

＜お茶の水学術サロン 第9回 2005年6月27日＞

リスクアセスメントの進歩を目指して：HESIにおける最先端科学への取組み
国際生命科学協会/環境保健科学研究所
事務局長 マイケル・P・ホルサップル

“Improving our Approach to Risk Assessment : State-of-the-Science within HESI”

International Life Sciences Institute (ILSI)/

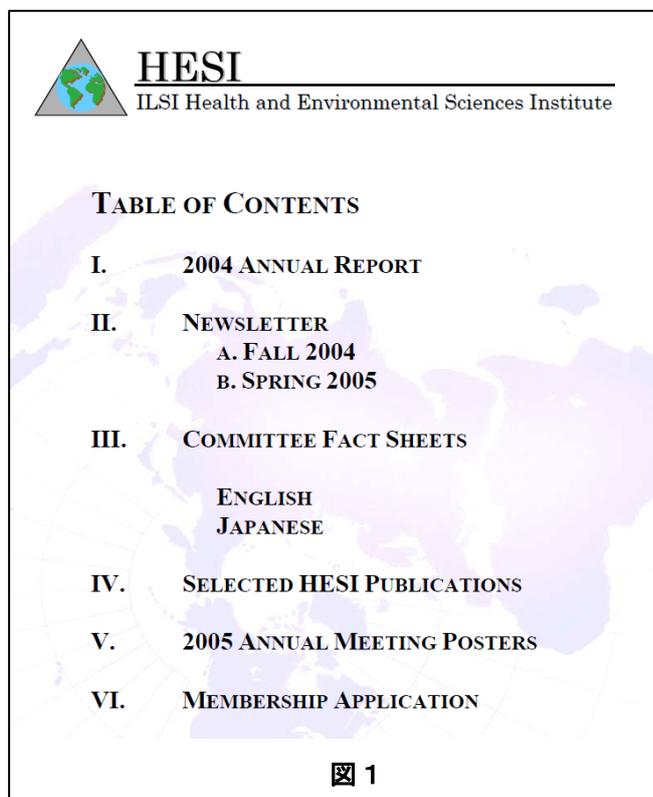
Health and Environmental Sciences Institute (HESI)

Executive Director Michael P Holsapple, Ph.D.

はじめに

LWWC の講演会としては、私が初めての日本人以外の講演者と伺っています。初めての日本人以外の講演者ということで緊張しておりますが、実は本日は、私の妻が最後列の席でこの講演会に参加しており益々緊張が高まっております。最近、家族が私の講演に参加したのは英国のギルフォードで、その時は、12歳になる息子が最前列の席で講演を聞いていたのですが残念ながら途中で眠ってしまいました。主催者の皆さんから自分の家族にも居眠りをされてしまうようなつまらない講演をしたのかとお叱りがありましたので、今日はそういうことのないようにがんばりたいと思っております。

皆様は、会場入り口でCDを1枚受け取られていると思いますが、その中味について簡単に説明します。図1にCDの内容の目次を示しました。まず、最初にHESIという団体の年次報告書が入っております。次に最近のニュースレターが2通あります。それから、活動しております委員会の内容についてご紹介したものが英語と日本語で入っております。その他にもこれまでにHESIが行ってきた研究に関する文献とか、今年（2005年）の年次総会の折に使いましたセッションのポスター、また、本日お集まりの方々には直接関係がないかもしれませんが、後でご説明します様にHESIは会員制の団体ですので、その入会申し込みに関する用紙が入っております。CDの説明はここまでにして、今日の本題に入ります。



The image shows a table of contents for a CD. At the top left is the HESI logo, which consists of a globe icon and the text 'HESI ILSI Health and Environmental Sciences Institute'. Below the logo is the title 'TABLE OF CONTENTS'. The contents are listed in six numbered sections: I. 2004 ANNUAL REPORT; II. NEWSLETTER (A. FALL 2004, B. SPRING 2005); III. COMMITTEE FACT SHEETS (ENGLISH, JAPANESE); IV. SELECTED HESI PUBLICATIONS; V. 2005 ANNUAL MEETING POSTERS; VI. MEMBERSHIP APPLICATION. At the bottom center of the page is the label '図 1'.

	
HESI ILSI Health and Environmental Sciences Institute	
TABLE OF CONTENTS	
I.	2004 ANNUAL REPORT
II.	NEWSLETTER A. FALL 2004 B. SPRING 2005
III.	COMMITTEE FACT SHEETS ENGLISH JAPANESE
IV.	SELECTED HESI PUBLICATIONS
V.	2005 ANNUAL MEETING POSTERS
VI.	MEMBERSHIP APPLICATION

図 1

図1は、CDの内容の目次を示したものです。まず、最初にHESIという団体の年次報告書が入っております。次に最近のニュースレターが2通あります。それから、活動しております委員会の内容についてご紹介したものが英語と日本語で入っております。その他にもこれまでにHESIが行ってきた研究に関する文献とか、今年（2005年）の年次総会の折に使いましたセッションのポスター、また、本日お集まりの方々には直接関係がないかもしれませんが、後でご説明します様にHESIは会員制の団体ですので、その入会申し込みに関する用紙が入っております。CDの説明はここまでにして、今日の本題に入ります。

今日の講演の演題は「リスクアセスメントの進歩を目指して：HESIにおける最先端科学への取組み」ですが、HESIで今行っております研究活動の内容につ

いて、科学の最先端にどのような形でとりくんでいるか、そして、それを用いてリスクアセスメントの方法を向上させるためにどのような試みをしているか、そういったことについて、ご説明したいと思います。まず、今回の講演にご招待くださったLWWCの増田先生に心からお礼を申し上げます。

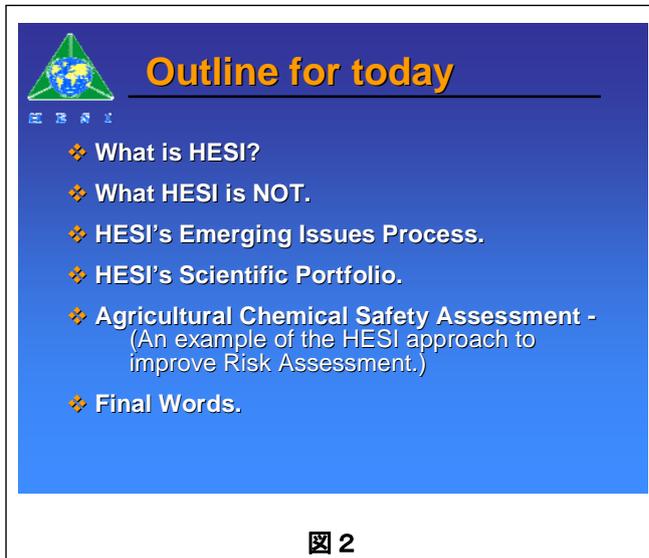


図2

し上げます。

図2に今日の講演内容のアウトラインを示しました。

最初に、HESIという団体はどういう団体であるかをご説明し、続いてHESIが団体としてやってはいないことについてもご説明したいと思います。次に、HESIの中には「エマージング イシュー プロセス」といって、新たに起こってくるであろう科学的な問題について対応するためのプロセスがあるのですが、それについてご説明します。そして現在HESIがやっております科学的な研究活動の内容

についてご紹介いたします。さらに、特に最近HESIがかなりの成果をあげております農薬の安全性評価に関する研究活動の内容について少し詳しくご紹介したいと思います。その後、講演の内容を締めくくりまして、できましたらみなさまとのディスカッションをしたいと思っております。

(1) HESI とはなにか

人間の健康問題や環境問題を解決するために



図3

図3に示しましたがHESIとは「Health and Environmental Sciences Institute」という英名の略です(日本名「環境保健科学研究所」)。HESIの活動は、一般大衆や学术界や行政諸官庁および産業界にとって問題となっている、人の健康に関する問題や環境問題を解決するための科学的な活動や教育的活動を活性化するということを方針にしております。

透明性・会員制・産官学・国際的・I L S I

HESIは国際的な団体です。HESIの研究活動による成果は非常に質の高い科学論文であ

ったり、会合であったり、実際の研究活動であったりします。

What is HESI? (cont'd)

- ❖ **Global scientific organization:** High quality scientific papers, meetings, and research.
- ❖ **Transparent:** All work is published and publicly available.
- ❖ **Membership-based non-profit:** Companies pay annual fees to be members. (Some project funding also comes from government and other sources).

図 4

What is HESI? (cont'd)

- ❖ **Diverse:** Academic advisors and government scientists are critical participants in projects and have significant input. (Tripartite approach is key: industry + academic + government scientists).
- ❖ **Responsive to a Broad Constituency:** New research program ideas solicited from industry, academic and government scientists internationally. (Annual Emerging Issues process).

図 5



図 6

HESIの活動の中で常に重要視していることは「透明性」であります。ですからHESIの活動については一般の皆様の手にも入るような形ですべて公表されます。HESIは非営利の会員制に依る団体ですので、会員（企業）が毎年、年会費を支払い、また、HESIの行うプロジェクトについて資金を提供しています。それ以外にも、行政や他の団体からの資金も受け入れています。HESIの活動は、様々なセクターの人々によって支えられています。企業会員だけでなく、学术界や行政の研究者が常に研究活動に参加し、重要な役割を果たしています。この産官学を常に一堂に集めるということがHESIの活動にとっては非常に重要なポイントです。

と同時にいろいろな方々にとって役立つということを重要視しております。ですから、新しいプロジェクト始めるに当たっては、単に産業界だけでなく、学术界や行政関係の方から、また、国際的にもいろいろな意見を集め、それによって次の方針を決めるようにしています。そのプロセスは後にご紹介します「エマージング イシュー」のプロセスということになります。

HESIという団体は図6に示しますように「International Life Sciences Institute」（日本名「国際生命科学協会」）という大きな団体の中の一つの国際支部として存在しております。

HESIの他に、ILSIの中には14の地域支部があります。地域支部の活動とHESIの活動の違いと申しますと、地域の支部は主に、食品・栄養・肥満といった問題を中心に活動していますが、HESIは主に医薬品や化学品の安全性に関する分野を中心に活動をしています。ILSI



HESI Strategic Objectives

- ❖ Play a lead role in identifying and addressing key scientific issues.
- ❖ Ensure impact of HESI's scientific contributions through partnerships & communication.
- ❖ Increase recognition of HESI as a global scientific organization.
- ❖ Ensure transparency of scientific procedures and communications as each priority is addressed.

