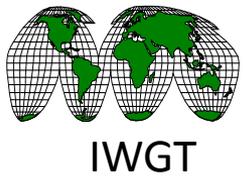


International Workshops on  
Genotoxicity Testing (IWGT)

JEMS公開シンポジウム  
2014年5月24日

# IWGTの紹介と最近の動き

田辺三菱製薬株式会社  
研究本部 安全性研究所  
宇野 芳文



# International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT)

遺伝毒性試験に関する国際ワークショップ

## <目次>

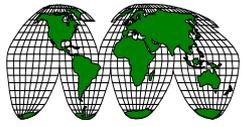
1. IWGTの紹介
2. IWGTの成果とレギュラトリーサイエンスへの貢献
3. 今後の展望



IWGT

# 1. IWGTの紹介

- 1990年頃の遺伝毒性試験法は国際的に標準化されておらず、各極・各国の規制当局にデータを提出する際に試験のやり直しを求められるケース等があった(例: Amesの使用菌株すら不統一).
- David Kirkland博士(英国), 林真先生らは試験法の標準化を図るべく国際会議の開催を企画し, 多くの賛同者を得て第1回IWGT(正式にはIWGTP)が1993年に開催される運びとなった.



IWGT

# 1. IWGTの紹介

## 1-1. 目的

各極(各国)で遺伝毒性の試験法や評価アプローチが異ならないようにして、

- 地域固有の要求を満たすために不必要な試験が繰り返されないようにする。
- 試験性能が変動しないようにする。
- 試験結果が食い違わないようにする。
- リスクの記述, 評価, 管理のために試験データを利用する際に不当な相違が生じないようにする。

IWGTの目的はICHと類似するが, 対象が医薬品だけではない点が大きく異なる(あらゆる物質が対象)。

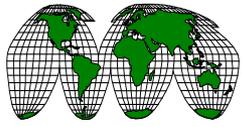


IWGT

# 1. IWGTの紹介

## 1-2. 組織構成

- **IWGT steering committee (IWGT-SC)**  
日米欧の各極から2名程度(原則, 産官各1名).  
現在の議長はMartus博士(ノバルティス社).
- **IWGT working group (IWGT-WG)**  
IWGT-SCを中心に議論が必要なトピックスを選択し,  
トピック毎に議長, 副議長, ラポーターを指名.  
WGは産官学から国際的専門家を招聘して形成  
(地理的, 学問的, 分野的なバランスを考慮).
- **IWGT meeting (IWGT会議)**  
4年に1度の国際環境変異原学会(ICEM)と併催.  
IWGT-WGごとに議論(必要時は全体討論も).



IWGT

# 1. IWGTの紹介

## 1-3. 会議の進め方と成果の報告

- 専門家は議論に必要な実験データを持ち寄り(未発表データ含む), IWGT会議で報告する. 議論には一般参加者も自由に加わることができる.
- 議論を踏まえ, **データに基づいて推奨事項を纏める (data-driven consensus)**. 根拠のない意見や不確かな情報は採用しない. 議論の結果は論文化する.
- 努力事項: 多様なデータベースから真の試験性能を深く理解; 誤解ができるだけ生じない推奨事項を提示; 単一試験で全ての遺伝毒性物質を検出できないことを認識; 調和のために歩み寄るか, 理にかなない適切な複数アプローチの容認を目指す.



IWGT

## 2. IWGTの成果とレギュトリーサイエンスへの貢献

- 産官学の国際的専門家が一堂に会し最新のデータに基づき合意を形成することから、IWGT推奨事項は最先端のものであり、高い信頼性がある。
- すなわち、IWGTの推奨事項は規制ガイドラインの作成・改訂に多大な影響を与える。
- 規制ガイドラインに先駆けてIWGT推奨事項に則り規制対応試験が実施されているのが実際に、その意味でもレギュトリーサイエンスへの影響は大きい。



IWGT

## 2. IWGTの成果とレギュラトリーサイエンスへの貢献

### 2-1. IWGTの歴史と成果

- 第1回IWGT: 1993年にオーストラリア・メルボルンで開催  
成果: Mutation Res. (1994) 312, 195-318.
- 第2回IWGT: 1999年に米国・ワシントンで開催  
成果: Environ. Mol. Mutagen. (2000) 35, 159-263.
- 第3回IWGT: 2002年に英国・プリマスで開催  
成果: Mutation Res. (2003) 540, 119-181.
- 第4回IWGT: 2005年に米国・サンフランシスコで開催  
成果: Mutation Res. (2007) 627, 1-117. 特集号.
- 第5回IWGT: 2009年にスイス・バーゼルで開催  
成果: Mutation Res. (2011) 723, 73-120.

