

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 二 部 会 第 28 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年9月13日（金） 14：00～16：20

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（アミノエトキシビニルグリシン）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）

吉田座長、松本副座長、泉専門委員、腰岡専門委員、根岸専門委員

（専門参考人）

佐藤専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

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、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 アミノエトキシビニルグリシン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 論点整理ペーパー（非公表）

資料 4 「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）」に係る確認書について

参考資料 1 日本における農薬等の急性参照用量設定の基本的考え方

机上配布資料 1 食品健康影響評価において安全係数／不確実係数として種差10及
び個体差10以外の判断をした事例（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただ今から第 28 回農薬専門調査会評価第二部会を
開催いたします。今日は外がちょっとまた暑くなっておりますけれども、内閣府にお

きましては、5月1日からクールビズの期間でございますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

今日は部会の専門委員の先生方5名に御出席いただいております。また、先生方には評価書をお送りする際にメールでお知らせをいたしましたが、本日から本部会の専門参考人として岩手大学の佐藤洋先生に御出席をいただくことになりましたので、御紹介いたします。先生、一言御挨拶いただければと思います。

○ 佐藤専門参考人

皆さん、初めまして。岩手大学の佐藤洋と申します。微力ですが頑張っていきたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。専門は毒性病理です。

○ 堀部課長補佐

どうもありがとうございます。

食品安全委員会からは、3名の委員が御出席でございます。

それでは、以後の進行を吉田先生、よろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、前回に引き続き、農薬アミノエトキシビニルグリシン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。

まず事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料の確認をお願いいたします。お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、それから専門委員の先生方の名簿に加えまして、資料1といたしまして、昨日現在での農薬専門調査会の審議状況一覧、資料2は、本日御審議いただきます農薬アミノエトキシビニルグリシンの評価書（案）、資料3は論点整理ペーパーでございます。資料4につきましては、後ほど御紹介さしあげますが、1枚両面刷りのものでございます。

それから、参考資料1でございますが、日本における農薬等の急性参照用量設定の基本的考え方ということで、本日、御審議の後、吉田先生からプレゼンいただくパワーポイントの刷り出しを御用意いたしました。また、吉田先生から本件に関連しますジャーナルの写しをいただいておりますので、先生方には御参考のために配布をさせていただいております。

さらに、机上配布資料1でございますが、こちらは事務局にてまとめました、本日、本剤の審議におきまして安全係数を幾つにするかというところが一つの論点になりますので、安全係数として、追加の安全係数を適用したケースに関する事例集でございます。また、机上配布資料2は、これは別の専門調査会において作成されたものなのですが、松本先生から同じ案件として、安全係数をデフォルトの100を用いなかったケース

の資料をいただいておりますので、そのうちの一部を抜粋して机上配布資料 2 とさせていただきます。

本日の配布資料は以上でございます。何か不足がございましたら事務局までお申しつけください。

○ 吉田座長

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」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、御報告をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

専門委員の先生方から御提出いただいております確認書と、それから先ほど、後ほど御紹介しますと申し上げましたが、佐藤先生からも確認書をいただいております。これらは事務局にてあらかじめ確認をさせていただきましたが、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先生はいらっしゃいません。なお、ほかの先生方のものも既に公表されておりますので、佐藤先生の確認書につきましても、同様に本日の関連資料として公表させていただきます。

以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。先生方、御提出いただきました確認書につきまして、相違はありませんでしょうか。

ありがとうございます。それでは、本日の審議を始める前に、ちょっと 2 日前に幹事会がございまして、前回に先生方に御審議いただいたトリフルミゾールにつきましては、非常に微細な変更はございましたけれども、幹事会で承認をされまして、親委員会に上がるということになりました。ありがとうございました。

それでは、農薬アミノエトキシビニルグリシンの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。前回からの経緯を含めまして、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

資料 2 に基づき説明させていただきます。審議の経緯につきましては、この資料 2 の 3 ページになります。この剤につきましては、2009 年に 1 回目の御審議をいただきまして、追加資料の要求をしておりました。それが出てまいりましたので、先月、8 月に再度御審議いただき、ADI の設定の前まで御審議いただきました。今日は、ADI の設定、特に安全係数を幾つにするかというところについて御審議をお願いしたいと考えております。

