

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 三 部 会 第 32 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年12月17日（火） 14：00～16：55

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- （1）農薬（キャプタン、ホルペット）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、浅野専門委員、小野専門委員、佐々木専門委員、田村専門委員、
永田専門委員、八田専門委員、増村専門委員

（評価第二部会専門委員）

本間専門委員

（専門参考人）

西川専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、山添委員、三森委員

（事務局）

姫田局長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
磯技術参与、南係長、丸野専門職、木村専門職、齊藤係長、大田係員

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 キャプタン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 ホルペット農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 ホルペット及びキャプタンの審議の経緯等について

机上配布資料2 ホルペットに関する参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ 横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただ今から第 32 回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方 8 名に御出席いただく予定ですが、佐々木先生は御都合により 1 時間ほど遅れて御到着されると伺っております。

また、本日御審議いただきますキャプタンとホルペットですが、マウスの十二指腸に腫瘍が認められておりまして、遺伝毒性についても論点となっておりますことから、発がん性と遺伝毒性の御専門の先生方、評価第二部会から本間先生に、専門参考人として西川先生に御出席いただいております。

また、本日は太田先生、高木先生にも専門参考人として御出席をお願いしましたが、御都合がつかなかったため、事前にコメントをいただいております。

食品安全委員会から 3 名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○ 三枝座長

本日は年末のお忙しい中を御参集いただきまして、ありがとうございます。特に本間先生と西川先生には特別に応援団として議論に加わっていただきたいと思いますので、よろしくお願いします。

また、親委員の先生方にも色々と御助言を賜りますようお願い申し上げます。

本日はホルペットとキャプタンの食品健康影響評価についてですけれども、開催通知でも御連絡しましたけれども、この会はクローズドの会とさせていただきます。

それでは、資料の確認を事務局のほうからよろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 としてキャプタン農薬評価書（案）、資料 3 としてホルペット農薬評価書（案）。資料 4 として論点整理ペーパー。机上配布資料 1 としてホルペット及びキャプタンの審議の経緯についてまとめたものを配布させていただきました。また、机上配布資料 2 として、昨日三枝先生から御指示いただきましたホルペットの十二指腸の細胞毒性に関する文献ですね、こちらを配布させていただいております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○ 三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。

よろしいようです。

それでは、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について

御報告いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる自由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

先生方、相違ございませんか。

ありがとうございます。

それでは、審議に入りたいと思うのですがけれども、本日は多分遺伝毒性と発がんメカニズムについてかなり議論しなければならないのですが、今までの経過で積み残した分あるいは追加資料の請求をしてそれに対する回答等がありますので、そのへんから始めたいと思います。南さん、よろしくお願いします。

○ 南係長

それでは、まずキャプタンとホルペットのそれぞれにつきまして遺伝毒性と発がんメカニズム以外の点につきまして御説明させていただきます。

まず、資料 2 のキャプタンの評価書（案）をお願いいたします。キャプタン評価書（案）資料 2 の 33 ページをお願いいたします。33 ページ、7 行目、代謝物の急性毒性試験の結果でございますが、西川先生から表の中、「胃幽门部及び小腸」というふうに御修正いただいております。

次ですけれども、55 ページに飛んでいただきます。55 ページの 12 行目でございます。DNA 合成試験でございますが、こちら前回の審議の中でこの試験は別途切り離して記載したほうがいいということでこちらに追記させていただきました。結果としては DNA 合成の忠実度が減少したということでございます。

そして 57 ページをお願いいたします。57 ページ、こちら 9 行目から 12 行目にかけまして小野先生から記載ぶりの御修正をいただいております。

また、58 ページ、4 行目からの前腫瘍性変化検討試験でございますが、17 行目、小野先生から、12 か月投与後 6 又は 8 か月回復させた群では 18 か月投与を継続した群とほぼ同頻度であったというふうに御追記いただいております。

まず、以上の点についてお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

最初のほうの西川先生に追記していただいた分は、これはそれで問題ないと思います。

55 ページの 12 行目の DNA 合成試験について、これは新しく追記されたわけですね。位置を変えただけですか。

○ 南係長

こちらは追記でございます。抄録には記載されておまして、前回はほぼ簡単な結果と

言いますか、触れるか触れないか程度の記載だったのですけれども、こちら *in vitro* のところに別途項目を立てて詳しくに記載したほうが良いということで追記させていただきました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、この表現でいかがでしょうか。

○ 増村専門委員

修正どおりでいいと思います。特にありません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

あと、次に 57 ページにいきまして、小野先生に修文していただいております。57 ページと 58 ページ、まとめて何かございますか。

○ 小野専門委員

記載を正しくした仅此です、これでよろしいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、キャプタンに関してはあとは遺伝毒性と発がんのメカニズムですから、それは別に後で議論したいと思います。

それでは、ホルペットの積み残しをお願いします。

○ 南係長

それでは、資料 3、ホルペット評価書（案）お願いいたします。

資料 3、まず 10 ページお願いいたします。10 ページの 25 行目、永田先生から単回投与群について単回投与何時間後の値なのか、時間の数値が必要ですのでということで、18 行目に「投与 120 時間後」というのを追記させていただきます。

次、28 ページをお願いいたします。28 ページ、17 行目に表 25 がございますが、こちらの表中に西川先生から現在は「炎症性多細胞浸潤」と記載しているのですけれども、これは単細胞なのか多核細胞なのかという御意見でございます。一応抄録には現行の記載どおり炎症性多細胞浸潤となっているのですけれども、ここの記載ぶりについて御確認いただければと思います。

次、34 ページをお願いいたします。34 ページ、9 行目から 12 行目につきまして西川先生から削除いただいております。このような取扱いでよろしいかどうか御確認をお願いいたします。

また少し戻って申しわけないのですけれども、26 ページをお願いいたします。26 ページ、10 行目からの表 21 でございますが、副腔内のところ、西川先生から「協調」という文字を御修正いただいております。

次、36 ページをお願いいたします。36 ページ、6 行目、下のほうですけれども、要求

事項が出ておりまして、納屋先生からでございますが、同一試験機関で同一年に実施されたラットを用いた繁殖試験は GLP で実施された一方で、ラットを用いたマウスの発がん性が GLP で実施されなかった理由を説明することと。

回答でございますが、試験機関におきまして、GLP 組織への移行期にあり、同時期に実施された試験において GLP で実施された試験とされなかった試験が混在していた。ただ、信頼性保証部門による内部監査も行われており、データの信頼性は問題ないものと考えられたということでございます。納屋先生からは了承しますというコメントをいただいております。

続きまして、38 ページをお願いいたします。38 ページ、8 行目から、マウス 2 年間発がんの 3 本目の試験でございます。39 ページ、1 行目、西川先生から「空回腸」、「空」というのを御修正いただいております。また、表中でございますが、回腸と空腸の順番を入れ替えたほうがよいということで、空腸を先に記載させていただいております。

また、18 行目から三枝先生から要求事項をいただいております。途中死亡動物についての死因の病理診断成績を提出すること。また、微生物モニタリング成績を提出することということでございます。

40 ページに回答を記載しておりますが、死因の病理診断成績、また微生物モニタリング成績の入手は困難であったため、毒性の専門家からの見解を得たということでございます。見解でございますが、当該試験対照群の死亡率は当該試験の供試動物供給会社における背景データの死亡率の範囲内であったということでございます。これを踏まえて申請者としましては、当該試験から得られた結果は信頼性のあるものと考えられたということでございます。三枝先生からは資料が残っていないのでは仕方ありません。背景データ内におさまっていることは事実ですというコメントをいただいております。

続きまして、54 ページをお願いいたします。54 ページ、55 ページにも続きますけれども、キャプタンの評価書に合わせまして十二指腸の上部というところを「基部」というふうに修正させていただいております。西川先生からは十二指腸陰窩上部のことだと思いますというコメントをいただいております。こちら「基部」というふうに修正することによってよろしいかどうか御確認をお願いいたします。

56 ページをお願いいたします。56 ページ、20 行目、表 62 でございますが、こちら通常肉眼の所見は記載していないということで削除させていただいております。また、本文中で毒性所見として記載していたものが表中に記載されておりましたので、そちらを表中に追記させていただいております。

以上の点について御確認よろしくをお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、前のほうから順にいきたいと思うのですけれども。10 ページの永田先生の御指摘で、投与時間を 120 時間後ということで入れましたけれども、これでよろしいで

すか。

はい、ありがとうございます。

あと 26 ページ、西川先生に表を修正していただきましたけれども、「協調」はやはり西川先生が御指摘のようにこの修文が正しいと思います。

それと、28 ページのこれ単核細胞ではなかったですかね。

○ 南係長

29 ページの 2 行目に事務局よりというボックスがあるのですがけれども、原文の個別別表におきましては **pleocellular inflammatory infiltrate**、こういうふうになっておりました。29 ページ 2 行目の事務局よりのボックスの中なのですが、**pleocellular inflammatory infiltrate**、このような記載となっておりました。

○ 三枝座長

西川先生、この言葉はどうでしょうか。

○ 西川専門参考人

この言葉は見たことがありません。**pleo** だから恐らく多形核炎症細胞かなと思うのですが、ちょっと自信はありません。

○ 三枝座長

三森先生、いかがですか。

○ 三森委員

見たことないですね、この用語は。多形核なのでしょうね、やはり。好中球のことを言っているのではないかと思います。

○ 三枝座長

両先生とも多形核細胞ではないかということですので、多形核細胞の浸潤ということでお願いします。

あと、33 ページ (5) のラットの 2 年間発がん試験ですけれども、西川先生から削除ということですが、これ何か先生、解説していただけますか。

○ 西川専門参考人

乳腺と甲状腺の腫瘍に増加傾向があったけれども、自然発生の頻度の範囲内であったと。要するにこれで投与の影響ではないということを言っているようなものですので、あえて **SD** ラットで見られなかったから影響としなかったというのはちょっとくどいというかないほうがいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今の御意見でいいと思うのですが、毒性の先生方、いかがですか。よろしいですか。

それでは、西川先生の修文のとおり、9 行目から 12 行目を削除ということでお願いします。

それと、2 年間のマウスの発がん試験ですけれども、これは納屋先生御納得ということで、これはこのままでよろしいと思います。

それから、38 ページのマウスの 2 年間発がん性試験、これは西川先生から修文いただいていますけれども、これは空回腸ということで順繰りにということの理解でよろしいですか。

○ 西川専門参考人

はい、39 ページの 1 行目に十二指腸及び回腸とのみ書いてあったのですが、表を見ると空腸にもありますので、空回腸としたほうがいいと思いますし。腸管の順番からいくと、空腸、回腸の順番のほうがわかりやすいのかなと思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

私のほうの、この試験はかなり死亡率が高くて、十分な検索ができているかどうかというのはちょっと疑問だったのでこういう質問をさせていただいたのですけれども、バックグラウンドデータというかヒストリカルデータに入っているということと、それから微生物のモニタリングの成績は残っていないということで、これはいたし方ないと思いますので、これはこのままで結構です。

それと、あと 54 ページの十二指腸の部位なのですけれども、これは私の印象では胃に近い部分からどんどん遠ざかっているということで上部、下部というふうにあったように思うのですけれども、基部というところは私にはなじみがないのですけれども、浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

私も上部、下部のほうが、位置なので、粘膜の基部とかそういうのではなくて小腸の位置なので、上部、下部が適切かなというふうに感じてはいます。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

私も浅野先生に同意です。

○ 西川専門参考人

十分見ておりませんで、上のほうに上部 2.5 cm 及び下部 3.5 cm と書いてありますので、これは解剖学的な位置を言っていることだと思います。コメントを撤回します。

