

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第19回会合議事録

1. 日時 令和4年4月20日（水） 14:36～17:08

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（ヨウ化メチル）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）

堀本座長、平塚座長代理、豊田座長代理、稲見専門委員、佐藤専門委員、
清家専門委員、田中専門委員、中塚専門委員、野村専門委員、藤本専門委員、
森田専門委員

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

中事務局次長、近藤評価第一課長、栗山課長補佐、横山課長補佐、糸井専門官、
中井専門官、原田係長、落合専門職、三枝専門職、高橋専門職、町野専門職、
宮木係員、吉田技術参与

5. 配布資料

資料1 ヨウ化メチル農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」
に基づく報告について

机上配布資料 ヨウ化メチル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第19回農薬第二専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症の蔓延の防止のため、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員11名に御出席いただいております。

食品安全委員会から2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を堀本座長にお願いしたいと思います。お願いいたします。

○堀本座長

それでは、議事を進めさせていただきます。

本日の議題は、農薬ヨウ化メチルの食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密、又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として、ヨウ化メチル農薬評価書（案）、

資料2として、論点整理ペーパー、

また、参考資料1として、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について、

参考資料2として、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順、

また、机上配布資料を6点御用意しております。

机上配布資料5と6につきましては、今週4月19日火曜日、15時45分頃に先生方にメールでお送りさせていただいております。申し訳ございませんが、電子媒体のみでの御送付となっておりますので、御確認のほどお願いします。

資料の内容ですが、机上配布資料1については、吸入毒性試験でADI等が設定されている事例、

机上配布資料2が、初版のときの審議の経過、

机上配布資料3が、報告書の抜粋の資料、

机上配布資料4が、頂戴したコメントの資料、

机上配布資料5が、初版の審議の際の安全性の考察という資料の抜粋を御用意しております。

また、机上配布資料6、こちらは、参考資料として生殖発生毒性などの情報の抜粋を作成しております。必要に応じて審議の中で使用いただければと考えております。

資料については、以上6点でございますが、問題なく届いておりますでしょうか。

よろしいですかね。

また、本日はWeb会議形式で会議を開催いたします。注意事項につきましては、先ほどの第18回会合でも御説明させていただいております。そのとおりでございます。よろしくお願いいたします。

○堀本座長

では、続きまして、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、平成15年10月2日、食品安全委員会決定に基づき、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行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関す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御報告申し上げます。

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事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○堀本座長

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは農薬（ヨウ化メチル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○中井専門官

事務局でございます。よろしくお願いいたします。

お手元に資料1と右肩にあります農薬評価書（案）ヨウ化メチルについて御用意いただければと思います。

ヨウ化メチルは、殺虫剤で栗等に使用いたします。表紙の四角のところの1行目に記載してございますが、今回は農薬取締法に基づく農薬登録申請で、ブロッコリー、アスパラガス等への適用拡大に係る評価依頼に関しまして第3版の評価をお願いするものでございます。

追加された試験の御確認及び急性参照用量の設定についての御検討をお願いしております。評価資料につきましては事前に送付しており、担当分野ごとに御確認いただいております。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の先生方から様々な御意見を事前にいただいておりますので、見え消しにして作成しております。

では、資料1のページおめくりいただきまして、審議の経緯のところを御紹介いたします。3ページから4ページにかけてでございます。

このものは、2004年の初回の農薬登録がなされておりました。今版に関しましては、4ページのところですが、2022年3月に厚生労働省から要請事項説明がございまして、本日、農薬第二専門調査会において、御審議をお願いするものでございます。

ページをおめくりいただきまして、9ページをお願いいたします。

評価対象農薬の概要でございます。

1行目のところの【事務局より】に記載してございますが、評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づきまして、物理的・化学的性状を30行目のところに追記してございます。

11ページをお願いいたします。安全性に係る試験の概要でございます。

2行目のところ、誤記がございまして、野村専門委員から修正をいただきました。ありがとうございます。

8行目以降に、環境の試験について記載してございます。今回、新たに追加されたデータはございません。こちら、新しい評価書の標準的記載順序に基づきまして、修正前と修正後の評価書（案）を記載してございますが、修正後のとおり、記載を表形式にするような形にさせていただいております。

10行目からが、好氣的土壤中動態試験でございますが、こちらの修正後の記載ぶりにつきまして、清家専門委員よりコメントを頂戴してございます。

表1の脚注のところ、何が回収されたか分からないので追記をしたほうがよいとコメントをいただきまして、29行目のところ、処理24時間後以降に、処理放射能の90%TAR以上が回収されたという案文とさせていただきます。御確認いただければと思います。

続きまして、環境の試験につきましていただいたコメントはございません。

続きまして、16ページをお願いいたします。

16ページ、3行目以降が、植物の代謝、それから作物残留試験を記載してございます。

【事務局より】に記載してございますが、新たに作物残留試験を追記、それから推定摂取量の再計算を行いましたというところで、清家専門委員からは、了解しました、問題ありませんと頂戴してございます。

18ページの15行目ですが、誤記がございまして、こちらは清家専門委員より修正をいただきました。

それから、20ページから21ページにかけてですけれども、こちらは植物代謝試験が、トマト、イチゴ、だいこんで行われておりまして、代謝試験の最後に主要な代謝経路を記載してございましたが、こちらは書かなくなったのですかと御質問いただいております。

21ページの2行目から、植物における代謝経路の案を追記しております。こちらについて御検討をいただければと思います。

続きまして、作物残留試験でございますが、6行目からになります。

今回新たに提出された試験に基づきまして、最大残留値を変更してございます。それから、適用がなくなった作物を削除してございます。

11行目の網掛けのところ、野村専門委員より、採取した試料のくん蒸処理ですということでコメントをいただきまして、修正をいただいております。

続きまして、15行目からが推定摂取量でございます。今回、新しい食品摂取量に基づい

て再計算を行っております。詳細が、別紙4、ページで言いますと、70ページになります。当日の御確認のお願いで大変恐縮ですが、70ページの7行目のところ、摂取量の計算に用いなかった作物を記載しているのですけれども、こちらのメロン、トマト、しょうが、葉しょうが、みょうがにつきましては、適用のない作物ということですので、こちらの7行目から削除させていただければと考えております。御確認いただければと思います。

評価書22ページにお戻りいただければと思います。

22ページからが、動物体内動態試験でございます。

雄ラット、雌ラットで行われておりまして、それぞれ(1)(2)で記載が分けられてございます。

27ページに参りまして、こちらは、雌ラットの吸収率の記載なのですが、篠原専門委員より、数値に誤りがあるのではないかとということで御指摘をいただきました。確認の上、修正を行っております。

それから、28ページ、こちら雌のラットの代謝物のところでございますが、尿中試料に代謝物Fが抜けているということで、平塚専門委員から御指摘をいただきました。

本文と、それから、次の29ページの表25、抄録及び報告書を確認の上、代謝物Fを追記してございます。御確認いただければと思います。

動物体内動態試験までは、以上となります。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、ここで一旦切って、前に戻っていきたくと思います。

評価書の9ページは、先ほどの記載項目の変更というところで、物理的・化学的性状が追加されたというところです。

そして、11ページのところで、誤字があったのでということで直してあります。

土壌中動態試験のところ、清家先生のコメントに対する修文ですけれども、清家先生どうでしょうか。

○清家専門委員

清家です。こちらは、今回のこの修正で問題ありません。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

続きまして、あとは先ほどの記載の方法は、表形式になったというところの変更があるということです。

続きまして、16ページの植物の代謝と作物残留試験のところ、またこれも誤字の修正と、それから、20ページの最後の記載、主要な代謝経路に関する記載の修文が、21ページのところに出ていますけれども、これにつきましても、清家先生どうでしょうか。

○清家専門委員

今までの評価書は、こんな感じで、植物代謝の最後のところに代謝経路を書くようになっていたので、一応、こんな質問という形でコメントをさせていただきました。

内容としては、1点だけ事務局に確認したいのが、要は、この代謝の部分について、そもそのヨウ化メチルの処理方法として、土壌処理をする場合と、室内というか、そういう空間内での、いわゆるくん蒸処理をするというところがあるかと思うのですが、まず、前段の土壌処理する場合としての土壌処理の放射能の大部分を処理後、速やかに二酸化炭素として揮発するという部分なのですが、これは土壌から揮発するというふうにも若干読めなくもなく、植物から揮発するとも読めなくもなくというような、ちょっとそういうニュアンスを受けたのですが、そこの部分がちょっと気になりまして、どちらの部分をご想定していますか。

すみません、ちょっと当日の質問になります。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

事務局、お願いします。

○中井専門官

事務局でございます。

こちらの記載は、この前のページになりますけれども、だいこんの植物代謝試験のまとめを元に記載したものでございます。農薬抄録で言いますと、252から257ページが該当しておりまして、この記載は、256ページを元にしたものでございます。256ページに、土壌から検出されたヨウ化メチルは0.1%に相当し、処理放射能の大部分は、処理後、速やかに炭酸ガスとして揮発したものと考えられたという部分に相当するかと思います。

○清家専門委員

すみません、清家です。

要は、1回植物に吸収されてという、ヨウ化メチル自体が1回植物に吸収されてというところでいいですね。

○横山課長補佐

すみません、事務局も資料を見た範囲で記載しましたので、むしろ御教示いただければと思うのですが、20ページの表14などを見ますと、土壌からも速やかに、土壌の分布もかなり減っているような感じもしまして、土壌の段階でかなり揮発しているのかなと思ったのですが、どのように記載するのがよろしいか、御指示をお願いできればと思います。

○清家専門委員

結果的に、両者あり得る話、土壌から出るパターンと植物からも出るパターンというのはいずれあり得る話だと思います。

それで、要はこの部分が、土壌処理、植物に吸収されとか、その吸収されというところ

ろを書くかどうかという話のような気がしてしまっていて、その部分、植物に取り込まれて
というか、次の文章にも若干関わる、取り込まれるという部分をやると、次の天然成分に
取り込まれるというところも、若干絡んでしまうのですけれども、それから植物に入った
ものが二酸化炭素として出るものと、植物の天然成分に取り込まれると、2つの経路があ
り得るのかなど、ちょっと思ったのですけれども、結果的にそれを意図して書かれている
のだとは思うのですけれども、ちょっと読み取りにくい部分があるかなと思ったのですね。
土壌から出るという経路もありますから。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

