記載箇所に関する事項」の作成

本文書の目的は, CTD-Qガイドラインに関して一般的事項(品質文書の定義, 文書のページ割付け及び分割, 目次の書式, どのような場合に項目の分割あるいは繰り返しが適切か, 複数の容器及び複数の含量(力価), 生物分析法, ドラッグマスターファイル), 異なる項目の多重リンク, 及び原薬及び製剤の記載箇所に関する事項(CTD文書のどこに品質に関する報告書を記載するか)を明確にすることである。本文書に関してはワシントン会議でstep 2に達したが, 米国におけるpublic commentの収集が遅れたことから, 舞浜会議においても実質的な検討は行われなかった。2003年7月開催予定のブラッセル会議でstep 4を目指すこととされている。舞浜会議では各極のCTD-Q実施状況に関して情報交換すると共に, ワシントン会議以降で新たに生じたnon-viral adventitious agentに関する報告の記載位置の問題等について討議し, 本文書に反映させることとした。

新規トピック「製剤開発」のconcept paperの作成

CTD-Qガイドラインに記載されている項目ではあるが, ICHガイドラインが作成されていない事項がいくつか存在する。これらの事項に関してガイドラインを作成することが以前から検討されていた。この中からワシントン会議で「製剤開発」が選択され, ICHの新規トピックとして立ち上げることを目的として米国製薬協が舞浜会議に向けてconcept paperを作成することとなった。舞浜会議においてconcept paperが議論され, 本ガイドラインはhigh level(包括的: 必要項目を列挙するところにとどめ, その方法論には触れない)なものとなされた。運営委員会でFDAがQuality initiativeが公表された直後であることを理由に採択を拒否したため, 本concept paperはさらに詳細版を作成の上, 次回ブラッセル会議でさらに議論することとされた。

会議名：幼児の化学物質暴露におけるリスク評価のための科学的原則と方法論についてのIPCS会合

出席者：医薬安全科学部 長谷川隆一

開催場所、時期：ジェックス(フランス), 平成14年10月22~23日

参加者内訳、人数：カナダ1, 米国3, ポーランド1, 日本1, スウェーデン1, 中国1, フィリピン1, タイ1, 南アフリカ1, OECD1, WHO/IPCS事務局2: 合計14名

会議内容：本会議は幼児の化学物質暴露におけるリスク評価のための科学的原則と方法論についてのEnvironmental Health Criteria (EHC)を作成するためのbrain streaming会合である。最初に, ヒトの発育期(胎児期から思春期)の各段階並びにその期間の定義設定について討議した。現時点では10段階とされたが, 各種の考え方があり, 多少流動的な面がある。続いて本EHCで用いる用語の定義について討議したが, 設定する用語数は最低の数とし, その定義もworking definitionとして本EHCのみに適用することが確認された。事前に用意された用語: 16に加えて, susceptibility/sensitivity,

mode of action, toxicokinetics, toxicodynamics, cumulative exposure, TDIなどが追加された。次に曝露および健康影響の項目名やその内容, conceptについて, 各委員からの提案, 分類, 整理を行った。EHCのアウトライン原案をたたき台に, 各章の項目名, 小項目並びにその順番について, 多くの意見が交わされた。最後に, 各大・小項目の執筆者者リストを作成するための候補者の提案が依頼された。提案者は後日その連絡先所属を含め, 事務局に10月中に提出することが依頼された。日本からは数名の候補者が上げられ, 帰国後にそのほかの候補者も含め連絡することとなった。事務局では各提案者からの候補者について発表論文の検索をおこない, その適性を判断してマスターリストを作成する。そのリストから原稿執筆の可能性について交渉をおこなう。

今後の予定は, 10月中にマスターリストを作成し, 11月10~12日頃までに全体の執筆割当原案を作成するとともに, 第1章, 2章の原案を事務局で作成する。11~12月に執筆者の確定と, 原稿依頼を行う。2003年3月末に第一原案を, それに基づいて不足の項目を抽出し, 追加原稿の依頼を行う。6月に修正原案を回収し, peer reviewを行う。これに関しては, 会議を開催できるかどうか未定であり, 予算的に不可能となれば電磁媒体によるreviewとなる。

会議名: 世界保健機関/国際化学物質安全計画, トキシコゲノミクスにかかる打合せ
Scientific Research information exchange on Toxicogenomics with Dr. Tim Meredith et al. at WORLD HEALTH ORGANIZATION/International Programme on Chemical Safety.

