

## 別紙 4

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
井上 達	Safety Brainstorming Discussion	医薬品研究	38	60-68	2007
井上 達	新しい視点からみたトキシコロジー—発生・成長・老化—。In トキシコロジーの到達点と新しい展望—多様性科学としてのトキシコロジー— (堀井郁夫, Ed.)	第33回日本トキシコロジー学会学術年会		15-48	2007
Suzuki H, Inoue T, Matsushita T, Kobayashi K, Horii I, Hirabayashi Y, Inoue T.	In vitro gene expression analysis of nephrotoxic drugs in rat primary renal cortical tubular cells.	J Appl Toxicol.	28	237-248	2008
Suzuki H, Inoue T, Matsushita T, Kobayashi K, Horii I, Hirabayashi Y, Inoue T.	In vitro gene expression analysis of hepatotoxic drugs in rat primary hepatocytes.	J Appl Toxicol.	28	227-236	2008
Yoshida K, Hirabayashi Y, Wada S, Watanabe F, Watanabe K, Aizawa S, Inoue T.	p53 (TRP53) deficiency-mediated antiapoptosis escape after 5 Gy X irradiation still induces stem cell leukemia in C3H/He mice: comparison between whole-body assay and bone marrow transplantation (BMT) assay.	Radiat Res.	167	703-710	2007
齋藤充生.	予測・予防型医療安全への転換「重篤副作用疾患別対応マニュアル」作成事業の概要.	薬事	49	801-816	2007

## Safety Brainstorming Discussion\*\*

井 上 達\*

### 1. はじめに

“Safety”のトピックはICH会議では久々にレビューされました。一番古いトピックである生殖発生毒性のガイドライン(S5)が最初に合意されて10年以上の年月がたちましたので、Safetyのトピックのすべてのガイドラインをもう一度整理し直し、更に必要なトピックがあれば、新しく取り上げてレビューし、トピックとして議論した方が良いと考えられれば取り上げるといった趣旨で今回の会議がスタートしました。

### 2. 横浜会議の出席者

会議には、Table 1に示すようにICHのパートナーである3極6団体と、オブザーバーであるEFTA、WHO、Health Canadaが参加した他、トピックに関する投票権のないWSMI、IGPA、BIOsafeが参加し、EUのDr. van der Laanと筆者がチェアを務めることとなりました。

### 3. 安全性(非臨床)のブレインストーミング (Table 2)

Safetyのブレインストーミングについては、既にICHで作成された安全性(非臨床)にかかるガイドラインのレビュー及び最新の知見に基づく毒性試験法の必要性の如何が検討されました。

その結果、S1(がん原性試験)、S2B(遺伝毒性試験)及びM3(臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期)について、今後Informal Working Groupを設置して、更にConcept Paperを検討することとなりました。

#### 3.1 Process

そのプロセスは、まず、ICHガイダンスのすべ

てのドキュメントについて、ブレインストーミングの形で一通り議論し、それらすべてのトピックに関して新たに付け加えるべき緊急性がないかどうかを検討し、更に、優先的に検討する必要があるものはそれを取り上げるといった形で検討が行われました。

#### 3.2 Criteria

Safetyのトピックについては、ある意味切り口が明確で、試験法の取り上げ方などで3極に異なっている点がないかなどの客観的な非調和事項が各極間にあれば調整することになります。議論すべきことは数多くありますが、各極間の問題ではない場合、つまり、3極6団体の間に利害関係や見解の相違によるものでない場合、(例えばFDAの考えと、ヨーロッパ、日本の考え方が異なる場合、その原因が例えば審査官の教育水準の問題が原因とすれば)ICHで検討すべき事項ではないとの考え方で整理しました。

その必要条件の一つ、Public health issueについては、社会的な問題になり、それに対してハーモナイズしなければならぬ場合もありますが、調整が悪いために実際に事故が起こってしまったというようなことがなければ緊急の要件とはならないと考えられています。

動物実験を減らすことについては、3極6団体で合意することによって非常に大きく向上できるのであれば、議論は重要です。このことは、従来からSafetyのトピックの検討項目の中にありましたが、あまり表立って検討されてきませんでした。今回は、重点をおいて取り上げられることとなりました。

New scientific developmentの要件については、例えば新薬のハーモナイズがなかなか進まないことによって様々な問題が起きるような大きな問題であ

\* 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 東京都世田谷区上用賀1-18-1 (〒158-8501)

\*\* 当協会主催の第14回ICH即時報告会(平成18年7月26日)における講演による。

Table 1 横浜会議出席者

- Body of attendees:
  - ・ ICH partners (MHLW/JPMA, EU/EFPIA, FDA/PHARMA)
  - ・ Observers: EFTA, WHO, Health Canada
- Interested Parties: WSMI, IGPA, BIOsafe
- Co-chairs
  - ・ Dr. Jan Willem van der Laan, EU
  - ・ Dr. Tohru Inoue, MHLW

Table 2 安全性 (非臨床) のブレンストーミングについて

- すでに ICH で作成された安全性 (非臨床 : safety) にかかるガイドラインのレビュー及び最新の知見に基づく毒性試験法の必要性の検討が行われた。
- S1 (がん原性試験), S2B (遺伝毒性試験) 及び M3 (臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期) について, 今後 Informal Working Group を設置し, さらに Concept Paper を検討することとされた。
- Process
  - ・ Brainstorming on topics requesting ICH Guidance
  - ・ Discussion on all topics on need and urgency
  - ・ Prioritization of the guidelines with high urgency
- Criteria
  - ・ Disharmony between regulators?
  - ・ Public health issue
  - ・ Reduction of animal use possible?
  - ・ New scientific developments
- General issue : Disharmony within regulatory parties in implementation and application of ICH Guidelines
  - ・ Insufficient adherence or understanding?
  - ・ Insufficient experience?
  - ・ Lack of flexibility ?
  - ・ Emerging science?

れば, それを新しい問題として話し合うことは可能と考えられています。

### 3.3 General issue

より一般事項として, 事務的な取扱いの調整にかかる考え方の整理も行いました。第1点目として ICH ガイドラインの3極相互間の非調和についての問題のうち, ガイドラインの理解の仕方にずれがある場合は, ICH マターというよりも, 事務的に解決がつく問題です。

2点目は, 我々が実際に審査に携わる場合, その

新しい領域を十分理解していなかったり, それまでの専門領域と違うために十分な判断に立ち至ることができないといった経験が不十分なために非調和となってしまう。

3点目は, 柔軟性の欠如のために, 様々なトラブルが起こります。

4点目は, 例えば実際に話題になったのは, 抗がん剤として末期のがん患者に投与された Biopharmaceutical のうち, Safety の試験が十分に行われていないものの扱いに対して各極の判断のずれが生じる等の問題は Emerging science の問題と思われませんが, それについてはトピックとして取り上げるよりも調整の問題ではないかと考え, トピックを立ち上げる前に各極で Safety の一つひとつのガイドラインの扱いについて注意喚起をすることとしました。

以上の諸点については不必要な不調和が生じないように各極が務めることが必要だと考えられております。

### 4. Guidelines reviewed

実際の Safety のガイドラインは Table 3 に示すように S1 の Carcinogenicity から S8 の Immunotoxicity まで8本あります。その他の話題として Phototoxicity testing, Toxicity of vaccines, 実験動物の使用数が少ないに越したことはないといった社会的流れの問題, 更に Oncology drug も一つの話題となりました。前述したように, 悪性腫瘍末期の患者に対する Safety の試験は, 十分なコントロール期間を置いたり, インフォームドコンセントによる十分な Safety のデータが整わない上に, それと同等の動物実験が行いにくいとして現在問題となっています。また, Bio-targeting についても適切な対象が選別されないと, イレッサのような問題が生じます。Genotoxic impurities に関する議論については, Biopharmaceutical, すなわち S6 マターと考えられがちですが, S6 ガイドラインを作った時には impurity の問題は "Quality" 分野で検討して欲しいという認識でしたが, それが忘れられていつも問題になっています。その他コンビネーションで使われる場合の考え方が議論の対象となりました。