修文をいただければと思いますので、よろしく願いいたします。

○清家専門委員

はい、後ほどでいいですか。

○堀本座長

そうですね、すぐにと言われても、多分困ると思うので、後でまた確認させていただき
ますので、よろしくお願いします。

では、次に進みます。21ページのほうの作物残留試験のところ、野村先生からいただ
いたコメントに対しての修文ですけれども、野村先生、どうでしょうか。

○野村専門委員

野村です。

この修文で問題ないです。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、次が、動物体内動態試験のところですが、27ページのところの数値の吸収率
の修正ですけれども、本日、篠原先生は欠席されていますので、確認ができないのですけ
れども、事務局がこれでということで、事務局、特に篠原先生のほうから何か返事とかは
あるでしょうか。

○中井専門官

特にいただいてございません。

○堀本座長

分かりました。

では、後ほどまた確認という形でいいのかしら、よろしいですか。

○中井専門官

すみません、篠原専門委員からは、こちらの吸収率に関するコメントのみ頂戴しており
ますので、そのほかはございません。

○堀本座長

分かりました。

続きまして、28ページの代謝物のFを追記というところで、28ページ、29ページのところですけれども、平塚先生、この修正、確認していただきましたでしょうか。

○平塚座長代理

はい、結構でございます。ありがとうございます。

○堀本座長

ありがとうございます。

一応、30ページまでの急性毒性試験の前までというところですが、ここまでのところで、そのほかの先生、何か追加のコメントなり、質問等ありますでしょうか。

よろしいでしょうか。

清家先生、修正案は、まだ後のほうがよろしいですか。

○清家専門委員

もう少しお時間をください、すみません。

○堀本座長

分かりました。では、急性毒性のほうに進みたいと思いますけれども、よろしくお願います。

○中井専門官

では、急性毒性試験について、頂戴したコメントを御紹介いたします。30ページ、5行目の下を御覧ください。

【事務局より】に記載してございますが、今回、ARfD設定に関連した追記として、毒性所見の発生時期、用量等の追記を行っております。

追加されたデータはございませんけれども、急性毒性試験の経口投与の表に、SDラット②の試験を31から32ページにかけて追記させていただきました。こちら、単回経口投与試験でもございますし、マイクロカプセルヨウ化メチルを検体にしたのもございますが、同様の試験がほかの亜急性毒性試験、長期毒性試験にもございますので、追記をさせていただいております。

まず、急性毒性試験の経口投与につきましては、33ページから、ARfDのエンドポイントに関するお問い合わせをさせていただいております。

33ページ【事務局より】の①でございますけれども、顔、口、眼の周囲、それから前肢、後肢、腹部、生殖器及び泌尿器の付着物並びに糞便及び尿による汚染につきましては、毒性学的意義が低いと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしなかったこと、それから軟便、粘液便につきましても、本剤に刺激性が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしなかった旨、記載してございます。

②番といたしまして、ラット①の試験で、75 mg/kg体重投与群で排便減少が認められてございましたが、1例のみで用量相関性が認められず、毒性学的意義が低いと考えられたことからARfDのエンドポイントとしませんでした。

したがって、85 mg/kg体重投与群において認められた活動低下、不安定歩行をエンドポイントとしましたが、この85 mg/kg体重では、死亡例が認められていることから、扱いについて御検討をお願いしておりました。

この点に関しましては、豊田専門委員から、コメントを頂戴いたしました。雄の85 mg/kg体重投与群は、1日後までに全例が死亡した一方、75 mg/kg体重の投与群は全て生存という極端な結果になっているようです。

85 mg/kg体重以上で排便減少が認められていないのは、短期間で大半が死亡したためと考えれば、75 mg/kg体重1例の排便減少をエンドポイントに採用することは可能と思えますと頂戴してございます。

佐藤専門委員と藤本専門委員からは、事務局案に同意しますといただいておりますが、この点、御検討をお願いできればと考えております。

続きまして、一般薬理試験でございます。一般薬理試験は、表29に所見をまとめてございまして、網掛け部、幾つか所見の修正を御提案させていただいております。この件に関しましては、先生方から御同意をいただいております。

それから、呼吸・循環器系の血圧、心拍数、心電図の試験のところも、無作用量と最小作用量について修正を御提案させていただきましたが、同意とのコメントを頂戴してございます。

ARfDのエンドポイントに関しましては、③番のところになりますが、マウスを用いた一般状態に対する作用を調べた試験でみられた自発運動の低下、腹臥位、よろめき歩行、半眼状態及び警戒性低下を、ARfDのエンドポイントと御提案させていただきました。

また、消化器系、呼吸・循環器系及び腎機能への影響試験に認められた結果につきましては、毒性学的意義が不明ということで、ARfDのエンドポイントとしないということで御提案させていただいております。

その件に関しまして、佐藤専門委員、豊田専門委員、藤本専門委員から、了承のコメントを頂戴してございます。

続きまして、亜急性毒性試験でございます。

混餌で行われた試験につきましては、投与初期に体重増加抑制が認められても、同時期に摂餌量減少が認められる場合には、摂餌忌避の可能性が考えられるとして、ARfDのエンドポイントとしない案で作成してございます。

まず、90日間のラットの試験でございます。所見は37ページにまとめてございます。

事務局よりお伺いした点、38ページにボックスで御用意いたしました。まず1つ目としまして、死亡動物が認められ、本文に所見が記載されておりましたが、表中に死亡動物の所見としてまとめさせていただいております。

それに関しまして、佐藤専門委員から、表30の波線部に取消し線が重ねてある所見になりますけれども、死亡例だけでなく生存例にもみられる変化なので死亡と切り離れたほうがよいと思われますとコメントを頂戴してございます。

事務局で確認しましたところ、こちらの所見は、それより下の用量で、毒性所見として取られておりましたので、死亡例の所見から削除するという修正をさせていただきました。御確認をいただければと思います。

それから、所見に関しまして、佐藤専門委員と豊田専門委員からコメントを頂戴しております。表30の雌の50 mg/kg体重の所見の下2つ、肝肥大と肝黄褐色巣という所見がございますけれども、こちらに関しまして、佐藤専門委員からは、これに対応する組織所見として、肝細胞の限局性壊死、限局性出血、線維化、肝臓の胆管増生、肝臓の巨細胞性肉芽腫が挙げられています。肝細胞の限局性壊死以外は、25 mg/kg体重/日にはないので、ここで記載しておいたほうがよいですといただいた一方、豊田専門委員からは、病理組織学的検査の結果、顕著な病変又は発生頻度の増加なしと判断されていると思われる。従来どおり削除でもよいのではないのでしょうかと頂戴しております。

大変申し訳ございません、こちらは所見を残すか、残さないかというところで、この四角のところにもまとめさせていただきましたが、この検討に当たりましては、病理組織学的所見を、しっかりみていただかなくてはならないのかなと思ひまして、今回は、重版ということもございますので、肉眼所見の肝肥大と肝黄褐色巣につきましては、このまま表に残させていただいて、佐藤専門委員と豊田専門委員からいただいた御意見は、机上配布資料4にまとめさせていただいて、次回以降の審議で、重点的に御確認いただくということにしたいと思ひますが、そちらの扱いでよろしいかどうか、御検討いただければと思います。

事務局よりお伺いしていた点、最後の1点になりますけれども、②としましては、ARfDのエンドポイントとして、雄の50 mg/kg体重での体重増加抑制について、エンドポイントとするという案でお伺いしておりました。

こちらにつきましては、先生方から御同意のコメントを頂戴してございます。

続きまして、マウスの90日間の試験でございます。所見の表は、39ページの表32に記載してございまして、こちらに関しましては、ARfDのエンドポイントについて、2点お伺いしておりました。

まず1点目、1,200 ppm投与群の雄で投与1週から認められた排便減少につきましては、1例のみで認められたことから、ARfDのエンドポイントとしないという案で御提案しておりました。

佐藤専門委員と藤本専門委員からは御同意のコメントを頂戴しましたが、豊田専門委員からは、急性毒性試験のラット①で排便減少をエンドポイントとした場合は、こちらも採用し得ると思ひますと頂戴してございます。

こちらについて、御検討をお願いできればと思います。

続きまして②番といたしましては、1,200 ppm投与群の、雌で投与0から2日以降に摂餌量の減少が認められましたが、毒性学的意義が不明と考え、ARfDのエンドポイントとしないという案で、御提案してございました。

こちらにつきましては、先生方から御同意のコメントを頂戴してございます。

続きまして、90日間亜急性毒性試験のイヌでございます。所見の表は、40ページの表33にまとめてございます。先生方からいただいたコメントを御紹介いたします。

まず1点目、豊田専門委員から、表33の網掛け部、腎の皮質・髓質境界域の赤色化という所見を、生存例の所見として記載していたのですけれども、豊田専門委員から切迫と殺例の肉眼所見ではないかとコメントを頂戴いたしました。確認の上、切迫と殺の所見へ移動させております。御確認いただければと思います。

それから、6.0 mg/kg体重/日の雄で認められた慢性進行性炎症につきましては、1つ上の用量へ移動させるという修正を行っております。こちらにつきましては、豊田専門委員と藤本専門委員から御同意をいただいております。

次に、ARfDのエンドポイントについてお伺いしておりました【事務局より】の②になりますけれども、6.0 mg/kg体重で嘔吐と流涎が認められて、15 mg/kg体重で軟便と粘液便も認められてございましたが、こちらは刺激性が認められていることからARfDのエンドポイントとしないという案で作成してございます。先生方から御同意をいただいております。

急性毒性試験と亜急性試験につきましては、以上でございます。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、急性と亜急性のところを確認していきたいと思えます。

急性毒性試験で追加されたところで、33ページの【事務局より】の検討事項のところの第1項については、刺激性が認められているのでということで、ARfDのエンドポイントとはしないということにつきましては、先生方から同意をいただいているということですね。

それで、第2項のほうの排便減少、75 mg/kg群の排便減少が1例のみだということで、ARfDのエンドポイントとしなかったということに対する確認事項としまして、佐藤先生、藤本先生は了承という形ですが、豊田先生のほうからは、エンドポイントで採用できるのではないかとこのところのコメントが出ていますので、まずは、この部分につきまして、豊田先生のほうから、少し補足説明等がありましたらお願いします。

○豊田座長代理

豊田です。

机上配布資料でもまとめていただいたのですけれども、この剤ですと、75の群では、全匹が生存しているのですけれども、その少し上げただけの85の群では、もう当日で4匹死亡して、翌日に残りの1匹も死亡するというような、極端な剤になっているのですね。

LD₅₀の値も、まあまあ高いということで、急性毒性は、強い剤と言っていると思うのですね。

それで、急性毒性が発現してから死亡に至るまでの幅が非常に短いということで、現状

の85をエンドポイントとする形ですと、死亡が結局エンドポイントという形になってしまいますので、なるべく、それ以外のものは、急性毒性でエンドポイントを取れるものなら取ったほうがいいのではないかという姿勢でみてみますと、挙げていただいた排便減少は、上の群では、ほとんど当日か翌日以降にすぐに死んでいるという経緯がありますので、1匹だけではありますけれども、用量依存性がないとまでは言えなくて、採用できるのではないかと思いました。