出席者: 毒性部 菅野 純

開催場所, 時期: 世界保健機関/国際化学物質安全計画 (WHO/IPCS) ジュネーブ (スイス), 2002年8月9日~10日

参加者内訳, 人数: 16名 (WHO 15名, 日本1名)

会議内容: WHOのThe Advisory Committee on Health Researchによる「Genomics and World Health」が刊行された際に今後の課題として問題となったWHO/IPCSのToxicogenomicsに対する取り組みについて, WHO/IPCSの要望により, 当方のトキシコゲノミクスに対する考え方及び実現性についての現状を提示し, WHOとしての取り組みと共同プロジェクトの立ち上げの可能性について討議した。1) WHO/IPCSメンバーに対して, リバーストキシコロジーの概念, 必要性, 例として内分泌かく乱化学物質問題およびリスク評価の近代化 (LD50およびSafety factorの概念の近代化) を挙げて, そして, 現在国立衛研と参加企業の共同で進行中のトキシコゲノミクスの現状について講演を行った。2) 長期及び短期のNIHS/MHLWとの共同研究の立ち上げに関する討議を行った。WHOとして適切な課題の守備範囲と, 現時点におけるNIHSのトキシコゲノミクスの進捗状況には, 考慮すべき隔たりがあり, 即座に明かな関連性を築くことは困難であることが判明した。今後, 適切な課題の設定に向けて継続的に連絡を取り合うことを申し合わせた。3) Children's programについて, 殊に内分泌

かく乱化学物質問題とChildren's programの関係及びToxicogenomicsの役割について, 共同研究を目的として打ち合わせを行った。

会議名: EDTAタスクフォースの非動物試験バリデーション管理小委員会 (VMG·NA) の第一回会合
1st MEETING OF THE VALIDATION MANAGEMENT GROUP FOR NON-ANIMAL TESTING (VMG NON-ANIMAL) OF THE TASK FORCE ON ENDOCRINE DISRUPTERS TESTING AND ASSESSMENT (EDTA)

出席者: 毒性部 菅野 純

開催場所, 時期: 経済開発協力機構本部 (OECD) (2 rue Andre Pascal), パリ (フランス), 2003年3月17日~18日

参加者内訳, 人数: 31名 (日米欧各国代表, うち日本から10名)

会議内容: EDTA第6回会合 (2002. 6. 24~25東京) において, 動物を必要としない比較的安価で迅速なスクリーニングと試験の必要性と重要性が確認されたこと, およびIn vitro試験及び非動物試験のため, 第三のVMGとして, VMG·NAが設置された。任務は, OECD内分泌かく乱化学物質試験評価概念枠組に従い, 既存情報に基づくソート及び優先順位付け, 解析データに提供すIn vitro試験での作業への事項提供である。これを受け, OECD試験法ガイドラインまたはガイダンス文書として採用するとの観点から, 既存の試験法を把握し, または新規の試験法を提案すること, ならびに, 見込みのある試験法について必要なバリデーション等の作業を提案することを目的として, VMGNAの第一回会合が開催された。また主たる5つの分野 (HTPS: 受容体結合試験, HTPS: アロマトラーゼ及びステロイド産生試験, HTPS: レポーター遺伝子転写活性試験, QSARSその他In silico試験, In vitro細胞/組織試験) について個別に討議時間を設けた。尚, 当出席者は議長に選任され, その任務を遂行した。