Table 3 Guidelines reviewed

- S1 Carcinogenicity
  - ・ 1A：がん原性試験を必要とする条件, 1B：がん原性検出のための試験法ガイドライン (2種)
  - ・ 1C：用量選択のガイダンス
  - ・ 1CR：医薬品のがん原性試験のための用量選択補遺
- S2 Genotoxicity
  - ・ 2A：遺伝毒性試験のための特定項目に関するガイダンス
  - ・ 2B：標準組合せ=バッテリー
- S3 Toxicokinetics
  - ・ 3A：トキシコキネティクス；全身的暴露の評価に関するガイダンス
  - ・ 3B：薬物動態試験；反復投与組織分布試験ガイダンス
- S4 Duration of the non-rodent repeated toxicity studies
  - ・ 4：単回および反復投与毒性試験
  - ・ 4A：同，イヌにおける長期投与
- S5 Reproduction toxicity
  - ・ 5A：生殖毒性試験ガイドライン
  - ・ 5BM：雄受精能評価法の確立
- S6 Safety for biotechnology-derived pharmaceuticals
  - ・ 6：バイオテクノロジー医薬品の安全性試験
- S7 Safety Pharmacology
  - ・ 7A：安全性薬理試験
  - ・ 7B：重大な不整脈発現を予測するための安全性薬理試験ガイドライン
- S8 Immunotoxicity
  - ・ 8A：免疫毒性試験ガイドライン
- Other topics：Phototoxicity testing, Toxicity of vaccines, Use of animals, Oncology-drug and bio-targeting, Genotoxic impurities, Toxicity requirement for combination products

#### 4.1 S1. Carcinogenicity (Table 4)

S1については、A (必要性)、B (2種動物の選択)、C (投与量の選択) の3つのカテゴリーによるガイドライン構成となっています。

Cの投与量の選択については、FDAでは基本的な薬物の上限値として25倍程度を定めて良いといった考え方を持っていますので、この25倍という基準については慣習的に進んできていることでもあり、face to faceで集まらなくてもまとまるのではないかと提案され、この問題が短期課題として取り上げられることとなりました (後述)。

Bの2種の選択とは、げっ歯類動物を2種類使用

Table 4 S1: Carcinogenicity

Three topics have been included under this number:

A: The need, B: the two species, C: the Dose Selection.

- A quick win can be made under "Dose Selection".
- The FDA has indicated that the 25-fold ratio in this document can be applied to all compounds if relevant, irrespective of the results of the genotoxicity assays.

The main issues are under the "Two species".

- After finalization of the guideline in 1997, a lot of data have been gathered on transgenic mice and its applicability as alternatives to a life-time mouse study.
- The FDA has got a lot of experience with 32 studies with p53 heterozygote mice.
- The duration of carcinogenicity studies is under study by the ILSI-HESI project on Carcinogenicity Hazard Identification Strategy (CHIS), and it will take some years.

することで、例えばFDAでは32件の申請において、p53のヘテロ欠失動物の試験について検討しました。

既にご承知の方も多いと思いますが、いわゆるPPAR $\gamma$ のアゴニストの問題はある意味当然ですが、遺伝子改変動物がrelevantに反応しないことが時としてある場合については機械的にこれを受け入れないといった見解がかなりあり、非調和というより、これからどのように運営していくかについて行き詰まってしまったところがあります。これは、一つのトピックになり得るところでしたが、実際、日本ではrasH2というrasのトランスジェニックマウスを使った発がん性試験を実施している研究者は独自の考え方で試験の検討を進めており、その結論が出ていないので、トピックとして立ち上げても、遺伝子改変動物問題についてははなかな解決しないで机上の空論になるとの理由により、JPMAとMHLWで相互に協議し、日本からの提案は保留することになりました。結局他極からも提案されませんでしたので、実験データが出てくるまで議論を待つこととなりました。

#### 4.2 S2. Genotoxicity (Table 5)

この件に関しては、異なるグループからたくさん新しい問題が指摘されています。それは決して科

学的に非調和ではありませんが、あまりにも多くの問題があり、その中には *in vitro* の Ames 試験の可能性等の例がいくつかあげられています。もともとこの Genotoxicity の三つの試験をまとめたのも ICH のガイドラインですが、3.2 の Criteria に相当する「Technical developments」が著しく進展したので、これを ICH で技術的にハーモナイズするカテゴリとして取り上げることとなりました。

#### 4.3 S3. Toxicokinetics (Table 6)

EU は Toxicokinetics に関するガイダンスがありますし、FDA ではガイドラインの準備を進めている状況ですのでいろいろ議論はされました。Priority はそれほど高くありませんでしたので、トピックとして取り上げるには至りませんでした。

Table 5 S2: Genotoxicity

- For genotoxicity, there are many new issues identified by the different parties:  
eg. FDA. The informal working group on genotoxicity has already had several discussions on which issues should be updated, such as inclusion of the *in vitro* micronucleus test, the difficulties with the false positives in *in vitro* mammalian cells in chromosomal aberration test. All parties agree that there is need for updating guidance.
- There is no real disharmony in the application of the guidelines:  
as new scientific insight is taken into account by regulatory authorities. Sometimes, however, member state authorities (EU), divisions (FDA) or individual assessors seem to be not sufficiently experienced in this area and do not apply the guidelines in the right way.

Table 6 S3: Toxicokinetics

- The EU has issued guidance on the analysis on the control samples for contamination. This is sometimes hardly can be avoided.
- The FDA has issued a draft Guideline on metabolites analysis and testing.  
cf. GLP-regulations are applicable in all cases.
- Number of animals needed for studies in toxicokinetics was discussed. As FDA has issued guidance apparently data should be sufficient to support further global guidance.
- The priority to change is scored as not urgent.

#### 4.4 S4. Duration of the non-rodent repeated toxicity studies (Table 7)

特に緊急の問題はありませんでした。

#### 4.5 S5. Reproduction toxicity

結論としては緊急性の高いものと判断された問題はありませんでした。その中で議論された問題2点を、Table 8に示します。1つは *in vitro* の embryotoxicity screening assay が ECVAM で進められているので、そのブレインストーミングの参加者はこの行方について、どの程度うまくいくものなのかを含めて大変注目しているという点で考えが一致しています。ECVAM は、ヨーロッパ全体で動物実験を減らすとの高邁な精神で進められている国際団体で、もし *in vitro* である程度のスクリーニングができるということになれば、その成果を見守りたいということです。

もう1点は M3 と関係しますが、出産の可能性のある女性に対してどのように含めていくかの議論は

Table 7 S4: Duration of the non-rodent repeated toxicity studies

- Are new data available that support the duration of non-rodent studies?
- Thus far for biologics (recombinant proteins) S6 mentions maximal 6 month duration. This is a trend that regulatory authorities are requesting a duration of 9 months as with conventional small molecules.
- The question can be raised whether specific toxicity occurring after 6 months is predicting long-term human adverse effects.
- Differences in application of this guidance in various regions/ within various regions (divisions/ member states)

Table 8 S5: Reproduction toxicity

- The ECVAM is working on the development of *in vitro* embryotoxicity screening assays. Validation data might be available in 2007. This might lead to basic revision of the guidelines. No ICH action is planned with regard to S5 until these data is available.
- The topic should also be addressed in M3 with regard to timing of reproduction toxicity studies with regard to the possibility to include women of childbearing potential in early clinical studies.