雌のほうでもみてみますと、やはり高い用量では、かなりの匹数が、早い時期に死んでいまして、排便減少等も単発的にみられていて、同じような傾向があるのではないかとみえたので、これはエンドポイントと取れるのではないかと思った次第です。

結果的に、この数値を採用しても、最終的なARfDの数値は変わらないのですけれども、なるべく、今、申し上げたとおり、エンドポイントを積極的に探すという姿勢で、これは取ったほうがいいのではないかなと、私は思いました。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

今の件につきまして、まずは、藤本先生のコメントを聞きたいと思います。よろしくお願ひします。

○藤本専門委員

藤本です。

豊田先生のおっしゃるように、積極的にARfDのエンドポイントを探すという意味では、そういう取り方もできるのかなと、ちょっと今お伺いして思ったのですけれども、とはいえ、やはり5分の1ということなので、なかなかちょっと取りにくいのかなとも感じています。

ですので、これはラットの試験で、こういう形で取るのがいいのか、正直よく分かりませんが、5分の1ということで取らないと、私は考えました。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

佐藤先生、どうでしょうか。

○佐藤専門委員

佐藤です。

私も85 mgは全部死亡してしまっているというのは確認しておりますので、75 mgの排便減少1例をどうするかということになると思うのですけれども、やはり、先ほど藤本先生が言われたように、自分も5例中の1例で、しかも排便減少という、毒性学的には、若干意義の弱めの変化でありましたので、エンドポイントとしないというところで、同意をしていった次第です。なかなか難しいところではあるとは思いますが。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

豊田先生、何かありますか。

○豊田座長代理

なかなか、皆さんが同意するようなものでは、確かにないなと私も思っていたのですが、これまでの調査会の中で、やはりARfDについては、死亡がダイレクトにエンドポイントになるというのは、あまり望ましくないというような方向であったと思いますし、急性参照用量のガイドラインにおいても、そのように死亡を設定すべきではないというような書き方になっておりましたので、なるべく取れるものはないかということで探したという感じです。

もうこの剤は、本当にこの死亡した以外では、排便減少しかありませんので、これまでも排便減少が、それだけではなかったかもしれませんが、エンドポイントと取っていたことは、含めていたことはあったと思いますので、取れるとしたら、ここかなと思っていました。

ただ、同意が、皆さんで得られないのであれば、あえてということはないのですけれども、以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

浅野先生、よろしくお願いします。

○浅野委員

ありがとうございます。

排便減少という所見で毒性というのは、なかなか難しいのですけれども、ちょっと参考になるかなというのが、35ページの一般薬理試験の腸管輸送能、これはマウスなのですけれども、25 mg/kg体重以上投与群で腸管輸送能が抑制されるのですね。この辺の所見も併せて、最終的に御判断いただければと思います。よろしくお願いします。

○堀本座長

ありがとうございます。

薬理的な作用としては、そういう腸管輸送能の抑制というところが出ているので、そういうことを考え合わせると、というところがあるのかもしれませんが、その辺、藤本先生、どうでしょうか。

○藤本専門委員

藤本です。

そういう毒性のメカニズム的な示唆もあるということであって、先ほどからの死亡のところをエンドポイントと取るべきか、取らないほうがいいのか、その2つのことを考え合わせますと、確かに豊田先生がおっしゃるように、非常に難しいというか、そういうと

ころはありますけれども、積極的に取るという意味では難しいと思うのですけれども、死亡のところを外すという意味合いも含めて考えたときは、同意いたします。

○堀本座長

ありがとうございます。

佐藤先生、どうでしょうか。

○佐藤専門委員

この薬理試験で腸管輸送能の抑制ということがあるのは、メカニズムが分かっているということは、何らかの作用はあったのであろうということは、推測可能かなとは思いますが。

ですので、そういうことであれば、エンドポイントに採用、豊田先生の意見に同意します。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、一応、ほかの先生方、よろしいでしょうか。何か意見があれば、よろしいですか。

それでは、一応、排便減少というところをエンドポイントに採用するというところに決めたいと思います。よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、次が、36ページのところに関しましては、第1項から第4項の事務局からの確認事項につきましては、いずれの先生方も同意されているというところでは。

2つ目のほうのカラムの摂餌忌避の可能性からARfDのエンドポイントとしなかったという点と、マウスに関しましては、藤本先生のほうからは、了承しますというコメントをいただいておりますが、豊田先生、佐藤先生のほうはどうでしょうか。

豊田先生、よろしくをお願いします。

○豊田座長代理

特にこの案で、追記とエンドポイントとしない案で結構です。

○堀本座長

ありがとうございます。

佐藤先生も同意という形で、了解しました。

続きまして、38ページのところの第1項のところ、この病理組織学的所見のみられた臓器の、肉眼的の所見の削除の上、表中に移動というところにつきましては、豊田先生のほうからは、肝肥大、肝黄褐色巣の所見の結果は、頻度の増加なしという形で、削除ではないのかという形になっておりますけれども、先ほど御説明がありましたように、この辺のところにつきまして、まずは豊田先生のほうから、お願いします。

○豊田座長代理

豊田です。

すみません、これはちょっと私のほうで少し勘違いがありまして、この肉眼所見に関しては以前の部会で、この肉眼所見をもって毒性所見とすると判断されていたということで

すね。ですので、単純に削除するというのはよろしくなくてこれをそもそも毒性と取るかどうかとか、あと、組織学的所見として置き換えるかどうかというのは、今度の再評価の際に行うべきことであるということで理解しましたので、現状どおりの案で結構だと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

佐藤先生のほうは、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

ちょっと私、以前というのが分からないのですが、この報告書を読みますと、肝肥大と肝黄褐色巣というものの肝臓の肉眼所見に相当するところで、肝細胞の限局性壊死、肝臓の胆管増生、肝臓の巨細胞性肉芽腫ということが、肉眼的異常部位として書かれていますので、恐らく、この群の肉眼的異常というのが、この肝肥大、肝黄褐色巣というものだったので、それに相当するものかなと思ひまして、関連の病理組織学的所見がないためというところに、ちょっと違うのではないかという疑問を持ったのですけれども、ちょっと読み違いがあるのであれば、すみませんが、多分読んだ限りはそうだったのではないかと思います、いかがでしょうか。

○堀本座長

ありがとうございます。

豊田先生、何か補足はありますでしょうか。

○豊田座長代理

豊田です。

そこは、多分、私も勘違いしたのですけれども、関連の病理組織学的所見がないというのは、評価書のほうにないという意味で、多分、抄録にはそのように一致する所見があると思うのですけれども、評価書において、それに合う所見が毒性として捉えていないという意味だと思うのですね。ですので、肉眼所見だけの記述をもって、前回の部会で毒性が判断されていたということになっていきますので、それを置き換えるとなると、もう再評価に当たってしまうということになってしまうのだと、恐らく思うのですね。

ということで、この場で、このままで残しておくことにしましょうという話だと、今は思っていますけれども、よろしいですかね、事務局のほうで、合っていますか、私の認識で。

○堀本座長

事務局お願いします。

○中井専門官

事務局でございます。

御説明が足りておらず、大変申し訳ございませんでした。まさに豊田専門委員がおっし

やったとおりでございまして、事務局案で、こちらの、肉眼所見だが関連の病理組織学的な所見がないため削除せずと記載したのは、評価書案内だけの話でございました。大変失礼いたしました。

抄録などを御覧いただきますと、確かに病理組織学的所見もかなり記載されているところではございますが、重版の際は、前回審議されているところは、なるべくその判断をそのまま踏襲するといえますか、そういった方向性で評価書案を作ってございまして、今回、そういった観点で、肉眼所見は、関連する病理組織学的所見が評価書に既に記載がある場合には、削除するという方向でまとめさせていただいたので、このように記載させていただいております。

申し訳ございません、先ほど御説明すべきところが漏れてしまって恐縮なのですけれども、こちらは、机上配布資料4に、佐藤専門委員から病理組織学的所見に関する情報としてコメントを幾つか頂戴してございます。こちらを机上配布資料4にまとめまして、再評価時に、病理組織学的所見を評価書に記載するか、しないかというところで、こちらの情報を元に記載させていただければと考えてございます。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

佐藤先生、今の事務局の再評価の議事ということに関しまして、それから今の補足説明につきまして、コメントがあれば、よろしくお願いします。

○佐藤専門委員

分かりました。そういう細かい事情がちょっとわからなくて、本当に、結構肝臓の毒性、重要な毒性が結構出ているのに、なぜ記載がないのかという疑問がありましたもので、ちょっと直している途中というか、直しが入っているところでありましたので、それではということで、色々書かせていただきましたが、後の再評価の際にということで了解いたしました。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

貴重な確認をしていただいて、これに関しましては、次回の再評価時に反映させていただくということになると思います。よろしくお願いします。

藤本先生のほうからは、何かありますでしょうか。

○藤本専門委員

藤本です。ありません。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして、38ページの第2項のほうの摂餌量減少、体重変化量に関しましては、これはARfDのエンドポイントとするということで、いずれの先生方も同意していただいているということになります。

続きまして、39ページのマウスの1,200 ppm投与群の雄の排便減少をARfDのエンドポイントとしなかったということにつきまして、先ほどとの関連で、豊田先生のほうから、まず、お願いいたします。

○豊田座長代理

こちらのほうも、先ほどと同様の考えといいますか、できるだけ取れるところはないかと探すと、やはり、これも一致して排便減少が出ていまして、3週目までは継続してみられているということで、先ほどの取るということで御同意いただけたということでは、こちらと同じように取ってはどうかと考えた次第です。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

藤本先生、どうでしょう。

○藤本専門委員

藤本です。

先ほどの論理で、そういうふうにするということで同意いたしますが、実際、投与量を見ると、先ほどの腸管輸送能などの抑制などのレベルに比べると、随分高濃度、高い用量のところでは1例と、ちょっとそういうところはあるのですけれども、先ほどからの話の論理の積み重ねからすると、ここは1例で取るという形で同意いたします。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

佐藤先生は、いかがでしょう。

○佐藤専門委員

佐藤です。

そうですね、先ほど取ったのであれば、こちらを除外する理由はないと思いますので、同意いたします。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、いずれの先生方も同意という形で、これはARfDのエンドポイントとするということになります。

2項目のほうの摂餌量減少に関しては、ARfDのエンドポイントとしないということは、いずれの先生方も同意という形にさせていただいているということによろしいですね。

続きまして、40ページの90日間の亜急性のイヌの試験のところ、これを死亡例のところに書かれていたのを切迫と殺例の所見に移動したというところですが、ここにつきましては、豊田先生、よろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○堀本座長