中身ですけれども、まず 7 ページ、少し御覧いただいて、この剤ですけれども、7 ページの下の方、植物成長調整剤となります。国内での登録はないもので、ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準が設定されているものでございます。今日は安全係数を主にと申し上げたのですが、1 点、先生方から評価書（案）の記載ぶりについて既にコメント

をいただいている部分がございますので、御確認お願いできればと思います。

8 ページのラットの動物体内運命試験についてなのですが、29 行目、「雌雄の排泄及び代謝パターンは類似していた」という記載がございまして、これはこのまま海外の評価書に記載があったものを書かせていただいていたものなのですが、パターンという言葉が何を意味するかわかりにくいという御意見で、御修文案をいただいております。「排泄及び代謝物について性差は無かった」という文章でどうかということです。このような修正案をいただいておりますが、御確認をお願いできればと思います。

○ 吉田座長

今日は小澤先生も細川先生もいらっしゃらないので、ここで議論ということになりますと、腰岡先生はこの細川先生の 8 ページの前回からの修文案ですが、削除及び一文追加になるのですが、いかがでしょうか。

○ 腰岡専門委員

そうですね。紛らわしいので、修文したものでいいと思います。

○ 吉田座長

すみません。山添先生にもコメントをいただきたいのですが。

○ 山添委員

おっしゃったとおりで、細川先生の修正のほうがはっきりしていると思います。

○ 吉田座長

本当に評価書評価だと、海外の文章をどう訳すかというのは非常に事務局が苦勞されていると思いますけれども、今、腰岡先生からも山添先生からも細川先生の御修文案でよろしいのではないかという御意見がありましたので、こちらを採用させていただきたいと思います。ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

実は、ここの原文なのですが、わざわざ「qualitatively similar」という言葉になっていてということに今気がついてしまいました。すみません。グレーのファイルがお手元にあると思うのですが、海外評価資料をまとめてあるのですが、このグレーのファイルの耳のタブ、4 番というのがオーストラリアの評価書で、肩に通し番号でページ 52 分の幾つというページ数があると思うのですが、こちらの 49/52 ページ、御覧いただきたいと思います。

49/52 ページの上から 2 目のカラムに「metabolism and toxicokinetics」というところがあって、そこのちょうど真ん中、Acute Studies の上、下から数えて 5 行目から 6 行目のところがこのもともと文章を書いた根拠になっている文章なのですが、「Elimination and metabolise patterns were qualitatively similar males and females」と書いてあって、Qualitative、要するに質的には差がないのだけれども、Quantitative という言葉がないのですね。なので、この部分を訳したときに、性差はな

かったと言い切っていいかということに今ごろになって、すみません、事務局、迷いが出てしまいまして、どうしたらいいかなと思って。性差がなかったというのは、修飾語がついてないので間違いではないというのは理解できるのですが、どこまで言い切っていいのかというところが。原文も十分ではなかったので恐縮なのですが、見た上で性差はなかったというふうに、丸めるとこうよねということであれば、それでもいいかなと思ったのですが、すみません。

○ 佐藤専門参考人

すみません。「質的に変化はなかった」という表現にするか。

○ 山添委員

ですが、大体、代謝のときにはこんな表現にします。今の文章、そのままのやつを生かすと、「雌雄の排泄及び代謝に定性的な違いは見られなかった」。多分、代謝ではこういう使い方をよくすると思いますので、これだったら細川先生も文句は言わないと思います。

○ 吉田座長

佐藤先生、いかがですか、今の山添先生の。

○ 佐藤専門参考人

はい。アグリーです。

○ 吉田座長

事務局、フォローできていますか。

そうしましたら、今、山添先生が口頭で言ってくださったことと細川先生のおっしゃっていることは、そう私は変わらないと思うのですが、よりこちらのほうが原文に近く、また代謝でもそういう用語が使われるようであれば、私は山添先生の修文案を採用したいと思うのですが、先生方、御異論ありますか。

ありがとうございます。よろしいですか。腰岡先生もよろしいですか。

○ 腰岡専門委員

ええ。より原文に近いと。

○ 吉田座長

なかなか、きつともとの報告書があつてこちらを読むのとこれだけしかないのというのは非常に読み込みにくいので、事務局は御苦労されると思うのですが、より正確なものになったと思います。ありがとうございます。