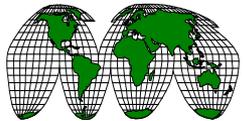


IWGT

## 2. IWGTの成果とレギュトリーサイエンスへの貢献

### 2-1. IWGTの歴史と成果(続き)

- 第1回: Ames, 染色体異常, 小核等の汎用試験法の初の国際合意. 当時改訂中だったOECDガイドラインに影響し, ICH-S2A/S2B(1995/1997)に反映.
- 第2回以降: 既存ガイドラインを補完し, OECDやICH-S2(R)等のガイドライン改訂・作成時に反映.
  - ✓ 第2回: MLAとin vivo小核WGはガイドラインに無い事項を推奨. Cometはガイドラインがない状態での規制対応試験実施を推進.
  - ✓ 第3回IWGT: MLAとin vivo小核の更なる推奨事項の提示等(小核: ラット末梢血小核の自動解析可能性と陽性対照群省略の提言, 多臓器小核にも言及). また, 評価戦略が初めて取り上げられた会議.



IWGT

## 2. IWGTの成果とレギュトリーサイエンスへの貢献

### 2-1. IWGTの歴史と成果(続き)

- ✓ 第4回: in vivo小核自動解析の規制面からの受け入れ可能性, CometとMLAの更なる推奨事項の提示, 遺伝毒性評価の戦略(in vitro試験でのhazard/risk評価, 代謝の考慮, in vivo特異的な陽性反応, 標準的遺伝毒性試験で陰性の発がん物質のフォローアップ).
- ✓ 第5回: in vitro遺伝毒性試験の細胞毒性測定と最高用量, MLAの更なる議論, 予測性を高めるためのin vitro試験アプローチ, 背景データの利用法, 小核とCometの一般毒性試験への組み込み, in vivo陽性結果のフォローアップ.
- 未だガイドラインに反映しきれない事項も含めて国際的合意形成がなされるので, **IWGTの成果を基に規制対応しているのが実際: Cometはその典型例(今年, ようやくOECDガイドラインが発行の運びに).**

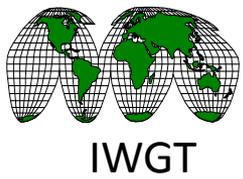


IWGT

## 2. IWGTの成果とレギュトリーサイエンスへの貢献

### 2-2. 最新のトピックス：第6回IWGT

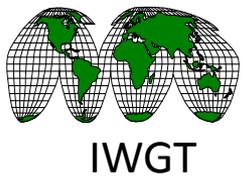
- 2013年10月31日～11月2日にブラジル・イグアスで開催.
- 成果はMutation Res.へ投稿準備中.
- トピックスと日本のWGメンバー
  - ✓ **Cometアッセイ**: 小島先生(副議長), 北本先生, 田中先生, 宇野
  - ✓ **Pig-aアッセイ**: 堀端先生, 木本先生
  - ✓ **肝小核試験**: 宇野(議長), 森田先生(副議長), 濱田先生, 伊東先生, 大山先生, 高沢先生
  - ✓ **生殖細胞の突然変異**: 本間先生
  - ✓ **遺伝毒性の定量的解析**: 福島先生, 笠松先生
  - ✓ **近未来の遺伝毒性試験法(全体)**: 本間先生



## 2. IWGTの成果とレギュトリーサイエンスへの貢献

### 2-2. 最新のトピックス：第6回IWGT(続き)

- **肝小核試験**：肝細胞における小核誘発を検出
  - ✓ エンドポイントが染色体異常で，Cometアッセイ（DNA損傷）やTG動物突然変異試験（遺伝子突然変異）とは異なる。
  - ✓ 代謝活性化を要する遺伝毒性物質（特に，不安定な反応性代謝物を産生するもの）を検出できる可能性が高い。
  - ✓ 近年，日本発のデータが多数報告されつつあり，標準的手法や強み・弱み等につき国際的議論を始めるのに丁度良いタイミング（戦略的意図）。



## 2. IWGTの成果とレギュトリーサイエンスへの貢献

### 2-2. 最新のトピックス：第6回IWGT(続き)

- **肝小核試験法**：小核誘発には肝細胞分裂が必要
  - ✓ 部分肝切除(PH)法, 若齢動物法, 反復投与方法(成熟動物)⇒いずれの手法も十分な感度を有すると思われるが更にデータが必要(特異性).
  - ✓ 手法の大枠は合意したが, 時間の関係で細部の議論ができなかった事項は, 各ラボで実施されている手法を併記することとなった.
- 肝小核試験は, in vitro遺伝毒性(染色体異常)試験で陽性, in vivo赤血球小核試験で陰性のときの2nd in vivo試験として有用だろうという点は合意.



IWGT

### 3. 今後の展望

- 遺伝毒性の試験法や評価戦略は日進月歩であり、産官学が一堂に会し最新のデータに基づき科学的に議論するIWGTの重要性は益々高まり、レギュラトリーサイエンスに大きな影響を与え続けると考える。
- 日本発の優れた新規の試験法（例：肝小核試験）や評価戦略を世界に発信・浸透させる意義も大きい。すなわち、国際的規制ガイドラインの策定や改訂に際し、欧米に追随するのではなく、日本が主導権を握る布石となり得る重要な国際会議とも言える。
- 第7回IWGTは2017年に日本・大阪で開催予定。