ありがとうございます。同意していただきました。

その次が、慢性進行性炎症のところは、誤記と修正というところと、それから、一般状態観察のところ、6.0 mg/kg群の嘔吐及び流涎と、15 mg/kg群の軟便及び粘液便については、ARfDのエンドポイントとしなかったということにつきましては、いずれの先生方も同意していただいているということですのでよろしいですね。

ありがとうございます。では、ここまでとりあえず終了ということですか。

では、引き続き、お願いします。

○中井専門官

事務局でございます。

では、引き続き、慢性毒性試験/発がん性試験をお願いいたします。41ページからになります。

まず、1年間イヌの試験でございます。

佐藤専門委員から8行目に関しまして、コメントを頂戴しております。全ての動物が投与期間終了まで生存したと記載してございましたが、元となる報告書では、6.0 mg/kg体重の雄、それから12 mg/kg体重の雌で途中と殺がされているようですと頂戴いたしました。雄では、6.0 mg/kg体重から病理所見が出ていますと、いただいております。

事務局で抄録及び報告書を確認の上、こちらの8行目の記載は削除して、42ページの表34になりますけれども、切迫と殺例の例数とみられた所見について記載をさせていただいております。御確認をいただければと考えております。

先ほどの表34に関しましては、同じく佐藤専門委員から所見名について修正のコメントを頂戴しております。机上配布資料の4にまとめさせていただいております。

続きまして、ARfDのエンドポイントの検討でございますが、16行目下の箱の中を御覧いただければと思います。

こちらのイヌの試験でも嘔吐が認められてございますが、刺激性が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしないという案で御提案いたしました。

豊田専門委員、藤本専門委員から御同意をいただいております。

続きまして、2年間慢性毒性/発がん性試験のラットでございます。こちらは吸入の試験でございます。

表35に所見をまとめてございまして、佐藤専門委員から所見についてコメントを頂戴し

ておりまして、机上配布資料4にまとめさせていただきました。

そのほかにつきましては、特段のコメントは頂戴してございません。

44ページからが18か月間発がん性試験のマウスでございます。所見の表は、表38にまとめてございます。

こちらは、混餌投与でございます。摂餌量減少と体重増加抑制が投与初期から認められておりますので、摂餌忌避ということで、特段、ARfDのエンドポイントに関する検討をお願いしておりませんでした。

先生方からは、特段のコメントは頂戴してございません。

続きまして、45ページ、5行目以降、神経毒性試験の項目に、急性神経毒性試験をまとめてございます。

所見の発現時期について追記をしております。先生方から、特段の御意見は頂戴しておりません。

事務局からは、網掛け部に関しまして、所見名の修正を御提案させていただきました。

藤本専門委員からは了承しますといただいております。

生殖発生毒性試験の前までは、以上になります。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性及び発がん性のところの確認をしていきたいと思っております。

41ページのところで、佐藤先生のほうから御指摘がありましたように、途中と殺という例があるのではないかとというところで、事務局の修正が入っておりますけれども、佐藤先生のほう、これでよろしいでしょうか。

○佐藤専門委員

はい、これで大丈夫です。ありがとうございます。

○堀本座長

ありがとうございます。

続きまして、42ページのイヌの慢性の試験、6 mgの嘔吐に関してはARfDのエンドポイントとしませませんでしたというところですが、これは、豊田先生と藤本先生は了承という形になっておりますけれども、佐藤先生のほうは、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

すみません、最初の表34であれば、その6.0 mg、何も所見がなかったのですけれども、この切迫と殺例の所見を加えることによって、それ以外もろもろエンドポイントとなるような所見が出てきたのではないかという気がしているのですが、それで何もコメントしなかったというか、そういうことで何も書いておりませんでした。

以上です。

○堀本座長

分かりました。

その点につきまして、豊田先生、どうでしょう。

○豊田座長代理

豊田です。

すみません、私この切迫と殺例のことはちょっと見落としていたのですけれども、これのと殺の時期というのが、いつだったかということなのですからけれども、単回投与で、これが形成されたかどうかということに関わってくると思うのですけれども、もし投与がある程度続いていて、それで蓄積して弱ってきたということであれば、ARfDのエンドポイントにはならないのかなと思うのですけれども、ちょっと時期は、いつだったかと、すぐ分かりますか。すみません、私のほうでも確認します。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、佐藤先生、手が挙がっています、先によろしいですか。

○佐藤専門委員

佐藤です。

そうですね、豊田先生のおっしゃるとおりのことだと思います。時期は297日と290日です、調べたところ、だからかなり投与は進んでいる、後期のほうでということになると思いますので、確かに豊田先生の言われるとおりのことだと、改めて思いました。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

ありがとうございます。では、この部分は、ARfDのエンドポイントとしないということによろしいですね。

続きまして、45ページの用語の修正というところに関しましては、藤本先生のほうからは了承しますというコメントが来ていますけれども、豊田先生、いかがですか。

(同意の意思表示あり)

○堀本座長

ありがとうございました。

佐藤先生もよろしいですかね。

ありがとうございます。では、豊田先生、佐藤先生も了承ということですか。

ということで、一応、生殖発生毒性の前まで終了ということですからけれども、やれるところまで、とりあえず行きますか。

では、引き続き、生殖発生毒性の、中塚先生、手が挙がっていますので、よろしくお

願います。

○中塚専門委員

すみません、中塚ですけれども、専門外で非常に申し訳ないのですけれども、45ページの急性神経毒性試験の表の中の400 ppmの雄のところ、ロットロードと書いてあるのですけれども、こんな言葉は聞いたことがないので、恐らくローターロードの間違いではないかなと、確認の上で修正してください。農薬抄録も間違っています。

以上です。

○堀本座長

そうですね。

○中塚専門委員

日本語で言えば、回転棒なので、ロットロードなどと言うわけがないと。

○横山課長補佐

確認の上、修正いたします。ありがとうございます。

○堀本座長

ありがとうございます。確かにそのとおりですね。

それでは、そのほかのところ、先生方、よろしいでしょうか。

では、なければ生殖発生毒性のほうに、願います。

○中井専門官

事務局でございます。

では、生殖発生毒性試験のところをお願いいたします。

ページが、46ページの3行目以降から御覧いただければと思います。

本剤の毒性試験は、経口投与ではなく吸入ばく露により実施されているものがございません。

具体的には、先ほど御紹介した2年間のラット、それから、この後、御確認いただきます生殖発生毒性試験の3つが、吸入の試験で行われてございまして、初版審議では、吸入ばく露を経口投与の投与量に換算する際に、多くの仮定を立てざるを得ないことから、ADIは、基本的に経口投与のデータから設定すべきとされておりました。

今回、ADI設定の際と同様に、ARfDのエンドポイントを経口投与の試験から検討しましたので、生殖発生毒性試験は検討しないということで考えたのですけれども、ページをおめくりいただきまして、48ページの13行目からウサギの発生毒性試験をご覧下さい。

こちらの、49ページの1行目を御覧いただきますと、10 ppm以上ばく露群で、着床後死亡胚の増加により、生存胎児数が減少し、さらに胎児体重の低下も認められたと記載されてございます。

さらに、ページをおめくりいただきまして、55ページになります。55ページの(3)ヨウ化メチルのウサギにおける胎児毒性に関する作用機序試験というものが行われておりまして、こちらのまとめが20行目から記載されておりますが、妊娠23から26日の期間がウサ

ギ胎児の甲状腺の発生における臨界期であることを考慮に入れれば、高濃度のヨウ化物が視床下部、下垂体、甲状腺軸の崩壊を惹起し、これがウサギ胎児の死亡の作用機序となる可能性が考えられたとされてございます。

こちらを踏まえて、扱いについて御検討をいただければと思います。

なお、ウサギの発生毒性試験のNOAELが2 ppmと評価書に記載してございますが、こちらを経口換算した場合に、1.0 mg/kg体重に相当するということが、安全性の考察の12ページに記載されてございます。

こちらにつきまして先生方にお伺いしたところ、中塚専門委員からコメントを頂戴しておりますので御紹介いたしますと、農薬抄録の記載の換算式については理解できますが、ADIと同様、ARfDについても経口投与のデータから設定すべきと考えます。御指摘の吸入ばく露によるウサギ発生毒性試験で観察された胎児毒性に関して、母動物及び胎児甲状腺の形態並びに機能の変化が妊娠23日ばく露後の妊娠24日に認められていることから、ARfDのエンドポイントになり得ると思います。しかし、ARfDは、経口投与の試験から検討すべきと考えます。ADIと同じ扱いですと頂戴してございます。

田中専門委員からは、基本的に経口投与のデータから設定すべきという点につきましては、考え方自体は同意ですと頂戴いたしまして、下線部につきましては、御指摘のとおり、経口投与で行った発生毒性試験はございません。

また、下線3になりますけれども、吸入ばく露試験であるため基本的には、ARfDの設定には使用できないと思いますと頂戴してございます。

NOAELの経口換算した値についての比較につきましては、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験から得られたARfD、25 mg/kg体重/日よりも低い値になっていることの扱いに関する検討事項かと思えます。

吸入ばく露からの経口換算値が間違いなく正確で同等なものと考えられるのであれば、考慮する必要があるのかもしれませんが、試験で用いられる全身吸入ばく露と経口投与では数字（投与量）が同じであっても、影響（表出する毒性）が同じとは考えにくいので、ウサギ発生毒性試験の結果をARfDのエンドポイントとして用いるべきではないと考えます。参考資料にしかできないと思いますと頂戴してございます。

この参考資料にしかできないと思いますと頂戴してございますが、こちらは、吸入試験が出されていることに関しまして、過去の幹事会で、この点、議論がなされております。机上配布資料の2を御覧いただければと思います。

机上配布資料の2に、初版作成時の評価第一部会、それから、幹事会の議論をまとめてございまして、幹事会でも一般的な話として吸入ばく露と経口ばく露が同じ毒性を示す前提となっているというような意見が出されてございましたけれども、ガイドライン上、必要な試験は経口投与のほか吸入ばく露で代用し、毒性プロファイルは、それなりに評価できているという結論になってございました。

また、幹事会ではなく総合評価第一部会で、ADIを設定するときに、吸入毒性試験の所

見をエンドポイントに取った場合、経口でのその所見、消化管への影響が取れなくて困るのではないかという観点で確認がなされておりましたが、確かに消化管への影響は吸入で出ていないけれども、経口投与の試験でも高めの用量で出ているので、ADIを設定するときに、吸入ばく露試験を使うのは問題ないのではないかというような意見が出されてございました。