図 7



What is HESI? (cont'd)

HESI Membership

- ❖ Agricultural Chemicals
- ❖ Biotechnology Products
- ❖ Chemical Industry
- ❖ Consumer Products
- ❖ Petrochemicals
- ❖ Pharmaceutical Industry

*45 corporate members as of May 2005
(representing 10 countries on 3 continents)*

図 8



HESI Board of Trustees

- ❖ 31 members -16 public + 15 industry.
 - ❖ Global board – France, Germany, Japan, Sweden, U.K. and U.S.
 - ❖ Exemplary leadership in toxicology and risk assessment – over 5,500 scientific publications!
 - ❖ SOT leadership on HESI BOT: 4 former Presidents, current President, Treasurer and Councilor.

図 9

の支部は日本にもあります。

資料の右側に示しているのは会員制ではなく「I L S I Research Foundation」という財団の基金によって運営されている組織です。その中には、ヒューマン・ニュートリション研究所（HNI）、リスクサイエンス研究所（RSI）、また、健康推進協力センター（CHP）もあります。CHPは日本でも活動を行っています。

4つの目標と31人の理事

HESIの活動の基本的方針は、HESIの中にある理事会によって決定されます。図7に示しますようにHESIは4つの基本方針に沿って活動しています。

まず、科学的に重要な問題をいち早く察知して、それについて発信を行うこと。次に、いろいろな方面とのパートナーシップを保ち、また十分なコミュニケーションをとって、科学的な活動においてHESIが何らかのインパクトを与えるということ、さらに、国際的な科学的団体としてのHESIの認知度を高めること。最後に、先にも申しましたが、常に透明性を重んじて活動を行うことです。

現在のHESIの会員数ですが、2005年5月現在で45の企業が会員になっておりまして、日本を含めて10カ国3大陸にまたがっています。会員の中には、農薬を扱う企業、バイオテクノロジーとか化学品関係の企業・一般消費財を扱っている企業・石油関連企業・製薬企業などが入っております。

日本からの会員は現在6社で、日本でビジネスを展開している多国籍企業の多くも勿論HESIの会員です。企業会員のリストはお配りしましたCDの中に入っている年次報告書に記載されております。

先ほど申しましたように、HESIの活動の基本的な方針は理事会のメンバーによって決められていますが、現在のメンバーは31人おりまして、そのうち16人は学術界からのメンバー、残りの15人は企業メンバーが務めています。この理事会の構成も非常に国際的になっておりまして、フランス・ドイツ・日本・スウェーデン・イギリス・アメリカからの代表で組織されています。本日の講演にご参加頂いております名古屋市立大学の津田先生もHESIの理事の一人です。理事の方々は毒性学およびリスクアセスメントの分野で高い業績を上げておられる方々でありまして、この方々が今までに発表なさった論文の総数は5,500本以上になります。また、アメリカには Society of Toxicology (米国トキシコロジー学会) という、毒性学について非常に活発に活動している学会があるのですが、現在のHESIの理事会メンバーには、米国トキシコロジー学会の前会長が4名、現会長、財務担当、評議員と、かつてまたは現在、米国トキシコロジー学会で非常に活発な活動をされたり、重要な地位を経験しておられる方々が多数含まれています。

HESIのNOT

今までHESIはどのような団体かということの説明してきましたが、ここでHESIが関与しないことについてご説明いたします。まず、



What HESI is NOT!!!

- ❖ Not an industry trade association – no lobbying or advocacy purpose.
- ❖ Not a professional scientific society – individual scientists cannot “join.”
- ❖ Not designed to address business / product related issues – HESI works on scientific issues.
- ❖ Not (necessarily) a short-term fix – HESI project objectives tend to address mid- to long-term scientific issues.

図10

HESIは特定の業界を代表する団体ではありませんから、特定の団体の立場に立ってロビー活動や主張をするといったことは一切致しておりません。また、HESIはいわゆる学会ではありませんので個人が会員になることは出来ません。ただし、常に学術界および行政からの研究活動への参加をお願いしていますから、そういう形での個人の活動への参加は可能です。また特定のビジネスとか特定の製品についての問題を検討する場ではありませんので、あくまでも、基本的なサイエンスの問題を扱うという立場をとっております。また、HESIの活動は必ずしも短期的なものではなく、むしろ多くの活動が中期・長期に涉っています。



HESI Emerging Issues (EI)

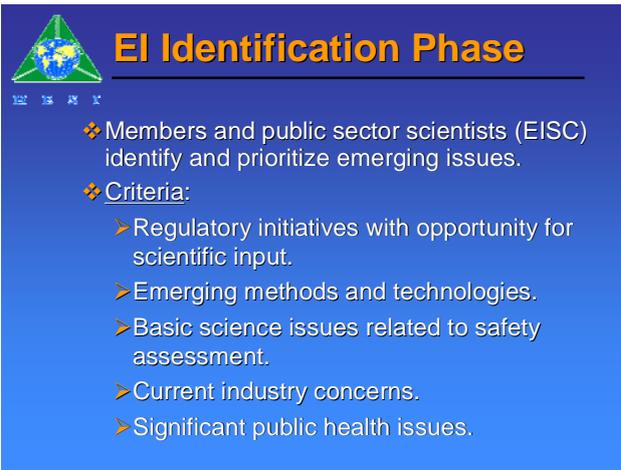
- ❖ Annual solicitation of new topics and areas of concern.
- ❖ All members of Assembly and HESI Board invited to participate.
- ❖ Key stakeholders (academic and government scientists) invited to participate from around the world.
- ❖ Survey distributed every July-August.

図11

(2) エマージング イシュー (Emerging Issues) への対応

EI 推進委員会

HESIにおいて、Emerging Issues (: EI 新たに出てくる科学的な問題) をどのように発掘していくかというプロ



EI Identification Phase

- ❖ Members and public sector scientists (EISC) identify and prioritize emerging issues.
- ❖ **Criteria:**
 - Regulatory initiatives with opportunity for scientific input.
 - Emerging methods and technologies.
 - Basic science issues related to safety assessment.
 - Current industry concerns.
 - Significant public health issues.

図 1 2



2005 EI Steering Committee
(tripartite approach = key!!)

Chair:	Scientific Advisors:
❖ Robert Lindenschmidt (P&G)	❖ Dan Casciano (US FDA - NCTR)
Vice chair:	❖ James Gibson (East Carolina U.)
❖ Neil Carmichael (Bayer)	❖ Norbert Kaminski (Mich. St. U.)
Past chair:	❖ James MacGregor (Tox. Cons.)
❖ James Sanders (J&J)	❖ Canice Nolan (Euro. Comm.)
Members-at-large:	❖ Raymond Novak (Wayne St. U.)
❖ James Bus (Dow)	❖ Martin Philbert (Univ. Mich.)
❖ Lois Lehman-McKeeman (BMS)	❖ Kendall Wallace (Univ. Minn.)
❖ Ruth Lightfoot (Amgen)	❖ Hal Zenick (US EPA - ORD)
❖ Richard Phillips (ExxonMobil)	

図 1 3



EI Program Phase

- ❖ Identify issues with potential for resolution.
- ❖ Create partnerships among scientists from government, academia and industry.
- ❖ Develop sound science foundation for emerging regulatory and public health issues.
- ❖ Make significant contributions on an international level (global branch).

図 1 4

セスについてご説明致します。このプロセスは、まず、毎年1回調査を行い、新たな問題を関係者から募ることから始まります。現在、HESIの会員になっている企業や先ほど説明しました理事会のメンバーはもちろん、その他にもいろいろな学術界、行政、その他の関連する方々に、日本を含め世界中からこの調査に参加していただくことになっており、通常7月から8月の間に調査票を皆さんに発信します。

会員、および会員以外のセクターを代表する人たちからなる「EI推進委員会」が設けられています。その方々が中心になって新たな問題を選び出すわけですが、その際の基準となるのは、図12にも掲げた5項目です。まず、行政がなにか新たな規制を加えようとしている時に、それについて科学の立場から何か影響を与えられる機会。次に、毒性学において新たに現れてくる方法や技術。3番目に、安全性に関わる非常に基本的な科学の問題。4番目に、産業界が今現実に抱えている問題。そして最後が公衆衛生に関する重要な問題です。

図13に示しますのが現在の「EI推進委員会」のメンバーです。企業からは一般消費財の会社、農薬会社、製薬会社、および石油関係の会社が入っております。米国食品医薬品局（US FDA）、米国環境保護庁（US EPA）、欧州委員会（EC）といった行政および米国の学術界を代表するアドバイザーもメンバーに入っています。この委員会の構成についても、度々申しますように、産官学のメンバーで構成することを重視しております。

EIから継続研究される課題

図14には HESI のプログラムのいろいろな段階を示していますが、まず、

EI プロセスでは解決できる可能性のある問題を選ぶことを重視しています。選択する問題は、産業界・学術界・行政の3つのセクターの代表の科学者からなるパートナーシップを構築できるものでなくてはなりません。また、行政や公衆にとって重要な新出の問題について、科学的解決の基本的情報を提供できるような活動に発展する必要があります。さらに、HESIは国際的な団体ですので、必ず国際的な寄与を約束する活動でなければなりません。



図 15

図15に示しますのは、最近のEIプログラムを経て出てきたHESIでの研究課題です。2002年の場合、毒性を示すバイオマーカーを見出し、それを開発し実際の応用までもって行くという研究活動がEIとして取り上げられ、現在では研究委員会(Technical Committee)という一つ上の段階の研究活動として継続されています。2002年にはもう一つ、バイオモニタリングによって得られた曝露データをどのようにリスク評価の中に取り込んでいくかという課題が取り上げられて、これもやはり研究委員会として継続されて

います。

公衆衛生および産業界の関心に関わる科学の前進に寄与することを目的としていることから、変異原性と発がん性に焦点をあてたプロジェクトが複数立ち上げられています。2003年には、DNA付加体の生物学的意義に関する問題が取り上げられ、続いて2004年には、発がん性検出のストラテジーに関するプロジェクト(CHIS)が取り上げられました。