Table 9 S6: Safety for biotechnology-derived pharmaceuticals

- There is a strong need for improvement.  
However, if a revision or addendum would be proposed for this guideline, it is important that the general approach, i.e. the “case by case” approach should be maintained.
- There appears to be no interagency disharmony, but there is a need for further elaboration for new categories of biopharmaceuticals (e.g. antisense oligonucleotides), because there seems to be disharmony within individual agencies. This might be related to individual assessors, not common to apply these guidelines.
- Is there any issue with respect to public health? No, except for the TGN case, for which we are awaiting the data to be reported.
- Is there new science that is leading to new guidance? Yes, this might be the main point.  
This also illustrates a dilemma: S6 provides guidance at a high level, thus incorporating details from new science into guidance might lead to loose flexibility. New science is rapidly emerging and should be discussed: It is recommended to do this before being in a position to decide that revision and production of a text with more granularities is warranted.
- Examples:
  - The use of transgenic animals as a model
  - The use homologous protein,
  - Application of new studies such as h-ERG channels
  - in vitro cytokine release testing.
- With respect to animal use, there is room for reduction for the use of animals, eg. monkeys, but this is already available based on the present guideline. Use of transgenic animals may be the areas for reduction and/or refinement of animal use.

S5の問題に付随して議論されました。今回は取り上げられただけで話は進みませんでした。今後、M3で議論されることになるかもしれません。

#### 4.6 S6. Safety for biotechnology-derived pharmaceuticals (Table 9)

Safetyのバイオテクノロジーの問題については、S2 (Genotoxicity) に比べ、多くの新しいBiopharmaceuticalがあります。したがって、これについて議論したいとの意見は多く、筆者自身もかつてS6をまとめた立場上、大変強く主張したにも関わらず、取り上げられないこととなりました。その理由は“*There appears to be no interagency disharmony*”, つまり新しいものなので多少ぎくしゃくしていることがあるかもしれないエージェンシー間で非調和とすべき問題はない、ということでありました。これについてPhRMAの代表が述べていたSOTやいろいろな薬物に関するDIAのような横断的なサイエンスレベルでの会議のワークショップで取り上げて、自由に議論する方が良いとの主張は、その代表的な意見です。

ついでながら、この課題には先ほど説明したPublic health issueはなく、New Scienceの問題としてはたくさんの課題があります。この議論を進める

ことによって動物実験を減らすことは、もちろん理論上は可能ですけれども、実際それがこの課題の目的ではありませんので、いずれにしてもICHマターではないということとなりました。

#### 4.7 その他のトピック

その他phototoxicity testing (Table 10) やToxicity of vaccines (Table 11) の問題等についてもいろいろ議論しましたが、いずれも最終的には取り上げられませんでした。

また、動物実験については、いかなるガイドラインにおいても、特にその旨謳ってあるとないに関わらず、統計的に問題がなく動物数を減らせる努力

Table 10 Phototoxicity testing

- There are regional differences in FDA and EU guidelines, which have impact on the need for animals in testing.
- The ICAP (animal protection organization) has brought this to the attention of ICH.
- The MHLW refers to the existing OECD guideline.
- There is first a need for scientific discussion.
- It is not a major issue in the industry at this moment.

Table 11 Toxicity of vaccines

- The EU has a guideline on pharmacology and toxicology of vaccines (1997), whereas the FDA has issued a guideline on reproductive toxicity of vaccines (final version 2005).
- There is WHO guideline on non-clinical testing of vaccines (2004), which has been written with FDA and EU experts, but there is a need for a more comprehensive guidance.
- Therapeutic vaccines are not covered by this guideline and adjuvants are not covered either.
- There is, however, no urgent need.

は常に進めるべきで、Reduction, Replacement, Refinement のいわゆる 3R の問題についても真摯に取り組んでいくべきなのではないかといった考え方が議論されました (Table 12).

前述したように、がん末期患者へ投与する可能性のある医薬品の問題については、FDA や EP はガイドライン案があり、日本でもそれなりの検討を進めております。その要点をまとめました (Table 13).

Genotoxic impurity については Table 14 にまとめたとおりです。

S4, S7, S8 はトピック化されたばかりで見直し

Table 12 Use of animals

- In each guideline, the possibility of the use of alternative methods should be included.
- If alternative methods are leading to Reduction, Replacement and/or Refinement, these methods should be acceptable from the regulatory point of view, even without formal updating of such a guideline.

Table 13 Oncology-drug and bio-targeting

- PhRMA has made a proposal to have an ICH document on the non-clinical requirements for anti-cancer drugs covering cytostatics as well as monoclonal antibodies and other drugs with new targets (signal-transducing agents).
- The EU has a document on cytostatics (1998), whereas the FDA has no formal document.
- The JPMA and the MHLW are discussing the need for such a document. It has been discussed whether this issue should first be discussed at regional level.

Table 14 Genotoxic impurities

- The EU is working on a final guidance on genotoxic impurities and also FDA is preparing guidance documents.
- Main difference between two regulatory authorities is the inclusion of staged TTC concept.
- The group decided that genotoxic impurities should not be an ICH topic.
- The recommendation is that FDA and EU should have mutual discussion to solve potential disharmony before finalizing their documents.

の必要はないということになりました (Table 15). また、Genotoxic impurities や Combination products についても新しいトピックとして入れる必要はないという結論となりました。

改訂に急を要するの必要のないトピックのうち、

Table 15 Categorical solutions of each guideline

- No need for revision
  - S4 Duration of non-rodent chronic studies
  - S7 Safety Pharmacology
  - S8 Immunotoxicity
- No need for inclusion of new topics
  - Genotoxic impurities
  - Combination products
- No immediate need for revision
  - S1 Carcinogenicity (wait for 2 years) for more data on biomarkers and transgenic model
  - S3 Toxicokinetics (wait for further discussion on metabolites)
  - S5 Reproduction toxicity (wait for 1 year) for current work on validation of embryonic studies
- No immediate need for new topics
  - Phototoxicity testing
    - scientific discussion needed
  - Toxicity testing of vaccines
    - WHO Guideline (2004) present, although more comprehensive guideline is needed
  - Use of animals
    - attention should be given in each guidance
- Priorities for revision
  - S2 Genotoxicity
  - M3 Timing of nonclinical studies
  - S6 Safety of Biotech products
    - PhRMA disagrees for the need for revision
- Priority for new topic
  - Nonclinical requirements oncology drugs

S1は2年待つこととされ、また Toxicokinetics (S3) も Metabolites に関するディスカッションが進むのを待つこととなりました。S5については、前述したように Embryonic study のバリテーションや、*in vitro* による Reproduction のスクリーニング法のデータが出てくるのを待つこととなっています。

新規のトピックのうち、phototoxicity, vaccines, 更に動物の使用の問題についても急を要するトピックとはなりません。

優先順位の面から見た時に重要と思われるトピックスは、S2 (Genotoxicity), S6, M3, 及び Oncology drugs についてです。

S2は Table 16 に示すように no real disharmony, つまり厳密な意味での不調和があるわけではありません。細かい内容については前述 4.2 項で述べています。

S6 (Safety of Biotech products) (Table 17) についても、4.6 項で述べています。

M3 (Timing of nonclinical studies) は非臨床試験タイミングの問題で、Table 18 に示すように各極で考え方がかなり割れていますので、議論することにより、まとまることが期待されています。