○ 横山課長補佐

それでは、食品健康影響評価のところ、18 ページを御覧いただければと思います。前回御審議のときにこの記載の内容、例えば主な毒性所見ですとか、そういった点については御確認いただいたところです。

18 ページの 4 行目から 10 行目ですが、参照した試験、十分でなくて、慢性毒性及び発がん性に供した動物種がそれぞれ 1 種であるので、日本における試験要求項目

に照らし合わせると資料の不足が見られたが、評価が行えると判断して評価を行ったという旨の御修文の御意見をいただきまして、それに合わせて修正しているところでございます。少し 10 行目までとダブリもございましたので、整理させていただいているものでございます。

○ 堀部課長補佐

先生、この剤のプロファイルについて、食品健康影響評価で少しおさらいしたほうがいいですか。

○ 吉田座長

そうですね。

○ 横山課長補佐

そうしましたら、18 ページ、少し御説明させていただきます。試験項目については少し十分な点がないというものですけれども、試験内容については 10 行目からになります。動物体内運命試験ですけれども、経口投与された本剤の吸収率は投与後 48 時間で約 50% です。主に肝臓、脾臓に分布するという記載がございました。未変化のアミノエトキシビニルグリシンの検出はわずかで、N-アセチル化体である代謝物 B が検出されております。排泄は主に尿中というようなプロファイルとなっております。

15 行目から植物体内運命試験の結果ですけれども、主要代謝物として B、こちらは、13 行目にもございますが、動物体内でも認められた代謝物で、果肉中で最大 13.2%TRR 認められております。

毒性の試験結果で認められた主な所見ですけれども、19 行目になりますが、肝臓の門脈周囲性肝細胞空胞化等、精巣の萎縮等が認められております。遺伝毒性は認められておりません。

21 行目になりますが、発がん性試験で、雄ラットで精巣管細胞腺腫、雌ラットで副腎褐色細胞腫の発生頻度増加が高用量群に認められております。ただし、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとさせていただいております。

また、ラットの繁殖試験では親動物の雄に精子運動能の低下等が認められております。

発生毒性試験では、ウサギで肺葉欠損が認められております。ラットでは催奇形性は認められなかったという結果になっております。

27 行目から暴露評価対象物質についてです。植物体内運命試験の結果、B が 10%TRR を超えて認められておりましたが、ラットにおいても検出されておまして、農産物中の暴露評価対象物質をアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩（親化合物のみ）と設定するという案とさせていただいております。

ADI の設定についてになりますが、これについては、まず 22 ページからの表 8 を御覧いただければと思います。まず試験項目ですけれども、ラットは 90 日の亜急性毒性試験、1 年間の慢性毒性試験、2 年間の発がん性試験が実施されておまして、おめくりいただ

いて 23 ページ、これもラットの試験ですけれども、2 世代繁殖試験、発生毒性試験が実施されております。マウスでは 90 日の亜急性毒性試験のみ、イヌでも、24 ページになりますが、90 日亜急性毒性試験のみが実施されておまして、マウス、イヌとも長期の試験はございません。ウサギは発生毒性試験が実施されております。最も小さい NOAEL の値ですけれども、24 ページのウサギの胎児の 0.2 が一番小さな NOAEL になります。

ちなみに、海外の評価結果と比べますと、22 ページを御覧いただければと思いますが、オーストラリアはラットの 90 日間亜急性毒性試験②の 0.2 を NOAEL としております。一方、日本では 0.4 となっておりますが、この違いは、オーストラリアでは 0.4 mg/kg で認められました AST 低下を影響ととっているのですけれども、この部会では AST の低下は影響ととらないと御判断いただきまして、NOAEL が 0.4 となって、違いが出ているというものです。

これらの結果から最小の NOAEL は 0.2 となりまして、あとは安全係数を幾つにするかという点について既に御意見等をいただいているところでございます。御意見につきましては、20 ページの 12 行目、一番下ですね。まず吉田先生からは、マウスの発がん性試験はないけれども、亜急性毒性試験結果からマウスの亜急性毒性試験はラットより低いという値が出ているということ、あと、イヌの亜急性の NOAEL はラットと同じぐらいのところであって、1 年間ではさらに低くなる可能性があるということを御指摘いただいて、21 ページにまいります、上のほう、ちょっと分かれています、今日の議論のポイントとして、追加係数が最大の 10 まで必要か、当日議論したいという御意見をいただいていたところでございます。