○ 三枝座長

ありがとうございます。ですから、これは元のとおりの上部、下部で統一していただけたらと思います。よろしくお願いします。

あと、表 62、56 ページの十二指腸への影響検討試験の表ですけれども、これは事務局の追記していただいたとおりでよろしいかと思いますけれども。小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

結構です。

○ 三枝座長

以上で積み残しは終わりですね。

それでは、じっくり時間をかけて遺伝毒性と発がんメカニズムについて議論したいと思います。

それで、これは私からの提案なのですが、まだ佐々木先生お見えになっていないので、がんになっていくプロセスですね、それについて EPA のアセスメントコミッティの意見そのものなのなのですが、これについて少しディスカッションしたいと思います。

それで、この回答書を皆さん御覧になったと思いますけれども、要するに刺激的な作用によって絨毛の上のほうの細胞が壊れていって、それで絨毛が短くなって、その結果陰窩のステムセルのところに変異が起こってがん化するというそういうメカニズムだと思うのですが。

この考え方、浅野先生、これは妥当だとお考えになっているというコメントですが、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

そうですね、これは両剤において特に炎症というか細胞の障害の仕方が若干違うのですよね。キャプタンのほうが弱い、ホルペットのほうが強いですね。ホルペットのほうが強いというところではそのように感じてはいたのですが、前回の審議でキャプタンのほうでわざわざ腸の粘膜に対する障害作用というのを見ている中で変化があまり起きていなかった、そこが説明ちょっとつきにくいところではあったのですが。

基本的にメカニズムとしてはやはり粘膜面の細胞の障害が起こった後にそれを複製、再生するような働きというのが過剰に起こって癌化している、そのようなメカニズムというのが考えられるのかなというふうに感じました。

ただ、そのときに何が原因しているのかというところで山添先生からも論文送っていただきましたような代謝物というか、ホルペット、キャプタンともにもし過酸化水素というものが悪さをしていると、局所に刺激を与えるような状況であるということであればそういう説明がつくのかなというふうに感じています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

私も両方とも増殖性の変化が起きて、それより上のドーズでしか腫瘍性の変化が起きていないので、それが原因の一つ、きっかけになっているのだというのは明らかなのだと思うのですが。いわゆる粘膜障害が起きた後で変異が入るというメカニズムのところには本当に遺伝毒性が絡んでいないのかというのはちょっと判断できるのかなというのが正直なところですね。要するに粘膜障害が起きて、細胞にこの物質自体なのか代謝物な

のかというところはちょっと明らかではないのですけれども、が触れるようになって、それによって遺伝毒性が発現したという可能性はちょっと否定する根拠がないのではないのかなという気がして。ただし、粘膜障害が起きないのであればそれが起きないという意味では ADI が設定できるのかなというようなのが僕の印象です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

西川先生、そのへんを踏まえていかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

まず、この十二指腸の腫瘍というのはマウスにのみ認められている種特異性の非常に高い腫瘍であるということです。山添先生からの資料にもありますように、過酸化水素でも同じような腫瘍の発生がみられておりまして、推定代謝経路からホルペットだったですか、過酸化水素が出る可能性があるということで、それで全て説明がつくとは言えないのですが、その可能性も含めて考察すべきであると思います。

十二指腸腫瘍の発生メカニズムというのは要するに説明は現段階では難しいと思います。したがって、明らかにマウスに対して十二指腸発がんを起こすことは明らかですので、リスク評価上は遺伝毒性の試験データから *in vitro* で陽性所見があっても生体において懸念すべき遺伝毒性はないというような評価ができれば EU とか米国での評価と同じように閾値を設定したリスク評価ができると思います。

最近の論文でもそのような結論を記載したものが幾つか出ておりますので、それに従うのがよいのかなというふうに思っております。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今西川先生からマウス特異的というお話がありましたけれども、永田先生に伺いたいのは、マウスとラットでどこが違うのかと。そのへんを解説していただけますか。

○ 永田専門委員

マウスとラットいろいろ違いますけれども、いわゆる毒性につながるようなところの代謝と言いますかそれについては私正直言ってわかりません。ほかの代謝酵素はもう随分違うというのがわかると思うのですけれども、最終的に過酸化体ができるという、これはあくまでも仮定の話だと思うのですよね。先ほど山添先生からちょっとお話し、論文も紹介されて、過酸化で絨毛ができると、それにカタラーゼが落ちるという論文がありますけれども、これそういうところが測ってあればかなり強いデータとしてサジェッションできると思うのですが、そこがないので、あくまでもやはり違いというのは予測で、そこが関わっているかなというぐらいしか私としては言えないと思うのですよね。

可能性としては、前からお話ありますように、ちょっと大事なことを言い忘れましたけれども、実際に問題になっているチオホスゲンですね、これがやはりこれを展開しても非常に半減期が短いと。なくなるというのもありますし、実際にそれがやはり恐らく吸収さ

れてもしできて短期間で消滅すると思いますし、とられていない、実際それが検出されていないというところを見ると本当にそれができているかどうかというのも怪しいと。だから、いろいろ可能性あると思うのですが、一つ先ほどから言われています過酸化水素ができる可能性は否定できないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。ここで山添先生に伺いたいのですが、先ほどちょっと立ち話でチオホスゲンが出ると言われているけれども、証拠はないよねというところも含めてちょっと解説していただけますか。

○ 山添委員

確かに幾つかの論文でチオホスゲンを仮想代謝物としてこれまでにいろいろな報告があると思います。実際にホルペットとキャプタンを血液に添加して半減期を測った論文があって、非常に短いと、もう秒単位で消失するということがあるので。確かに pH が中性からアルカリ側の条件下にいった場合には分解、自然分解が起きてチオホスゲンに一部いくのであろう可能性はあると思います。

一方で、チオール体というのはそういう分解が起きるような時点では 2 分子が集まって S-S 結合をつくって、チオール体、S-S 体をつくってしまうわけですね。そうすると多くの場合はそのところで酸化反応とかいろいろなカタラーゼとかいろいろなものがあって S-オキシドの形になります。それが結果的に非酵素的に分解をする際に、先ほど言った過酸化水素を介して分解をしていくという過程があるわけですね。

だから、pH の問題、それからあとグルタサイオンが関わる、そのへんのところの兼ね合いによってどこで分解をしてどういう形になるかというときに、一応やはり小腸から十二指腸に入っていくところで pH が変化するわけですね。そのところがやはり場所を決める一つの要因になっていて。確かにチオホスゲン体が検出されないからといってないのかということは言えないと思うのですが、それは先ほどからの先生方の議論にもあるように、表面上にいろいろなイリテーションを起こすなり炎症を起こす可能性はあると思います。ただ、それが陰窩のところまで到達していくためには何らかの形の別のメタボライトになって、それが浸透していく可能性のほうが大きいという可能性も考えられます。その場合の候補としては先ほど言った S-S 体の S-オキシドですね、そのものが入っていった程度脂溶性がありますから、そこで分解しながら過酸化水素を出すのも一つの可能性なのです。ただ、これは論文的に何とか見つけましたけれども、そんなにたくさん実証されているメカニズムではないので、あくまでもこの化合物ではそういうことは知られていない。だから、そのへんのところで状況証拠しかないレベルなのです、はっきり言うと。ただ、過酸化水素が出るとするとマウスでの過酸化水素投与での発がん実験とうまく符合するということも、そういうところをどういうふうに判断するのかというのを先生方をお願いをしたいなと思っているところです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今は十二指腸のところに限ってお話を進めさせていただきましたけれども、もう一方で食道あるいは胃、前胃でやはり細胞障害が起こって増殖性の変化も起きているという事実があります。それもやはり今山添先生の御解説にありましたけれども、ホルペットあるいはキャプタンそのものも刺激性ですし、それからホスゲンが出る可能性もあるし、過酸化水素が出る可能性もあるということで、そういう刺激によって細胞障害が起きたということは、皆さんそれで考え方はよろしいでしょうか。浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ですから、そういう刺激によって細胞障害が起きるということは消化器系の中ではどこでもというか食道、前胃で起きて、それで今山添先生から御解説ありましたけれども、一つは pH ということで十二指腸で環境がパッと変わって刺激性が強くなる可能性もあるということも考えられると思います。ですから、まずそれがあるということと。

それから、たしか永田先生も御指摘ですけれども、マウスの場合は大量に投与するとそのまま糞中に出てくる、要するにあまり分解されずに出てくるということで、そういうことも消化器の中では影響するのではないかということも考えられると思います。

そこから先なのですけれども、ではそれが遺伝毒性とどう関わってくるかということで、ではまず本間先生に振ってよろしいですか。先生もう資料を御覧になったと思うのですが、一つの言い方として、*in vitro* では遺伝毒性はあるけれども、*in vivo* では遺伝毒性がないというような表現があります。そのへんからちょっと解説していただけますか。

○ 本間専門委員

遺伝毒性の場合は *in vitro* の試験と *in vivo* の試験あります。一般に染色体異常試験とか、あと *in vitro* の小核試験というのは陽性に出やすい傾向があるということ。恐らく食品安全委員会では Ames 陰性で染色体異常陽性の場合、例えば *in vivo* でその染色体異常誘発性が否定されれば多くの場合問題がないとされてきていると思います。

ただ、Ames 陽性に関してはちょっと厄介な問題があるのではないかと思いますし、こういったケースというのはそんなに多くはないと思います。医薬品の開発においては我々実は Ames 陽性というのはほとんど見たことがありません。多分製薬メーカーは陽性が出た時点で開発をあきらめます。そのぐらい Ames 陽性というのはかなり重大な問題と考えていいと思います。

したがって、先ほど染色体異常陽性の場合は *in vivo* でフォローアップするというようなことがあります、実は Ames 陽性をどうフォローアップするかというのははっきりとした戦略はありません。恐らく医薬品の場合はベネフィットを考慮したような戦略が必要かもしれませんが、こういった一般化学物質、農薬、食品添加物に関してははっきりとしたガイダンスはありません。

今医薬品では、医薬品そのものではなくて不純物に対するガイドラインというのができています。これは恐らく医薬品中の不純物ですから考え方によっては食品中に存在する残留農薬や食品添加物、そういったようなものと同じような状況ではないかと考えています。

ここでは Ames 陽性が出た場合というのは基本的には閾値が設定できないということになります。リスクを低減化するような措置をとるか、それとも本当にそれが *in vivo* で起きるかどうかをフォローアップしなさいというそういったガイドラインになっています。では、そこで *in vivo* の試験として何を行うかということは、そのガイドラインでは *in vivo* の遺伝子突然変異をみることが明記されています。それは Ames 試験というのは遺伝子突然変異試験、いわゆる *mutagenicity* ですから、その後のフォローアップとして *in vivo* での遺伝子突然変異、具体的に言うとトランスジェニックを使った突然変異を行いなさいということが明記されています。

本部会で最初にこの問題が出たときに、佐々木委員と増村委員のほうからフォローアップとしてトランスジェニックを使った突然変異をやりなさいということは極めてリーズナブルな判断だと思いますので、一応ルール上はそういったことをすべきだと私は考えています。

ただ、今言ったのは、あくまでも発がん性がわからないときのルールです。医薬品の不純物に関して発がん性はわからないためそのルールをとっています。この場合はもっと重く考えられます。発がん性が明らかなのです。したがって、私としてはそれをやらなという根拠はないし、今言ったように Ames 陽性をフォローアップするというのはガイドラインがない限りはどれだけ試験をやっても足りないということはありません。それが私が考える基本的な試験の戦略としてのルールです。メカニズムはどうかということはまた別の問題かもしれない。