評価書案にお戻りいただきまして、次に堀本専門委員からのコメントを御紹介したいと思います。47ページになります。

堀本専門委員からは、ARfDのエンドポイントをADI設定の際と同様に、経口投与の試験からでよいかは、下記のポイントを踏まえて、会議で議論する必要があると考えますといただいております。1つ目、本剤の生殖発生毒性試験は全て吸入ばく露による試験であり、これらの試験結果を毒性評価には用いていること。

2つ目、ウサギの発生毒性試験にみられた胎児死亡増加は、追加試験でも認められており、再現性があること。

3つ目、上記試験は、全身吸入ばく露であるが、動態のデータから、経口投与でも同様の所見が発現することが考えられること。

4つ目、この胎児死亡増加の所見は、ARfDのエンドポイントになると考えられること。

5つ目、エンドポイントとなる所見が一般毒性ではなく発生毒性所見であること。

6つ目、NOAEL 2 ppmを経口換算した場合に相当する1.0 mg/kg体重は、事務局案である、亜急性毒性試験の25 mg/kg体重より低用量であることといただいております。

それから、事務局に対して、過去に経口ルート以外の試験結果から、ADI又はARfDを求めたケースについてあれば教えてくださいと頂戴しておりました。

机上配布資料1を御覧いただければと思います。

過去、吸入毒性試験がADI又はARfDの設定に検討されていた事例としましては、2つございました。

1つ目が、1-メチルシクロプロペンでございます。

結果的には、長期毒性試験がないということもございまして、安全性を評価するために必要な試験項目を充足していないため、ADI及びARfDを求めることはできないと考えたというまとめになってございました。

検体摂取量の換算も評価書に載ってございましたので、まとめてございます。

2つ目の剤としましては、1,3-ジクロロプロペンというものが該当してございます。

こちらは、おめくりいただきまして2ページ目の上半分に食品健康影響評価の抜粋を載せてございますけれども、結論といたしましては、ADIの設定は経口の試験で行われております。ただし、そのときの無毒性量の検体摂取量につきましては、生殖発生毒性試験が吸入で行われていたことから、その吸入ばく露で実施された生殖発生毒性試験の推定摂取量、検体摂取量が長期毒性試験の検体摂取量を下回らないことが確認された上で、ADIの設定に経口の試験が使われたというような結果でございました。

ARfDの検討に関しましては、こちらも経口の試験で設定されてございまして、吸入ばく露試験の試験条件は、単回投与による影響を把握するには適切でない判断し、経口投与による毒性試験の結果を用いることとしたとされております。

なお、この机上配布資料には、申し訳ありません、載せなかったのですけれども、1,3-ジクロロプロペンの評価書を確認したところ、生殖発生毒性試験でみられた所見は、体重増加抑制とか、そういったようなものでございまして、今回の胎児毒性のような所見がみられた結果ではございませんでした。

それから、追加で恐縮なのですけれども、机上配布資料の5を昨日お送りしてございます。

こちら、机上配布資料の2で、総合評価第一部会のADIの設定の案のときに、吸収ばく露時のヨウ化メチル吸収率を、経口投与時の3分の1であるというような情報がございまして、それを検討するときに使っていた資料でございまして。若干の数値の修正を事務局で行っておりますが、こちらは、AUCの差を経口と吸入で比較しておりました結果が載っております。

すみません、長々と最初のところを御紹介しましたが、各試験につきましては吸入ばく露試験の結果をまとめてございまして、2世代繁殖試験の追記箇所を御紹介させていただければと思いますが、体重増加抑制のところは、所見の発現時期を追記しております。

それから、48ページの発生毒性試験、ラットの試験で、発現時期の追記とともに、投与時期の修正を行っております。こちらにつきましては、中塚専門委員から、確認しました。妊娠20日に母動物をと殺しているのが、報告書及び農薬抄録の記載が正しく、これまでの評価書にある妊娠21日ばく露は明らかに誤記ですといただいております。

田中専門委員、堀本専門委員からは、確認しましたということで頂戴してございます。

それから、発生毒性試験のウサギに関しましては、49ページの1行目、本文に用語の足りないところがございましたので、追及をさせていただきました。こちらにつきましても、先生方から確認しましたと頂戴してございます。

生殖発生毒性試験のみでございまして、ちょっと検討をいただきたい事項が多いこともございまして、こちらにて御検討をお願いできればと思います。よろしく願いいたします。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、まず、生殖発生毒性試験のところなのですが、経口投与のデータでARfDを設定すべきか、吸入毒性試験の所見をどうするかということなのですが、ここにつきまして、まず、中塚先生のほうからコメントをいただければと思います。

○中塚専門委員

中塚ですけれども、僕の意見は、ここに書いてあるとおりなのですが、先ほどの

事務局の説明は、ちょっと長くて、途中で理解できなかったのですが、要するに、過去吸入毒性試験の結果でADIあるいはARfDを設定したことは、確かにあるのですが、肝心なのは、例えば、最初の机上配布資料1ですね。(1)の1-メチルシクロプロペンについては、これは原体が気体なのですね。ということは、経口投与できないのです。だから、しょうがないから持ってきたということと、2番のほうの揮発性がすごく高くて、要するに、経口投与の実験ができなかったという形でしょう。そういう形なので、しょうがないので、ADIもARfDも求めることができないので、吸入毒性から持ってきたという形ですね。

今回の本剤について考えてみると、液体なので十分経口投与ができるわけでしょう。本来、ADIもそうですけれども、ARfDというのは、基本的に経口摂取による、ARfDであれば、急性毒性を求めるわけですので、この場合について、わざわざ、多分生殖毒性で重要な変化は出ているのですけれども、その値を、ちょっと換算式を用いて経口投与に算出というか、計算し直して、それでARfDを求めるというのは、ちょっと間違っているのではないかという意見です。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

田中先生、どうでしょうか。

○田中専門委員

田中です。

全身ばく露の吸入しかやっていないので、ちょっとどうしようもないというのが、最初に思ったことなのです。

ただ、経口でARfDが25 mg/kg体重/日で計算されているのに対して、今回NOAEL、2 ppmを換算してしまうと、これは、1 mg/kgになってしまって、25分の1の量で生殖発生的に毒性が出るということになっているので、これを見逃すのは、ちょっと問題があると思うのです。25 mg/kgに設定するのは、ちょっと高過ぎる。ただ、吸入でARfDを決めるということ自体にもすごく抵抗があるので、それをどう、換算式が全部本当に、絶対正確かというところが問題なのですね。皮膚とかにばく露すると、何か影響は出ていないかと、本当に血中に乗った分だけを計算すると、計算したものが本当に正しい毒性を反映しているとは言い切れないと思うので、そこをどう判断するのかが、先生方の御意見もお聞きしてからということになったのです。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

私、担当専門委員の1人として意見を述べさせていただきますけれども、私も基本的には、恐らく数値の算出するベースは、やはり経口投与の試験でというのが、本来そうであ

るべきだろうと思います。ただ、初版のときは、ARfDの概念がなかったので、ADIだけの概念の部分で考えているところはあるのですけれども、現時点は、単回でのARfDを求めなければいけなくて、それに対するどういう毒性が出るのかというところに関して明確にしなければいけないというところがあります。従来は判断でいくと、発生毒性の所見が埋もれてしまう、どこにも出てこないということになるのではないかとこのところの危惧がすごくあります。

恐らく、考えていく上で、当然、ベースは経口投与の試験だろうけれども、発生毒性の胎児死亡が出ているというアラートというのは、やはり出していかねばいけないのではないかとこのところ、これは議論しなければいけないのかなと思っています。その辺、中塚先生は、発生毒性の所見が出てこなくなってしまうということに関しては、何か御意見はありますでしょうか。

○中塚専門委員

中塚です。

ウサギでの胎児毒性、胎児の死亡ですけれども、これが出てきているわけですね、評価書で書いてあって、この毒性で先ほどの胎児死亡が起こると書いてあって、その無毒性量も書いてあるわけですので、ですので、ARfDにそれを持っていかなくても変化というか、毒性所見としては捉えているわけですね。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

ただ、発生毒性が出た場合、ARfDで通常の経口投与のデータなどで出た場合には、ARfDに2種類あって、一般の人向けのARfDと、それから妊婦又は妊娠の可能性のある女性を対象にしたARfDを出す、それは、当然、胎児死亡だとか、そういうところに関しては、別で設けて出したりするようなことがあるので、今回の場合も、そういう意味では、何らかを出さなければというのが、私の中にはすごくあります。評価書の中に書いてあるからいいのではないかとこのところに関しては、すごく危惧をしているところですのでけれども、その辺、浅野先生、親委員の立場で、何か御意見があれば、お願いいたします。

○浅野委員

御議論ありがとうございます。

本当に、この生殖発生だけ吸入だというのが非常に心苦しいところなのですけれども、今、まさに堀本先生がおっしゃったように、やはり、重要なところとしては、単回でこの所見が出るかというところと、もちろん、全体としては、毒性の影響として既に47ページの表に書かれているように、毒性所見として取られているわけですね。

ARfDというのは、あくまで単回で出るかどうかなので、その点で、考え得ることというのを議論すべきなのかなと思っていました。

ただ、投与経路が投与経路だけに、その換算式というのも、田中先生が先ほどお話し

やっていたように、正しいのかどうか、吸入毒性試験は大体そうですね、全身ばく露の場合は、これは仕方ないとして、こういう条件下で、単回で投与して起こり得る毒性というのは、しっかりと、やはり胎児に対する毒性、妊婦さんに対する毒性として、いつも一般のものと分けて置いてあるような形で、今、堀本先生がおっしゃったようなアラートという意味でも書いておく必要があるのかなと、個人的には思います。

○堀本座長

浅野先生、ありがとうございます。

その辺を踏まえて、やはり出す必要があるのかなと思っています。

それで、ちょっと今回のデータも見ただけです。抄録を見ていただきたいのですが、144ページ、ウサギの試験のデータが出ているところなのですが、先ほど事務局の評価書のところで、私も確認しましたと書いたのですが、10 ppm以上で胎児死亡が増えていて、体重が減っていてというところで、胎児体重の低下と書いてあるのですが、これをよくよく見ると、有意差があるのは20 ppmのところなのですね。実際あるのは胎児体重の低下だけなのですね。ぎりぎりのところかなというところの10 ppmというのは、非常に微妙だなというところなんです。もう一つの試験が、149ページ、これの分割投与した試験の成績なのですが、20 ppmで行われていて、胎児死亡が有意に増えているのが、6から28日の連投のみで、23から24日と20から26日で、有意差はないのですが、増えているというところの結果だと思うのです。これもぎりぎりぐらいかなと、そんなに強く出ているわけでもないのかなというところなんです。恐らく、10 ppmというのは非常に怪しいなというところがあって、20 ppmはある程度出る、出ても弱いのかなという部分があって、ARfDのエンドポイントは、このところで切れるのではないかなという気もするのです。データから見て。当然、無毒性量は2 ppmでしょうけれども、この試験自体のARfDのエンドポイントというのは、若干違ってくる可能性はあるのかなと、ちょっとデータを見ていて思ったのですけれども、その辺、中塚先生のほう、もし何かあれば。