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, 時期: イタリア (ローマ), 平成14年9月16日~25日

参加者内訳, 人数: 各国より約30人

会議内容: 農薬のAcephate, Carbofuran, Esfenvalerate, Ethephon, Fenamiphos, Flutolanil, Lindane, Metalaxyl-M and Metalaxyk (T), Methamidophos, Oxamyl, Oxydemeton-methyl, Tolyfluanid, Triazophosについて作成された資料を討議し, ADI and/or Acute reference dose (RfD) の設定を行った。また, Acute RfDのガイダンス作成のための討論を行った。会議の結果は, Pesticide residues in food-2002, FAO PLANT PRODUCTION AND PROTECTION PAPER 172 (2002) として刊行された。

会議名: Consultation between Members of the Working Group on GLP and ECVAM/ ICCVAM on the need for further guidance on the application of the Principles of

GLP to *in vitro* studies

主催者：OECD

開催場所，時期：OECD事務局，パリ（フランス），
2003年3月4日～5日

参加者内訳，人数：OECDのGLP作業グループ（独：
Mr Hans-Wilhelm Hembeck，豪：Dr Helen Liddy，
ベルギー：Mr Hedwig Beernaert，米：Ms Francisca
Liem，Mr. James McCormack，フィンランド：Ms
Katariina Rautalahti，仏：Dr Christophe Rousselle，
ハンガリー：Dr Eva Ivan，日：中西良文博士，オ
ランダ：Mr. Theodorus Helder，Prof. Jan Stetkiewicz，
スイス：Mr Jurg Seiler，EC：Mr Maik Schmahl）
：座長，：副座長

ECVAM/ICCVAM関係者（米FDA：Mr Leonard
Schectman，米 NIEHS：Mr William Stokes，
ECVAM：Ms S. Coecke，Mr T. Hartung）

その他のGLP関係者（米：Ms Rispin Amy，伊：Mr
Sergio Caroli，日：大野泰雄，大谷勝己，ポーラ
ンド：Mr Maciej Stepnik，英：Mr Roger Alexander）

OECD事務局（Mrs Dian Turnheim，Mr Herman
Koeter，Mr 高江慎一，Ms Tiffany Larsen）

会議内容：新しい試験法のバリデーションへのGLP適
応の必要性及び*in vitro*試験へのGLP原則の適応につ
いて更にガイダンス等の文書が必要であるかについての
ICCVAM/ECVAMの提案についてOECDの作業グル
ープおよび関係者で検討した。その結果，バリデーション
へのGLP適用については，バリデーションはGLP精神
を尊重して行うべしとの1996年のソルナ会議で示され
た内容が特に変更されなかった。一方，*In vitro*試験に
特化したガイダンスの必要性については，当初短期試験
についてのGLPガイダンスがあるので，それに対応す
べしとの考えもあったが，その問題点，*in vitro*試験に
特徴的なGLP上の考慮点，および近い将来*in vitro*の安
全性試験がさらに増加することが予想されることにつ
いてのICCVAMおよびECVAMの代表の説明があり，そ
れに基づいた議論の結果，*In vitro*試験に特化したガイ
ダンスを作成するとされ，OECDのGLPワーキンググ
ループが作業を行うことになった。

会議名：Meeting of the validation management group for
non-animal testing (VMG non-animal) of the task
force on endocrine disrupters testing and
assessment (EDTA)

主催者：OECD

開催場所，時期：OECD事務局，パリ（フランス），
2003年3月17日～18日

参加者内訳，人数：Prof. Daniel DIETRICH (BIAC,
Konstanz University), Mr. R Thomas ZOELLER (Canada,
University of Massachusetts, Biology)*, Ms. Anne Marie
VINGGAARD (Denmark, Danish Veterinary and Food
Administration, Institute of Food Safety and Toxicology),
Mr. Andrew WORTH (European Commission-JRC,
Institute for Health & Consumer Protection), M. Jean
Claude NICOLAS (France, Endocrinologie Moleculaire et
Cellulaire des Cancers), Mr. Manfred LIEBSCH (独,