2004年にはその他にも、2つの新たなプロジェクトが始まっております。一つは線量測定と薬物動態/曝露経路間での外挿の研究、もう一つは最近話題になっておりますナノ

マテリアルのリスクアセスメントに関するプロジェクトです。

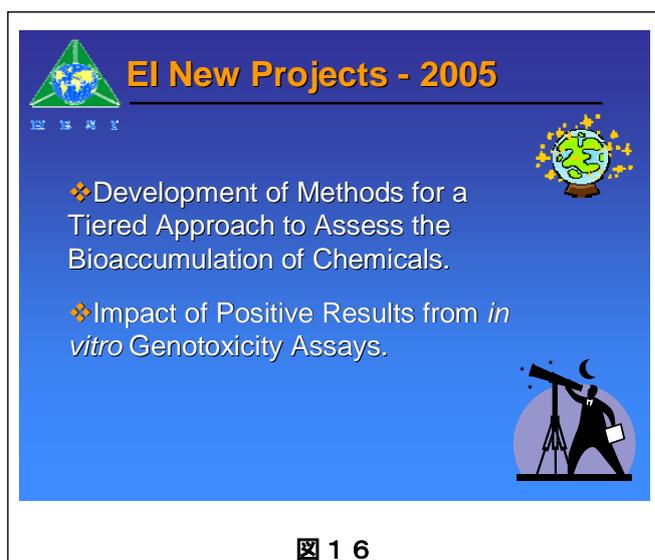


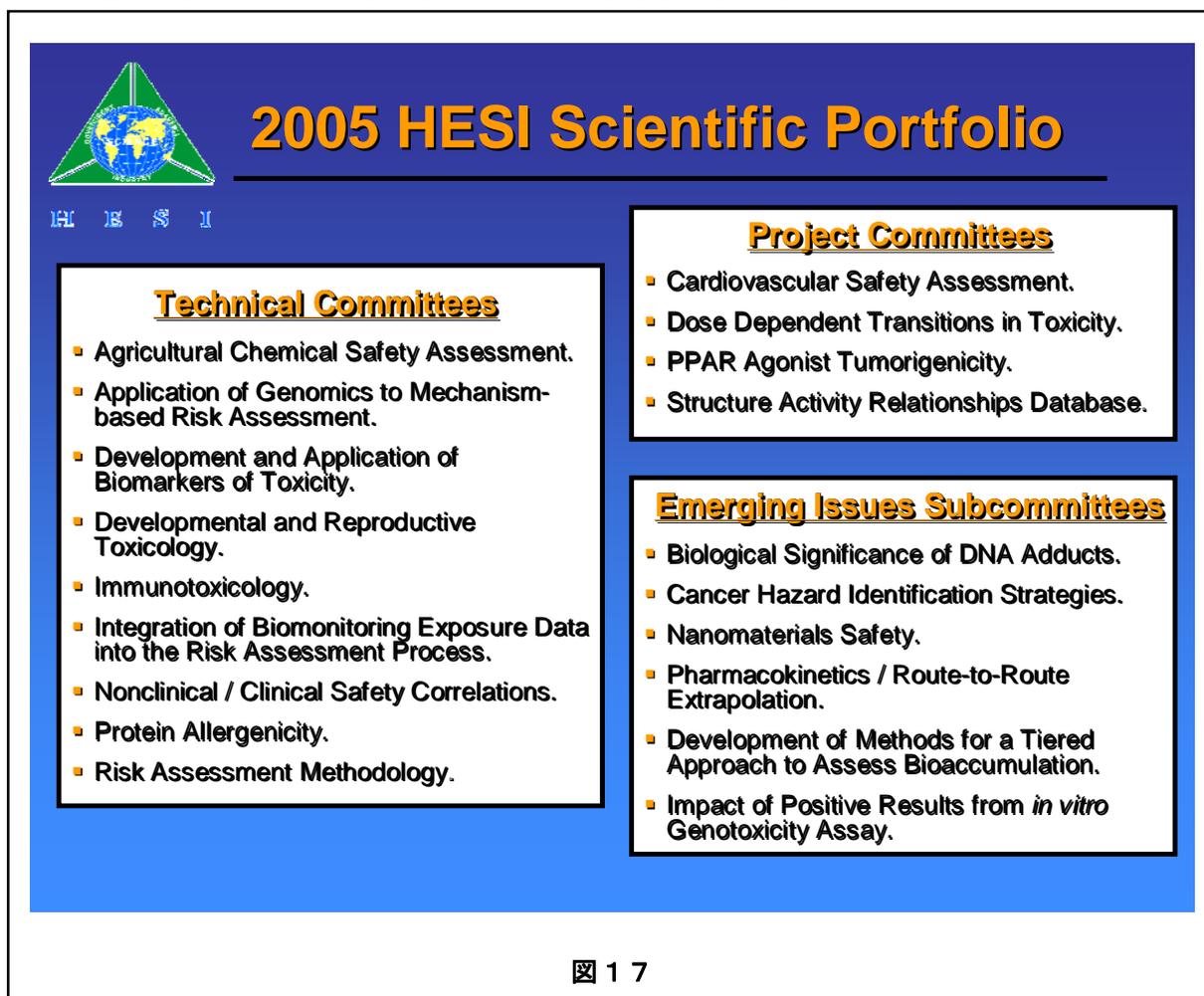
図 16

2005年のEIとして新しく始まったのは、図16に示す2つのプロジェクトです。その一つは化学物質の生物濃縮について、Tierアプローチを用いて評価していくという研究です。もう一つ、*in vitro*の試験系による遺伝毒性の陽性結果についての検討を行うという活動も始まっています。

図17が2005年現在でHESIが行っておりますプロジェクトのリストです。こ

の詳細については、お配りしましたCDの中の年次報告書やファクトシート(各研究部会につい

ての解説、日英)に入っておりますので、そちらをご覧ください。



The slide features a blue background with a white border. In the top left corner is the HESI logo, which consists of a globe surrounded by the letters 'H', 'E', 'S', and 'I'. To the right of the logo, the title '2005 HESI Scientific Portfolio' is written in large, bold, orange letters. Below the title, there are three white boxes with black borders, each containing a list of project topics. The first box is titled 'Technical Committees' and lists ten items. The second box is titled 'Project Committees' and lists four items. The third box is titled 'Emerging Issues Subcommittees' and lists five items.

2005 HESI Scientific Portfolio

Technical Committees

- Agricultural Chemical Safety Assessment.
- Application of Genomics to Mechanism-based Risk Assessment.
- Development and Application of Biomarkers of Toxicity.
- Developmental and Reproductive Toxicology.
- Immunotoxicology.
- Integration of Biomonitoring Exposure Data into the Risk Assessment Process.
- Nonclinical / Clinical Safety Correlations.
- Protein Allergenicity.
- Risk Assessment Methodology.

Project Committees

- Cardiovascular Safety Assessment.
- Dose Dependent Transitions in Toxicity.
- PPAR Agonist Tumorigenicity.
- Structure Activity Relationships Database.

Emerging Issues Subcommittees

- Biological Significance of DNA Adducts.
- Cancer Hazard Identification Strategies.
- Nanomaterials Safety.
- Pharmacokinetics / Route-to-Route Extrapolation.
- Development of Methods for a Tiered Approach to Assess Bioaccumulation.
- Impact of Positive Results from *in vitro* Genotoxicity Assay.

図 17

今週の水曜日(6月29日)・木曜日(6月30日)・金曜日(7月1日)に東京で開催される「日本トキシコロジー学会」でこの中のいくつかのプロジェクトについての発表を行います。ポスターセッションでは、免疫毒性に関する研究とナノマテリアルのリスクアセスメントに関する研究についての発表、そして、6月29日にはランチョンセミナーで医薬品の循環器系への副作用に関するスクリーニングについての講演を行います。

(3) 農薬の安全性評価プロジェクト

40年前の安全性基準に対する新たな状況と要請

これまでのHESIの活動の中から、農薬の安全性評価について検討した委員会の活動(ACSA)についてご紹介したいと思います。ACSAはHESIの原則と方法を適用し、農薬の安全性評価の進歩を目指したプロジェクトです[図18]。この研究もやはりE Iのプロセスの中で1999年に開始されたものです。2002年からは研究委員会に格上げされて現在まで続けておりますので約6年間にわたって活動してきたことになります。

この委員会の目的は、農薬の安全性評価について、効率が高く、なおかつ必要な実験動物の数が少なく、人為的なミスが少ない評価が出来るような方法を、産・官・学および非営利団体で開

発し、合意を得るということにあります。

An example of the HESI approach

H E S I

Technical Committees

- Agricultural Chemical Safety Assessment.
- Application of Genomics to Mechanism-based Risk Assessment.
- Development and Application of Biomarkers of Toxicity.
- Developmental and Reproductive Toxicology.
- Immunotoxicology.
- Integration of Biomonitoring Exposure Data into the Risk Assessment Process.
- Nonclinical / Clinical Safety Correlations.
- Protein Allergenicity.
- Risk Assessment Methodology.

Project Committees

- Cardiovascular Safety Assessment.
- Dose Dependent Transitions in Toxicity.
- PPAR Agonist Tumorigenicity.
- Structure Activity Relationships Database.

Emerging Issues Subcommittees

- Biological Significance of DNA Adducts.
- Cancer Hazard Identification Strategies.
- Nanomaterials Safety.
- Pharmacokinetics / Route-to-Route Extrapolation.
- Development of Methods for a Tiered Approach to Assess Bioaccumulation.
- Impact of Positive Results from *in vitro* Genotoxicity Assay.

図 1 8

このプロジェクトを始めたか理由ですが、現在使われている農薬の評価に関する方法というものは、古いものは 1960 年から 1970 年代に開発された試験で、その後いろいろな新しい要求

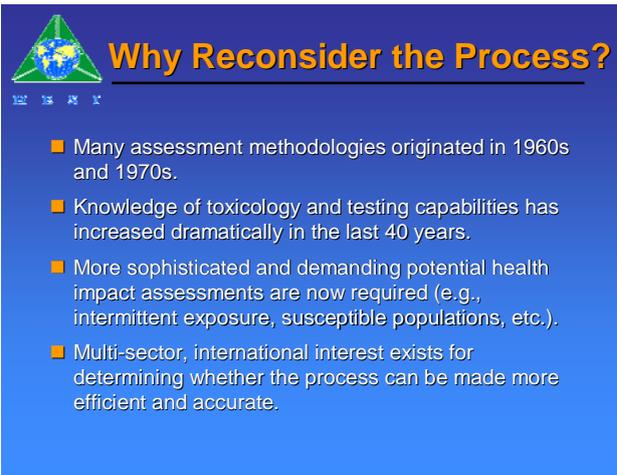
事項が加わり、安全性評価に必要な動物試験は非常に数が増えてきているのですが、残念ながらここ 40 年間に成し遂げられてきた科学的成果があまり反映されていないという状況があります。

ACSA TC Mission Statement

H E S I

To provide a mechanism for reaching consensus across sectors (industry, government, academia, and non-profit) on the development of scientifically credible and viable methods for assessing the safety of crop protection chemicals more efficiently, with fewer animals, and with fewer artifacts.