松本先生からは、この評価については評価書評価なので、原則として海外評価結果をそのまま採用するのが基本というまず基本的な考え方と、それとこれまでの事例を少し見ながら議論が必要というような御意見をいただいているところでございます。

事例につきましては、まず机上配布資料として今日配布させていただいております。松本先生から事前にいただいていた配布資料としましては、2 の 1 枚紙になりまして、それとあと事務局のほうでまとめております資料、机上配布資料 1 として配布させていただいております。これは農薬以外の分野、動物薬ですとか化学物質などについても記載がございます。これを見ますと、農薬のほうを中心に見ますと、机上配布資料 1 にいっぱい例があるのですけれども、データ不足による安全係数の追加という例はあまりないのですけれども、2 ページ目のジクロルミドですと、慢性毒性試験に供した動物種が 1 種類ということで、300 を掛けた例がございます。これについては 1 種類ということではあるのですけれども、ラットのほうで 2 年間の併合試験が実施されていて、マウスで 18 カ月の発がん性試験が実施されていて、一応長期の試験という意味ではラット、マウスがあって、イヌで全く長期がやっていないというような状態で 300 を掛けた事例があります。このような資料を今日配布させていただいておりますので、御参考にしていただければと思います。

また、評価書（案）、資料 2 の 21 ページに戻っていただければと思うのですが、藤本先生からも御意見をいただいております。やはり毒性メカニズムは不明という点について御指摘をいただいております。亜急性の結果から毒性についてその程度を推察するには、科学的根拠が不十分であるように思われるという御意見で、本剤については慢性毒性、発がん性についての種差分として追加係数を 10 とするのがよいという御意見をいただいております。

ほかの先生方からは、腰岡先生、本間先生、佐藤先生からは特にコメントはないという御意見をいただいております。桑形先生からは、評価書評価なので海外評価結果をそのまま採用という御意見をいただいております。これは 10 という御意見かと思います。小澤先生については、一任しますという御意見をいただいているところでございます。

また、評価書の記載に戻らせていただきますけれども、18 ページの一番下、37 行目から、ADI の設定についての記載になりますが、18 ページの 38 行目から 19 ページの 1 行目から 5 行目にかけては、案 1 ということで、こちらは安全係数、種差 10、個体差 10 に、データギャップで追加 10 とした場合の文案です。案 2 につきましては、ラットとイヌの 90 日の毒性の値が比較的近くて、見られている毒性の所見も似ているということ、また、マウスの 90 日の結果は、ラット、マウスより上の用量でとれているようなことを考えると、10 までは要らなくて、3 ぐらいではないかというような一つの御議論の情報として案を 1 つ提案させていただいたところでございます。

また、海外の状況ですけれども、20 ページに記載がございまして、米国ではクロニックのリファレンスドーズということで、これがいつも使っている値なのですけれども、これでは安全係数は 100 ということで設定されておりますが、がんのリファレンスドーズではマウス発がん性試験の不足ですとか不明確な部分があるということで、追加係数 10 が足されております。また、豪州のほうでは安全係数は 1,000 というような評価結果になっているところでございます。

これらを踏まえて ADI の設定について御審議をお願いできればと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。前回はここでとまってしまったのですけれども、18 ページにお戻りください。まず、今回、評価書評価なのですけれども、事務局に 18 ページの 2 行目から 10 行目について修正をいただきました。お願いしたのは私でして、今回のように試験のバッテリーが不足している、けれども評価はしましたよという書きぶりを直していただきました。恐らく幾つかのパターンがあると思いますので、できれば幾つかのパターンの文章案を考えていただけますと、ありがたいと思います。フルセットあればいいのですけれども、十分な資料があったわけではなということをやはり私は強調したいと思いますが、私はこの事務局で直していただいた文章でよろしいのではないかなと思うのですが、先生方、特にこの 2 行目から 10 行目等につきまして、何か御意見ありますか。