Zebet), Dr. Hasso SEIBERT (独, Institute Experimental
Toxicology, University Clinic), Dr Chris ATTERWILL
(International Council on Animal Protection in OECD
Programmes: ICAPO*), Mr. Robert COMBES (FRAME),
Ms. Gill LANGLEY, Mr. Alberto MANTOVANI (Italy,
Laboratory of Comparative Toxicology and Ecotoxicology,
Istituto Superiore di Sanita), Mr. Hiroyuki HORI (環境
省), 井口泰泉 (岡崎研), 菅野純 (国立衛研), 松
尾まさとし (大阪大), 美濃部安史, 中井誠, 武吉正浩
(Chemicals Evaluation and Research Institute), 大野泰雄
(国立衛研), Ms. Sujung Lee (KFDA), A BROUWER (オ
ランダ Institute for Environmental Studies), Mr. Rodger
CURREN (米, Institute for In Vitro Sciences), Mr. Gary
TIMM (EPA), :座長

会議内容：国立衛研の菅野毒性部長が座長として選出さ
れた。主に，日本及び米国で検討してきた内分泌かく乱
化学物質のスクリーニング法について説明され，検討さ
れた。検討された方法は以下のとおり。1) 受容体結合
試験：エストロゲン受容体，アンドロゲン受容体，甲状
腺ホルモン受容体，およびAh受容体等，2) 酵素への作
用を検討する方法：AromataseおよびSteroidogenesis
Assays，3) 遺伝子発現法：Reporter Gene and
Transcriptional Activation Assays，4) 定量的構造活性相
関法 (QSARS)，5) *In Vitro* Cell/Tissue Assays

会議名：Drafting working group meeting on the draft
GD34 "The development, validation and regulatory
acceptance of new and updated test methods in
hazard assessment

主催者：OECD

開催場所，時期：OECD事務局，パリ（フランス），
2003年3月19日～20日

参加者内訳，人数：6人，Mr. Manfred LIEBSCH (独，
Zebet)，大野泰雄 (国立衛研)*，
Mr. Kimmo Louekari (Finland,
Product Control Agency for Welfare
and Health)，Mr Mark Chamberlain
(UK, SEAC, Unilever Colworth)，Mr
Martin Stephens (US, Humane
Society of the US)

OECD事務局：Mr Patric Amcoff

会議内容：1996年にスエーデンのソルナで開催された
OECD会議で作成されたガイダンス案No 34 "Develop-
ment, Validation and regulatory Acceptance of New and
Updated Internationally Acceptable Test Methods in
Harzard assessment" の改訂のための起草のための会議
である。なお，この件に関しては2002年にストック
ホルム会議で議論されており (ENV/TG/A(2003)2)，こ
の報告を基に作業が進められるものである。今回の会議
ではOECD事務局のAmcoff博士が座長を勤め，事前の
電話会議で定めたhot topicsについて論議した。また，
作業の分担を定めた。なお，委員の多くが出席できな
かったことから，後日電話会議を行うとした。また，5月
末のNational coordinator会議までにある程度のdraftを
まとめる必要があり，まず，4月末までにコメントを提

出することとされた。

QSARについては困難な作業であり、3月31日よりQSARについての専門家会議が開催されることから、その報告を待つこととされた。なお、評価のばらつきの原因を同定すること、in vitro 試験結果との整合するように努力すること、QSARを使用する目的を明確にすべきこと、行政の立場からの決定に使用するためには、透明性が必要であること、及びGLP適用などのコメントが出された。

Data interpretation procedureに関しては、以前はPrediction Modelとして試験結果から行政的な判断を行う作業と基準を示したものであるが、前者がまだなじんでいないことから、両方の用語を用いるべきとの意見がでた。この他、ヒトデータや既存のデータの使用、試験法の開発、最適化、プレバリデーションの区別、後ろ向きバリデーション及び会議によるバリデーション、試験法ガイドラインとプロトコール作成、について担当者を決めるとともに、それぞれの課題に関連して、GD34について若干の修正提案があった。