図 1 9



Why Reconsider the Process?

- Many assessment methodologies originated in 1960s and 1970s.
- Knowledge of toxicology and testing capabilities has increased dramatically in the last 40 years.
- More sophisticated and demanding potential health impact assessments are now required (e.g., intermittent exposure, susceptible populations, etc.).
- Multi-sector, international interest exists for determining whether the process can be made more efficient and accurate.

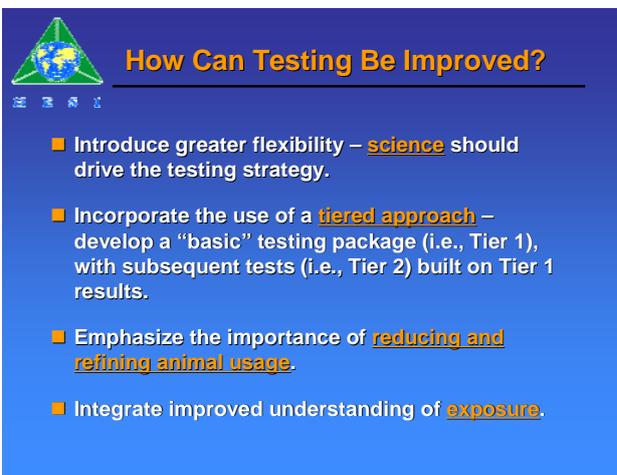
図 2 0



Multi-Sector International Participation

- **Private Sector:** (6 ag chem/chemical companies represented)
BASF, Bayer CropScience, Dow AgroSciences, DuPont Crop Protection, Monsanto, Syngenta
- **Government:** (8 institutions represented)
Dutch RIVM, European Commission, European Food Safety Authority, German Federal Institute for Risk Assessment, Health Canada (PMRA), INRA (France), OECD, US EPA (OPP, NHEERL, NCEA)
- **Academia:** (9 institutions represented)
Imperial College London, Johns Hopkins University Center for Alternatives to Animal Testing, Medical College of Wisconsin, Michigan State University, Mississippi State University, Università di Padua (Italy), University of California Riverside, University of Nottingham (UK), University of Southampton (UK)
- **Other Participants:** (5 institutions represented)
CIIT Centers for Health Research, Pacific Northwest National Laboratory, toXcel International Ltd., Tox Path Inc., The Weinberg Group Inc.

図 2 1



How Can Testing Be Improved?

- Introduce greater flexibility – **science** should drive the testing strategy.
- Incorporate the use of a **tiered approach** – develop a “basic” testing package (i.e., Tier 1), with subsequent tests (i.e., Tier 2) built on Tier 1 results.
- Emphasize the importance of **reducing and refining animal usage**.
- Integrate improved understanding of **exposure**.

図 2 2

この他に、現在農業に関して、さらに詳細な評価が求められているということがあります。たとえば、人々の中には非常に感受性の高い集団もありますので、特殊な集団についての安全性評価が求められています。それに加えて国際的にもいろいろなセクターから、もっと効果的に安全性評価ができないかといった要求が来ていることも事実です。

先程も申しましたように、農業の安全性評価のために使われている試験方法は、40年間にもわたって同じ方法が使われています。少なくとも米国では、そういった行政の方針を変えるということは非常に困難で、動きは非常に遅いものです。

繰り返しますが、HESIの活動はさまざまなセクター、また国際的な参加者を取り込んで行うことになっておりますので、この活動に関しましても、図21にありますように、産業界だけでなく学术界、行政からたくさんの参加者がおります。

国際的にはオランダ国立保健環境研究所（RIVM）、欧州委員会、欧州食品安全庁、ドイツ連邦リスクアセスメント研究所、カナダ厚生省、フランス国立農業研究所（INRA）、などヨーロッパの各国行政官庁とかOECDといった国際機関も参加しております。米国環境保護庁（EPA）からは、農業プログラム部（OPP）、国立健康影響研究所、環境曝露評価研究所が参加しています。

さらに学术界からはいろいろな大学の研究者等が参加しておりますが、このプロセスに必ず行政関係の研究者を含めるということは、今後農業の安全性評価に関する行政の方針に影響を及ぼすという意味で非常に重要なことでもあります。

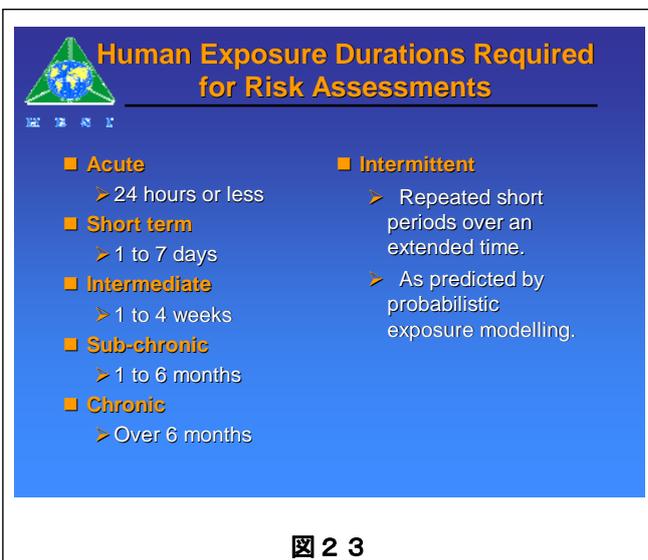
柔軟性がありなおかつ科学に基づいた判断のできるプロセス

実際にどうやったら農薬の安全性評価をもっとより良いものに出来るのでしょうか。安全性評価のプロセスの柔軟性を上げることが考えられます。これまでの規定にとらわれず、科学に基づいた評価プロセスを構築する必要があります。Tier approach といって段階的に試験を実施していく方法を取り入れることが考えられます。基本的に必要な試験のパッケージを開発し、Tier 1 とし、その結果に基づいて第2段階、Tier 2 で実施するに試験を決定します。

また、私たちが非常に重要視しているのは、常に動物実験に必要な動物の数を減らすということです。これは産業界がコストを減らしたいからというのではなく、国際的にも動物愛護の観点からなるべく実験動物の使用を減らそうという傾向があります。さらに、曝露という観点に対する理解を深め、安全性評価のプロセスの中に取り込むことが考えられます。

実際の曝露の様子や条件を考慮に入れた安全性の評価

曝露に関する理解が深まり、リスク評価において要求されるヒトへの曝露期間に関する情報を



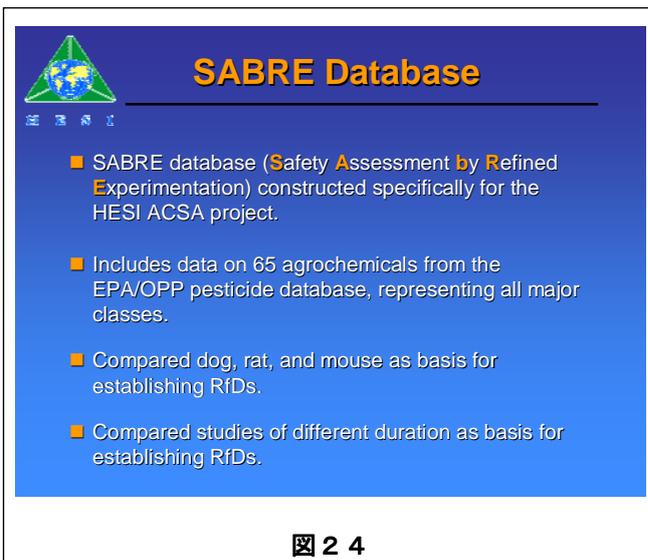
Human Exposure Durations Required for Risk Assessments

- **Acute**
 - 24 hours or less
- **Short term**
 - 1 to 7 days
- **Intermediate**
 - 1 to 4 weeks
- **Sub-chronic**
 - 1 to 6 months
- **Chronic**
 - Over 6 months
- **Intermittent**
 - Repeated short periods over an extended time.
 - As predicted by probabilistic exposure modelling.

図 2 3

を取り入れることを目指しました。図 2 3 に示しましたように短期的な急性の曝露から、長期に亘る曝露まで、いろいろな曝露が考えられるのですが、曝露期間が長くなればなるほど、評価に必要な情報は増えていきます。慢性曝露の可能性のある農薬を評価するためには、単回の急性曝露しか起こり得ない農薬の評価よりも多くのデータが要求されます。

急性、短期、中期といった用語は、ヒトへの曝露シナリオでは、それぞれ、急性が 24 時間以内の曝露、短期は 1 日から 7 日間というようになり、実際の曝露期間にしたがって動物実験をするということになります。継続的に曝露する場合だけでなく、Intermittent (曝露に間隔があいてしまう場合) の影響を把握することも農薬の評価では重要です。この場合、一定の期間内に繰り返される短期曝露の影響を解明するだけでなく、確率論的モデルによって推計された間歇曝露の影響も視野に入れています。



SABRE Database

- SABRE database (**S**afety **A**ssessment **b**y **R**efined **E**xperimentation) constructed specifically for the HESI ACSA project.
- Includes data on 65 agrochemicals from the EPA/OPP pesticide database, representing all major classes.
- Compared dog, rat, and mouse as basis for establishing RfDs.
- Compared studies of different duration as basis for establishing RfDs.