佐藤先生は今日初めてなので、御不明な点はどんどんお尋ねになってください。今日は

比較的いつもより時間もございますので、質問に答えやすいかと思えますけれども。いかがでしょうか。特にありませんか。

そういたしましたら、この事務局での修正していただいた部分を採用いたしまして、変更したいと思います。

本剤ですけれども、ここはもう前回、先生方にこの内容でよろしいですねということは申し上げたんですよ。

毒性プロファイルとしてはこの剤は余りこの毒性だというのがはっきりしない剤なのですね。実を言うと、LD₅₀は 5,000 以上あるのにどの試験も数 mg で行われているということは、多分、それ以上高い用量で MTD を超えてしまったりして試験がなかなか成立しなかったのではと推測されるのですけれども、どうもターゲットの一つとしては肝臓がありそうです。そして、もう一つとしては精巣がありそうなのですけれども、これはあまり一般毒性試験でははっきりしてなくて、どちらかという繁殖毒性試験でよりクリアになってきたということではないかと思えます。長期のラットで精巣管細胞腫が出るのですが、この精巣の毒性と関連しているのかどうかということも今回はデータが非常に、もう評価された内容からなので、それ以上のメカニズムはわからないということです。副腎の褐色細胞腫についても非常に一般的な腫瘍なので、本当に増えたのかなと思うぐらいのところはあるのですけれども。特にカルシウム等も動いてないようですので、思うのですけれども、これ以上のデータはありません。ただ、遺伝毒性はないので、発がん性があったとしても、非遺伝毒性メカニズムということで評価は可能だということで進めたいと思います。

一番本剤で強い毒性かなと思われるのは、ウサギの発生毒性で見られた肺葉の欠損という奇形です。これが比較的低い用量から認められています。これが ADI 設定根拠のエンドポイントとなってくるかと思えます。また、本剤の暴露評価対象物質としては親のみということになります。

では、いよいよ安全係数のところに移りたいと思います。先生方、22 ページの表 8 から表 24 を御覧ください。今回認められました毒性試験の一覧です。今回は一番低い NOAEL というのは 24 ページのウサギの発生毒性試験で胎児に認められた 0.2、これは母毒性が認められた用量よりも 1 つ低い用量で認められています。0.2 です。ですから、今回は無毒性量はとれている試験ということになりますので、LOAEL による追加係数ということではないのですが、今回は日本の農薬のバッテリーとして要求している 1 年もないですし、何よりも発がん性試験が 2 種の動物で行うとガイドラインでなっているもののうち、マウスの 18 か月の毒性試験が行われていないということになります。

ただ、1 点、この表を見ますと、非常に NOAEL が近いところでおさまっているというのが、毒性としては強いのですけれども、強いなりに低いところでおさまっているというのは変な言い方なのですけれども、例えばウサギでも NOAEL は 0.2 ですけれども、ではこれが特段低いのかといいますと、イヌでも 90 日では 0.6 が NOAEL ですし、ラット

でも 90 日のところでは 0.4 というところが NOAEL で出てきますので、比較的同じような値が並んでいるというのが特徴です。ですから、ウサギで恐らくエンドポイントとしては決まりだと思えるのですけれども、それをサポートするような数字は得られているということになります。

ただ、試験のバッテリーが不足しているということは事実ですので、では追加の係数を幾つにするかということになるのですけれども、一つの案としましては、案 1 といたしまして、発がん性試験が 1 種であるということを踏まえまして、追加の係数を 10 とするという考え方、藤本先生がこの追加係数は 10 という案にコメントをいただいています。案 2 といたしましては 300、これはルート 10 ということで、ここにあって理由はないかもしれないのですけれども、10 を掛けるまでもないのではないかな。ラットの発がん性試験があるよということで、ルート 10 ということで追加の安全係数を 3 として 300 という考え方ですが、これはもうそれぞれの先生方の御意見なので、先生方にどちらを先生方は推奨されるのかを伺いたいと思います。

では、まず、すみません、泉先生から御意見をお願いいたします。

○ 泉専門委員

難しいですね。この試験というのは、特に毒性試験ですけれども、いつ行われたかというのはわかるのですか。これもしわからないとすると、GLP じゃないということと言えるのでしょうか。

○ 吉田座長

ただ、EPA で評価されているのが 2004 年で、豪州で評価されているのも 2007 年と、比較的新しいですね。ですから、むちゃくちゃ古い試験が並んでいるのではないかなとは思えるのですけれども。これはあくまで推測です。