Oncology drug (Table 19) については、4.7 項で説明いたしました。

## 5. 討論のまとめ (Recommendation)

以上の検討により、比較的短時間でまとまると考えられたのが S1 (Carcinogenicity) の assay の 25 倍問題と S2 (Genotoxicity) です (Table 20)。S2 は、各極間の非調和部分がないため、たくさんの課

Table 16 S2: Genotoxicity

- 
- No real disharmony
  - Public Health issue
  - delay in developmental availability of drugs
  - Reduction in animal use possible
  - New scientific developments
  - New knowledge about DNA processes
  - Evaluation of historical data (IWP-GT)
  - Areas to talk about:
  - Reconsideration of *in vitro* assays
  - Incorporation of blood samples from routine tox studies
- 

Table 17 S6: Safety of Biotech products

- 
- Disharmony due to insufficient understanding
  - Public Health issue, none
  - Reduction of animal use possible with adequate knowledge
  - New scientific developments and new classes of compounds:
    - Antisense oligonucleotides
    - Therapeutic monoclonal antibodies
    - Growth factors
    - Synthetic proteins with nonnatural amino acids
  - PhRMA emphasizes the need for scientific discussion
- 

Table 18 M3: Timing of nonclinical studies

- 
- Disharmony between and within regulator areas
    - Inclusion of women of childbearing potential
    - Role of M3 in biologics testing to be clarified (may be quick win)
    - Timing for chronic studies in relation to Phase
  - Public Health issues, none
  - Reduction of animal use possible
    - Evaluation need for acute toxicity data
    - And other factors mentioned
  - New scientific developments
    - Microdose and Exploratory IND
    - Flexible package for early clinical trials
  - MHLW/JPMA suggest to include clinical experts
- 

Table 19 Nonclinical requirements Oncology drugs

- 
- Disharmony due to different and lack of guidance
  - Public Health issue:
    - Delay in availability of compounds
  - Reduction of animal use
    - Possible reduction in animal suffering
  - New scientific developments
    - New biotargets to treat cancer
- 

題がある割に議論はスムーズに進み、実りあるものになるであろうと考えられました。

### 5.1 Voting and future steps

各極とオブザーバーで優先順位が1位にあげられ



Table 20 Quick wins

- S1: Carcinogenicity
  - 25-fold ratio applicable for all compounds
- S2: Genotoxicity
  - Much less positive control studies needed
  - Inclusion of in vitro micronucleus test
  - Detection of micronuclei in erythrocytes with FC

るもの、2位にあげられるものについて投票を行った結果を Table 21 に示します。

その結果、M3 が最もニーズが高く、S2 がその次、3番目が S6 となりました。

しかし、Table 22 に示すように1位が4点、2位が3点のように点数をつけると、S6 がトップになります (Table 23)。実際に最も重要なものを選ぶ

ためのワーキングプラン (Table 24) は、S1 のdoseの問題については1ページ程度の提案を Dr. van der Laan が行い、電話会議でまとめることとしました。

S2 については、Concept Paper を日本の MHLW と JPMA が共同でまとめ、次回のシカゴ会議ではこれに基づいて協議します。

M3 については、PhRMA が Concept Paper をまとめて議論を開始します。

S6 については、Concept Paper を準備しますが、あくまでも Safety の issue に限ったワークショップを開催することで、トピックとしては取り上げません。

時間的には Table 25 に示すように、S1 については、face to face meeting を行わずに、すぐに検討を進めていきます。

Table 21 Suggestion(1)

priority	MHLW	FDA	EU	JPMA	PhRMA	EFPIA	Observers	Interes parties
1	M3/S6	S2	S2	M3/S2/S6	M3	M3	S2	M3/S6
2		M3	M3		ONC	S2	S6	
3	S2	S6	S6		S2	S6/	ONC	S2
4	ONC	ONC	ONC	ONC		ONC	M3	ONC

Table 22 Suggestion(2)

Priority (Score)	MHLW	FDA	EU	JPMA	PhRMA	EFPIA	TOPIC	SCORE
1 4points	M3/S6	S2	S2	M3/S2/S6	M3	M3	M3	22
2 3points		M3	M3		ONC	S2	S2	19
3 2points	S2	S6	S6		S2	S6/	S6	25
4 1point	ONC	ONC	ONC	ONC		ONC	ONC	11

Table 23 Suggestion

- M3 has 4 out of 6
- S2 has 3 out of 6
- S6 has 2 out of 6
  - scientific discussion is highly needed
  - Under auspices of ICH?

Table 24 Working plan

- S1: One-page dose selection paper by van der Laan
- S2: Concept paper by Japanese MHLW/JPMA
- M3: Prepare concept paper including clinical concordance by Pharma
- S6: Prepare concept paper how to organize and discuss scientific discussion on needs of ICH frame-work.

Table 25 Time line

- 
- S1: One page report for dose selection X25
  - S2: seek step 2 by June 2007 (write up pp)  
· Final document by June 2008.
  - M3: seek step 2 by the second half of 2007  
· Finalized hopefully by Oct.·Nov. 2008.
  - S6: no time line
- 

S2については、2007年6月を目指してStep 2の検討を行い、ファイナルドキュメントを2008年の

6月頃に完成させる予定です。

M3については、2007年の後半ぐらいまでにStep 2をまとめ、ファイナルドキュメントを2008年10月から11月ぐらいまでに完成させたいと考えられています。

更にS6については、トピックとして取り上げないこととなりました。このものについての先々のステップは、討論のところで申し上げた通りです。

以上、今回の内容全体をTable 26にまとめます。

Table 26 まとめ

- 
- No need for the revision of S4, S7, S8.
  - No need for inclusion of new topics on “Genotoxic Impurities” and “Combination Products”
  - No immediate need for revision of S1 (wait for two years for more data on biomarkers and transgenic model), S3 (wait for further discussion on metabolites) S5 (wait for one year for current work on validation of embryonic studies)
  - No immediate need for new topics on “Phototoxicity Testing”, “Vaccines, Toxicity Testing for” and “Use of Animals” (attention should be given in each guidance to animal use but it would not be appropriate to develop a stand-alone guideline)
  - Priorities for revision: S2B, M3(R1) and S6
  - Priority for a new topic on Non-clinical requirements for oncology drugs (disharmony due to different and lack of guidance).
-

# 新しい視点からみたトキシコロジー —発生・成長・老化—

井上 達

国立医薬品食品衛生研究所

## はじめに

医薬品・食品関連の安全性諸法規が本邦に制定されたのは明治初頭のことである。文明開化の波に乗って、新しい国家として整えるべき多くのシステムが導入された。筆者らの所属する現・国立医薬品食品衛生研究所（当初の名称は東京司薬所、のちの国立衛生試験所）の設立にも遠因をなしたと伝えられるオランダ人アントン・ヘルツ<sup>\*1</sup>の指導的影響の下で、最初の局方が作られたのは120年前（1886）、東京司薬所の設立後まだ10年余りの時期であった<sup>\*2</sup>。引き続いて食品添加物や食品に関する法規がつぎつぎと定められていった（表1）。ついでながら米国が、腐敗したミルクを飲まれたた多くの乳幼児が死亡したのをきっかけにFood & Drug Actを制定してそれまでの無法状態に終止符をうったのは、そののち、1906年のことである。

### 近代トキシコロジー

の研究がはじまったのは、さらにあとのことである。ここでは、近代トキシコロジーがどのようにして成立し、その後どのような歩みのもとに今日に至り、いまどんな課題をもって将来を展望しているのか、このやや大きな目標にたって、これまでのトキシコロジーを通覧してみたい。

表1 明治初期の食品と医薬品の安全性関連法規

1888	最初の日本薬局方 [The Japanese Pharmacopoeia]
1898	最初の添加物規制法 [Anilines for food additive dyes]
1900	最初の食品関連法規 [Regulation of milk and milk products]
1947	最初の食品関連食品衛生包括法規 [Law for Food Hygiene]

参考：U.S.A.