ただ、先ほど西川先生が仰ったように、メカニズムというのはあくまでも現象を説明するための道具であって、我々は基本的に毒性試験から評価するというのが基本的なルールだと思っています。これが *in vivo* で明らかに遺伝毒性がなく発がん性があるというならば先ほどのメカニズムでそれを説明することができます。ただ、先ほどのメカニズムというのはあくまでもスペキュレーションであって、それから毒性試験結果を推定するということは私としてはちょっとルールとは違うのではないかと考えています。私個人としては *in vivo* での遺伝毒性のデータは不十分だと思っていますので、最初に増村委員と佐々木委員が指摘されたように、少なくとも TG の試験はやるべきではないかと考えるのが基本的な考え方です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

経過は事務局から先生のほうに伝わっていると思いますけれども、この部会で最初に増村先生と佐々木先生が、本間先生がおっしゃったように、トランスジェニックの試験を要求しました。それに対する答えがこの添付の資料にもありますけれども、EPA の答えで、

S9 で mutagenicity がかなり軽減するというのと、それから先ほどから話しているような発がんの mode of action を考えると、やる必要はないというような回答があったのですが、そのことに関してはいかがですか。

○ 本間専門委員

確かに Ames 陽性というのは重いと言いましたが、確かに陽性にもいろいろなパターンがあります。例えば Ames 陽性でも染色体異常は *in vitro* の染色体異常試験とか陰性であった場合、こういったような場合はバクテリア特有の反応というのがあります。例えばバクテリアには特定のニトロリダクターゼがありますので、それが陽性に反応するようなものもあります。

あとは、陽性といっても陽性の基準であるような 2 倍をちょっと超えるようなもの、あとは陽性を示す菌株が 1 菌株に限られているようなもの。それから、先ほどおっしゃったように S9 によって極めて減弱させるようなもの。そういったものに関しては Ames 陽性であってもこれは陽性の反応としてはあまり科学的な relevance はないという判断することはできます。

しかしながら、このケースでは評価書には S9 で減弱すると記載がありますが、実際には減弱してないんですよね、どうですか。私がデータを見た限りにおいてはその傾向はないと思います。

○ 三枝座長

増村先生、データを御覧になっていかがですか。

○ 本間専門委員

多少はあるかもしれないけれども、減弱というのは本当に 10 分の 1 になるとか、なくなるとか言います。過酸化水素の場合は S9-だとかなり出るのですけれども、S9+だとゼロになったりしますけれども。このデータを見る限りほとんど変わらないですよ。だから、S9 の問題に関しては私は正当性がないと考えます。菌株に関しても、全菌株で出ています。そして、*in vitro* の染色体異常試験も、データは十分ではないですけれども、出ているような試験もあるということです。

○ 増村専門委員

Ames の S9 のあるなしについては、S9 を入れた群で完全に減弱しているのだったら陰性になるのですけれども、陽性のままだというのはそのとおりです。ちょっと今すぐ手元に出てこないのですけれども、最初に前処理してやったら陰性になったというのがたしか回答にありましたよね、メーカー側からの。SH で共存下で処理すると陰性になったみたいなデータがあったかと思います。あとは、今本間先生がおっしゃったとおり、5 菌株全部で陽性ですから、特に特定の菌株でだけちょっと出るという形ではなくてもベッタリ全部陽性ということはそのとおりです。

○ 三枝座長

例を見ますか。

○ 本間専門委員

ホルペットの抄録ありますよね、214 ページから変異原性試験出ています。215 ページに実際の本試験の結果が出ていますよね。上が S9-、下が S9+ですが、これ減弱していると思います。多少その傾向はあるかもしれない、ドーズが高いですが、でも明らかに減弱しているとは言えません。これはこのデータは全てにおいてそうです。したがって、S9 によって減弱するという証拠はないと考えていいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。確かにこのデータを拝見するとそれほど下がっていないということがわかります。

あと、先ほども申し上げましたけれども、*in vivo* での遺伝毒性がないということに関してはいかがでしょうか。

○ 本間専門委員

それは先ほど言ったルールの問題でして、では *in vivo* でどういった試験が必要かというのは議論のあるところです。ただ、この場合は発がんが明らかに十二指腸に限定されていますので、十二指腸でやるということは正当性があると思います。それ以外の試験というのはあまり意味がないかもしれません。

この場合、ホルペットに関してはコメントを行っています。これは陰性の結果が出ていますが、これをどうとるかということはちょっと議論が必要かもしれません。ただ、先ほども言ったように、医薬の不純物のガイドラインではフォローアップではトランスジェニックをやるということになっていますので、そういったルールからするとトランスジェニックのほうが適切かなと思います。それにはほかの専門家の意見も必要かと思っています。

ただもう一つのキャプタンのほうに関しては、試験データが全て古く、そのデータがありません。これはちょっと問題があるのではないかと考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それで、先ほど発がんの *mode of action* と絡めての話になりますけれども、刺激性ということで細胞が傷害されて、それでホルペットそのものあるいはキャプタンそのもの、あるいはその代謝産物が十二指腸のステムセルまで到達するかどうかというところがもう一つの議論になると思うのですが、御存じのように、腸の粘膜というのは粘液もありますし、結構高さがあるというか、細胞傷害を受けてだんだん短くなることは考えられますけれども、だからそういう細胞傷害を起こさないレベルで果たして遺伝毒性と結び付けられるかどうかというところで先生の御見解を伺いたいのですけれども。

○ 本間専門委員

それは先ほども言いましたように、遺伝毒性がないという前提があればそういった説明がつくかもしれないですが、ほかの方も言っているように、それはわからないのですよね。ですから、わからないものと言っても仕方がないのではないかと考えているので

すね。

○ 三枝座長

ここでちょっと暗礁に乗り上げた感じですけども。三森先生、何かいいアイデアありますか。

○ 三森委員

ホルペットの評価書（案）の 53 ページに、専門参考人で太田先生が今回の遺伝毒性についてコメントしております。太田先生は標的臓器である十二指腸でマウスのコメットアッセイを十分高用量で試験をして陰性であるということを強調されています。遺伝毒性の専門家である太田先生と本間先生で意見が違っているというところが私としては納得がいかないのです。同じ遺伝毒性の専門家であれば同じ考えで同じ意見が出てしかるべきだと思います。Ames が陽性であれば遺伝毒性があると本間先生はおっしゃっているわけですが、太田先生はコメットアッセイのデータを総合的に判定して *in vivo* での遺伝毒性は認められないという結論に到達しておりますので、このへんについて当専門調査会として結論が出せるのかどうなのか、あるいはさらに他の専門家の方に御意見を聞いた上でこの遺伝毒性について結論をつけていただくなりしないと、並行線のままではないかという気がいたします。

○ 三枝座長

佐々木先生、到着されてすぐで申しわけないのですけれども。今ホルペットの遺伝毒性において、本間先生はコメットアッセイをしているけれども、これだけではデータが足りないのではないかということをおっしゃって、太田先生はまあこれでいいのではないかということなののですけれども。佐々木先生の御意見を伺ってよろしいですか。

○ 佐々木専門委員

そうですね、それはもちろんやってくれるのであればということでもありますけれども、やってくれるのであればというか。ちょっとまだ話が見えていないので。

○ 三枝座長

ホルペットはコメットアッセイやって大丈夫だという成績ですけども、これが信頼できるかどうかというところから解説していただけますか。

○ 佐々木専門委員

そうですね、コメットアッセイというのは私はやってきた経験からすると、ポジに出た場合は結構あてにならないことあると思います。あてにならないという言い方悪いのですけれども。いわゆる偽陽性出やすい系ですので。だけれども、その系で陰性であるということはそれなりに私は信頼できると思います。

ただ、前の部会のときにも私申し上げましたように、発がん試験では混餌ですので、これはそうではない、その違いはどうしてもあるかと思います。だから本当にこれは混餌でやったらどうなるのかなという気はしますね。ですから、もしこれ混餌でやって、そして陰性であれば自信持って大丈夫、陰性でしょうと言えるのですけれども、そのところは

一つだけ気になりますね。

ですけれども、この条件のコメントの条件では陰性、これはまず信頼していいと思います。

○ 三枝座長

専門家の皆様の意見が割れるところで、これは私らが立ち入れない。

○ 本間専門委員

信頼すると言っていたけれども、コメントアッセイの結果はこれ結果しかないですよ。報告書見ています、これの。

○ 佐々木専門委員

報告書ありましたけれどもね。

○ 本間専門委員

あります。

○ 佐々木専門委員

でも、デジタルだったかもしれない。

○ 本間専門委員

これだけですか。

○ 佐々木専門委員

元は英文のやつありましたけれども。

○ 本間専門委員

そうですか。

○ 佐々木専門委員

ただ、生データはもちろん見ていませんけれども。

○ 横山課長補佐

コメントアッセイのほう、報告書、今確認に行っておりますので、ちょっとすみません、お待ちください。

○ 三枝座長

どなたか御意見があれば。増村先生、どうぞ。

○ 増村専門委員

確認というか、2つ剤がありまして、片方はコメントがあって、片方はコメントがないのです。キャプタンのほうが試験も古くてポツポツ陽性結果もある。キャプタンのほうは結局何かやってももらわないとだめなんじゃないかという、中間の立場なのですけれども。ホルペットのほうはコメントでいけるのかどうかはネックで、キャプタンのほうはそもそもそれがないので、何かやらなきゃいけないのではないかと個人的には思っているのです。何かやるのだったらTGのほうがいいんじゃないというのはあるのですけれども。

○ 三枝座長

あともう一つ、古いデータなのですけれども、例えばEPAとかEFSAのほうでは結論

をもう出していて、それでヒトに対する発がん性はないと。EPA で 2004 年にホルペットは先ほどお話ししたような *mode of action* であるから発がん性はないという結論が出ているわけですね。ですから、それに対してアンチの発言をとかアンチを出した場合にそれをある意味どうやって説明すればいいのかなというのは悩ましいところだとは思いますが、のすけれども。

先生のおっしゃるように、多分やってもらうことはできると思うのですが、ただホルペットのほうである程度の結論が出ないと、それよりも弱いキャプタンでどうするのという話になるかもしれないですね。

西川先生、発がんのプロとしていかがでしょうか。

○ 西川専門参考人

先ほど申し上げたとおり、閾値があるかないかというのは生体にとって懸念すべき遺伝毒性があるかないかによって判断せざるを得ないので、そのあたりは遺伝毒性の専門家の方々の判断にお任せしたいと思います。

○ 三枝座長

今本間先生にホルペットの資料を御覧になっていただいているわけですか。

○ 堀部課長補佐

コメントの。

先生方 3 人ともに御覧いただいたほうがいいですか、大丈夫ですか。

○ 三枝座長

佐々木先生と増村先生は以前御覧になっている。

○ 増村専門委員

いただいて見ていると思います。

○ 三森委員

よろしいですか。遺伝毒性発がん物質だとした場合、*in vivo* 発がんのデータの解析からいくとどうしてもしっくりこないところがあります。1,000 ppm を超えたところで粘膜傷害性がある粘膜が剥がれて、それに対して修復性の変化があるような持続的な過形成の状況が続かない限り腫瘍にいかない。それもマウスに特異的に発生して、ラットでは発生してこない。もし遺伝毒性発がん物質であれば、細胞増殖活性の高いいろいろな臓器において同じようなことが生じてしかるべきだと思うのですが、生じてきません。用量も 1,000 ppm 以上でなければ発生せず、1,000 より下では何も発生しません。ほとんどが粘膜刺激が関与しており、それがチオホスゲンかもしれませんし、ホルペットの親化合物にはもともと皮膚粘膜刺激性がありますので、こういうことがあれば前胃にも生じてよいと思うのです。しかし起こらない。十二指腸だけに生じているということは pH との関係がありますよね。

