

アルジカルブの食品健康影響評価に関する審議結果（案）

についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成21年6月25日～平成21年7月24日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通（1通に複数意見の記載の場合あり）
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
<p>【意見・情報1-1】</p> <p>・評価書案23～24頁：(4)急性毒性試験(ヒト)②について</p> <p>評価書案では、本試験の無毒性量について、『本試験において、0.05 mg/kg 体重以上投与群の男性及び0.025 mg/kg 体重以上投与群の女性で、赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)が認められたので、無毒性量は男性で0.025 mg/kg 体重、女性で0.025 mg/kg 体重未満であると考えられた。(参照4、7、11)』とされている。この評価の根拠として、JMPR、米国及び豪州の評価が引用されている。豪州の評価書(評価書案参照11、223頁)では、女性の0.025 mg/kg 体重投与群における赤血球コリンエステラーゼ(ChE)活性阻害率を20%と評価しているが、一方、1992年のJMPRでは、</p> <p>『Only marginal depression of cholinesterase activity (< 20%) was seen in erythrocytes from patients treated with 0.01 or 0.025 mg/kg bw and in plasma at 0.01 mg/kg bw. Depression in cholinesterase activity > 20% was seen in erythrocytes at 0.05 and 0.075 mg/kg bw and in plasma at 0.025, 0.05 and 0.075 mg/kg bw. (評価書案参照4より引用)』と評価されている。いずれの評価機関でもアルジカルブ投与による赤血球 ChE 活性阻害は投与1時間後で最も強い阻害が認められるということで共通している。しかし、女性の0.025 mg/kg 体重投与群における評価では1時間後の赤血球 ChE 活性阻害率の評価に両機関で差異が認められる。豪州の評価書では赤血球 ChE 活性阻害率を投与前3時点(16時間、3時間及び0時間)から得られた赤血球 ChE 活性測定値と</p>	<p>【回答1-1】</p> <p>農薬専門調査会では、提出された試験成績について、投与直前の0時間の値を対照とし、投与後1時間の赤血球 ChE 活性阻害率を算出しましたところ、赤血球 ChE 活性阻害率は20.4%でした。なお、いただいたご意見では、対照として投与前3時点(16時間、3時間及び0時間)の平均をとるという考え方が示されておりましたが、この方法では対照は3点の平均値、投与後は1点の実測値となり、データの性質に整合性を欠くことから妥当ではないと判断しました。赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)が認められたので、女性の0.025 mg/kg 体重は LOAEL と改めて判断しております。</p>

の比較により求めたとされている。一方、JMPRにおける評価において活性阻害率の比較対照については不明であり、両評価機関の差異が比較対照によるかは不明であり、両評価機関の評価に差異が生じた原因は分からない。一方、当該評価に用いられた試験成績（Wyld PJら1992年）には、女性の0.025 mg/kg 体重投与群における投与前及び投与1時間後の赤血球 ChE 活性は以下の通り報告されている（表1）。ここで、投与前3時点（16時間、3時間及び0時間）及び投与後1時間の赤血球 ChE 活性測定値を用いて投与1時間後の赤血球 ChE 活性阻害率を算出すると、赤血球 ChE 活性阻害率は19.4%となり、20%を下回る値となった。

また、参考に二重盲検プラセボ対照群の投与1時間後の赤血球 ChE 活性測定値（6被験者の平均：11135Iu/L）を対象とした場合は、女性の0.025mg/kg 体重投与群における投与1時間後の赤血球 ChE 活性阻害率は17.5%と算出され、赤血球 ChE 活性阻害率は20%を超えない結果となった。

従って、当該試験成績について豪州の評価書ではChE活性阻害率を20%と評価しているが、当該試験成績で報告されている女性の0.025 mg/kg 体重投与群において認められた投与1時間後の赤血球 ChE 活性阻害率は20%未満であり、食品安全委員会の「(案)コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の安全性評価のあり方について(平成21年3月)」に従うと、女性の0.025 mg/kg 体重は無毒性量に該当すると考えられる。

なお、参考として該当試験成績（Wyld PJら1992年）の本意見・情報に係る部分を抜粋して提出する。（添付省略）

表1 赤血球コリンエステラーゼ活性測定値（Iu/L）

被験者番号	0.025 mg/kg 体重投与群			
	45	48	154	157
投与前16時間	11325	13596	11004	10368
投与前3時間	11373	13548	9699	9714
投与前0時間	12009	12246	11424	10491
投与後1時間	9255	9009	9441	9030