1906	US Food and Drug Act
	before regulation:
	Food unrestricted sale of unsafe foods
	no safety and efficacy testing
	Drug unregulated sale and use of worthless or risky drugs
	(After Leonard M Schechtman, ATLA 32, Suppl 663-668, 2004)

<sup>\*1</sup> Anton Johannes Cornelis Geerts (1843-1883)。オランダ局方第1版をもとに本邦局方原案を作成。

(江本龍雄「ゲールツの日本薬局方蘭文草案(1877)について」医薬品研究, 14: 457, 1983.)

<sup>\*2</sup> 1886年(明治19年)、ヘルツの没後、オランダ局方第2版を底本として初版を出版。(国立衛生試験所百年史, (昭和50年)1975.)

## 1. トキシコロジー研究組織の誕生 (表2)

トキシコロジーの領域を毒物学的に考えると、この語源は毒矢の鏃に塗った毒 (toxicum) に由来しているとのことだから、大いに歴史の古い分野だということになる。他方、これを生体の異物応答作用に力点をおいた毒性学としての見地<sup>2)</sup> から考えると、その歴史は割合短く、半世紀に充たないと云うことになる。

表2 トキシコロジー研究組織の誕生と関連事項

トキシコロジー研究組織の誕生		トキシコロジー研究組織	
出来事			
1956	関連する最初のPhocomelia (Widukind Lenz)	.	.
1959	FDA医薬品等のガイドラインを公布	1959	Toxicol And Applied Pharmacol創刊
1961	GrünentalがThalidomideの製造を停止	1960	先天異常学会発足 (日本)
1962	KelseyにDFCSA (連邦公務員最高栄誉章) 授与	1961	SOTの設立準備会 CARTの発足
1963	胎児に及ぼす影響に関するガイドライン 業務局長通知	1962	ESSDT (=EUROTOX) 発足
1968	配合剤一般毒性試験法	1964	国立衛試に毒性部新設
1973	化審法公布	.	.
1975	PMA自主規制GLP (案)	1975	EST/SOT Joint Meet.
1978	FDA GLP公布 (翌79発効)	1977	ICT (Toronto)
.	.	1978	国衛試安全センター発足
.	.	1980	IUTOX発足 (Sakai form Japan)
1981	OECD化学物質毒性試験指針		ICT II (Brussels)
1984	厚生省医薬品毒性試験法ガイドライン通知	1981	日本毒科学会発足
		1983	ICT III (San Diego)

トキシコロジーの研究組織が、1960年代にアメリカ、カナダ、ヨーロッパで急速に整備されるに至った当初のきっかけは、いわゆるサリドマイド (thalidomide) による奇形、アザラシ症 (phocomelia) の発症にあった。この奇形は稀に片側性の例が観察される。両側性のその異常な頻度の発症に気づいたWidukind Lenzが遡行的に第1例と考えたのは1956年の症例であった<sup>2)</sup>。米国医薬品局 (FDA) は、59年には医薬品のガイドラインの整備に着手しており、同じ年、トキシコロジーの創生的学術誌となるTAAP (Toxicology and applied Pharmacology) が米国薬理学会から創刊されている。

「胎児に及ぼす影響に関する厚生省ガイドライン」が本邦で最初の「医薬品安全性ガイドライン」として業務局長通知の形で通達されたのはこの時期であり、日本先天異常学会の発足も期を一にしている。これに前後して米国でトキシコロジー学会 (SOT) が誕生した。

## [SOTの発足]

SOTは、1961年4月、米国学士院（National Academy of Sciences）の担当部長Harry Haysの指導によって催されたワシントンD.C.での準備会議をその起源としている。そこで議論された内容が次のような記録として残されている（図1）。そこでは、

➤新しいトキシコロジー学会が、様々な分野の人々によって構成される学際的<sup>※3</sup>な研究組織となるべきこと<sup>※4</sup>、

➤併せて様々な科学の諸分野にToxicologyの亜領域組織<sup>※5</sup>が生まれるという状態をさけ、SOTがToxicologyの代表的な学会組織、“The Society of Toxicology”になるべきこと、

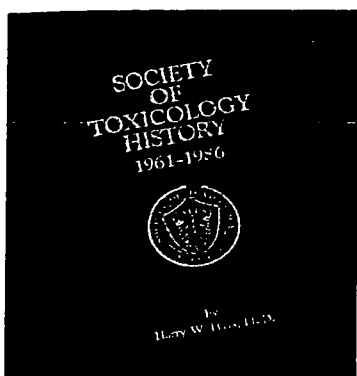


図1トキシコロジー研究組織の誕生

と云った内容になっている。そこには、トキシコロジー学会の発足が既存の薬理学に対する分派行動としての意味を持ちかねない状況への危惧なども記されており、学会発足のニーズとあるべき形との間の桎梏が反映されている。そうした危惧を乗り越えて文字通り学際的で且つ単なる学会にとどまらず、この領域の中心組織としての役割をよく果たして発展してきたSOTの今日そのものは、この時点での申し合わせ意義と米国科学アカデミーのその後の健全な指導力をよく物語っている。

## 2. 試験法の整備

### 2.1 トキシコロジーに用いられる毒性試験法の特徴

前述のとおり、SOTの成立に前後して諸々の試験法が整備されてゆく。新しく生まれたトキシコロジーに求められた最も基本的な性格は、グローバリズム（網羅性）と云う考え方であった。すなわち、網羅的試験法の整備（標的臓器、標的表現型、時間軸を含む網羅性）にあったと考えられ、これは、それまでになかった視点であったといつてよい。標的的前提を全身に置き、予想外の傷害性（adverse effect）を網羅的にスクリーニングするということの重要性は、予想外の不幸を引き起こしたサリドマイド以後の基本的な視点となった。それは、野生型動物に被験物質を投与し、標的臓器（群）と標的表現形をスクリーニングするという、いわば安全性に関する極めて初歩的認識の再確認であり、毒性メカニズムの探索以前の基本であった。余談ながら、かくして、時には*in vitro*の試験さえも拒否をしてきたトキシコロジーが、今日、後述するようにゲノムの遺伝子発現をトキシコロジーに採用しようとする将来展望にたどりつく原点は、奇しくもこの遺伝子発現の網羅的把握が可能になった現状が基礎になっている。科学における認識の発展の妙味に感じ入るものがある。

<sup>※3</sup> Interdisciplinary

<sup>※4</sup> 多くの薬理学系のメンバーの重複参加の見通しに鑑みて、薬理学会の分派組織化したりして問題を起すことのないよう独立した学際性を発揮することを特段に留意している。

<sup>※5</sup> Subdisciplines

この時期、がん原性試験も整備された。このものの立脚根拠は、今日的に見ると、これまたたいへん大胆な論理展開になっている。そこでは当然の事ながら発がんのメカニズムは不明であることを大前提としているのであるが、・・・その論理は、メカニズムが不明であっても動物における催腫瘍性を検索し、その結果をヒトへ外挿することによって、ヒトでの発がん性のリスクを予知することができるはずだ、というものである<sup>66</sup>。これは学術の側から考えるならば、“画期的な認識の飛躍”と云ってよいであろう。爾来、がんのメカニズムが不明のまま発がん性試験を今日まで推進したトキシコロジーには、よい意味での近代プラグマティズムの神髄を見て取ることができる。そしてこれは、トキシコロジーにとって大切な視点と考えられる。