それと、山添先生がおっしゃったように、SS 体の代謝物から過酸化水素が発生してきます。過酸化水素の発がん性試験でもやはりマウスにしか十二指腸腫瘍は発生しないとい

うところがあります。

こういうことを総合的に考えて *in vivo* 発がんという面から見ると、キャプタンに遺伝毒性発がん物質というレッテルを張ることは少し難しいという気がします。それを全部クリアできるのであれば、EPA が評価したように、また EFSA や JMPR も評価しているように、専門家の方がそのような形で評価していることに対して、反駁できるというところがあるのでしたら、食品安全委員会としても出ていかなければいけないと思うのです。しかし、それがない状態で Ames 試験陽性だから全てそこから先は議論できないという形だと、これ以上専門調査会は先へ進めないと思います。

○ 三枝座長

今三森先生がおっしゃってくれた、実験的なエビデンスが今日の机上配布 2 だと思うのですけれども、そういう 4 週間ホルペットに暴露して、資料 2 を、今日初めて配布のやつなのですけれども、要するにサマライズすると 4 週間高濃度のホルペットに暴露して、それで炎症が起きると。それがホルペットの暴露をやめるとそれが回復すると。ですから、先ほどから議論されているような *mode of action* の実験的証拠というかそれが 2011 年に提示されているので、三森先生がおっしゃったようなメカニズムというのは多分間違いないだろうというふうに、2011 年のこのデータからも言えるのではないかと思います。

それを踏まえて、本間先生、いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

だから陰性のデータを出してほしいだけです。そしたら何も問題ないわけですから、そしたら遺伝毒性ないということ言えます。

はっきり言って、この剤はかなりおもしろいですよね、研究対象として。だれかやりますよ、TG 試験。いいかげんな方法でやられて陽性出された場合の対応というのはかなり問題が起きるのではないかと思いますので、私としてはここまできているのだったら GLP できっちり白黒つけて白を出してもらうのが安心して世の中に出される方法ではないかと考えております。陽性が出ることは期待してないです。陰性を示してくれることが重要だと考えています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それで、先ほどからありますけれども、ある一定以上の暴露をしない限りは多分それは炎症を起こすようなところだと思うのですけれども、そういうことを考えると、閾値を設定できるかどうか、遺伝毒性あるなしということもあるのですけれども、そのへんについて少し議論したいと思うのですけれども。

佐々木先生、そんなことは可能でしょうか。

○ 佐々木専門委員

非常に悩ましいところです。悩ましいというか、個人的には可能だと思うのですけれど

も、それが一般的にアグリーされているかどうかは別ものですので。私自身は閾値はあるのではないかなという考えを持っていますから。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、いかがですか。

○ 増村専門委員

ホルペットのほうの追加要求に対する回答というところで、一つは非常に早く分解されるので、発がんの標的に到達しないというのが説明として出されているのですね。それに対して正常な組織ではもしかしたらそうかもしれないのだけれども、発がんの用量のときはもうかなり小腸の側に傷害が起こっていて、細胞との脱落とかも起こっているという状況でも到達しないかどうかというのは結局スペキュレーションでしかないのです。発がんするのは実際そういう状況のときに発がんするわけですから。

先ほど小野先生も少しコメントされていましたが、要するに発がんする条件のときというのは、今のところのデータですと細胞増殖の亢進がかかっている、いわゆるプロモーション的なものは絡んでいるということははっきりしているのですけれども、そういう状態のときに発がん物質に対する暴露というのがあるのかどうかというのはちょっとははっきり結論が出ていないような気がするのですね。もちろんそういう傷害性が出ないような低い用量でしたら発がんもないし、この回答にあるとおり到達もしないのかもしれないのですけれども、実際問題になるのは、では発がんするときに遺伝毒性が絡んでいるのかということをはっきりさせることが大事だということであれば、プロモーション作用についてはあるということをメカニズム的に証明できたとしても、イニシエーション作用がないということを証明するのは発がん標的臓器における何らかの遺伝毒性試験で陰性のデータが担保されるということが一番クリティカルになってくるというふうに思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今増村先生がおっしゃったことは、小野先生や高木先生が懸念されているように、そういう絨毛が短くなったような状況がつけられた場合にはそれは十分あり得ると思うのですね。ただ、議論していただきたいのは、その状況になるまでの前段階で閾値が設けられるかどうかですね。ですから、先ほどから申し上げていますが、炎症ということで細胞傷害が起きて、絨毛が短くなったときにかなりやばい状態にはなるけれども、そういう状態にならなければ閾値は設けられるのではないかなという考え方が一方にあるわけですが、そのへんはいかがですか。

○ 増村専門委員

個人的にはそれはあると思いますけれども、もちろん傷害性がなくてこの説明のとおりものが届かないのであれば、暴露がなければ当然そこには何も起こらないということは考えていいと思います。だから、そういう場合は科学的にどうやってデータをとるかわかり

ませんけれども、ものがいかなければそこには何も起こらないということで閾値があるということは考えられると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

こんな考え方があるのですけれども、本間先生、いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

もちろん十二指腸で遺伝毒性がなければ全く閾値は設定できると思いますけれども。

○ 三枝座長

先生おっしゃっているように、その証拠はないですね。

○ 本間専門委員

そういうことですね。それをコメントに代用して問題ないとする手もあると思いますよ、それは。

○ 三枝座長

もし御同意が得られるようでしたら、本間先生、いかがですか。太田先生と佐々木先生はまあまあいいんじゃないとおっしゃっていますけれども、そのへんは。いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

そうですね、これはルールの問題ですからね。あとは、今後、似たケースのデータが出た場合どうするかということもありますので。ここまで議論してやめるということは難しいのではないかと思いますけれどもね。やらないというのは。

○ 三枝座長

ああ、その実験を要求するということですか。

○ 本間専門委員

そうと思っていますけれどもね。少なくともキャプタンに関しては。

○ 三枝座長

キャプタンのほうですか。

○ 本間専門委員

キャプタンというのはデータがないわけですから。

○ 三枝座長

キャプタンのほうはホルペットよりもかなり弱いということもあって、多分ホルペットでやらないのであればキャプタンもやらないのではないかとということが予想されますけれども。

西川先生、決め手となるような何かいい案はございますか。

○ 西川専門参考人

申しわけありません、決め手は持っておりません。発がん性試験の専門家の立場から言えば、先ほど三森先生がおっしゃったとおりで、十二指腸だけに腫瘍が発現して、ある用

量を超えなければ何も起こってこないというような腫瘍の発生状況からは遺伝毒性発がん物質とはちょっと考えにくいと思います。そこまでです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、浅野先生に振って申しわけないのですけれども、毒性的な考え方からして、西川先生のお考え方というか三森先生もそうですけれども、そのへんに私たちは落ち着くような気がするのですけれども、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

まさにそのとおりです。もうこれ以上エビデンスというのが出てこないところで言いますと、やはり粘膜に傷害が起こる前には腫瘍が起きてないというのが、やはりそこが決め手ではないかなと思うんですよね。そこで遺伝毒性のある発がん物質というところを厳密に分けられるかどうかわかりませんが、そこを基準にしたほうがいいかなと考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、遺伝毒性の立場からはいかがでしょう。

○ 増村専門委員

EPA のキャプタンの海外評価資料というピンク色の資料、EPA の評価で、タブの 9 番の 4 ページから 5 ページにかけてなのですけれども。EPA の B、mutagenecity という項目がありまして、そこに一通りキャプタンについては書いてあって、キャプタンのほうはコメントの結果もないですから、それで最終的に *in vivo* では問題なしという結論を出しているのですけれども、結構個別のパラグラフの結論も釈然としないのです。やはりデータ不足なのです、mutagenecity については。だけれども、総合的に *in vivo* では遺伝毒性はないというような結論をしている根拠の一つは早く分解するからというところを取り入れているぐらいのところ。

ですので、遺伝毒性に絞ってジャッジをするとすると、正直に言うとデータ不足なのだと思います。発がん標的臓器での遺伝毒性のデータがしっかりあるかとなったときに、ホルペットのほうではコメントがあるということで。そのコメントの評価もキャプタンのほうでは当然別物質ですからないので、その状況においても早く分解するからという理由で、要するに遺伝毒性についてデータは足りてないのだけれども、早く分解するのだし、*in vivo* では問題ないという。特に DNA アダクトがはっきりしたものがつかまっていないというところを結構海外では重視しているみたいで、それについてもないとは言えないというだけで、はっきり結論づけてはいない、ちょっとマージナルなところは評価書案とかこの書類にも書いてあるので。なので、遺伝毒性自体があまりしっかりしたデータに基づいた議論はされていないと思いますね。

○ 三枝座長

先生おっしゃるように、データの的に例えば NIH の TOXINET とかの表現では mutagenicity positive というふうに言っているのですけれども、ただヒトに対するとかそっちのほうの carcinogenicity はないというような表現をしています。ですから、そのどこで折り合いをつけるかというか。それで、先ほどから議論していますように、炎症を起こさないレベルではいいかどうかというところでそこがお認めいただけるか、それでもだめだというか、そこなのですから。

○ 増村専門委員

ホルペットのほうの短期投与でのコメントでネガですね。だから、短期暴露の条件ではネガがあるわけです。

○ 三枝座長

大量に短期だったらネガです。

○ 増村専門委員

コメントアッセイの結果で陰性というのがある。混餌で長期でとか、あるいは炎症が起きるような濃度で投与したときにどうかというところについてはデータがないと。発がんしない条件では遺伝毒性ネガというデータがどれぐらい大事なのかというのはちょっと微妙なところだと思いますけれども。

○ 佐々木専門委員

私も増村先生の意見に全く賛成なのですね。ですから、私もさっきからコメントも混餌でネガだったら自信持って大丈夫でしょうと言えるのですけれどもと言っているのは。これは強制経口でしたか、今のは。

○ 堀部課長補佐

コメントはそうですね。

○ 佐々木専門委員

そうですね。強制経口でやっていると多分絨毛の炎症は出ていないのだと思うのですよ。そういう条件だと確かにネガかもしれないですね。だけれども、混餌という条件で絨毛に炎症が出た条件でやったらどうなるかと。それこそ極端なことを言えば、ホルペットでない別のものを使って絨毛に炎症を起こさせておいて、それで強制経口すれば出るかもしれないという、もしそうであれば怖いなど、このデータだけでは評価できないなという気がします。だから、そういう点でもやはり混餌のデータが欲しいなという気がしますね。

○ 増村専門委員

本間先生に振ってもいいですか。コメントアッセイなのですから、今回ホルペットのほうで行われたコメントアッセイは用量も限界用量までですし、ガイドラインはまだありませんけれども、一応ガイドラインで決まるだろうと言われているような妥当な試験プロトコルで行われて陰性ですので、これ自体はかなり堅いデータなのですね。なので、コメントアッセイというものの特性にも関わってくるところですので、なぜ、というか、ここでやられているコメントアッセイで消化管に対する評価ができるのかどうかという、

やはり TG でないとだめなのかというところについてはちょっと議論があると思います。キャプタンのほうはそもそもそのデータがないので何かやったほうがいいのではないかなと個人的には思いますけれども。

○ 本間専門委員

コメット試験自体はいわゆるインディケーター試験という形で扱っていて、エビデンスとしては少し弱いと考えます。一般にコメットだけで評価するというのではなくて、それとコンビネーションでやるのが推奨されています。例えばこの場合は十二指腸が標的ですが、医薬品ではさっき言ったように Ames 陰性は必須です。染色体異常陽性の場合は *in vivo* の試験、今まで例えば小核試験でよかったのが、そのためのフォローアップとしてコメットを行います。つまりそれは小核試験とコメットのコンビネーションで *in vitro* の染色体の陽性をフォローアップするという、そういったストラテジーを組んでいますので、コメットだけで判断するというのはちょっとエビデンスとしては弱いかなという気がしますね。