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
<p>【意見・情報1-2】 ・評価書案 37～38 頁：一日摂取許容量（ADI）について 評価書案では、 『各試験で得られた無毒性量または最小毒性量の最小値は、ヒトの急性毒性試験（二重盲検試験）における女性の最小毒性量 0.025 mg/kg 体重であったので、これを一日摂取許容量（ADI）の設定根拠とした。安全係数については、本剤の ChE 活性阻害は可逆的であり、阻害の程度に投与期間の長短の影響は認められなかったことから、短期試験であることによる追加係数は不要と考えられた。最小毒性量を用いて評価するに当たり、ChE 活性阻害が 20%程度であったが、対象とした女性の人数が少ない点、検査項目が少ない点を考慮すれば追加係数として 10（通常最小毒性量で評価する際に用いられる）を用いることが適切と考えられた。 以上より、食品安全委員会農薬専門調査会は、最小毒性量 0.025 mg/kg 体重を安全係数 100（ヒトの試験であるため種差：1、個体差：10、最小毒性量に基づくことによる追加係数：10）で除した 0.00025 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。』 とされている。 先に 1-1 で述べたとおり、ヒトの急性毒性試験（二重盲検試験）における女性の 0.025 mg/kg 体重群の ChE 活性阻害は 20%未満であり、最小毒性量ではなく、無毒性量と考えられる。 従って、最小毒性量に基づくことによる追加係数：10 を本化合物に適用することは適当ではなく、安全係数を 10 とし、0.0025 mg/kg 体重/日を ADI と設定することが出来ると考えられる。</p> <p>【意見・情報1-3】 ・評価書案42頁：米国におけるcRfDについて 評価書案では、米国におけるcRfDとしてラット亜急性神経毒性試験で認められた最小毒性量の0.05を不確実係数1000で除した0.00005が参照されている。一方、米国における最新の評価（評価書参照8）では以下の記載の通り、アルジカルブのリスク評価にはラットの試験ではなく、科学的に妥当であり信頼できるヒト試験を用いることが最も適切であると記載されている。</p>	<p>【回答1-2】 上記、【回答1-1】に記載のとおり、急性毒性試験（ヒト）②の 0.025mg/kg 体重投与群は無毒性量ではなく、最小毒性量であると判断しました。ADI の算出に当たって安全係数については、本剤の ChE 活性阻害は可逆的であり、阻害の程度に投与期間の長短の影響は認められなかったことから、短期試験であることによる追加係数は不要と考えられました。最小毒性量を用いて評価するに当たり、ChE 活性阻害が 20%程度であったが、対象とした女性の人数が少ない点、検査項目が少ない点を考慮し追加係数として 10（通常最小毒性量で評価する際に用いられる）を用い、ADI を 0.00025 mg/kg 体重/日といたしました。</p> <p>【回答1-3】 米国の評価を確認し、評価書案 42 頁の表 23 の米国における cRfD 及び cRfD 設定根拠資料について、ヒト急性毒性試験の BMDL₁₀=0.013 mg/kg 体重を根拠として不確実性係数 10 で除した 0.0013 mg/kg 体重と修正いたしました。</p>

『HED's previous risk assessment reported risks using multiple endpoints, including those from the human study, to fully characterize risks, but focused on results using the rat RBC cholinesterase inhibition endpoint. This decision reflected the Agency's interpretation of the conclusions drawn by the HSRB prior to issuance of the final report. Based on the final report, which clearly concluded that use of the human study endpoint was appropriate for human health risk assessment, the current risk assessment continues to provide results using all three endpoints considered, but focuses on the results of the human study since these data best reflect human response to the chemical. Because these human data are considered reliable, and the study is considered scientifically valid, at this time the Agency considers the human study to be the most suitable for risk assessment purposes for this single-chemical risk assessment. (評価書案参照8の9頁より引用)』。

また、同評価書において、以下に記載されている通り、アルジカルブにより誘発されるChE阻害は速やかに回復し、慢性影響は単回投与の繰り返しと考えられることから、慢性参照量による評価は必要とないとされている。

『Aldicarb-induced inhibition of ChE activity is rapidly reversible (less than 24 hours). Therefore, chronic exposure to aldicarb is considered to be a series of acute exposures, and a separate chronic assessment is not necessary. (評価書案参照8の10頁より引用)』。

以上より、米国においてcRfDがラット亜急性神経毒性試験に基づいて設定されているとする記述は正確とは考えられず、cRfDを記述する場合には同評価書(参照8)における急性参照量と同じ値の0.0013 mg/kg(ヒトの急性毒性試験(二重盲検試験)の評価から得られた赤血球ChE阻害のBMDL₁₀ = 0.013 mg/kg体重を不確実性係数の10で除した値)が適当であると考えられる。