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，時期：ワシントン（米国），平成14年9月9日～12日），舞浜，平成15年2月2日～6日）

参加者内訳，人数：S7B部門で日本から5～6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昨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おり昨年2月にStep 2に達している。本年度は2回の会議を行ない、Step 3 Draft 2に達した。本年度より、非臨床だけでなく、臨床試験のガイドラインもICHのワーキンググループにより国際協調化を目指すこととなり、舞浜の会議では合同会議も行なわれた。

会議名：第60回食品添加物に関するFAO及びWHO合同専門家会議

出席者：総合評価研究室 江馬 眞

開催場所，時期：ジュネーブ（スイス），平成15年2月6日～12日

参加者内訳，人数：米国，カナダ，英国，オーストラリア，ドイツ，タンザニア，フランス，コスタリカ，イスラエル，南アフリカ，アルゼンチン，日本からの専門家24名

会議内容：Carbadox：新たなデータについて検討した結果、carbadox及び代謝物のdesoxycarbadoxの発がん

性は遺伝毒性による機序で作用することを示唆するデータを検討した結果、ADIの設定はできないと結論された。carbadox及び代謝物のdesoxycarbadoxの残存量は決定できず、第36回会議で決定された最大残存限界（MRL）を取り下げることとなった。

Deltamethrin：第52回会議の結果が支持され、MRLの変更はなされなかった。

Dicyclanil：第44回会議において最初の評価が行われ、今回再評価が行われた。毒性データからADIは0～0.007 mg/kgとなり、最大1日摂取量は0.42 mg/60 kg personとなる。獣医領域での使用からのdicyclanil残存の最大1日摂取量は0.13 mg/kgと算定された。

Flumequine：新たなデータについて検討した結果、flumequineは遺伝毒性性発がん性を有することが示唆され、第48回会議で設定されたADIを取り下げることとなった。この結果、先の会議で設定された全ての種におけるMRLを取り下げることが合意された。

Imidocarb：第50回会議で設定されたMRLの見直しが行われた。ウシの筋肉、肝、腎、脂肪、ミルクのMRL値が勧告された。第50回会議で勧告されたヒツジの腎、肝、筋肉、脂肪のMRLは取り下げることとなった。

Neomycin：第43回会議で設定されたADI 0～30 ug/kgが支持された。MRLにも変更の必要なしとされた。

Trichlorfon：ADIの見直しが行われた。データの見直しにより、ADIは0～20 ug/kgから、0～2 ug/kgと結論された。

会議名：第15回OECD高生産量化学物質初期評価会議

出席者：総合評価研究室 江馬 眞

開催場所，時期：ボストン（米国），平成14年10月22日～25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6物質、新規審議として26物質、2カテゴリーとして7物質の計39物質が審議された。再審議物質についてはEDGに掲載されたコメントに回答する形で、新規物質については簡単にSIAPの内容を紹介したのち、同様にEDGに掲載されたコメントに回答する形で審議が行われた。その結果、33物質については、追加の対応は必要なしとされたが、6物質（1カテゴリーを含む）については追加の作業が必要との合意がなされた。日本政府としては新規審議として2物質を提出して合意された。またJP/ICCAが作成した初期評価文書が提出・審議された。日本からは8評価文書が8企業（2外国企業を含む）により作成され、政府各担当部署（健康影響部分については厚生省が担当）による事前評価および政府全体としての最終評価行われた後、当室からOECD事務局に提出された。8文書ともに合意が得られた。

【再審議物質】90387-57-8: Formaldehyde, reaction products with sulfonated 1,1'-oxybis [methylbenzene], sodium salts, 107-06-2: 1,2-Dichloroethane (ドイツ/ICCA), 121-91-5: Isophthalic acid, 528-44-9: Trimellitic acid, 552-30-7: Trimellitic anhydride (米国/ICCA), 79-34-5: Ethane, 1,1,2,2-Tetrachloro- (フランス/ICCA)