もう一つ、小核があったのでしたっけ。

○ 横山課長補佐

十二指腸。

○ 本間専門委員

骨髓じゃない、異型性か何かでみていますよね。ちょっとそのへんのプロトコルがまだ十分ではないような気もしますが、それで二つのコンビネーションということでもいいとするかということになると、それはちょっと難しいような気もするのですけれどもね。先ほどこから言っているように、Ames のフォローアップというのは *mutagenicity* をみるというのは基本だと思っていますので、ちょっとコメットだけだと弱いような気もします。

○ 三枝座長

このへんでちょっと気分を変えまして。今までの議論を聞いていて、田村先生、何かありますか。やはり危ないとか大丈夫だとか、印象で結構なのですけれども。

○ 田村専門委員

それはちょっと専門外ですので何とも言えないのですが、ただ、EPA でも発がん性としては B2 にカテゴライズしているということ。

○ 三枝座長

B2 に入っていたんですけれども、2004 年に発がん性なしというふうに EPA では判断変えました。多分 *mode of action* で炎症が起こらないのだったらそれは大丈夫だよという評価だと思います。

○ 田村専門委員

ホルペットが否定されないとやはりキャプタンは実験データがないのでだめなんだろうなというのは非常によくわかります。だから、ホルペットがどうなのかというのが議論のポイントかなと、話を伺いながら感じています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。すみません、急に振りまして。

八田先生、いかがですか。

○ 八田専門委員

もちろん断定的なことは僕から言えないですけども、なぜこんな食い違ふ、例えば EPA だって発がん性があると言っていたのが今はなくなって、ここでまたあるかないかという議論がまた、発がん性と言いますか遺伝毒性ですか、が出てきてしまうというのがなぜこんなことが起こってしまうのかなというのが私聞いていたら一番感じたところだったのでですけども。結局それぞれのところに不備があるのですか。そういうことなのでしょう、データの。時代時代でそのときどきでのガイドラインが変更されたりとか判断の基準が変わっていったせいでそういうことが起きてしまったのですかね。

○ 小野専門委員

トランスジェニックの試験というのは比較的新しいガイドラインだったので。これみんな試験古いですよ。だから、その時代にはきつとなかった。

○ 八田専門委員

ということなのですね。今どうすべきなのかということをこの委員会で決めないと、前の基準で判断していいんだっとなしでいいんじゃないかなという気に私は感じていたんですけども。だけれども、今の基準ですべきであるというポリシーがここであるのであれば、それはやはり貫くというのも委員会としては立ち位置としては重要なのかなというふうに考えましたけれども。御判断はお任せいたしますけれども。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

今の八田先生の話聞いてみると、安全性評価というのはその時代時代で最新の科学的な知見に基づいてされるべきであって、過去にそういうトランスジェニックの試験だとかがない時代に評価をするのと今評価するのではちょっと考え方が変わってくるということはあるのかなというふうに思います。ただ、僕自身は最初に言ったように、多分この剤は十二指腸で傷害性の反応が起きてこなければ多分発がんになることもないだろうし、そこに遺伝毒性が絡んでいるかどうかというところはなかなか証明が難しいかと思いますけれども。消化管傷害がないというところをエンドポイントで ADI 設定してもいいのではないのかなというのが最初から言っていることです。

ちょっと 1 点、山添先生に知っていたら教えてほしいのですけれども。過酸化水素でマウスの十二指腸だけで発がんが起きるというのは何かメカニズム的にわかっていますか。

○ 山添委員

メカニズム。

○ 小野専門委員

メカニズムというか、ラットでは起きない理由みたいな。

○ 山添委員

種差の問題ね。

○ 小野専門委員

そうです。

○ 山添委員

正直言って全てスペキュレーションになるのですね。結局一つの可能性は、実は C-S ライエースという酵素がバクテリアにあるんです。これは腸管にもあるんですけども、グルタサイオンなんかのコンジュゲートの炭素と、C と S のボンドを切ってしまう酵素系があって、一つの可能性はこの活性がマウスとラットでかなり違う。腸内細菌由来するのか、あるいはマウス個体に由来するのかわかりませんが、腸管での能力の違いが結果的に先ほど言った S の OH 体の過酸化水素の発生のもとになる代謝物を発生する能力に違いがある可能性があります、一つ。

○ 田村専門委員

一つだけ、関係ないかもしれないことなのですが、この 2 剤は同じ頃に、ここにも書いてありますけれども、殺菌剤として出て来ているんですね。ホルペットは、ここに書いてあるように一回我が国では登録失効していますが。キャプタンはずっと使われてきています。記憶違いかもしれませんが、ホルペットは変異原性が疑われた時代に、日本では申請取消しになって、しかし、キャプタンはそのときでも申請を取り消されずずっと使用されてきています。ホルペットはここに書いてあるように 2005 年に再申請して。我が国で一回評価を受けています。そのときには何を根拠にこのホルペットに登録を与えたのか、ではないのですか。そうではないのですか。

○ 横山課長補佐

一度失効して、2005 年に新たに農薬登録申請がされて、そのための評価をいただいている次第です。

○ 田村専門委員

ずっと評価にかかっているということですか。2005 年から。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 田村専門委員

その間でもキャプタンは使い続けていますよね。

○ 堀部課長補佐

そうです。

○ 田村専門委員

ずっとキャプタンは使われ続けているんですね。だから、ホルペットはやめて、キャプタンはずっと使い続けているという実情があるのですが、その違いが一体どこで。先ほど

から三枝先生がおっしゃっているように、キャプタンのほうは活性が弱い、毒性が弱いというのですか。そういうことが根拠になって使われ続けているのか、その違いが今だにちょっとお話を伺っていてもはっきりわからないのですけれども。どういようなことが行われ、判断が下っていてそうなっているのかということですね。

○ 三枝座長

あの時計で 45 分ぐらいまで休憩にしたいと思います。

(休憩)

○ 三枝座長

それでは、時間になりましたので、議論を続けたいと思います。

今までのところで、もう形は大分はつきりしてきたと思うのですけれども、**mode of action** としてはその炎症が起きて、それでその修復過程というか、その炎症の起きた後に変異が入る可能性はあるけれども、その前はないのではないかとということが 1 点と。

それと、どうしても *in vitro* の **mutagenecity** がある場合はそのアクションに関わらず認めるわけにはいかないというような、その判断だと思いますけれども。改めて本間先生にお聞きしたいのは、追加の試験が絶対に必要でしょうか。

○ 本間専門委員

それで陰性であればだれもが安心するのではないですか。

○ 永田専門委員

先ほどから言おか言うまいか迷ってしまして、専門ではないからというのであまり口を出さなかったのですけれども、さっき山添先生がそちらで話をしているのが聞こえて、同じことを考えているなと思ったのです。実は、小腸の上皮細胞というのは皆さんも御存じだと思うのですけれども、この間分子生物学会で見えたら 4 日間ぐらいでstem cell から上に上がって、大体すぐほとんど剥がれてきますよね。それが一つなのですから。恐らく上皮細胞の細胞に支障が起きたら即外れて脱落していくと思いますよね。

もう一つは、私が先ほど山添先生の声が聞こえたというのは、実は今日配られている資料の、私が昔コメントしたのが後ろのほうの別紙に載ってしまして。別紙の 6 ページですね。ここにいろいろな能動的な変化とか十二指腸の変化とかちょっといろいろピックアップしてここに自分として頭を整理するということでこれをつくったのですが。それで、この 6 ページの **b** の尿、糞中に、これをよく見ると未変化体が糞中にかなり出ているんですよ。それを考えると、いろいろなことを考えてこれも考えに入れると、どうして十二指腸の基底膜だけにそういう傷害が出てなるかというのが私も疑問であって。もしこれが *in vitro* では確かに強い **mutagenecity** とかみられるのですが、もし *in vivo* で発がんが起こる可能性があるのであれば、何も十二指腸じゃなくても、これ糞中の高濃度が最終的に小腸、それから大腸になって最終的に糞に出ますよね。大腸で起こっておかしくない

とそういう疑問がわくわけですよ。そこは私の素人でそのへんが判断できなくて先ほどちょっと黙っていたのですけれども。もし本当に高濃度でいってれば、もし発がん性があれば大腸で起こっても私はおかしくないなと思うのですね。

特にこういうのになると、糞中の 90% TRR という濃度で認められていますので、かなりの高濃度でやはり大腸も暴露されているという可能性があると思います。では大腸で何で起きないのか。そこに先ほどから言われているような議論、これはマウスに特異的であるということと、十二指腸の基底膜に特異的にあるということはむしろ特殊な条件下で起こるというふうに理解すべきかなと。ただ、そのメカニズムが先ほどから言っている過酸化水素水に関わる可能性もあるし、ではそれがどうして動物間で違うのか、これはわからないのですね。

そういうことを考え合わせても、結果的に高濃度で大腸までいって、ほかのところに起こらないというのはやはり *in vivo* で起こりにくいというふうに考えるのも一つかなと。ここは私の素人の感覚でコメントしているだけなので、このへんを含めて専門の先生方に御意見いただきたいと思うのですけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。お願いします。

○ 山添委員

先ほど佐々木先生が混餌の試験があればいいなおっしゃっていた件なのですけれども、そのときに佐々木先生は混餌だと小腸以下の粘膜のところに傷が結構入っていて、それが刺激になって、結局薬物が来たときに問題を起こす可能性はないのかとおっしゃっていたのですけれども、今永田先生が話をしてくださったように、糞中まで出ていくわけですね、未変化体が。ですから、単回投与のコメットアッセイのときでも実際には炎症が起きて傷は表面上には結構入っている。だから、暴露としてはそんなに特殊な状況下ではないのではないかと思いますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

佐々木先生、今の考え方でいかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

ですから私が気になったのは、強制経口投与では炎症が出てない条件で暴露されているのであれば、もうそれなら無事通過かなという気はしていたのですけれども、今山添先生がおっしゃったように、強制経口でもちゃんと炎症が入っているのであれば、そういう条件で暴露されているのであれば、それが担保できるのであれば、この強制経口ですけれども、コメットのデータを信頼してもいいのかなという気はします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

あと、永田先生が今おっしゃったように、絨毛上皮の上のほうで傷害が起きても割と早

い時期に脱落してしまうという生理的なこともありますので、先生おっしゃったように高濃度のホルペットがずっとあっても表面だけのイベントだけで済んでしまうということは十分考えられると思うのですね。ですから、先生おっしゃったように、十二指腸という特殊な場所で起きるといところが何とも不思議なので、これはスペキュレーションですけども、酸性の状態から pH がずっと上がってきて、急に加水分解しやすいとかそういうこともあるのではないかと推測するのですけれども、証拠がないので、こればかりは。でも、先生おっしゃるように腸全体にホルペットが高濃度の場合にあるのは確かだと思います。

それで、ほかのところに腫瘍ができないというのは、これは難しいのですけれども、西川先生、どう考えたらよろしいのですかね。

○ 西川専門参考人

ですから、遺伝毒性発がん物質であれば十二指腸に限らずいろいろなところに出る可能性が大きいわけですから、何か特別なメカニズムでマウスの十二指腸に発生しているというように考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

というような考え方がありますがけれども、本間先生、いかがでしょうか。

○ 本間専門委員

でも、遺伝毒性発がん物質でも臓器特異性があるものは多いのではないのでしょうか。

○ 西川専門参考人

もちろんそうのですけれども、マウスの十二指腸という標的臓器、それが単独に影響を受けるというケースは多分ほとんどないと思うのですよね、遺伝毒性発がん物質ではですね。ですから、そういうことから考えると、遺伝毒性発がん物質による腫瘍の発生状況とは違うのではないかとこのスペキュレーションをします。