図 2 4

データ比較によって動物の試験期間を見直す

このプロセスの中で、「SABRE データベース」というものが作られています。SABRE は”safety assessment by a refined experimentation”の頭文字を取った略称です。このデータベースは HESI のプロジェクトのために、EPA の職員と農薬を製造しているシンジェンタという会員会社の協力によって出来たものです。このデータベースは、EPA 中の OPP にあった 65 の農薬のデータを基にしており、その 65 の農薬は主要な農薬の種類を代表しています。この SABRE データベースに含まれるデータによって、農薬の安全性評価に用いたデータの比較が可能になり、評価の結果として出てくる R f D s (参照用量。日本の A D I = 1 日摂取許容量に相当) がどのような試験データによって導き出されているかということや犬と齧歯類(ラット・マウス)を使った試験データで検討しました。農薬の安全性評価の最終的な目的は、参照用量を確立することです。

このデータベースには、投与期間の長さがいろいろと違う試験のデータが含まれていましたので、そのうちのどの試験が参照用量を決定するために使われているのかということも比較することが可能です。すなわち、この作業の目的は、EPA の 65 農薬に関するデータベースを用い、規定として実施されているさまざまな試験のうち、農薬のリスク評価に実際に役立っている試験がいくつあるのかを確認することでした。

今日、特に強調したい2つの試験は、犬を用いた試験です。データベースの検討の結果、これまで要求されてきた1年間の犬に代わって、EPA は、90 日間の試験で十分であるという方向に動いております。また、ラットについては、世代に亘って毒性を感知する試験(繁殖試験)があるのですが、その場合も1世代目のデータで十分で、2世代目のデータはあまり重要ではないということがわかってきています。

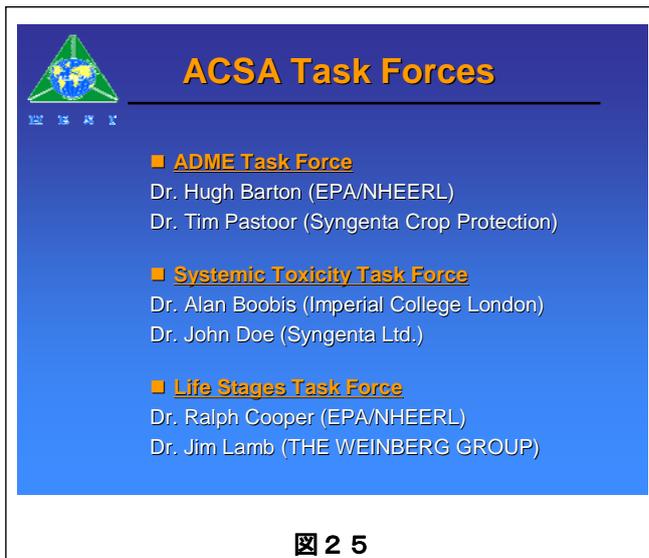


図 2 5

まで要求されてきた1年間の犬に代わって、EPA は、90 日間の試験で十分であるという方向に動いております。また、ラットについては、世代に亘って毒性を感知する試験(繁殖試験)があるのですが、その場合も1世代目のデータで十分で、2世代目のデータはあまり重要ではないということがわかってきています。

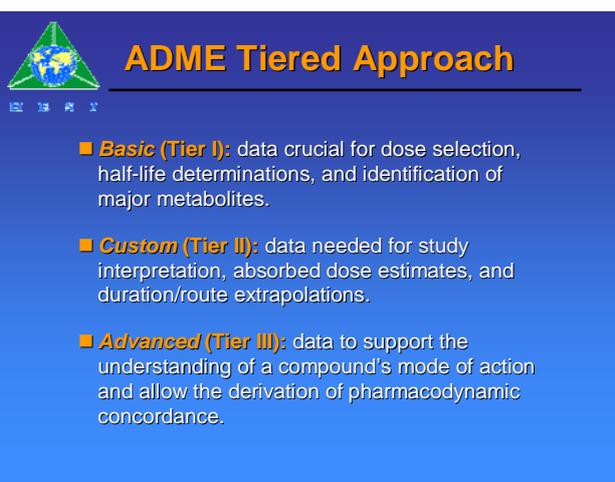
3つの分科会の産官学

農薬の安全性評価に関する研究活動は、図25にありますように3つの分科会に別れて実際の活動をしております。最初の

分科会はADME(薬物の体内動態)です。吸収・分布・代謝・排泄といったことが中心です。EPA と企業(シンジェンタ)の代表がこの分科会を統括しております。次に全身毒性に関する分科会で、こちらは学术界と企業とのペアで活動をしております。最後にライフステージ、つまり生涯のいろいろな段階における毒性についての検討をする分科会ですが、EPA と、現在コンサルタントで元米国環境衛生研究所(NIEHS)の研究者だった人物が統括しています。

ティア アプローチ：段階的に試験をする

私たちの研究会で進めている方針は、図26に示しますように段階的に試験をする Tier Approach といわれるもので、ADME に関してもこのアプローチを取っています。最初の基本的

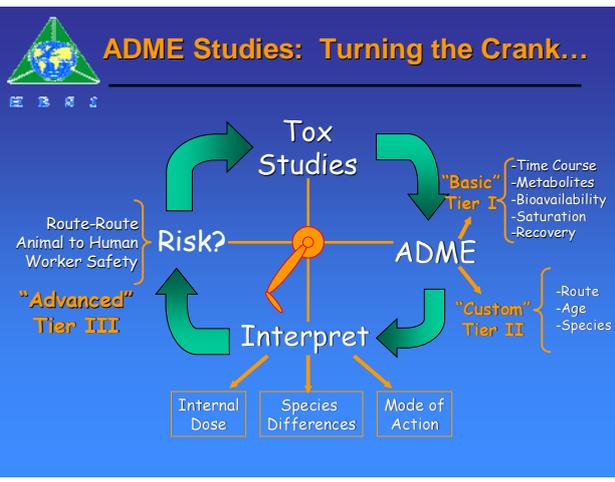


ADME Tiered Approach

- **Basic (Tier I):** data crucial for dose selection, half-life determinations, and identification of major metabolites.
- **Custom (Tier II):** data needed for study interpretation, absorbed dose estimates, and duration/route extrapolations.
- **Advanced (Tier III):** data to support the understanding of a compound's mode of action and allow the derivation of pharmacodynamic concordance.

図 2 6

な Tier 1 は必須データを得るための試験群で、用量設定、半減期の特定および主要代謝物の同定に必要な試験が含まれます。次に第2段階 Tier 2 の試験ですが、ここでの試験で得られるデータは、試験結果の解釈に必要なデータ、吸収された用量の推定および、異なる投与期間や曝露経路でのデータの外挿に使えるような情報を得る、といったことになっています。最後の第3段階 Tier 3 は実際に毒性症状が表れた場合に、それがどういった作用機構で起こっているのかということを理解し、薬理作用の一致を導き出すために必要な試験を行うこととなります。



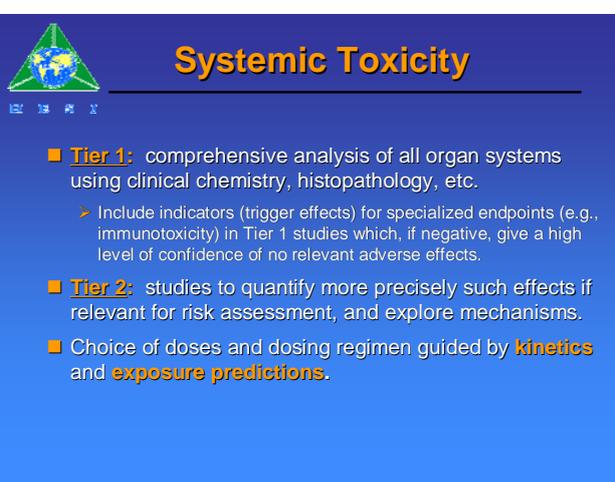
ADME Studies: Turning the Crank...

The diagram illustrates a cyclical process: **Tox Studies** leads to **ADME**, which leads to **Interpret**, which leads to **Risk?**, which leads back to **Tox Studies**. The **ADME** stage is divided into **"Basic" Tier I** (Time Course, Metabolites, Bioavailability, Saturation, Recovery) and **"Custom" Tier II** (Route, Age, Species). The **Interpret** stage is supported by **Internal Dose**, **Species Differences**, and **Mode of Action**. The **Risk?** stage is associated with **Route-Route Animal to Human Worker Safety** and **"Advanced" Tier III**.

図 2 7

ADME の試験は吸収、分布、代謝、排泄の理解を助ける役割をしていますが、これが、Tier 1 と Tier 2 の接点です。犬の試験の結果を解釈し、種差の可能性と体内用量の推定に関する Tier 3 の設計を開始します。ある特定の農薬のリスクを決定する目的で、これら全ての試験と検査項目を活用し、よりよい毒性試験を計画していきます。

図 2 7 に示したように、吸収・分布・代謝・排泄に関するデータを活用するクランクを回し、毒性試験の計画設計を改良していきます。



Systemic Toxicity

- **Tier 1:** comprehensive analysis of all organ systems using clinical chemistry, histopathology, etc.
 - Include indicators (trigger effects) for specialized endpoints (e.g., immunotoxicity) in Tier 1 studies which, if negative, give a high level of confidence of no relevant adverse effects.
- **Tier 2:** studies to quantify more precisely such effects if relevant for risk assessment, and explore mechanisms.
- Choice of doses and dosing regimen guided by **kinetics** and **exposure predictions**.