【新規審議物質】74-87-3: Chloromethane (米国/ICCA),

79-39-0: 2-Methyl-2-propenamide (日本/ICCA), 88-60-8: m-Cresol, 6-tert-butyl- (日本/ICCA), 92-70-6: 2-Hydroxy-3-naphthoic acid (ドイツ+日本), 94-36-0: Benzoyl Peroxide (韓国), 98-92-0: Nicotinamide (スイス/ICCA), 100-00-5: Benzene, 1-chloro-4-nitro- (ドイツ/ICCA), 100-37-8: Ethanol, 2-(diethylamino)- Ethanol, 2-(diethylamino)- (ドイツ/ICCA), 102-76-1: Triacetin (日本/ICCA), 106-63-8: Acrylic acid, iso-butyl ester (米国/ICCA), 110-83-8: Cyclohexene (日本), 115-86-6: Triphenyl phosphate (ドイツ/ICCA), 120-83-2: Phenol, 2,4-dichloro- (フランス/ICCA), 135-19-3: 2-Naphthol (ドイツ+日本), 141-32-2: Butyl acrylate (米国/ICCA), 144-55-8: Sodium hydrogencarbonate (ベルギー/ICCA), 497-19-8: Sodium carbonate (ベルギー/ICCA), 1330-20-7: Xylenes (ハンガリー), 2432-99-7: Undecanoic acid, 11-amino- (フランス/ICCA), 7647-01-0: Hydrochloric acid (日本/ICCA), 7791-25-5: Sulfuryl dichloride (ドイツ/ICCA), 8007-18-9: C.I. Pigment Yellow 53 (日本/ICCA), 10043-52-4: Calcium chloride (日本/ICCA), 11070-44-3: 1,3-Isobenzofurandione, tetrahydromethyl (日本/ICCA), 25321-09-9: Diisopropylbenzene (日本), 68186-90-3: C.I. Pigment Brown 24 (日本/ICCA)

【カテゴリ】 High Boiling Ethylene Glycol Ethers (143-22-6: Triethyleneglycol, monobutylether 1559-34-8: 3,6,9,12-Tetraoxahexadecan-1-ol 23783-42-8: 2,5,8,11-Tetraoxatridecan-13-ol (米国/ICCA)), Menthols (89-78-1: D/L-Menthol 1490-04-6: Menthol 2216-51-5: L-Menthol 15356-60-2: D-Menthol (ドイツ/ICCA))

今後の予定について、2003年5月27～30日にSIAM 16としてパリで、また2003年11月11～14日にSIAM 17としてアロナで開催することとなった。

会議名: 第3回IUCLIDユーザーグループ専門家会議

出席者: 総合評価研究室 広瀬明彦

開催場所, 時期: パリ (フランス), 平成14年9月9日～10日

参加者内訳, 人数: OECD加盟国, 化学工業界, IPCSおよび事務局の22名

会議内容: 現在OECDのHPV Chemicals ProgrammeにおけるSIAMレポートの作成に関して、そのデータ交換有用性やレポート作成補助プログラムとしてスタンドアロンのIUCLIDデータベースが使用されているところがあるが、開発元のEUのECB (Environmental Chemical Bureau) では、IUCLIDシステムを新規化学物質にも適用できる新規のREACH・ITシステムへの発展的移行を計画している。今回のユーザーグループ専門家会議では、このREACH・ITシステムの概略の説明と共に、OECDプログラム上でのREACH・ITシステムの取り扱いや、IUCLIDからのデータ移行に関する問題点、さらに移行の前段階としてSIAMレポートデータのECBにあるIUCLIDシステム本体へ統合の有用性について討議された。