○ 三枝座長

あと本間先生に伺いたいのですけれども、遺伝毒性がある場合、動物の種類によってその反応はかなり違うと考えたほうがいいのでしょうか。例えばマウスとラットではそれほど違わないようにも思うのですが、いかがですか。

○ 本間専門委員

ちょっと私はあまりよく知らないですね。

性差は多少あるのはありますけれども、遺伝毒性の反応性に関しては種差もある程度あると思いますけれどもね、はっきりとしたデータはちょっとわかりません。

○ 佐々木専門委員

一つだけ私が知っているところだと、特に腸内細菌が絡む場合ですね、かなり種差あるようです。山添先生のほうがお詳しいと思いますけれども、アゾのデカップリングあたりだと、マウスとラットで大分違っていると思います。

だから、もちろんこのキャプタンの場合腸内細菌が絡んでいるかどうかはわからないですけれども、もしそういうこともあるとすれば、マウスだけ出ているということも不思議じゃないと思います。

○ 三枝座長

また暗礁に乗り上げてしまいましたけれども。本間先生に、たびたびすみません、伺いたいのは、EPA がある程度結論を出しているわけですがけれども、この考え方は先生としては approve できないような考え方でしょうか。

○ 本間専門委員

EPA の評価書の書きぶりに関しては増村先生のほうがよく読み込んでいるみたいなので、彼に説明してもらってください。

○ 増村専門委員

すみません、ホルペットのほうはあまりちょっと言及できないのですが、キャプタンのほうについて、先ほど御紹介しましたページを見ますと、陽性のデータは陽性だったと書いてあって、陰性のデータは陰性と書いてあったということで、必ずしも陽性のデータをいろいろな根拠でもって完全に否定した上で遺伝毒性ネガといっている印象はあまり受けないのですね。ただ、やはり早く分解するというのもって *in vivo* では遺伝毒性はないというのを、ないであろうというのを、いわゆる *weight of the evidence* の考えを最終的にとって、それで通していくという印象を受けましたけれども。

○ 三枝座長

ホルペットも同じような議論を進めていて、それで先生おっしゃったようにタンパクあるいはグルタチオンとくっつくことによって変異原性がほとんどなくなるというような説明をしていますけれども。そういう考え方というのは一般的なのでしょうか。

○ 増村専門委員

一般的かどうかはちょっとコメントしにくいです。発がんの標的臓器が十二指腸ということで、私がちょっとイメージしていたのは、要するに先ほど佐々木先生おっしゃられたように、やはり胃から出てきて pH が変わって、細胞傷害性のある代謝物が一番大量に暴露される箇所があって発がんしているのかなという印象で読んでいましたので。腸管全体にもものが入っているということと絡むのかわかりませんが、非常に半減期の速い代謝物がその発がん標的臓器のところに集中しているのだとすれば、一番暴露が高い部位でもって発がんしているというふうに考えると、ハザード的な意味としては一番高い暴露の部位で遺伝毒性はあるのかどうかというところが一つのポイントになるかと思いましたので。

ホルペットの場合ですと、コメント試験とあともう一つ核異常試験ですか、その二つの試験でもって陰性を出している。片や DNA の損傷をみて、片や小核ですから染色体の異常性をみているという試験で、どちらも一応ガイドラインにはないですけれども、両方とも陰性を出している。ないのは、gene mutation の *in vivo* がその部位のデータがない。

それをどう評価するかというところだと思います。EPA は、そこは完全にスルーしてよしということにしているということです。

○ 三森委員

増村先生にお伺いします。EPA がそのような評価をして、EFSA も JMPR も遺伝毒性はないと総合的に評価した上で ADI 設定をしているわけです。EFSA も JMPR も Ames が陽性だからといって *in vivo* の試験で陰性であればよしという方向性ですね。スタンスは同じですね。

○ 増村専門委員

スタンスについてはちょっとわかりませんが、一つの説明としては、*in vitro* では gene mutation も染色体異常の両方陽性なわけですね。それに対して *in vivo* の試験では標的臓器で染色体異常性のテストでネガだということでもって、要するに *in vitro* では陽性なのだけでも、*in vivo* では標的部位で同じエンドポイントの染色体異常誘発性の試験でネガになっているので、申請者側の説にもあるとおり、要するに暴露されていない、*in vivo* だとそこには暴露されないのだというような解釈を立てるのであれば、同じように *in vitro* で gene mutation ポジだったかもしれないけれども、*in vivo* では染色体異常をエンドポイントにした限りでは *in vivo* ではそこにはそもそもいってなさそうだとということであれば、gene mutation の *in vivo* の試験はないのだけれども、染色体異常でものがないということスペキュレーションするのであれば、gene mutation の *in vivo* の試験がないこと自体は、しかも TG 試験は昔はできなかったですから、なくても標的組織での *in vivo* の小核陰性でもって *in vitro* の遺伝毒性が *in vivo* では再現されていない、とみなしたという説明もあるかもしれないと思いました。

○ 三森委員

そういう方向で海外の評価機関が評価した上で、食品安全委員会の農薬専門調査会としてはそれは納得がいかないと。このままいけばそうなりますね。EFSA は 2009 年、JMPR も 2007 年に評価して、一番古いのは EPA が 2004 年ですか、少しタイムラグはありますが、今 2013 年ですので、その間に 2009 年から 4 年間の間に *in vitro* の gene mutation、Ames 試験陽性というのはもうどうにもならないというように評価していかなければいけないのでしょうか。医薬品ではなくて、食品中に含まれる農薬や食品添加物など、もともと暴露が非常に微量なものを同じように評価していかなければいけないのか。そのへんどうお考えになりますか。

○ 増村専門委員

あまりどれぐらい突っ込んで言えるのかわからないのですが、コメントとトランスジェニック自体が、コメントはおいおいガイドラインになるでしょうけれども、それがちょうど IWGT とかの議論でプロトコルが固まってきて標準化されてきているのがまさに 2000 年代の後半から 2010 年代の最初にかけてということで、こちらの JMPR、EPA、EFSA とかの評価とパラレルに進んでいるようなところがあって、ちょうどこの 2013 年のこの

タイミングで、試験すればできるという状態になっているということで、今まで欠けていてスペキュレーションで埋めていたものが実際データをとれる試験として担保できる可能性が出てきたということなので、そういったものが、可能性というかやってくださいという案として上がってきているのだと思います。

昔のことは何とも言い難いです。何十年も前に農薬登録されているもので、かつそれに関する遺伝毒性試験のデータがやはり 20 年、30 年前のデータで、最近 10 年ぐらいで追加された試験がホルペットのコメント試験のみですから、ちょっと放置しすぎてないかという印象は個人的には持ちますけれども、もちろん最終的に陰性データが出てくれば結構きれいになるものだと思いますけれども。どうですかね、このままいくのはちょっと。

○ 三森委員

本間先生がおっしゃるように、もう一つ *in vivo* の突然変異試験を実施して白でない限りは遺伝毒性については結論が出せないということですか。

○ 本間専門委員

個人的な見解を言ってしまうと、ホルペットのほうは先ほど言ったようにコメントと核異常試験、この二つを評価できるのであればこれで十分だというふうに評価できるのかもしれませんが、キャプタンはコメントがありませんので、キャプタンのほうにはトランスジェニックがいるのではないかと個人的には考えています。ただ、この二つを一緒に評価するということになると、じゃあホルペットのほうでトランスジェニックやって、それで二つの剤を評価すればいいのではないかというアプローチもあることは確かだと思います。

○ 三枝座長

事務局に伺いたいのですけれども、現在使用されている農薬について追加試験をやってくれというのは可能なのですか。

○ 堀部課長補佐

不可能ですとは答えられません。ただし、そのときには明確に説明をした上でこうこうこういう理由だからということがつく必要は少なくともあるかなと思っていまして。すごく表現が難しいのですけれども、幾つかの要素について申請者側として気にするであろうと、私は完全にこの分野素人ですので、素人が聞いて。ただ申請者の方はプロですからわかりただけののかもしれないのですけれども、生じ得る疑問を幾つか述べさせていただくと、一つは、ホルペットのほうでトランスジェニックをやらないでメカニズムを考察することによって理由を述べたと、同じことが一つ、キャプタンとホルペットというのは構造上非常に似ているものなのですけれども、同じような説明というのは可能なのか、それともそれではもう無理だということなのかということが 1 点。

それからもう一つ、先ほど増村先生がもしかしたらホルペットに関してはコメントと小核が評価できるのだったらできるかもしれないという可能性を残していただいているように感じたのですけれども、キャプタンの場合にではコメントをやればいいのか、ビッグブ

ルーがマストというのかとか、そういう試験のどれをやったらいいかという可能性を問われたときにどう答えるのかということと。

そういうことをきちっと説明をした上で最終的にはメーカーがやるやらない、あるいはこの申請を維持するのか取り下げるのかというのは先方の判断になるので。要求をしたとしても彼らがその要求に応じてやってくるのか、あるいはもうだったらやめちゃうという判断をするのかは、ここではちょっと読み切れない、という状態はあり得ると思います。ただ、今まででも試験を要求した、この剤も一たんは試験を要求したわけですから、要求ができませんという答えは私にはできないので、きちっと筋道立てて説明した上でメーカー側に判断をさせるというのは選択肢としてないわけではないと思います。

○ 三枝座長

ただ、今おっしゃったように、今までの経過からして、こちらからの要求に対してメーカーは EPA でこういう評価を受けているからとかそういう根拠で試験をしていませんよね。ですから、そういう可能性もかなりあると考えたほうがよろしいですね。

○ 堀部課長補佐

それは想定していただいたほうがよろしいかと思います。ただ、先ほどの議論の中で、ガイドラインができてきたのがちょうどその評価を受けている過渡期にあったのだというのは別な観点ですよ。これ今までは結局バリデートされていない試験だったからできなかったもので、ほかの当局に対してはそういうバリデートされていない試験成績だから提出を求められなかったものだけけれども、今の最新の科学的知見をもって評価する場合にはバリデートされた試験方法があって、そのデータを出しなさいと言っているだけの話になりますから、そこで状況は変わっているのだと。諸外国がやったときとは状況が変わっているのだということを明確におっしゃっていただければ、それを言わざるを得ないのではないかと思います。

ただ、そのときにはバリデートされたからだけではなく、先ほど座長おっしゃったように、海外の評価と今のうちの見解で何が違うのか、どういうところが懸念なのかということ、EPA の評価が遺伝毒性に関して明確でないという御説明は確かにそうだと思うので、weight of evidence で判断するというだけの話にしかなくなってないというのは確かにそのとおりだと思うのですけれども、そういうことを幾つか積んだ上でこういうこともあるこういうこともある、あるいは一つでもすっきりと言えればいいのかもかもしれません。だから今の段階では日本としてはこのままでは評価できませんというのは一つの手法としてはあり得ると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

三森先生、どうぞ。

○ 三森委員

本間先生あるいは増村先生に伺います。IWGT が進めている遺伝毒性試験の方向性が

ありますね。確かに医薬品に関しては ICH 絡みで進んできていて、Ames 陽性の場合はその次の tiers approach でいくと先程おっしゃったような、それを否定するためには遺伝子突然変異をみてそれで陰性であればよいという方向性は、私もわかります。それを医薬品のみならず、食品に含まれる農薬、添加物、動物用医薬品に関しても EFSA や EPA そして JMPR や JECFA も同じような考え、すなわち参加されている方たちは同じ方々と思いますので、遺伝毒性の専門家は、同じと考えてよろしいですか。