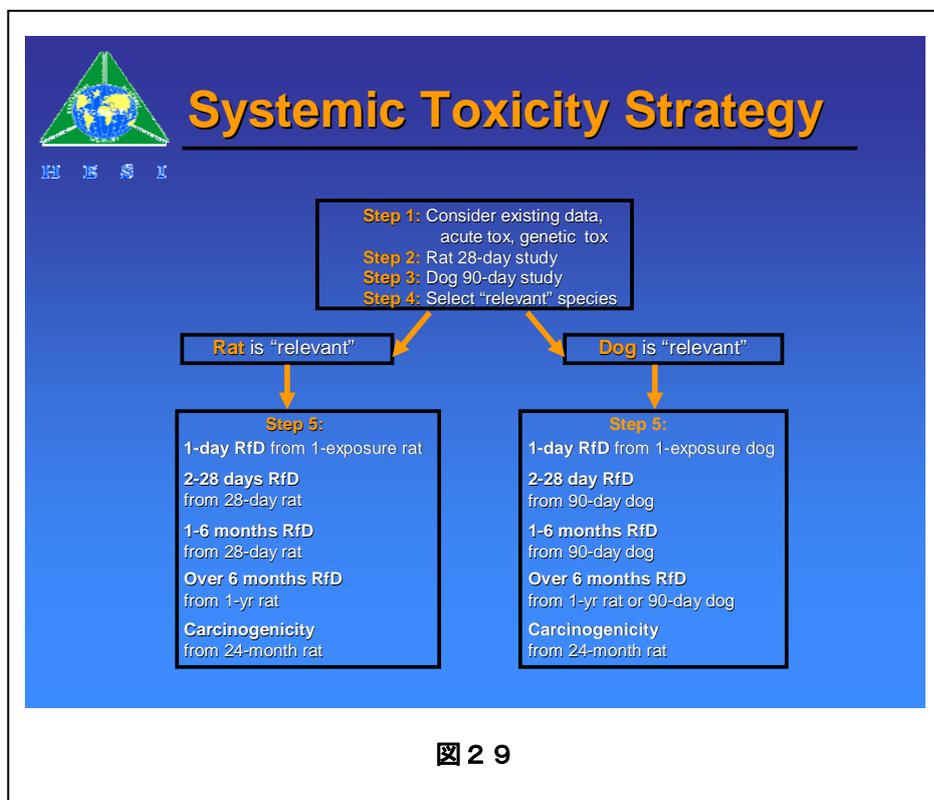
図 2 8

全身毒性分科会の方針…的確で正確な試験設計

図 2 8 は全身毒性について検討しているグループが設定した Tier 1 と Tier 2 の試験の内容です。最初の段階 Tier 1 は、生化学や病理組織検査の結果から全臓器への影響を総合的に分析するという段階で、免疫毒性、発達神経毒性、というような特殊エンドポイントの引き金となる指標も含まれています。Tier 1 の試験項目が陰性であれば、有害性がないことの高い確証と考えられま

す。さらに Tier 2 では Tier 1 で検出された毒性症状について、さらに定量的に検査し実際のリスクアセスメントに役立て、またそのメカニズムを研究するといった段階になります。

この全身毒性に関する試験の実施に当たって、用量設定および投与方法を決定には、常に実際の

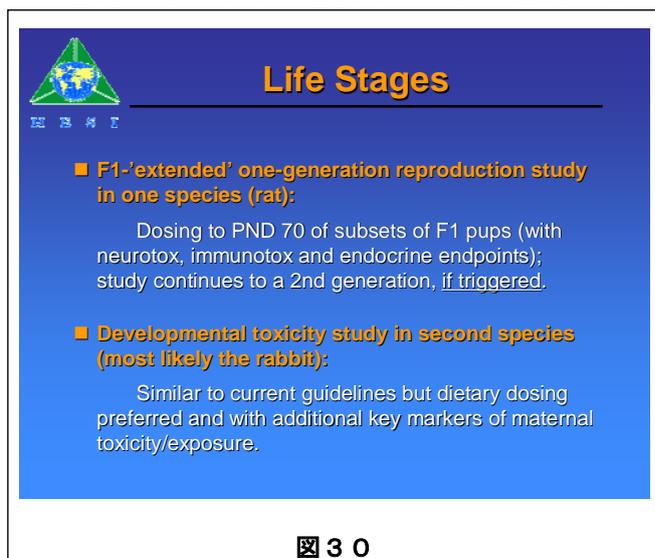


の薬物の体内動態および、実際の曝露状況の予測を考慮に入れることになっており、その情報はプログラムの初期に得るようにします。現在の枠組みでは、薬物動態分析は、安全性評価の後期に実施するのが慣例で、実際、毒性試験の設計にこの情報を活用することができない状況です。

図 2 9 に示しましたように、全身毒性に関する方針では、最初

のステップは急性毒性と遺伝毒性の存在するデータを検討します。第 2 段階では、ラットを用いた 28 日間投与試験と犬を用いた 90 日間投与試験を実施します。これらの試験の結果によって、第 3 段階では毒性を検索するのに適切な試験動物種を犬とラットから選ぶことになります。

この結果、もしラットを使うのがより適切だということ、つまり、ラットの試験により、参照



用量が決定し、リスク評価が実施されるということになれば、ラットを使って試験を実施します。そして、1 日の曝露には急性毒性データからの参照用量、1～6 ヶ月の曝露には 28 日間投与試験データからの参照用量、6 ヶ月以上の曝露については、1 年間投与試験データからの参照用量、そして発がん性は 24 ヶ月投与試験の結果で判断するということになります。

同様に、むしろ犬を使う方が適切だということになれば、犬を使って、単回投与試験または 90 日間投与試験を実施し、参照

用量を決定します。但し、発がん性に関してはやはりラットを使った試験を実施するという事になります。

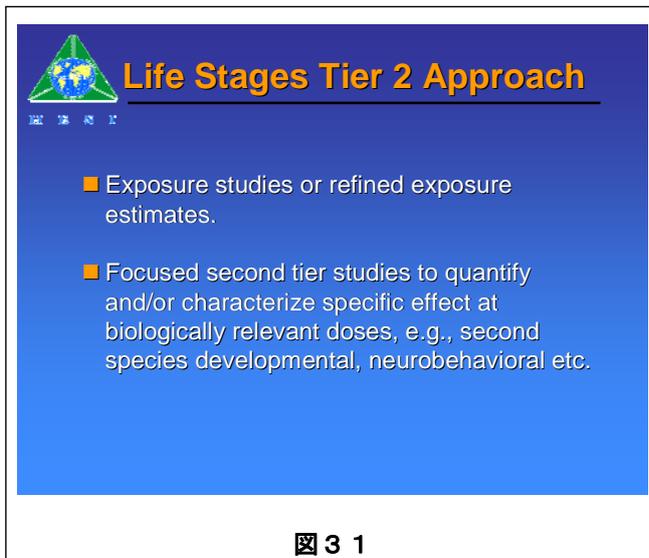


図31

ライフステージ分科会の方針…現実への予想を重視

図30はライフステージを研究する委員会の方針です。ここでは今までの2世代繁殖試験に替わって、OECDの1世代繁殖試験のプロトコールと同じような「拡大1世代試験」を提唱しています。この試験には動物種はラットを使います。生後70日間まで投与し、1世代の児動物の一部について、神経毒性、免疫毒性、および内分泌系のエンドポイントを検索します。その結果、必要があれば、2世代の試験を継続して実施します。

して実施します。

発生毒性の試験をするに当たっては、ウサギを使うことを提唱しています。これは現在使われているガイドラインとそれ程変わらないのですが、混餌投与が相応しいとされています。また、従来の発生毒性のプロトコールの改良を目指し、曝露の内部毒性を示す指標を追加し、統合することを計画しています。

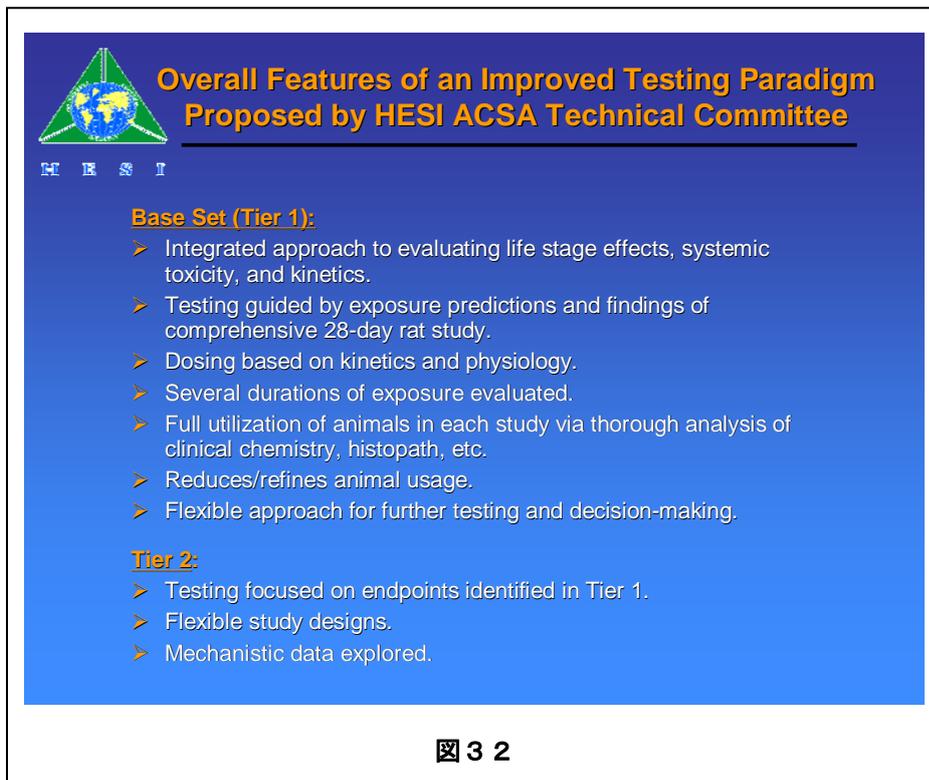


図32

図31はライフステージに関してTier2のアプローチを示してしていますが、ここでも実際に農薬が使われたときの曝露シナリオの予想を重視して方針を決定しています。Tier2で実施する試験では、生物学的に妥当な用量における実質的な影響の定量化と特性の解明、発達毒性や行動影響を検索する第2の動物種の選択といった点に焦点を当てています。

Tierアプローチによって試験数を減らし、動物の使用数を減らす

最終的に総合的な方針を示したのが、図32です。Tier1の基本的な試験は、ライフステージに対する影響、全身毒性、体内動態を評価するアプローチを統合し、曝露予測と総合的なラットを用いた28日間投与試験の結果を判断のよりどころとします。