表3 医薬品関連非臨床試験ガイドライン制定の経緯

◆ 1963(昭和38年)4月	「胎児に及ぼす影響に関するガイドライン」厚生省薬務局長通知 (本邦最初の医薬品のための毒性試験法ガイドライン)
◆ 1967(昭和42年)9月	「医薬品製造承認等の基本方針」厚生省薬務局長通知(医薬品承認申請のための添付資料範囲の明確化)(急性毒性・亜急性毒性・慢性毒性・胎児およびその他の特殊毒性)
◆ 1968(昭和43年)7月	「配合剤に関する急性毒性試験法等一般毒性試験法ガイドライン」厚生省薬務局長通知 (1975(昭和50年)3月依存性試験を追加,胎児影響試験,生殖影響試験の追加・訂正)
◆ 1980(昭和55年)	「医薬品承認申請用の添付資料の範囲」が規定される(新医薬品として9種類の試験アータを指定), 同,12月 ECによる医薬品の毒性試験法ガイドライン勧告案 (ついてOECDも「化学物質毒性試験指針」を採択)
◆ 1984(昭和59年)2月	「一般毒性試験法(急性,亜急性,および慢性毒性試験法)およびがん原性試験法, 生殖試験法,および変異原性試験法」が毒性試験法ガイドラインとして通知
◆ 1994(平成6年)以降	国際化の枠組みに応じてICHガイドラインが順次受け入れられてゆく。

数次に亘ってガイドラインは整備されてゆく。表3は医薬品の特に重要な節目の改訂に限って列挙したものである<sup>67</sup>。

以下は、主だった毒性試験法の概要を列挙するが、これらとても時宜に応じて種々変遷してきている。

## 2.2 急性毒性試験法

急性毒性試験は、短期間曝露による有害作用と致死量(LD<sub>50</sub>)の検索を目的として行われてきた。これはLD<sub>50</sub>があたかも化学物質の化学定数の如くに理解され取り扱われてきたことにもとづいている。実際には実験条件の差によって大きく値が変動する生物指標であり、極限高用量の適用が通常適用量での毒性のつよさを必ずしも反映するものとは限らない事などの認識により、無為な実験動物の殺傷を減らすことをも意図して、そうしたデータを相互に受け入れないことが、まずICH<sup>67</sup>にて、続いてOECD(2002年12月)にて申し合わせられるに至った。これにより、必要適切な条件下で行われる反復投与試験での予備試験結果を代替利用すること、評価目標本位に動物数

<sup>66</sup>日本トキシコロジー学会名誉会員・元国立衛試安全センター長の林 祐造は、がん予防のために確立のなされた「基本原則の1」にこの点をあげてその歴史的経緯を回顧している。(林 祐造 毒性学ノート-化学物質との共存. 2001, pp. 94-98.)

<sup>67</sup>三極調整会議(International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Regulation of Pharmaceuticals for Human Use):日,米,欧の行政および製薬工業界の担当者および専門家による医薬品許認可に関する協調討議のための枠組み。1990年より協議を開始。品質性(Quality),有効性(Efficacy),安全性(Safety)などの論点に整理してトピックを討議している。

を設定すること、臨床使用経路本位に投与経路を設定することなど、裁量の範囲が対象となる医薬品の目的本位で柔軟に判断されるようになってきた。急性毒性試験に関する限り、近年、EU内では完全廃止の方向性を模索する動きも見られるほどである。

## 2.3 反復投与毒性試験法

反復投与毒性試験は、被検物質を哺乳綱動物に繰り返し投与したときに生ずる毒性変化を用量及び投与時間との関係で把握することとされている。試験用量には、毒性量と無毒性量を含むことが必要なことはもちろんであるが、投与期間については、これまで臨床投与量に応じて行われてきた1ヶ月、6～12～24ヶ月などの4段階に分けた試験に対して、医薬品では、ICHにおける申し合わせに沿って、細菌類では原則として6ヶ月、非細菌類では9ヶ月の毒性試験をもって充分との考え方も承認されている。動物試験で得られる結果の範囲で試験を行うこととして、無為な実験の義務づけを排除する動きは、ICHにおける取り組みと共に近年急速に活発になってきた。

## 2.4 その他の毒性試験法

その他に個別の生体機能への傷害発生予測として、表4に掲げるような基本的な毒性試験が必要要件として求められている。更に、特定の生体機能への傷害発生予測として行われる特殊毒性試験としては、トキシコキネティクス、局所刺激性試験、安全性薬理試験、皮膚感作性試験、光感作性試験、抗原性試験、免疫毒性試験、皮膚・眼毒性（局所刺激性）試験、および毒性機作・標的臓器毒性試験などがあげられる。

表4 その他の毒性試験法

<p><b>生殖発生毒性試験</b></p> <p>新生児への毒性予測のために、受胎能および齶床までの初期発生に関する試験。 出生前および出生後の発生ならびに母胎の機能に関する試験、胚・胎児発生に関する試験の3試験(三節)が選択される。</p>
<p><b>遺伝毒性試験</b></p> <p>被検物質の細胞遺伝物質(DNA)に障害性を示す性質を評価することを目的とする。 細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験、マウスリンホーマー・チミジキナーゼ試験、および細菌類を用いる小核試験が選択される。</p>
<p><b>がん原性試験</b></p> <p>被検物質の動物での催腫瘍性の検索により、ヒトでの発がん性リスクを予知する。 ラット、マウスなどを用いて、24ヶ月(18ヶ月で50%の生存率を標準とする)投与され、発がん性について検討する。 GM動物を用いた易発がんモデルや中期2段階発がんモデルなども実施されることがある。</p>
<p><b>神経発生毒性試験</b></p> <p>被検物質を妊娠・授乳期間中に投与し、出生児について身体発達、反射発達、活動性、運動・感覚機能、学習と記憶を検索し、生後発達期と成熟期に脳重量測定と神経病理学的検索を行う。</p>

催奇形性試験は、胎児の発生過程での一刻一刻が特異的な形態形成に掛かっているため、全体的なスクリーニングとしての把握の難しい試験と云うことができよう。遺伝子型によってもそれらの環境因子との相互作用も、すべて特異性があり、傷害の発生感受性には、これまた発育段階特異性が見られること<sup>9)</sup>は、携わったことのあるものに周知の通りである(表5)。

表5 Principle of Teratologyに沿った発生毒性試験法の開発

<p>下記、WilsonのPrincipleを満足するよう試験が実施されている：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・奇形発生感受性の、遺伝子型特異性と、そのものと有害環境因子の相互作用</li> <li>・奇形発生感受性の発生・発育段階特異性</li> <li>・催奇形性物質の細胞と組織に対する作用の、発生病理機序の特異性</li> <li>・標的組織とそれらに至る経路の物質特性依存性</li> <li>・発生異常の4大症状：死亡、奇形、発育遅延、および、機能障害</li> <li>・逸脱性発生・発育過程の頻度と重症度の用量相関性</li> </ul>
--

ひとつの試験で明らかに出来る事柄は限られている。そこで、短期試験から長期試験に至るまでの種々の試験の組合せバッテリーで当該物質の生体との相互作用を明らかにしてゆく工夫も進展した。表6には、現在適用されている食品添加物に関する必要な試験項目を例示した。

表6 安全性試験必要項目の設定(例：食品添加物)