○ 本間専門委員

私が言ったのは医薬品じゃないです。医薬品に含まれる不純物の話です。

○ 三森委員

不純物。

○ 本間専門委員

医薬品はもともと安全だということは前提の上です。

○ 三森委員

Ames は陰性ですからね。

○ 本間専門委員

ええ。これは同じことで、食品はもともと安全だ、その中に含まれる不純物であって、この場合は食品中に含まれる農薬であり食品添加物の問題です。ですから、同じ状況だと私は考えていますが、その議論に関してはこれからの話です。ただ、医薬品の不純物のガイドラインはその方向性を示してくれたのではないかと思います。

ただ、もしそれが陽性であっても、こちらはその管理ができるというか、例えば TTC 以下におさえればいいのか、VSD におさえればいいのか、そういった手法がありますから、そういったことを同じようにできるかどうかというのは私よくわかりません。

○ 三森委員

農薬本体は不純物とは違いますね、これは親化合物ですから。

○ 堀部課長補佐

多分食品というマトリクス中での残留農薬をみたときには医薬品中の不純物と同じようだという事ですよ。

○ 本間専門委員

ええ、そういうことです。

○ 堀部課長補佐

食品に含まれる不純物、残留農薬自体が。そういうことですよね。

○ 本間専門委員

そういうことです。我々は直接農薬を飲みませんから。

○ 三森委員

そうすると、TTC アプローチや MOE という形でリスクマネジメントをしていけるわけですね。そういう形で持っていくということも今後は必要だということですか。

○ 本間専門委員

そうです。

○ 三森委員

多かれ少なかれ、JMPR がこの後再評価をするというようなことがあった場合には、そのへんのアプローチも入れた上でのリスクアセスメントをしていくということですね。

今の方向性からいけば、日本の食品安全委員会がちょうど今その過渡期にきて、これにぶつかったというところですね。その前に EFSA は評価してしまっていて、IWGT の方向とは違うところで先に評価してしまっただという、そのタイムラグが出ているということです。それが理由で、現時点での遺伝毒性からみればもう一つ *in vivo* の遺伝子突然変異試験を実施しない限り白黒決着つけられないというように調査会としては考えるということですね。

○ 本間専門委員

じゃなければ、要は安全と言える域まで落とすということです。Ames 陽性であって発がん性があっても。ある程度低ければその発がんリスクは低いということです。

○ 三森委員

TTC、0.15。

○ 本間専門委員

ええ。避けることできませんから。ゼロにすることはできないということです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今の議論の中で一つの光が見えたような気がするのですが、ここまでだったら出ないというようなものは先ほどからの *mode of action* を考えるとある程度言えるのではないかというように思うのですが、そのへんに関しては本間先生、いかがでしょうか。

要するに高用量で連続、長期間暴露しない限りはマウスの場合でも腫瘍は出ないと。それを考えた場合に、*weight of evidence* になるのでしょうか、この値以下だったら大丈夫だよというようなそういう判断はできるように思うのですが、いかがですか。ホルペットやキャプタンに関しては。

○ 本間専門委員

リスクの許容の問題であって、遺伝毒性発がん物質であれば閾値は設定できません。発がんのリスクは必ずあるのです。ただ、そのレベルが低ければ許容されるだろうというのが考え方ですから。その発がんリスクのレベルが、医薬品の不純物は 10^{-5} のレベルに設定してあります。一般的に食品中に含まれる遺伝毒性発がん物質に関しては 10^{-6} に設定して 0.15 というふうに今値がありましたけれども、その値を使うことができるかもしれない。あとはホルペットやキャプタンに関しては実際に発がんデータありますから、そこから VSD を推測してそれ以下であればいいという許容の仕方もあるかもしれないです。

高ければ出るけれども、低いから出ないという論理はないです。

○ 三枝座長

おっしゃるとおりで、出ないという証明はなかなかできないので。ただ、繰り返しになりますけれども、**weight of evidence** としてはこの値以下だったら大丈夫じゃないかというはある程度言えると思うのですけれども。そのへんは西川先生、いかがですか。

○ 西川専門参考人

堂々巡りのような感じがして出口が見えないのですが。一つは、遺伝毒性のデータについても意見が分かれていると思うのですよ。したがって、遺伝毒性だけでもワーキンググループをつくって議論するという手はあるかなと思います。それ以外はちょっと妙案は残念ながらありません。

○ 三枝座長

議論を重ねてきましたけれども、なかなか出口が見つからないような状態だと思います。

○ 小野専門委員

1点だけ。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 小野専門委員

リスク評価の最大の目標はヒトの安全を確保することですよね。食品安全委員会の農薬の部会では通常ヒトのデータというのは出てこないですけれども、これらの農薬は非常に長い間世界中で使われているわけですよね。だから、疫学のデータなどから発がん性を示唆するようなことが報告されているのかどうか。ちゃんと疫学のデータを集められているかどうかにもよりますけれども、そういう報告がなければ、それはもうヒトへ外挿できないという話でいいのではないかということも考えてもいいのかなとちょっと思いました。単なるコメントですけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

TOXINET のところでヒトのデータが幾つかありましたけれども、疫学的にそういう事実はないというようなことがあったと思います。

○ 小野専門委員

今そういう話をしたのは、EFSA の評価書を見ると必ずメディカルデータという欄があって、ヒトではそういう報告はないというのが書いてあると。だから、そういう部分も加味した評価というものもある意味ありなのかなと。

○ 本間専門委員

用量が高ければ疫学データ信用できるかもしれませんが、我々議論しているのは 10^{-5} とか 10^{-6} の発がんリスクのことですから、ほとんどバーチャルです。それが疫学に反映されるとはとても思えません。

○ 小野専門委員

されるところではないし、されない程度のリスクをどこまで試験を要求するべきなのかという部分も考えたほうがいいんじゃないですかね、現実的な話としては。

もちろんこれは残留農薬として非常に暴露量が少ないという前提のものですよ、今僕が言っているのは。例えばこれが農薬使用者の健康リスクという話であつたらちょっとまた話は別かもしれない。

○ 三枝座長

農薬使用者のデータも **TOXINET** では出ていまして、それで皮膚の傷害というのはありますけれども、それ以外にはほとんど影響はないと、そういうデータはありました。

長いこと議論を重ねてきましたけれども、これは平行線をたどるばかりで結論は得られないと思います。それで、西川先生からサジェスションいただきましたけれども、この考え方は遺伝毒性の先生方をお願いして考え方を整理していただくのが私はいいのではないかと思って、それを幹事会に提案したいと思うのですけれども、そういう進め方は、事務局いかがでしょうか。

○ 姫田局長

すみません、質問の確認をしたいのですが。それはホルペット、キャプタンの遺伝毒性の話なのか、それとも遺伝毒性そのものを議論するということでしょうか。

○ 三枝座長

要するに遺伝毒性があつた場合に、それで閾値を求められるかどうかという、状況にもよりますけれども、例えばホルペットやキャプタンのような場合の扱い方とか。今までの議論では平たく言うと私は閾値は求められると思うのですけれども、本間先生の御意見を伺っているとそれは無理だということなので、これは平行線をずっとたどるばかりなので、じゃあどこで折り合いをつけるかというか、こういう状況だったら遺伝毒性としてはあるけれども認められるというようなそういうような考え方を遺伝毒性のプロの間で整理していただければというのが希望なのですけれども。

○ 姫田局長

それは結局幹事会に上げて農薬だけの話にならないので、ちょっとしばらく引き取らせていただかざるを得ないと思います。今ここでどうとも我々としてはお答えしかねると思っておりますし。当然農薬だけの話にならないと思いますので、ちょっと引き取らせていただきたいと思います。

○ 西川専門参考人

私がワーキングと申し上げたのは、一つはマウスの十二指腸におけるコメントアッセイと小核試験についても単回強制投与だからというような意見があつて、それを正当に評価していいかどうかという意見も分かれていたと思うのですよ。したがって、そのあたり、ホルペットとキャプタンに絞って今の点を中心に、総合的に遺伝毒性を議論していただくというのがよいのかなと思いましたけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今西川先生おっしゃったように、一つはホルペット、キャプタンに絞って遺伝毒性を明らかにするということに対するワーキンググループをつくっていただきたいのと、私個人としては折り合いをどこでつけられるかというようなことも考えるような専門家の議論をしていただきたいというのが希望です。

○ 山添委員

僕もその案に賛成なのは、今回既に 28 日間投与によるトランスジェニックの突然変異試験を OECD のガイドラインに沿って実施することと要求したものの、結果としてはコメントアッセイで十分だという回答がきているわけですね。そうすると、さらに試験を要求する場合には、このコメントアッセイのどこがまずいのかということをサイエンティフィックにはっきり示さない限りちょっと僕は難しいと思うのですよね。そういう意味できちっと遺伝毒性の先生方にそこらへんのところをちゃんと詰めていただければと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今あったような考え方なのですけども、本間先生、そのワーキンググループなり専門家の委員会というのはいかがでしょうか。

○ 本間専門委員

それは小野先生にアイデアがあるのではないかと思います。

○ 小野専門委員

一緒にしていいのかな。違うでしょう。ちょっとそれは一緒にされるとまとまらなくなっちゃうので。

今西川先生言った案は、とりあえずプライマリーにはキャプタン、ホルペットについてまずまとめてほしいという話ですね。だから、まずそこをターゲットにしたグループがいいのではないのかなと。もっと遺伝毒性全般のとなると多分話がすごく大きくなってしまいますので、それはだから次の、やるとしても次のステップで、まずここなのかなという。

○ 三枝座長

それでは、議論は尽きませんけれども、出口が見えないようですから、本日はこれまでにして、先ほども申し上げましたけれども、ホルペット、キャプタンに対しての遺伝毒性を遺伝毒性の専門家の先生方に議論していただいて、ある程度の道筋を立てていただければと希望します。残念ながら結論まではいかないということで。今日はこのへんでやめたいと思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

なぜ事務局が考え込んでいるかというのなのですけども、恐らく遺伝毒性に関して集中審議しましょうねというのは先ほど座長おっしゃったように幹事会に戻して幹事会の場

で、先生方幹事会のメンバーの先生何人かいらっしゃるので、そこで一応話をして、じゃあやりましょうという話になると思うのですね。そのときにこの部会から何を戻そうかなというので私は悩んでいまして。論点だけを整理、評価書も見えていただかないとこの剤の詳細はわからなくなるのですけれども、それをどんな形でこの部会から幹事会に戻しましょうかということに関して、一応私は今日の議論をかなり細かくメモしていたつもりなので、そこから拾って、もうほかのところは一応決着はついていきますということが。まず遺伝毒性と発がん性以外のところに関しては、それに関連するメカニズムとかというのは当然リンクしますけれども、それ以外のところはもうお認めいただいていますという報告ができるのかということが1点。

その上で、今回の議論として発がんのメカニズムというのはある程度こういうものであるということは理解されているけれども、ただそこに遺伝毒性が必ずしも引っかからないかどうかということに関しては部会としても結論には達していませんと。

もう一つは、遺伝毒性に関しては御覧のとおりでございまして、このデータから遺伝毒性について結論づけられるかどうかということに関しても意見が分かれていますということの評価書に付記した形あるいは論点として整理をした形で幹事会に両剤とも一たん戻して、両剤ともに遺伝毒性の見方について議論していただく場を設けたいと思いますという提案をすればいいということではないのでしょうか。

○ 三枝座長

それでよろしいと思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。

○ 山添委員

さっき賛成と言ったのですけれども、よく考えてみると専門調査会の遺伝毒性のメンバー結構拡大で来てもらっているわけですよ。あとほかの何人かが多少入るぐらいで。そうすると遺伝毒性のことだけでやってくださいと言って、新たな展開をどういう形で示せば結論を得られるのかというと、結局放り投げて先生方に中で争えと言っているのはちょっと気の毒なような気もするところがあるし。