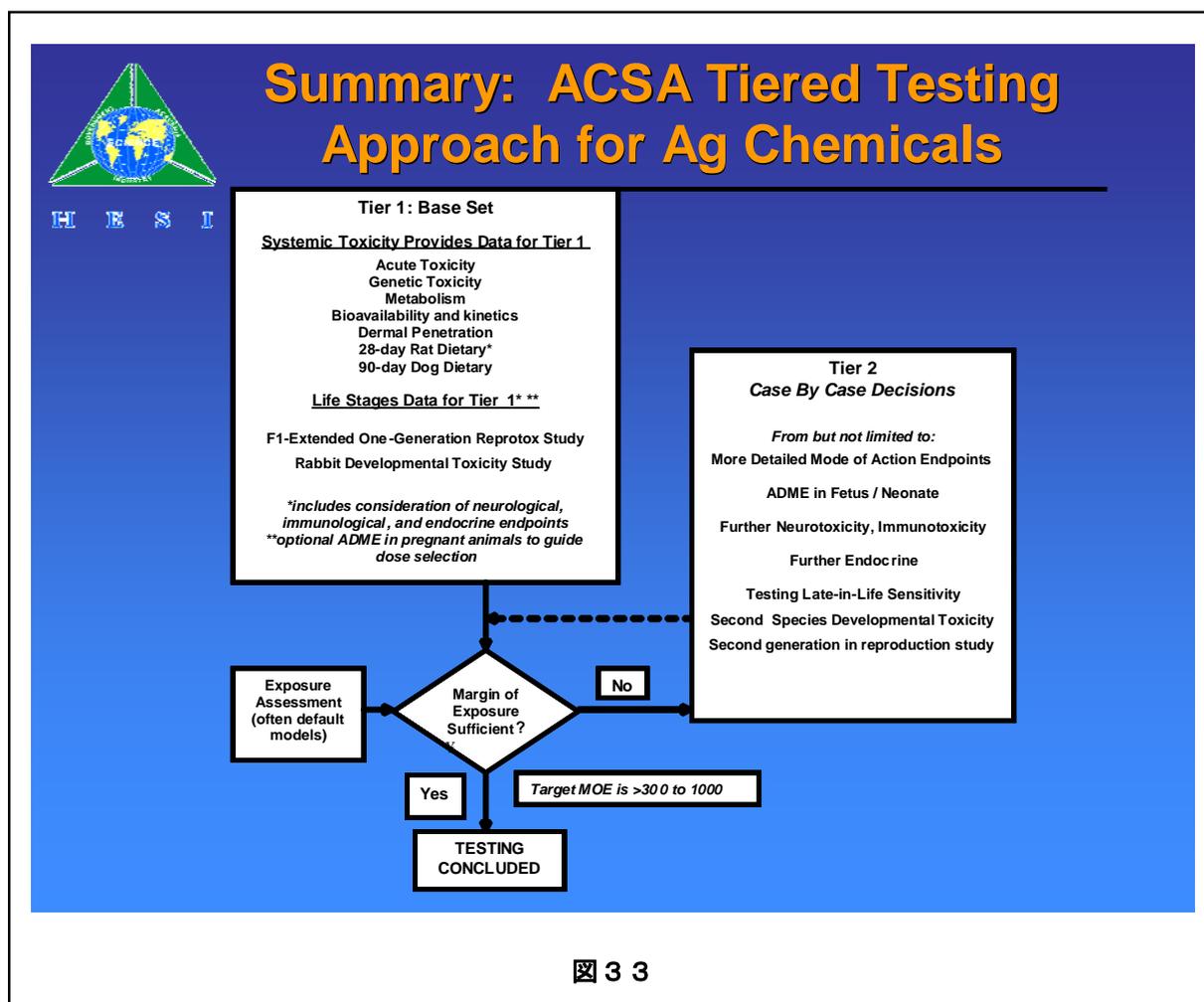


図 3 3

投与は、体内動態に基づき、何種類かの曝露シナリオを評価します。

それぞれの試験では、生化学検査、病理組織学的検査等の分析を広範に実施し、実験動物を十分に活用します。

こういった Tier アプローチをとることによって明らかに必要な動物数を減らし、動物の使用を向上することが出来ると考えていますし、柔軟性のある試験設計を可能にし、さらに検討するメカニズムに関するデータの迅速な統合を実現します。

図 3 3 が今までのまとめになりますが、ACSA の Tier アプローチを導入することによって、今まで通常要求されていた試験数を減らし、動物の使用数を減らすということが可能になってきています。現在要求されている試験のうちいくつかは除外されていますが、これはあくまでも 65 以上の農薬に関する情報を用いた SABRE データベースの分析に基づいて出てきた結果です。

この研究の結果によって今までの農薬の一般的な安全性評価の方向を劇的に変えるような方針が打ち出されてきてはいるのですが、実際にこれを行政の方針として反映させるためには、やはり、産業界・学術界並びに行政の研究者がこのことに対して理解を示し、推進しようということになっていかなければなりません。この試験方針は既に米国の EPA の担当者からは非常に好意的に受け入れられています。また国際的な OECD の会議でも度々取り上げられ、農薬のリスク評価の実施に対する我々の理解の向上を推進しています。

本日はどうもご清聴ありがとうございました。



質疑応答

質問 1 : 農薬の安全性試験について伺います。Tier システムにおいて、犬を用いた 90 日間の試験を的確に行って農薬を評価することは技術的にかなり難しいことだと思われていますが、Tier アプローチを推進するために HESI はどのような働きかけをしていますか。

Holsapple : 元来 90 日間投与試験は、1 年間投与試験の投与量設定のために行うという位置づけが強かったわけですが、90 日間投与試験の結果に基づいて評価を実施する方向に移行する場合、EPA は動物の数を増やし、投与濃度の設定も増やして 90 日間の試験で得られるデータの中味を充実させると方法を考えています。つまり、従来の 90 日間投与試験の試験設計より、多くの動物を使うこととなります。しかし、それによって、1 年間投与試験を実施する必要がなくなるという余禄がつきます。1 年間投与試験をなくすために、90 日間投与試験を単に用量設定のための試験として利用するのではなく、もっとしっかりとしたデータを得るための試験にしていきます。投与量の設定はたしかに非常に重要な問題ですので、そのためにも、初期の段階で薬物動態のデータを取り、そのデータに基づく予測を可能にする枠組みの重要性があります。実際の投与を開始する前に、ラットおよび犬における投与と体内動態に関する試験を実施し、単に投与した用量を把握するのではなく、体内曝露量を把握できるように試験プログラムを計画します。

ここで、もう一度強調しておきたいこととして、どの試験を実施するのか外すのかの決定は EPA が持っていた 65 農薬の実際のデータの分析に基づく結果だということです。それによりますと、犬の 90 日間投与試験は投与用量設定のための予備

試験として実施されているにもかかわらず、その結果と1年間投与試験で得られるデータとを比較すると、1年間投与試験において新たに得られた情報は、標的用量や標的臓器に関してもほとんど無かったことが判明しています。この分析の結果から、EPAも90日間投与試験をもっとうまく活用すれば、さらに情報が得られることについてかなり自信を持ってきていると思います。

質問 2 : 農薬の安全性評価のための動物実験において、動物数を少なくしたり、試験期間を短くするという点と、最終的に安全性を評価する際に十分なデータ確保できないといった状況が生じるおそれがあるかと思うのですが、その点は如何でしょうか。

Holsapple : ご質問は尤もですが、たくさんの試験をすれば必ずたくさんの有意な情報が得られるというわけではないということをご理解下さい。適切に設計された試験をするのが一番重要なことです。今までは薬物が体内に入ってどういった変化や動きをするかということを考慮に入れずに用量を設定してきたのですが、HESIの研究から出した方針では、早い時期に実験動物における農薬の体内動態、代謝、排泄を理解し、その情報を考慮しながら適切な試験設定をします。従来、高用量で試験をすることが要求されていますが、高用量での毒性症状というものが必要でも農薬の実際の使用での安全性評価には役立たないということもありますので、そういった用量をはずすこともできます。参照用量によるリスクの評価に貢献するデータを提供する試験を直感的に選択することが可能になります。

今日ご説明したHESIが打ち出している方針はあくまでも現段階では、こうすればこうなるはずだという仮定でしかありません。実際に行政に取り入れるためにはこのシステムでやっていけることを検証することが必要です。そのためにはこのTierシステムを使ったと仮定して今実際に使われている農薬のデータをもう一度洗いなおしてみるというような方法があります。もう一つの方法としては、ひとつの農薬を例にとって、現在要求されているすべての試験をやって評価をし、一方で新しくHESIが提唱したTierシステムでのデータを取ってみて、その両方を比較し、遜色のないものが新しいシステムで得られるということを確認するという方法があります。HESIとしてもこうした提案をしてはおりますが、重要な情報を得ることのできる動物試験をやめてしまったことが原因で、農薬の環境流出を起こしたり、ヒトの健康に危害を及ぼすようなことは絶対にあってはならないと思っています。

質問 3 : HESIは人々の健康や生命に関わる科学的な問題を考える団体であるということですから、現在話題になっている、胚性幹細胞や異種間臓器移植のような問題を避けて通ることはできないと思いますが、HESI全体としては倫理的な議論が必要となる生命倫理の問題についてはどんな姿勢をお持ちですか。

Holsapple : たいへんよい質問ですが、非常に難しい質問で、お答えするのがむずかしいですね。これまで、科学もしくは行政の立場から論じてきた問題に関して、その倫理的また社会的側面を取り入れる動きが漸く最近になって見られてきたばかりです。HESI は科学者が中心になって活動している団体ですので、科学的な問題を取り扱っています。勿論、科学的問題では常に倫理的側面や社会的影響までも考えなければいけないのですが、正直なところ今まで中々そこまで取り上げてきてはいなかったという経緯があります。しかし、そういった側面も、今後科学的な問題を考えていく上で、難しいけれども、無視することはできないところですので、今までにもいわゆる科学の他に疫学とか社会学といった研究者にも入って頂いて、いろいろと生命倫理の問題なども扱えるようにという試みは現実に致しておりますが、今後の課題ということになります。

質問 4 : 実験数を少なくして今までの実験をよく見直して討論をして、最終的には行政にうまく反映させて全体の効率を上げたいという活動をされている HESI の方針を伺って、日本でもそういう動きがしっかりと根づいて欲しいと願っている者でございます。実際に農薬に限らずいろいろな化学物質のヒトに対する曝露状況を考えると正確な曝露量の推定は難しいことですが、実際に科学的根拠に基づいてはっきりさせたとしても、リスクアセスメントをする場合には不確定要素を掛けてしまうので、10分の1とか100分の1とかのおおざっぱな数値を使うのが普通になっています。実際に効果的に規制するために不確定要素としてどのくらいの数値をとるかというところでは経済的な問題もあって難しいと思いますが、そのあたりのことは HESI ではどのようになっているのでしょうか。