一般毒性試験	28日間反復投与毒性試験	実験動物に28日間繰り返し与えて生じる毒性を調べる
	90日間反復投与毒性試験	実験動物に90日間以上繰り返し与えて生じる毒性を調べる
	1年間反復投与毒性試験	実験動物に1年以上の長期間にわたって与えて生じる毒性を調べる
特殊毒性試験	繁殖試験	実験動物に二世代にわたって与え、生殖機能や新生児の生育に及ぼす影響を調べる
	催奇形性試験	実験動物の妊娠中の母体と与え、胎児の発生、生育に及ぼす影響を調べる
	発がん性試験	実験動物にほぼ一生にわたって与え、発がん性の有無を調べる
	抗原性試験	実験動物でアレルギーの有無を調べる
	変異原性試験 (発がん性試験の予備試験)	細胞の遺伝子や染色体への影響を調べる 細胞の増殖性や遺伝子の修復への影響を調べる

以上の毒性試験法の結果を総合し、生体有害性として整理すべき事と生体有害性から区別すべきことなどを分けて、無影響量ないし無毒性量に相当するものを判断し、耐容一日摂取量(Tolerable daily intake, TDI)を定めてゆくことは、既存のトキシコロジーの教科書にあるとおりである。蛇足ながら、安全性試験というものはリトマス試験紙のような白黒を見る仕組みになってはいない。



存在するのは種々の毒性試験法であり、それら毒性試験法で明瞭な毒性が認められないことを以て、安全である可能性を推論する仕組みになっているにすぎない。

### 3. トキシコロジーの概念と問題点

このようにして整備されてきたトキシコロジー関連の毒性試験で、これまでの約半世紀の経過の中で、あらたに整理すべきことがらが次第に明らかになりつつある。それらの中にはまず、1) 動物実験関連の諸課題があり、これには種特異性を巡る問題、実験動物代替法を巡る技術革新のための課題、動物愛護のための諸問題が含まれる。つづいて、2) 用量反応相関性と低用量特異性反応に関する課題、3) 発がん性と閾値に関する課題、そして、4) リスクアセスメントに関する新しい課題などが問題点として浮上している。

主だったものを、順を追って簡単に通覧してみよう。

#### 3.1 実験動物関連の諸課題

実験動物関連の諸課題では、信頼性保証 (Good Laboratory Practice: GLP) に関わる適正な飼育や記録の保管、動物愛護の推進のための技術革新、近頃では、環境中に人工的な変種が拡散しないようにとの配慮にもとづいたカルタヘナ条約<sup>58)</sup>の批准など、あらたな配慮すべき技術的あるいは事務的な事柄が増えている。もとより、神経毒性に比較的鋭敏であることの知られる鳥類、アナフィラキシーを引き起こしやすく免疫毒性試験に多く用いられるモルモットといった動物毎の毒性に関する特徴が知られるなど、動物試験にあっては科学面で留意すべき事柄が多岐におよぶほか、さらに近年では種々の遺伝子改変動物 (GM動物)<sup>59)</sup>の普及も日進月歩である。たくさんの課題の山積する中で、抗腫瘍作用などで見直されつつあるサリドマイドのバイオアベイラビリティにおけるAUC (area under the curve) など、マウス、ウサギ、ヒトのあいだで図2にみられるような大きな差があることが報告されたのは最近のことにすぎない<sup>5)</sup>。

種特異性(動物毎に特性があるが・・・)

#### Thalidomide Pharmacokinetics and Metabolite Formation in Mice, Rabbits, and Multiple Myeloma Patients

Francisco Chung, Jun Lu, Brian D. Palmer, Philip Kestell, Peter Browett, Bruce C. Baguley, Malcolm Tingle, and Lai-Ming Ching

#### ABSTRACT

**Purpose:** Thalidomide has a variety of biological effects that vary considerably according to the species tested. We sought to establish whether differences in pharmacokinetics could form a basis for the species-specific effects of thalidomide.  
**Results:** Plasma concentration-time profiles for the individual patients were very similar to each other, but widely different pharmacokinetic properties were found between patients compared with those in mice or rabbits. Area under the concentration curve values for mice, rabbits and multiple myeloma patients were 4, 8, and 81  $\mu\text{mol}\cdot\text{h}$ , respectively, and corresponding elimination half-lives were 0.5, 2.2, and 7.3 hours, respectively. Large differences were

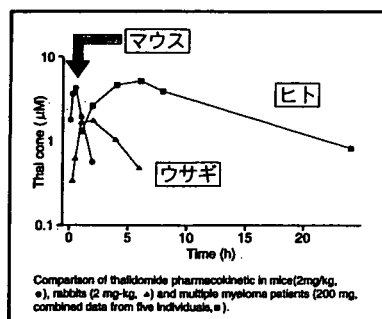


図2 実験動物関連諸課題<sup>5)</sup>

<sup>58)</sup> 2000年1月の生物多様性条約特別締約国会議において採択。バイオテクノロジーにより改変された生物であって、生物の多様性の保全及び持続可能な利用に悪影響を及ぼす可能性のあるものについて、その安全な移送、取扱い及び利用を取り決めている。研究などによる移送にあたっては文書で記録を残すことを厳しく義務づけ、違反の際の罰則も規定している。

<sup>59)</sup> GM動物 (genetically modified animals)

こうした中で、種間外挿の課題とも相俟って「ヒト型動物」の作製のニーズが取り上げられることになる<sup>6)</sup>(図3)。連絡するシグナル経路のすべてをヒト型遺伝子に植え替えるわけには行かないので、得られる結果に限界があることはやむを得ない。ヒト型反応をする薬物代謝酵素改変動物を作製したりして、種間差を乗り越える努力が重ねられる一方、さらに図4に示すような、ヒトの胚性幹細胞や、造血あるいは神経幹細胞、そして、通常の株細胞を用いた代替法の展望も活発に探索されるようになってきている。

ヒトに特異的な免疫反応様式や薬物代謝様式を持つ実験動物を、「ヒト型モデル」とよぶ。医薬品などに起因する種々の薬物傷害のなかには、実験動物とヒトとの生物学的差異そのものに基づくものが少なくなかった……。

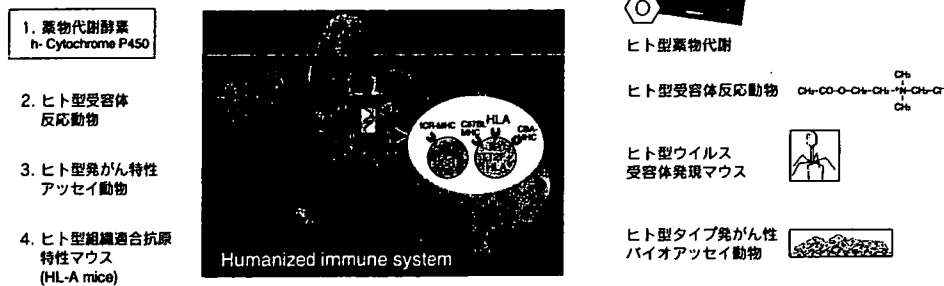


図3 ヒト型モデル動物作製プログラム

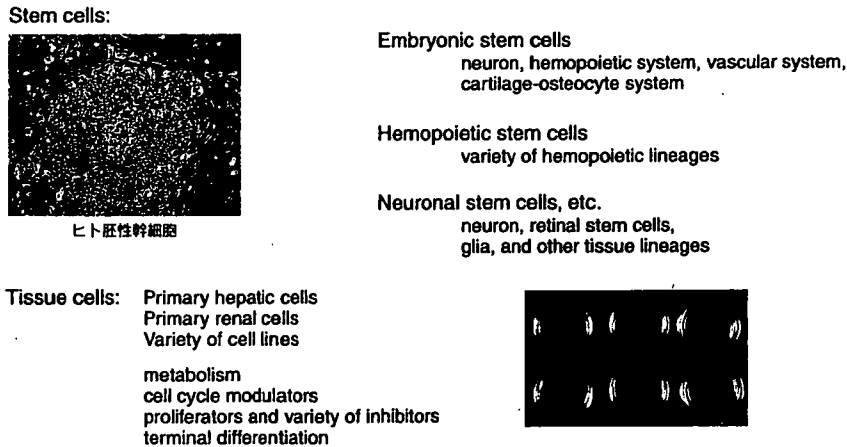


図4 実験動物関連諸課題  
("in vitro" "in vivo" の相互外挿性 → 代替法への展望)