1. "Entering Robust Study Summaries: needs for further guidance" では、non-SIDSエンドポイントである慢性魚毒性、土壌生物毒性、免疫毒性、神経毒性における

Robust Summary作成ガイダンスの作成や、IUCLIDバージョン4に対する入力ガイダンスのアップデートの必要性が確認された。2. "Training course material: adequacy and further needs" では、上記ガイダンスなどのトレーニングドキュメントをOECD事務局とECBが協力して目録化し、インターネット上などで容易に入手できるようにすべきであることが同意された。3. "Improving the user-friendliness"では、将来のREACH・ITシステムへの移行を見据えて、テキストデータ入力の補強やテーブル入力などの追加などの改良希望リストを作成することが必要であるとされた。同時に4. "Technical issues to be resolved" では、現在のIUCLIDシステム上でのシステムバグなどの回収すべき項目リストの作成も必要であるとされた。5. "Submission of approved IUCLID data sets from the OECD HPV Chemicals Programme to the central database" については、SIAM会議においてIUCLIDフォーマットで提出されたSIDSのDossiersデータを、ECBのIUCLIDシステムに統合することは、OECD加盟各国間でのデータ共有やデータ収集に有用であることが確認された。

会議名: ICH運営会議及び専門家会議

出席者: 豊島 聡, 森 和彦, 鹿野真弓, 楠 博文, 宇山佳明, 佐藤淳子, 長岡寛明, 前田大輔, 紀平哲也, 豊島 聡, 平山佳伸, 森 和彦, 鹿野真弓, 楠 博文, 荒戸照世, 野村由美子, 宇山佳明, 嶋澤るみ子, 長岡寛明, 紀平哲也, 高松昭司

開催場所, 時期: ワシントンDC (米国), 2002年9月8～12日 千葉 (日本), 2003年2月2日～6日

参加者内訳, 人数: 日米欧3極の医薬品規制当局及び製薬団体関係者多数

会議内容: 日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)の各トピックについて、ガイドライン作成・運用のための検討が行われた。

Q3B(R) (長岡): ステップ4ドキュメントの合意に至った。

Q5E (荒戸): ステップ2ドキュメントの作成作業が行われた。

S7B (宇山): Integrated risk assessmentの概念を確立し、ヒトにおけるQT延長のリスクは、in vitro及びin vivoの試験結果から評価でき、そのリスクには、「強い」ものから「なし」のものまで様々な徴候があることを明確化した。また、臨床及び非臨床での考え方についてE14と意見を交換した。

E14 (平山): 新薬の開発過程で、副作用である催不整脈の有無を明らかにする臨床部分の方策を検討した。非臨床分野のS7Bと協議しながら検討を進めている。

V1 (高松): PSUR作成のためのガイダンス策定を目的として議論を行った。

V3 (野村): 市販後安全対策に関して、Pharmacovigilanceのガイドライン策定に関する議論を行い、適用範囲、構造及び主たる内容の大筋について合意が得られた。

CTD・ICG (鹿野, 楠, 紀平): CTDの各分野について

現状・進捗状況を報告した。また、CTD全体に関するQ&Aについて検討した。

CTD・Q（鹿野，嶋澤）：Q&A作成の他，運用に際して見られた問題点への対応，新しい品質ガイドラインの必要性について議論した。

CTD・S（楠）：ガイドラインの内容を再度確認し，Q&Aを作成した。

M2(eCTD)（紀平）：eCTDの仕様書について3極合意（Step 4）に達した。また，変更管理の手順及びQ&Aの作成を検討した。

Immunotox（楠）：ICHにおけるトピック化に向けての準備作業として，3極合同のアンケート調査により実態を把握することになり，集計結果はICH・6において日本より報告することとされた。

Gene Therapy（宇山）：ワークショップを開催し，遺伝子治療に関する知識の共有化をはかった。また，Adenovirus reference materialを作成し，標準品として使用できる可能性を探るとともに，ウイルスシェディング，次世代への影響等について今後検討を進めることを合意した。