○中塚専門委員

中塚ですけれども、前から見ていたのですけれども、やはり、これも10 ppmは、個人的には、有意差はついていないのですけれども、体重減少については有意差が出ているわけです。そういう形なので、胎児毒性は、20 ppmだけというのは、ちょっと難しいと思います。個人的には、10 ppmをARfDのエンドポイントとしないというのは、ちょっと難しいと思います。

それと、今までの堀本先生とか、浅野先生のお話を聞いていくと、どうも素直にARfDのエンドポイントとする、しないというよりも、そうした場合の1 mg/kg、経口換算の場合、それにかかなりこだわられているような気がしてしょうがないのですけれども、素直に、これは、それよりも基本的にARfDは、そもそも経口ばく露による急性毒性ですね、単回投与による、そういう形なので、どうして、確かにウサギでは胎児死亡がはっきり出るとは思うのですけれども、その吸入毒性によるARfDのエンドポイントは明らかになって、

それは書いてもいいのですけれども、要するに全体的にADIと一緒になのですけれども、本剤のARfDは、あくまで経口投与でというのが基本ではないのですか、何か議論が、ちょっと今回のARfDがあまりに低くなることによって、何とかそれを外したい方向にもっていったがっているように、すみません、これで終わりますので、事務局からコメントがあるようです。

○堀本座長

事務局、お願いします。

○横山課長補佐

すみません、ちょっと混乱する話だと思うのですけれども、ADIのときには、このデータパッケージで何とか行きましようという議論があったというのが、まずあって、その中なので混乱されていると思うのですけれども、そもそも発生毒性の試験が吸入だけでいいのかという問題というのが、今、吸入しかやっていなくて、吸入の試験で設定するのはどうなのかなという疑問だと思うのですけれども、そもそも経口でやらなくていいのかという話はないですか。

要は、今、吸入の試験で無理やり経口でばく露する残留農薬のADIを決めているのですけれども、今、急性参照用量を設定してもらおうと思ってよくよく見たら、どうもこのもの自体、何か短期間の摂取で胎児死亡が出るのではないかなというようなデータが出ているのではないかなと思ったのですけれども、これは吸入だから出ているのであって、仮にウサギに経口投与で試験をやったときは、もう出ないというお考えなのですか、それとも仮に経口で試験をした場合も、同じように単回の投与で胎児が死ぬかもしれないと考えられるデータなのでしょうか、まずそこがあって、その上で吸入のデータだけで評価できるのかどうかというところをお考えいただければと思うのですけれども、ますます混乱されましたか。

○堀本座長

中塚先生、お願いします。

○中塚専門委員

中塚です。

全然混乱しませんよ、お話のことはよく分かるのですけれども、これは、経口投与でも、恐らく出ると思います。用量は、ちょっと別にして、変化として、メカニズムを考えて胎児に届けば、胎児の甲状腺の発育を抑えて、それが伴って低体重も起こるでしょうし、胎児死亡も起こるとするのは、ウサギでは起こり得る変化だと思います。ラットでは起こっている。ただ、ヒトでは分からないので、ウサギでは絶対に経口投与でも起こると思います。

ただし、そこが問題なのは、経口投与の実験がないので、経口投与による単回投与のARfDを求めるためにデータがないのでラットにかけているわけですね、ウサギについては、吸収率も想定吸収率しか得ていないわけですし、それも想定でいくと、30%から90%

ぐらしばらくのような、そういう数字からARfDを求めるとというのが、基本的にちょっといかなものかと思います。

以上です。

○堀本座長

田中先生、いかがですか。

○田中専門委員

田中ですけれども、現時点で、経口試験で生殖発生毒性をやれということができないのであれば、これは経口投与しても出ると考えているので、経口投与した場合に、危険性の低い低い値で出すというのは駄目なのでしょうか。

これは、結局は、安全係数100で除してとかをするので、恐らく可能性のある一番低い用量を参考にしてARfDというのを計算するというのはまずいのでしょうか。何の数値も出さないというのは、よくないわけですね。経口がないから出さないということにすると、妊娠女性が摂取した場合に、何のアラートもなかったということになるのではないかと思いますので、試験を求めることができないのであれば、安全なところの数値を出すべきではないかと考えています。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

ですから、通常は、100にさらに安全係数をかけて下に抑えるという手法が従来取られているという形になりますし、私も、恐らく経口で、先ほど事務局から質問がありましたけれども、経口でも出ると考えていますし、当然単回で出るだろうと考えています。メカニズムに関しては、これが本当にどうかというのは、推測しか出せないですけれども、所見としては出るのだろうと考えていますので、私としても何らか出さないわけにはいかないのではないかと思います。というところで、どうでしょうかということですね。

ちょっと時間も時間で、結構、皆さん疲れてきたと思うので、ここらでちょっと頭を冷やすためのブレイクタイムを取りたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、今、4時17分ですから、4時25分に再開という形でよろしいでしょうか。

では、25分まで一旦休憩に入ります。

(休 憩)

○堀本座長

それでは、時間になりましたので、再開したいと思いますけれども、言われたように、経口投与のデータがなくというところですが、吸入のデータからということに、出さなければ仕方がないという状況なのかなとは考えてはいるのですけれども、その辺は、中塚先生、どうでしょうか、納得しないままいきますか。

事務局、お願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、うまく御説明できるか分からないのですが、まず、前半の休憩前の御議論ですと、ウサギの発生毒性試験でみられる、胎児が死ぬというのは、先生方としては、単回でも出得る影響であると。そこは問題ないということよろしいですか。承知しました。

それでなののですが、ちょっと事務局の準備不足もありまして、大変申し訳ないのですが、事務局よりで長々と書かせていただきましたとおり、ADIが経口投与の試験から選ばれたこともありまして、今回の評価書案の急性参照用量のエンドポイントは、基本的に、経口の試験から選んでいまして、そういった意味では、吸入の試験、吸入で実施された試験、隅から隅まできちんと確認して、先生方にエンドポイントになりますか、どうですかというお伺いを事前にさせていただいていないものがあるのです。すみません。

それで、もし、御議論を深めていただくことが可能であれば、事務局のほうからこういった所見があるのですが、単回で生じ得ますかということをお伺いさせていただいて、評価書全体をもう一回おさらいしていただくような形で、見ていただくことは可能でしょうか。

○堀本座長

堀本ですが、考え方としては、恐らく基本的には、今まで言われているように経口投与で本来は出すべきだと思うのです。その基本スタンスは変えないでいいと思うのです。

ただ、今回、この剤の場合は、生殖発生毒性が吸入で出ているというところの例外的な扱いを考えていったほうがいいのではないかなという気がするのです。今後、一般的に全部吸入と経口があつてとなると、全部考えるというのは、むしろ、これは経口でも出るというところで、やはりちょっと例外的に、妊娠女性に対する発生毒性所見が出ているというところを重視した扱いをしたほうが、全部横並びにするというよりはいいのではないかなと、私は考えます。基本的には原則論というか、その考え方、値を出すときには、やはり経口のデータがベースだというスタンスは、やはり必要なかなとは考えているのですが、その辺、ほかの先生方、もし何か御意見あれば、ほかの専門の分野の先生でもいいのですが、では、中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

中塚です。

原則論は、横山さんがおっしゃるとおりでいいと思うのです。ただ、ほかの剤で比べると必要なくて、堀本先生のおっしゃるように、この剤は、特にウサギでの胎児毒性が問題になっているわけなので、これについて、ARfDでもエンドポイントになり得るようなことは、絶対、僕も思っているわけですよ。

ただし、それを、ARfDというのは、要するに定量的というか、用量を出すわけですね、

それが出ない用量、それをこのウサギ、ラットならまだましなのですけれども、ウサギで吸収率も分かっていないような、それで換算式を用いてというのは、ラットでは可能かも分からないですけれども、ウサギでは、僕はそこまでして出さないといけないのかなと、あるいは出したものが、それが正しいのかなという不安のほうが大きいです。

ですから、確かにARfDのエンドポイントとなるというのは書いてもいいのですけれども、ただし、経口投与のARfDからmg/kgベースで出すというのは、ちょっと何が何でも無理過ぎないかなというのが個人的な意見で、全然変わっていません。

○横山課長補佐

そうしましたら、事務局ですけれども、今、情報が足りないので設定できないということだと思えるのですけれども、先生方、先ほど、ウサギで、経口で試験をやらせることができないのならということで、データをこれから作ってはいけないという前提で御検討をいただいていると思うのですけれども、先生方が、この評価をするために、経口投与の試験がどうしても必要ということであれば、要求していただいて構いません。

それと、もう一つの選択肢としまして、データの不確実性に関しましては、安全係数を用いるという考え方もございまして、1から10まで程度に応じて追加するということも可能かと思いますので、これらの選択肢も考慮いただいて、データが変だから設定しないというよりは、どういう情報があれば設定できるかとか、不確実性をどのくらい考えればいいのかという観点で、もう少し御議論をいただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○堀本座長

事務局、ありがとうございます。

その点につきまして、何か御意見があれば、では、中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

中塚ですけれども、本来、この剤の臨床ばく露経路というのは吸入ですね、経口ではないですね。だから、本剤の発生毒性試験を評価するのに吸入であることに何ら問題はないと思うのです、個人的には、ですから、経口投与の実験を、ARfDを出すためだけにしようというのは、ちょっと納得されないのではないですか、業者のほうで。

○堀本座長

事務局、どうぞ。

○横山課長補佐

すみません、今回評価いただくのは、あくまで食品健康影響評価でして、使用時の方ですとか、そういった吸入でばく露するという観点ではなくて、あくまで食品に残留して、経口する場面を想定して評価をお願いしたいと。

例えば、作物残留試験成績、御覧いただいているかと思うのですけれども、ブロッコリーで若干残留がみられるというようなデータが今回出ていますけれども、こういうものを、作物を介して、ばく露したときの閾値を設定していただきたいというのが、今回の先生方をお願いしたい御審議です。

○堀本座長

中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

横山さんがおっしゃることはよく分かるのですが、作物に残留して、本当にヨウ化メチルですか、として残っているわけでしたか、これは、かなり揮発性もあるし、だからくん蒸に使っているわけですが、残ったもので経口的に摂取するデータはあるわけですか。放射能として残っているけれども、ヨウ化メチルとして残っているかということなのですか。