### 3.2 用量・反応相関性と低用量特異的反応

いわゆる内分泌かく乱化学物質問題は、一般化学物質が動物の体内の核内や細胞質、細胞表面の受容体と相互作用を起こしてシグナルを惹起したり抑制したりする可能性を指摘した。これは基礎科学的に見て、当然あり得て且つ重要な指摘であった。以前から推測されていた<sup>7)</sup>、<sup>8)</sup>、<sup>9)</sup>、<sup>10)</sup> ことであったが、この研究経過の中で、用量反応相関性の問題と低用量特異性反応の問題がはじめて大きくクローズアップされることとなった<sup>9)</sup>。水俣病のとき、ネコの振戦や麻痺に驚かなかった当時の世論と科学が、内分泌かく乱問題でヒトに余程遠いワニや魚類の生殖器の変形と低用量反応に敏感に反応した背景には、各種生物の全ゲノムでの塩基配列の解読計画が終了間近に迫り、生物一般、殊にその核内受容体・性ホルモン受容体系を類似の機構上で相互に理解する基盤が、社会に広く浸透してきたことを反映している。米国環境防護庁NIEERL研究所の所長Larry Reiterは、そのヒトにも類似して“起こりそうなこと”を“Biological Plausibility”と呼び、これが米国におけるその後の環境研究の原動力となった（筆者はこれを“生物学的蓋然性”と直訳して紹介し、その評判はたいへんに悪かった）。低用量問題は内分泌かく乱化学物質問題に特定されることなく、本来、普遍的な課題であったはずである<sup>9)</sup>。それが内分泌かく乱化学物質問題という実際の課題を通じてはじめて実際に取り上げられることになったことは特筆しておく必要がある。

欧州連合（EU）が世界保健機構（WHO/IPCS）と経済開発協力機構（OECD）に呼びかけて、3者の共催で内分泌かく乱問題に関する最初の国際会議にあたるWeybridge会議をロンドン郊外で開催したのが1996年なので、歴史は巡り、近く約10年を迎えようとしている。EUや各国の科学アカデミーでは、この10年間の成果をまとめるワークショップを各地で企画している。これに先立って、世界保健機構は3年ほどの年月をかけて、2002年、各国の専門家によるピアレビューを経て内分泌かく乱問題のグローバル・アセスメントをまとめた<sup>10)</sup>。そこでは、「アダルトは影響を受けにくいようである。しかし、胎生期と新生児期の性成熟過程では不可逆的影響を及ぼす可能性がある」としている。

このグローバル・アセスメントを契機として、低用量問題に対する実験的認識がさらに進んだ<sup>11)</sup>。図5は、米国EPAのWebsiteからとったもので、すでに論文でも各方面で確認されているところであるが、「今日ではここに見られるように低用量域における用量・反応曲線は、U字型あるいは逆U字型をとるようなことが決して稀ではないこと、事象としてはむしろしばしば観察されること」なのだと言う認識で公式に報じられている。また、Earl Grayたちのデータを引用して、「用量反応相関が閾値を示唆する場合とそうでない場合とがある」と明記するに至っている<sup>12)</sup>。これは本邦においても同様であり、世界をリードするようなあたらしい発見が我が国からもたくさん輩出するようになり、本邦の科学水準の面目躍如たるところが発揮されつつある<sup>13)</sup>。

<sup>10)</sup> レイチェル・カーソンは、1907年5月27日、ペンシルヴァニア州のスプリングデールで生まれ、1964年4月14日、ワシントンの郊外シルヴァースプリングで死去。農業、主に、DDT、BHCをはじめとする有機塩素系殺虫剤と、パラチオンに始まる有機りん系殺虫剤を取り上げた。2007年5月は生誕100年となる。

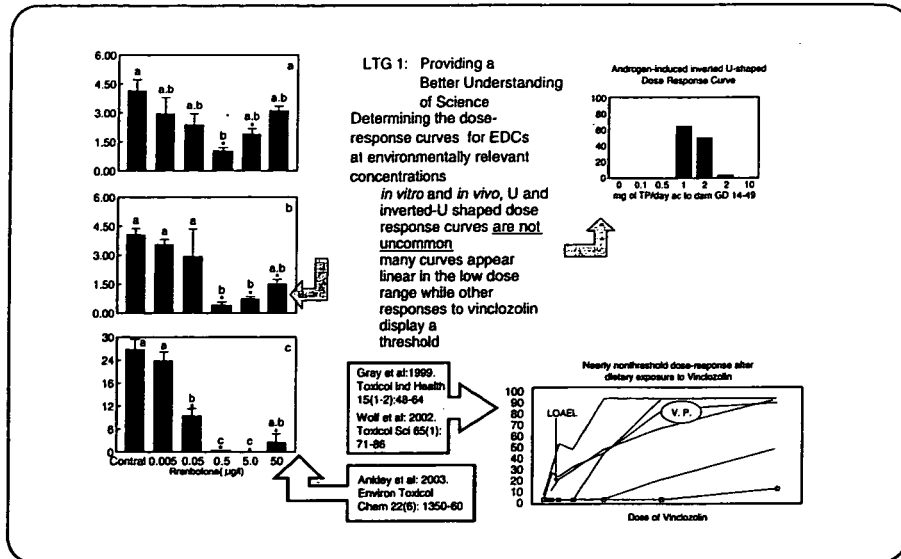


図5 U字型反応を紹介する米国EPAのホームページ  
<http://www.epa.gov/oscpmont/oscpendo/pubs/edspoverview/chronology.htm>

かくして、従来用いてきた高用量での影響から低用量での影響を外挿して推測することが対象物質にもよるが、必ずしも適切な方法とは限らないことが明らかになってきた。ヒトが事後的（accidental）に摂取する高用量に対する対応は別に考慮することにして、実際的に用いる用量近傍の濃度域で、丁寧に傷害性の如何を観察することが肝要という流れになってきた。

### 3.3 発がん性に関する問題

発がん性試験についても、様々な指摘がなされている。その理由は、通常、無閾値性と信じられてきた直接型遺伝子傷害性発がん、あたかも閾値が存在するようなデータが得られたり、逆に、閾値があるものと考えられてきた非直接型遺伝子傷害性発がん（いわゆるエピジェネティック発がん）で無閾値性を示唆するデータが得られたりといった実験的事象が増えていることにもとづいていると思われる。

#### 1) 直接型遺伝子傷害性発がんの閾値について

行政試験で、日常使用しているものに発がん性が認められるという事例は、幸いにも決して多くはないが、時に見いだされることがある。最近、話題になった「あかね色素」の腎をはじめとする器官の比較的“弱い”発がんへの危惧は、使用中の既存食品添加物に対する使用禁止の例だけに注目を集めた。しかし、この物質のDNAアダクト形成性などの性質が分かってみると、それなりに当然の結果でもあり、疑義となる点はむしろなかったと云ってよい。高熱処理炭水化物からのアクリルアミド生成については生成物が直接型遺伝子傷害性発がん物質であることから、