もう一つは、腫瘍の発生の機序について、説明をきちっと受けなければその遺伝毒性との **weight of evidence** をどういうふうに判断したらいいか、遺伝毒性の先生たちだけでいいのかどうか、そのへんもちょっとやはり難しいのかなと。この場であつたからある意味で遺伝毒性の先生方も理解も深めていただけているのではないかという気もするので、そのへんをちょっと構成も含めて考えないといけないのかなという気もするのですけれども。

○ 三枝座長

先ほどから議論していますけれども、多分腫瘍に至るまでの **mode of action** は皆さん考え方一致していると思うんですよ。そこに遺伝毒性があるけれども、閾値を設定できるかできないかと、そこが最大のポイントですから、そこに結論が出せるような組合せということで山添先生は提案されてくれたと思うので、それについては皆さん同意していた

だけです。ただ、そうすると、事務局の人選が難しくなる。

○ 堀部課長補佐

クローズの幹事会でこの評価書の中身も全部御覧いただいた上で、どういう方々に議論をいただくべきなのかということも含めて幹事会の助言を仰ぐ形にいたしましょうか。今日幹事会メンバーの先生たくさんいらっしゃるのので今日の議論は先生方にお助けいただくと事務局は信じているのですが、先生方、お願いします。

○ 三枝座長

第一歩としてはそれでよろしいですか。

では、今堀部さんが提案していただいたように、第一歩はそれで幹事会にお願いするという形にしたいと思います。よろしくお願いします。

では、幹事会に上げるような評価書（案）とそれから問題点を整理していただいて、それで幹事会でまた議論していただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

事務局のほうで取りまとめをしてみまして先生方に御覧いただきますので、ここはもっと書き足りないとかここはこういうほうが正しいとか、それから先生方によって意見の違うところでも先生方の御意見でここは強調しておきたいとか、そういうところに関しては、すみません、多分お年賀になると思うのですけれども、お年賀早々で恐縮ですが、ガッツリ盛り込んでいただくと非常に光栄でございます。その上で早めに議論して、早めに次の一歩に踏み出せるような形をとればと思っております。

一つだけちょっと気になっている点がありまして、幹事会に持っていったときに、先ほどホルペットのほうは試験もそれなりにあって、足りないかもしれないけれども、それなりにありますという話がありました。キャプタンのほうは全部古いのですよねと御指摘があったのですけれども。構造を御覧いただくと先生方御理解いただいているように、ホルペットとキャプタンというのは左側の環の構造で二重結合が一つ足りるか足りないかだけなのですね。その構造からいったときに、少なくとも例えば腫瘍の発現とかに関しては同じような証拠が出ていると思うのです。そのキャプタンを評価していただくに当たって、もうそもそもこれだけでは遺伝毒性の試験足りないんだから、やらないことには話が一步も前に進まないということなのか、ホルペットの試験成績とこの剤、両剤の化学構造を考えたときに、ある程度は推論ができるものなのかによっては申請者にキャプタンのほうはこのままでは一步も進みませんよと言わなければならないのか、あわせて審議ができる可能性が残りますということなのかによって随分準備が違ってくるような気がしています。もしキャプタンについてこのままでは一步も進めないんだということでこの部会がまとまってしまおうのだと、ワーキングを作ってもあまり意味がなくなってしまうので。

もちろん最後はワーキングなり幹事会の先生方がどういうふうな御発言されるかだとは思いますが、部会としてはどうお考えいただくのか、もし何かサジェストいただけるのであれば、御助言をいただいておけると少し前に進むのかなと思ったのですけれども。

○ 三枝座長

はい、ありがとうございます。

これは佐々木先生と増村先生に判断を仰ぎたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

構造はほとんど、活性部分というのはこれ右側ですよ。ということであればホルペットのデータを、ホルペットの評価を引用する形でも問題ないかと思えますけれども。私は個人的にはそう考えます。むしろ代謝のほうで、左側がどう絡んでいるかということなのだと思いますけれども、それほど活性に絡まないのであれば、ということですね。

○ 永田専門委員

今ちょっともう一回見ていたのですが、キャプタンとホルペットですね、加水分解、要するに水中運命試験で見ると pH 7、ちょっともう一度私の先ほど言った最後に載せているものを少し見ていただきたいのですが。5 ページに、この一番下に実は加水分解試験のときのホルペットが pH 7 で大体半減期が 1 時間なのですね。先ほどから十二指腸側が pH が上がるから分解しやすいという話がありましたけれども、僕もそれを思っこの間まとめたのが次の 6 ページの表 69。ここのところを引っ張ってくると、pH 7 以下なんですよね。大体そうすると 1 時間と。

ところが、キャプタンは今見ていましたら、pH 7 で大体半減期が 4 時間なんです。変異原試験の結果を見ると、要するに S9- で出ていますから、親化合物ではなくてこの分解したやはりそういう加水分解物質が変異原性を起こしている可能性が一番高いと思うのですよね。

そうすると、やはり半減期が短いホルペットのほうがより強くそういう変異原性を起こす可能性がありますので。最終的には恐らく同じこのものが同じように変異原性を起こしている可能性があるんで、私としては今言ったことからホルペットだけでいいのではないかなと思いますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

山添先生、お願いします。

○ 山添委員

ちなみに、血液にホルペットとキャプタンを同時に加えて、同じ条件で同時にやった試験があつて、それを見ると半減期が、これ濃度が 1 μmol だったかな、比較的ヒトの暴露に近い。キャプタンが 0.97 秒、ホルペットが 4.9 秒というぐらいです。もうさつき秒単位と言ったのですけれども。

○ 永田専門委員

ただ恐らく、これもスペキュレーションですけども、結局 SH 基とかあるとそれに反応して速やかに分解する可能性は非常に高いと思うのですよね。先ほどののはあくまでもバッファーの中での話でね。

○ 山添委員

そうそう。それで、先ほど永田先生言ってくれたように、糞中にまでそのまま未変化体出てくるのだから、持続的には出ているわけで。

○ 永田専門委員

そうです。だから、ほとんどの糞中の、特に高用量ですね、高用量になったらほとんどの糞中のものが未変化体だということがほとんど結局分解されないで出ていっているというふうに考えてもいいかなと思うんですね。だから、少なくとも腸管の中にある間は、細胞に取り込まれたら先ほどのようないろいろな高分子、特に SH 基があれば反応して分解するというのがあるかもしれないのですけれども、普通の状態であれば比較的安全ではないかというふうに私は思うのですけれども。それが実際の Ames 試験のバクテリア入れた場合の状況は私もちょっとわかりませんが、ある程度壊れるのも含めて結果的にはやはり一つは水中半減期を一つの指標としてもいいじゃないかと思うのですけれどもね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、ホルペットだけでよろしいですか、両方。

○ 増村専門委員

また混乱させるようであれなのですけれども、私は個人的にはこの二つは別々のほうがいいというのがもともとのスタンスでして。確かにメカニズム的にかなり類似していることは理解できるのですけれども、いわゆるリードアクロスの評価をするにはちょっと二つだけだとどうなのかなというのが 1 点と。

あと、キャプタンのほうが *in vivo* の試験の陽性のデータがポツポツあって、それについては個別に評価して、再現性なしということで個別に切れるという形で進んではきてはいるのですけれども、ホルペットのように *in vivo* の試験が全て陰性という場合と比べると、キャプタンは *in vitro* も *in vivo* もかなり試験自体が古くて、*in vivo* のほうに陽性が幾つか混じっていて、それを否定する根拠が、あまり強くないのですよね。優性致死はかなり強く否定できると思うのですけれども、小核のほうは試験数が少なく、それは多分古いからだみたいな形で、だからホルペットのほうを引用しようということでは足りるのかなというのは思っています。

なので、個人的にはホルペットのほうはコメントもあるし何とかなるかもしれないのですけれども、キャプタンはトランスジェニックがいるんじゃないかというのが個人的なスタンスです。

○ 三枝座長

その場合にはデータが古すぎるとかというような理由になるのでしょうか。評価に耐えるような成績ではないと。

○ 増村専門委員

そうですね、なので多分要求してももしかしたら同じような回答が、こういう理由でや

らなくてもいいですねみたいな回答が来る可能性はありますけれども、少なくともコメントがあるからという回答はキャプタンに対してはできないはずなので、そのときにホルペットと同じだからやらなくていいんですというふうに答えてくるかもしれないですね。ただ、追加試験をもし求めるのであれば、もうトランスジェニック決め打ちで要求するのがいいと思うのですけれども。

○ 三枝座長

事務局、大丈夫ですか。

○ 堀部課長補佐

多分最終的な試験要求自体はそのワーキングで決断していただいたほうがいいかと。

先ほど座長からもあった、私も申し上げたように納得いく説明をつけた上で決めていただければということで。一応申請者に何か言いたいことあればと言いつくおきましようかというぐらかなとは思ったのですけれども。考察も含めて、あるいは少し審議の経緯を赤裸々にお伝えして、試験やれという意見もあると、古いし、全体フルではないからキャプタンに関して試験をやりなさいという指摘もあると。ただし、同じ回答が出てくるかもしれないねということも議論されていますといった上で、何かもし言いたいことがあればどうぞ仰ってくださいということで。ちょっと突き放したような言い方ですけども、何か見解があればステートメント出してねというぐらにしておいて、見ていただくのがいいのでしょうか。それとももうキャプタンは仕方がないということであれば先に言ってしまわないといけなかなと思ったのですけれども。どちらが合理的なのかちょっと事務局で判断つきかねます。

○ 三枝座長

先ほどの話にもありましたけれども、幹事会に一応説明して、それでワーキングが動いてからでは遅すぎますかね。専門家に審議していただいて、こうこういう理由で追加をお願いしたいとかという。

○ 堀部課長補佐

申請者側には、これ議事録出ますので、審議の内容について伝えて、場合によってはそういうコメントつくか、最終的に先のフェーズに進んだときにいずれコメントつくかもしれないよということも伝えた上で、メーカー側に判断をさせればいいのかという気がします。メーカー側が埋めてくると言えばそこまでかもしれませんし、いやいや、考察出したいとか、いや、今のデータで判断してくださいとかと、そこは伝えた上で彼らにオプションとして判断させるというのも一つかなと思います。いずれ幹事会に上げる段階までにそれを要求するのだったら要求していただいて、もう一回ここで議論すればいいじゃないかという話になりかねないなと思ったので、そこらへんも微妙かなと思うのですけれども。いかがでしょう。先生方御納得いただけるようであればです。

○三枝座長

では、議事録にも残りますけれども、増村先生の御意見として、こういうことがあると

いうことはメーカーのほうにも伝えてほしいと思います。

長い時間どうもありがとうございました。結論は出なかったのですが、なかなか有意義な議論ができたと思います。それで、いつ終わるのですかね、結論が出るのはなかなかですが、皆様と一緒に議論をしながら結果を出したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

今日は西川先生と本間先生、応援いただきましてどうもありがとうございました。

それでは、本日はこれで終わりにしたいと思いますけれども、事務局のほうから何かございますか。

○ 横山課長補佐

日程についてお知らせさせていただきます。次回は来年の 2 月 7 日、金曜日の開催を予定しております。これはまた拡大のワーキングで、今度は生殖発生毒性で、心室中隔欠損が出る剤がございまして、そちらについて御審議いただく予定です。よろしくお願いいたします。

また、幹事会につきましては来年 1 月 14 日、火曜日の開催を予定しております。

以上でございます。

本年 1 年ありがとうございました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、今ありましたけれども、第三部会の先生方は 2 月にはもう一つ難問が待っているようですから、よろしくお願いいたします。

それでは、これで終わりにしたいと思います。

どうもありがとうございました。