以上です。

○堀本座長

では、清家先生、お願いします。

○清家専門委員

作物残留の辺りについて、若干御説明しますと、まず、ヨウ化メチルの使用方法として2つありまして、土壌くん蒸する、土壌を消毒するときに溶液状のものを土壌にまくというか、混和させてガス化させて効果を出すというパターンと、もう一つが、室内で、基本は輸出とか、そのためのポストハーベスト的な使い方ですかね。その場合、作物に直接、ヨウ化メチルの気化したものが触れるという形になってきて、ブロッコリーなんかはそのパターンを想定した残留試験の試験結果であり、結果として比較的残っているというところでございます。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

少し事務局から補足させていただきますと、今回、作物残留試験は、68ページに別紙3として記載がございますけれども、今、清家専門委員から使用方法については2通りあるということで、土壌くん蒸と、密閉した施設内のくん蒸、この2通りあるという御説明をしていただいたのですが、今回の最新の抄録を見ますと、土壌くん蒸の使用法は全てなくなっていて、密閉の施設ですとか、容器でのくん蒸という使用方法だけが残っているというような状態のようです。

さらに、今回ブロッコリーなどの適用拡大に関連して評価依頼があったのですが、ブロッコリーの値を見ていただきますと、これまでの土壌くん蒸への残留量に比べると、若干高い値が出ているようなこともありまして、こういったデータを見ますと、人の口に入るのではないかなと思った次第なのですが、御確認いただければと思います。

○堀本座長

ありがとうございます。

70ページのところなのかな、ブロッコリーのデータというのは。

ということで、先ほど事務局のほうで整理していただきましたけれども、本当に、経口投与でないと設定できないというのと、普通は安全係数100で、当然、分からない部分がありますので、それから3、300にするか1,000にするかというような形での不確実係数で担保するという手法2つということになると思いますが、現実的なところでいけば、恐らく安全係数というところが、現実的な対応かなとは考えております。その辺、田中先生、先ほど手を挙げておりましたけれども、意見があれば、よろしくお願いします。

○田中専門委員

田中です。

ARfDをどうしても出したいのなら、試験をやらせるべきだと、私は思うのです。それで数値が実際に経口投与したときに幾つから出るかでARfDを求めるべきだと思います。

ただ、安全係数云々というのだったら、相当低いところに設定しないと、こちらは、実際に幾つか毒性が出るかというデータを出すことができないので、相当用心して係数を高くして割っていかないと駄目なのではないかと考えております。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

中塚先生、何かありますか。

(同意の意思表示あり)

○堀本座長

田中先生の意見に同意ということでよろしいですか。ありがとうございます。

親委員の浅野先生、何かそれに対して、もし、御意見があれば、お願いいたします。

○浅野委員

ありがとうございます。

結局、その係数かけるというのは、経口の試験をやり直させないというところでの策なのですね。ですから、とにかく重要なところは、この生殖発生毒性試験でみられた所見というのが、経口でも単回でみられるという御指摘は、3人の先生方から共通の意見をいただきましたので、それがどれぐらいの用量からという設定ができればいいと思いますので、やり直させるかどうかというのは、今、事務局からありましたように、先生方から、そういった依頼があれば、やり直すという要求はできるわけですね。要求はできますので、不確実係数かけるよりも、しっかりと経口で1回やってもらったほうがいいような気は、個人的にはしています。

○堀本座長

ありがとうございます。

経口でやれるなら、特に発生毒性所見が出ているので、妊婦の方、妊娠の可能性のある

女性の方に対してのアラートという意味で、やはり、安全係数というよりは、より適正なところを出すのがいいのではないかというのが、この専門調査会の意見だろうという形でまとめていきたいと思えますけれども、ほかの先生方を含めて、どうでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○堀本座長

ありがとうございます。事務局以外は、みんな、いいですね。

では、そういう形で、一応、この調査会の発生毒性のところは、そういうところで、とりあえずまとめるというところで、よろしいですかね。

事務局、よろしいですか、何か。

○横山課長補佐

恐れ入ります。納得していないわけではございませんので、念のため申し上げます。2点、事務局からよろしいですか。データを取っていただくとして、何の試験をやればいいですか、普通のガイドラインどおりのウサギの発生毒性試験をやればいいかどうか、それとも、何か単回で影響が出るかどうかをもう少し突き詰めたようなデータをやるべきなのかどうかということが1点目。

2点目なのですが、本当にウサギのデータだけでいいのですねという確認なのですが、ウサギのデータが出てきてから評価書をもう一回見て、やはりこっちのほうが、値が低いではないかみたいなものが後から出てくると、整理がまた大変です。で、せっかく動物の命をいただいて実験していただくからには、きちんと詰めていただくからのほうがいいかと思えますので、念のためお付き合いいただきたいのですけれども、例えばなのですが、評価書の45ページに、急性神経毒性試験がありまして、こちらでも吸入でやってあるのですけれども、これは明らかに、多分、単回で出る所見につながってくるかと思うのですけれども、こういう所見がどの用量から出るかというのをきちんと確認して、ウサギの発生毒性の経口換算値とどっちが下から出ているかとか、念のため確認するような必要はないかということと、もう一個、どうしても事務局が気になる所見は、43ページの表35ですね、こちらの20 ppmで甲状腺ホルモンの値は動いているというような結果があるのですけれども、この辺も、もしかしたら単回で出たりしないかというのが心配なのですけれども、こちら辺はあるとしても、まずはウサギということによろしいのかどうか、念のため御確認いただいてもよろしいでしょうか。

○堀本座長

ありがとうございます。

それに対しまして、まずは、今の事務局の確認に対して、御意見のある先生方は、おられましょうか。

では、中塚先生、お願いします。

○中塚専門委員

中塚ですけれども、横山さんのおっしゃるところはもつともで、全て横山さんの言うとおりでいいのですけれども、普通の発生毒性ではなくて、あくまでARfDをみるわけですから、ウサギも経口で、単回投与でいいと思いますよ。23日から26日の間、23日でいいと思います。妊娠の23日に経口で1回投与して、その投与量をみつけるためには、ちょっと予備実験をしないかも分からないですけれども、その実験が1つ。

もう一つは、横山さんのおっしゃった急性神経毒性の経口による実験、それと、もう一つメカニズム試験で、甲状腺の変化が単回で、経口投与で起こるかどうかが、それで十分ではないかなと思いますけれども。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、田中先生、どうぞ。

○田中専門委員

経口投与でARfDを出すためだけの試験をするというような形にもっていくのは、ちょっと納得ができないですね。本当にそうなるかどうかというのは、確実に予想できているかということ、もし出なかったらというのがあるので、通常どおりに、僕としてはウサギもラットもやるべきだと思うのですが、ただ、それだと何か不都合がある、企業の負担からまずいとか、そういう斟酌が、もし必要なのなら要求ができないとは思いますが、本来なら、ほかのものは、そうやって求めているので、同等の方法を取って数値を求めていくべきだと思います。

出なかった場合に、ほかにこれをやっておけばよかったということが起こらないように、ほかの剤でも出しているデータをもらって、こっちがどう判断するかという形にもっていったほうが、どうこちらが判断するかということになってくるので、こっちが指示して、これをやれと言ったのに、分かりません、何々やってくださいというのは、逆に恣意的なものを感じてしまうので、最低限ウサギ、できればラットも含めて、器官形成期なり何なりで、通常の生殖発生毒性をやっていただいたほうがいいのではないかと考えるのですが、いかがでしょうか。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

私の考えとしては、調査会としては、要するに胎児毒性の死亡が出るという観点から、恐らく女性、特に重要なARfDの設定をする必要があるので、その経口投与での設定ができる試験結果を確認するための試験がほしいという正確なところが出せるような試験を求めたほうがいいのではないかと、具体的にこんな細かいというよりも、用量設定も含めて考えなければいけない部分が、多分あるのかなと思います。やはり単回ではなくて、通常

のガイドラインに沿った形のデータを求めたほうがいいのかと考えていますけれども。

あくまでも、我々の目的を明確にして、それに対するデータを出してくださいというふうな要望になるのではないかなと思うのですけれども。

もし、ほかの先生、意見があれば、田中先生は同意という形でしょうか、はい。

中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

中塚ですけれども、堀本先生おっしゃるように、この追加実験の目的は何かというと、ARfDを出すための実験でしょう。そうであれば、連投するよりも単回でいいのではないですかというのが、僕の考えで、連投でやると、確かに確実に胎児毒性は出るような気はします、単回よりはね。ただ、単回でも、メカニズム試験で何回もやっているように、有意差はたまたまないけれども、ある程度の例数を使えばそれなりの変化が出てくると思うのです。だから、単回でやってどうしていけないのかなと。そちらのほうがはっきりするわけですね、ARfD値は。

○堀本座長

です、田中先生、どうぞ。

○田中専門委員

田中です。すみません。

単回を要求するとして、何日に投与させるかというのを一点に絞れるかどうかということなのですが、妊娠何日に1回投与しなさいということをお願いするということでしょうか。それが、もし、ターゲットを外している可能性というのはないのでしょうか。

以上です。

○中塚専門委員

すみません、中塚ですけれども、ちょっと僕は言い方がまずかったかも分かりませんが、堀本先生もおっしゃるように、向こうに考えてもらうわけですよ、例えば、妊娠23日のは、僕だけの考えなので、この試験の目的はARfD、特に妊娠中の女性に対するARfDを求めたいので、その求めるための試験をやってくださいということをお伝えして、向こうに任せたいほうがいいと思いますよ。

以上です。

○堀本座長

田中先生、どうぞ。

○田中専門委員

その意見には同意します。向こうに単回でも影響が出るのではないかと考えているので、やれということでもやってもらって、向こうは出るところでやってくるだろうということになりますね。それであれば、同意いたします。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

ただ、私は恐らく、単回であろうが、我々の求める試験をお願いしますよというだけで、それは多分、我々の考えではいいのですけれども、事務局が心配されているのは、そういう出し方をしたら、向こうがきちんと、それに対して適切に対応できるかどうかという不安があるということですね。医薬のレベルの感覚で話をしても、やはり難しいところがあるのかなというところで、多分、事務局が危惧されているところかなと思います。そのため具体的な形で出していきたいというところだろうと思うのですけれども、これだけでは、今事務局が求めているようなことを我々は提示できないのではないかなというのが、正直なところだと思います。もっともっと詰めて、いろんなデータがないと難しいのかなという部分が、やり直してもらおうと言うのは簡単ですけれども、実際に、それを本当にやってもらって、我々が望んだデータが出てくるかどうかというところの部分が、非常に危惧されると。これまでの経験から事務局が多分懸念を持たれていて、恐らくそういう状況なのだろうなと思います。