Holsapple : この問題も非常に重要で、大変有意義な質問だと思います。不確実性の問題について私個人として言えることは、最善を尽くすということだけです。存在しないデータを解釈することはできません。HESI の提唱するこの Tier プロセスの中では常に、毒性の解釈に実際の曝露を考慮に入れるということを強調してきております。このプロジェクトの中でも、不確実性を全て排除することはできませんが、毒性データの可能な限り正確な解釈を目指しています。不確実性の低減を実現する方法は、推測の正しさについてより高い自信をえることです。私たちが作りあげてきたものは申し入れの段階でして、米国と欧州である程度の理解は得られていますが、実際に行政に反映されていくためにはまだまだいろんなところで科学的な評価を受け、揉まれていく必要があると思います。今までの活動には日本は直接に参加して頂いていないのですが、今後の活動に日本も参加して頂いて、欧米と足並みを揃えて進めていけるのではないかと考えています。これまでの評価体系と新しい評価体系を比較し、不確実係数の基となるリスクを見逃していないことを確認するには、まだまだ時間がかかることは、誰もが認識しています。

質問 5-1 : 農薬の安全性を研究してきた者です。とても理解しやすいお話をありがとうございました。3つ質問します。第1に、この方法を採用すると、どのくらい試験動物を減らすことができるのでしょうか。おおざっぱなところで伺いたいと思います。

Holsapple : まず、試験動物をどのくらい減らせるかという計算もしていますが、約30~40%くらいは減らせます。特に犬とマウスについては、ほぼ半分に行けると予想しています。

質問5-2 : 第2に、Tier システムでレベルを1から2にしたり、2から3に上げたりするときには誰が判定するのかをお聞きしたいです。国によっても違うと思いますが、日本だったらどうかなと思うと少し心配するところもありますので、どういうことを想定されているのかなと思ひまして、おたずねします。

Holsapple : 第2の質問については、一応行政官が判断する問題だと今は考えています。行政官の間に最良の科学を活用しようという意識があり、また、国際的に動物の数等を減らさなくてはならないという認識がありますので、少なくとも Tier アプローチを検討していこうという意欲はあると思います。勿論、誰もがすぐに受け入れてくれるという訳ではありません。Tier システムを導入したことによってリスクを増やしてしまったたりしていないという自信を確立するには時間がかかると思います。

ところで、日本では行政官が判断するのが難しいと思われるのはこういった点ですか。

質問者 : 私自身、米国 EPA の行政官と折衝をした経験があり、おそらく EPA であれば、このアプローチが可能だと思います。しかし、日本の場合、我々が直接接合できるのは、行政窓口に過ぎず、安全性の評価は委員会とか検討会とか審議会とかで議論されるので、我々はシャットアウトされるような形になりますので、難しいかなと思います。

Holsapple : たしかに日本のシステムの方が複雑で難しいかと思いますが、常に最善の科学を取り入れ、試験動物の数を減らしていこうという認識さえあれば、そういったシステムの障害も踏み越えて行けるのではないのでしょうか。EPA も必ずしも最善の科学を取り入れられるシステムが備わっている訳ではなく、現在行なわれているリスクアセスメントの質を判断できるだけの力量がある訳ではありません。

日本は、重要な市場でもありますから、EPA や欧米の行政官の間には、日本の委員会と Tier アプローチの重要性といった考え方を共有したいという動きもあります。

質問5-3： 第3に、私は安全性試験というものは若干無駄があってもいいものではないかなと思っています。専門家を養成したりする場、特に病理の専門家は経験が必要な上、日本では数が少ないので、学者や専門家を養成する場としては若干無駄があってもいいかと思っているのですが、これについてはどんなご意見をお持ちか伺いたと思います。

Holsapple： 第3の質問についてですが、たしかにおっしゃるような側面がありますし、特に病理診断は全身毒性評価の上で重要なことであります。ご存知のように、犬の90日間投与試験では、今までより充実した病理検査が必要になります。ただ、病理の専門家の中でも経験的に学んでいくということではなくて、科学の一分野として、標準化したスライドのセットを用いて標準的な診断をするトレーニングによって、異なる研究機関の病理担当者でも同じ解釈をするような方向へ進もうとする動きがあります。政府研究機関の病理担当者も産業界の病理担当者と同じようにスライドを検査します。試験数が減っていてもよりの確な診断を進めていこうという形で十分トレーニングの場が確保できるのではないかと考えています。

質問6： 構造活性相関を用いることによって、実験動物の数を減らせると考える人たちがいますが、その点について、お考えを伺いたと思います。

Holsapple： 構造活性相関に関しては、有害性を検出するための予測方法というよりは、毒性のメカニズムを考えるときの指標というように使えるのではないかと考えています。HESIのTierシステムの中では、Tier2からTier3への移行するときに、その毒性のメカニズムを検討するための試験計画について検討する際には十分役立つと思います。

現在、農薬の新たな要求事項として検討されているものに、発達神経毒性の試験があります。これは胎児期に曝露した毒性が後になって神経毒性として現れるかどうかを検討する試験ですが、これまでに得られたデータではこうした毒性が現れる可能性のある農薬は非常に限られた種類の農薬であることが予測されていますので、こういうところでも構造活性相関を使うことによって、全ての農薬について不必要な試験が導入されることを防げるのではないかとと思います。

質問7： リスク評価の数値についてですが、実験室での数値と生態系内での数値とは誤差があって、生態系内での評価は不確実なものなので、このことは今後の課題であると聞いていますが、そういう実験数値を使って、実際の環境や動物など守ったりするための安全基準と考えるのはなぜですか。

Holsapple： いい質問です。この質問に対する一番よい答えは、実験動物を用いてヒトで起こることを予測することに関し、どれほどの確信があるかを問いかける動きが始まっ

ているということの検討だと思います。HESI が提唱する Tier システムは、直接この問題に対する答えを出すものではありません。ヒトで起こり得ることを予測することができる意味のあるそして解釈が可能な情報を生み出すことには、自信があります。少なくとも米国では、倫理的にヒトで農薬の試験することはできません。ですから、あくまでも、ヒトへのリスクがどのくらいあるかを推測する手段である実験動物を使った試験データへの信頼性を高める努力をするほかに手立てはありません。私たちが今までやってきた農薬のこの新しいシステムに何らかの価値があるとすれば、それは、ヒトでの曝露が間歇的なのか慢性的なのかを理解し、その実際の曝露に即したリスクアセスメントを確実にこなうという意味においてということになります。言い換えれば、実際に農薬が曝露する状況がほとんどなければ、農薬の使用者への高い曝露を想定している場合に比べ、リスクアセスメントに必要なデータは大幅に少なくなります。

質問8-1： 2点質問します。まず、動物実験の結果をヒトに適用する場合の基準はどのようになっているか誰が定めているのですか。

Holsapple： 今のご質問に対する答えに関連して、HESI の研究活動の中に、農薬の安全性に関する研究委員とは別に、医薬品の安全性に関して検討している研究委員会がありますのでそれをご説明します。HESI には、多くの製薬会社が会員になっているという独特のメリットがあります。医薬品の場合は最初に動物実験をして、毒性なり効果なりを確認したうえで次に臨床試験に移りますので、動物実験の結果と実際にヒトで医薬品として投与した場合のデータとが存在するわけです。HESI の委員会の中に動物実験全臨床でのデータと実際にヒトで試した臨床のデータとを比較して、動物で見られた毒性が同じようにヒトで見られるか、また、動物実験では検出できないような毒性がヒトで見られてしまうようなことがあるのか、といったことを検討しているところがあります。つまり、動物とヒト、両方で実施した試験データを直接比較しているのです。先ほど申し上げたように農薬の場合は、残念ながら、直接の判定をするようなヒトでの実験はできません。モニタリングもしくは、前向きの疫学研究が唯一の方法です。さて、医薬品での比較ですが、その結果を見ますと結構相関性が認められて、心配していたほど動物実験で見逃しているような毒性データはないのではないかという結果が出てきていますので、動物のデータからヒトへ外挿するということの根拠となるようなデータが他の研究活動からも得られています。勿論、動物実験では検出できないヒトに独特の毒性もありますが、その頻度は、我々が恐れていた程ではありません。実験動物は、ヒトの毒性を予測するよいモデルであると考えられます。

いま説明しました研究委員会のことは、図18のリストの中に入っていますし、お渡ししてある CD の中にも詳しい説明がありますのでご覧下さい。3年間ほどにわたり、動物実験データと臨床データを持つ、数百の医薬品に関し、相関関係を検

討してきました。この結果はデータベースにして公表するようになっていまして、いずれこれは農薬に関わる方も見ることができ、実験動物モデルについて自信を深めることができるようになると思います。

質問8-2： もう一つは、動物実験の期間を1年間から90日間にするのは相当短縮するという印象があります。EPAもかなり逡巡したようですが、そうする際の利点と欠点をお聞きしたいと思います。

Holsapple： EPAが躊躇したのは、これまで90日間の犬の試験というのは予備試験であったということと関連しています。90日間の試験は、1年間の試験の用量を適切に設定するという位置づけで実施されてきました。しかし、EPA自体の農薬のデータベースを確認したところ、90日の試験で見つかった毒性以外の所見が1年間の試験をやることによって見つかるということがほとんどないということがわかったのです。そして、90日間の試験の設計を、もう少し投与量の段階を増やすとかして、毒性を見逃さないようにして充実させれば実際リスクアセスメントにほとんど新たな知見をもたらすことのない1年間の試験を実施しなくても良いということに自信を持ちました。これが利点であったと思います。ただやはりこれまで10年以上に亘って、実際に農薬の開発に際しては要求されていた1年間の試験をやめて90日間の短いものにしてしまうということに関しては、それだけのデータを検討した結果があったとしても、やはり行政官としてはそういう判断をするということは難しいといったようなマイナス面が認識されていたと思います。

講師紹介

米国の学術界および産業界において、20年以上にわたる経験を持つ毒性学者。専門は免疫毒性。これまでに150以上の学術論文、その他毒性学の専門書を執筆。1992年には、米国トキシコロジー学会（SOT）より、Achievement Awardを授与されている。

1981年 米国インディアナ州パーデュー大学大学院、薬理学および毒性学における博士課程終了、Ph.D.取得。

1983-1994年 ヴァージニア・コモンウェルス大学医学部にて大学院生の指導にあたる。

1994-2002年 ダウ・ケミカル・カンパニー研究所にて、免疫毒性および呼吸器毒性グループを統括。

2002年10月 ILSI/HESI 事務局長に就任し、現在に至る。

以上