というところですが、事務局、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

すみません、そうですね、難しいのですね、すみません、まとまらないのですけれども、ウサギの発生毒性試験で認められた生存胎児数の減少ですね。これが、単回投与による影響かどうか、経口投与の単回投与により生じる影響かどうか示すこと。手段は問わないということですか。経口投与の用量がきちんと分かるような、何か出してきてみてくださいと。

○堀本座長

要するに、ARfDの所見が単回で出ると、専門家の中では、認識を実はしていると。その前提でARfDが求められるようなデータを出してくださいというところでは、それは、用量であったり、投与期間であったり、全てのこの部分で、逆に言えば、胎児死亡だけをみるかもしれないですけれども。デザインは、こちらとしては別に、あくまでもARfDの設定ができるという、それが必要だという判断を専門家の中でしたということだと思います。そういう認識で、中塚先生も田中先生も言われているのかなと思うのですけれども、どうでしょう。

(同意の意思表示あり)

○堀本座長

ありがとうございます。中塚先生も田中先生も、そういう認識だということなのでしょうけれども、中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

中塚ですけれども、今のまとめ方でいいと思うのですけれども、僕がさっき言った、横

山さんのお話が続いて、僕がそのとおりですと言った中で、追加実験が要らないのは、ごめんなさい、がん原性の甲状腺の腫瘍は、あれもARfDになるかも分からないですけれども、そこは、僕は要らないと思いますよ、ラット特異的とか、げっ歯類特異的な話でしょう、ですから、ヒトでの危険性を考えた上では、それは否定されているので、急性神経毒性とウサギの発生毒性試験のARfDが求まる方法を考えてもらったらいと思うのですけれども、基本的にはウサギだけを聞いてもいいのではないですか。

そこで、それがあまりにも低いと、それだったら妊婦は、もったきついなと、やはり急性神経毒性も経口で、そちらは簡単ですから、やってくれるのではないかと思いますけれども。

以上です。

○堀本座長

急性神経毒性に関して、ほかの毒性の先生方、何か意見があれば、お願いします。

豊田先生、どうでしょう。

○豊田座長代理

豊田です。

急性神経毒性のほうなのですけれども、ここでみられている所見が、体重増加抑制とか、あと体温低下や運動量の減少とかがみられているのですけれども、これが本当に単回投与で起きるものかどうかというのが、ちょっと判断がつかないなと思って見ていたのですね。というのも、急性毒性試験で全くみられていないですし、投与濃度の幅も、100 ppm以上から400 ppmまでみられていて、死亡が、この試験では出ていないということなのですね。

ですので、単回での経口投与での急性毒性試験とは、大分見え方が違う感じになっているので、これが急性神経毒性だから、詳細にみているからディテクトできているものなのか、それとも6時間の全身ばく露だから起きているものなのかというのが、なかなか判断がつかないなと思って見ていました。

ただ、これが、もし単回投与で起きるのだとすると、先ほどからお話に出ている妊婦への影響ということではなくて、一般の人々全員に対してのARfDの根拠になるような所見になり得るので、ただ、それがはっきりしない段階で試験を求めているのかどうかというのは、どうしたものかなと、今、悩んで聞いていたところなのですけれども、ほかの先生の考え方も伺いたいと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

藤本先生、どうでしょうか。

○藤本専門委員

藤本です。

私は、ちょっと神経毒性のほうは、よく分からないですけれども、先ほど横山さんから

話の出た、やはり吸入での2年間の試験の甲状腺ホルモンなんかをちょっと見直しているのですけれども、やはりここでみても、単回で出るとはちょっと思えない、90日間とか、ほかの試験から判断しても思えないですし、今の時点で、ラットについてみてみる必要はないのかなと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

佐藤先生は、いかがですか。

○佐藤専門委員

佐藤です。

私はちょっと神経毒性とか発生毒性、生殖発生毒性は素人なので、何とも的確なコメントはできずにおります。

ただ、がん原性で出た甲状腺のことを単回で気にする必要があるのかなということは、ちらっと話の内容を聞きながら考えました。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

浅野先生のほうから、どうぞ。

○浅野委員

ありがとうございます。

色々御議論いただいている中で、ちょっと考えたのですけれども、一般毒性に関しましては、経口投与での毒性試験があるわけですね。これで判断はできているわけで、例えば、先ほどの急性神経毒性などは、全身吸入ばく露という、そういうシチュエーションを作ると、どうしてもラットにストレスがかかりますし、そういったところでの評価というよりも、やはり経口でという、データがあるところは経口で評価していいのではないかというのを、もう一度きちんと確認できればいいのではないかと思います。

ただ、先ほど生殖発生、ウサギのところはどうしても引っかかってしまうので、この試験をやり直すのか、例えば、経口に換算して係数をかけて、より安全なものを得るのか、やはり少なくとも、この所見に関しては見逃すわけにいかないという考えだと思いますので、その辺のところ、きちんともう一回、経口で結論が出る試験をやり直してもらうのか、係数をかけた、より安全な領域での妊婦さんに対する用量を求めるのかというようところで議論すればいいのかなと感じています。

以上です。

○堀本座長

貴重な御意見をありがとうございます。

今、浅野先生のほうから出たように、もう一度整理をしてみる必要があるのかなと思

ます。恐らく、今日で全部結論が出るわけではないので、やはり本当に要求する必要があるのかも含めて。このウサギの試験は、チャンバーの関係で2回に分けて、一遍にやっていないのですね、2回に分けて実験をしていて、2回の試験データがどうもばらついているというようなことも書いてあったりするので、やはりもう一度みる必要があるのかなと思います。恐らく、引き続きの審議になるのかなと思いますけれども、その辺も含めて先ほど事務局のほうから出ましたように、ほかのところの用量はどうかということも、もう一度確認していただく必要があるのかなと思うのですが、事務局のほうは、いかがですかね。

○横山課長補佐

御議論ありがとうございました。

そうしましたら、ウサギにつきましては、継続して御審議いただくということで、ウサギの発生毒性については、単回の経口投与で、こういった所見が出るかどうか見解を申請者に求めておくということで、まずはいかがでしょうか。

○堀本座長

お願いします。それでいいと思います。

○横山課長補佐

それと、今、座長のほうから、少し整理が必要というお言葉がございましたので、各試験の換算値が信頼できるかどうかというのは御議論のあるところかと思うのですが、ppmをmg/kgに一旦換算した値も併記して、どのくらいの用量で何が出ているかというのを、念のために次回に確認いただいて、その上で、データ要求をしていただくというような形で、次回、御審議いただくことでよろしいでしょうか。

○堀本座長

ありがとうございます。それでいいと思います。

ほかの先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、それをお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

そうしましたら、確認事項の内容ですね、先生方に御確認をお願いしたいので、メールでお送りさせていただきます。御意見などをいただければと思います。ありがとうございました。

そうしましたら、この剤の審議は、継続ということで、ここまででよろしいでしょうか。

○堀本座長

清家先生、何か。

○清家専門委員

すみません、代謝経路のところだけちょっと、確認しまして、抄録も確認しまして、事務局案で大丈夫ですと、ちゃんと文意も抄録から読み取れましたので、今回の事務局案で

全然大丈夫です。

以上です。

○堀本座長

野村先生、どうぞ。

○野村専門委員

すみません、私も皆さんが御議論している中で、代謝のほう、色々と抄録のほうを確認していたのですけれども、「速やかに $^{14}\text{CO}_2$ として揮発し」というのは、これがちょっと間違いかなと思っていました、代謝経路としてですね、実際に、これは、ちょっと議論が長くなりはしないと思うのですけれども、ちょっとお時間をください。

11ページなのですけれども、基本的に土壌くん蒸はもうやらないということですが、今の評価書案の中では、それが書いてありますので、それをちょっと引用する形で、11ページの18行目に、土壌にくん蒸するともう、ほぼヨウ化メチルは、主に揮発によって消長していってしまうと、24時間後には、ヨウ化メチルが揮発物質として90%TAR以上回収されたということなので、速やかに二酸化炭素に変わるといようなデータはどこにもなくて、だいこんのところだけに、なぜか二酸化炭素として速やかに揮発してと、あたかもそれが吸収されて変換しているみたいなことが書かれているのですけれども、それを示すようなデータはなくて、基本的には、この剤は揮発しやすいと、速やかに消えていっているのは、単にヨウ化メチルそのものが揮発しているのだろうということなので、そういったことで、植物の代謝経路の中に、この $^{14}\text{CO}_2$ として揮発し、というものは消して、速やかに揮発していいと思います。単純に、単にそうやって書けばいいのだと思います。

あとは、植物に残留した放射能の大部分は植物への天然成分として中に取り込まれているというのは、それでいいのだろうと、だから CO_2 として取り込まれているというのは、あくまで推測であって、それは、また、食品健康影響評価の59ページ、これは、まだ、今日は議論していないのですけれども、ここにもちょっと間違えている、間違えているというか、ここで書く必要のない文章が7行から9行目にあつてということ、これは次回やりますかね、長いですね。

ということで、ここも含めて、次回、また書き直したほうがよろしいかと思えます。

○堀本座長

分かりました。

○野村専門委員

また、確認して、代謝経路のほうも、もう一度コメントしたいと思います。次回の委員会で、お願いいたします。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

各先生方にいっぱい宿題が出てしまいましたけれども、よろしくお願いいたします。

では、この剤の審議は、これで一旦打ち切りということで、よろしいですね。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

そうしましたら、今日、その他の議題といたしまして、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告、2、3分で、お時間いただけますでしょうか。お願いいたします。

○糸井専門官

参考資料の1と2を御覧いただければと思います。

本件につきましては、参考資料2の通知に基づく報告でございます。

いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴います暫定基準が設定された剤の評価手順の手続の1つでございます。

以前御審議いただきましたベンタゾンにつきましては、対ADI比は、幼少児の0.4%などで、対ARfD比は2%以下となっていることの報告が来ております。もし、問題等がございましたら、厚生労働省に対しまして意見を言うことができるようになっております。

以上でございます。

○堀本座長

ありがとうございました。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら日程でございます。

次回の本調査会は、5月19日木曜日の開催を予定しております。この剤につきましては整理などもさせていただきたいと思っておりますので、5月は別の剤をお願いできればと考えているところでございます。よろしくお願いいたします。

○堀本座長

以上でよろしいでしょうか。

ほかにはないですね。では、これで本日の会議を終了させていただきます。なかなか進行が悪くて申し訳ございませんでした。なるべくスムーズな議事の進行をやりたいと思いますので、引き続きよろしくお願いいたします。

では、これで本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。よろしければ御退室のほうをお願いいたします。ありがとうございました。

以上