○ 泉専門委員

もし、きちっと GLP 試験で行われているのだったら、10 掛ける必要もないかなとは思っていたのですけれども、何かわからないことがたくさんあるという意味では、もう 10 を掛けるというふうなことを僕は考えました。ちょっと説明不足かも知れません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

では、根岸先生、いかがでしょうか。

○ 根岸専門委員

さっき吉田先生が言われた、ラットやマウスでも大体同じ数字が値として出てきて、ということは、足りないものがあったとしても、10 までいかななくてもいいのではないかなという感じはしているのですけれども、わからないことが多い場合は安全を見越して 10 という泉先生の御意見も納得できますので、ちょっと判断しかねるところで、すみません、わからないというのが正直なところです。

○ 吉田座長

では、佐藤洋先生、いかがですか。

○ 佐藤専門参考人

まず 1 つ不思議に思ったのは、前回までの議論はちょっと理解していないのですけれども、もしかするとほかの数値が出たのかなと思うのですが、なぜ 3 と 10 なのかなとまず今疑問に思っています。5 でもいいのかなと。4 でもいいのかな、2 でもいいのかな。10 あるいは 3 でなければいけない理由がちょっとわかりませんでした。それは別として、それはちょっと疑問です。

データを読ませてもらいますと、ウサギの胎児が一番センシティブで、次、ラット、イヌ。マウスが一番鈍いというか耐性があって、マウスの安全性試験があったとしても、多分ラット以上のハザードに対するようなクリティカルなデータはあんまり望めないのかなというような予想です。もしウサギの長期のデータが出てくると、またこれはインパクトが違うのかもしれないのですけれども、ほとんどやらないですね。あるとしたらイヌか、非げっ歯類かマウスのデータが出てくると思うのですけれども、それを見ると、ラットよりもあまりセンシティブではないと。そういうことを考えると、ラットの 0.4、その 1 つ下として 0.2 で、それがファクターとして 100 でもいいのかなというのが個人的な意見です。だから、ファクターを 1 掛けてもいいのかなと思っています。ただ、不明な点があるので、その点数をどこにしようかなというのだったら、3 とか 5 がいいのかなと。10 まではとらなくてもいいのかなという意見です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。一応、データギャップがあった場合というのは、デフォルトで 3 を掛けるというのが EPA のルールということで、EPA は掛けているのだと思います。今回もやはり、農薬というのは通常全てのバッテリー、ショートタームのスタディについては 2 種ですね、あと、それからロングタームについては 2 種、そして発がん性も 2 種。ショートとロングタームについてはノンローデントとローデント。あと、それから生殖発生毒性については、発生毒性については 2 種ですから、普通はラットとウサギというバッテリー。あと、それから繁殖毒性はラット。あとは遺伝毒性。これが一応バッテリーとして要求されているのですが、そのバッテリーが不足したということについて、フルセットのものと同じでいいかどうかということがありますが、これが通常の新規ですともちろん追加試験を要求します。それがないと通りませんよと言うのですけれども、これは評価書評価といった、海外の評価書で評価をいたしますので、バッテリーが少なくとも評価はします、ただ、追加の係数は掛ける可能性がありますよという評価パターンのものなのでですね。

なので、評価をするのですが、追加の係数はマックスが 10 です。いろいろな係数を今まで掛けてきたのですけれども、マックスの 10 というのは、よっぽどバッテリーが不足している——今回がん原性は足らないのですけれども——ときに限ることがあるって、非常に毒性が強いというときもあります。あと、それから最低の 2 というのは、非常に

NOAEL と LOAEL が近いだろうと予測されるけれども、LOAEL、最小毒性量で決めるようなときは、2 という一番、1 の次が 2 ということで、2 を掛けてきたという今までの事例が——そういう理解ですよね、事務局。

○ 堀部課長補佐

はい。あと、先ほど 3 という数字が出てきて、なぜ 4 にならないかという御疑問があったのですが、先ほど吉田先生がおっしゃったように、1 つのファクターに対してマックス 10 をとるときに、基本的にルート 10 から導き出される数字として 3 という数字をよく用います。ですので、毒性の程度を見たときに、追加の係数は掛ける必要があるのだけれども非常に軽微な場合に 2 を適用する場合、それから、先ほど横山が御説明した紙にもありますけれども、LOAEL から ADI を出す場合は割と 3 を使うことのほうが多いかなと思います。ただ、LOAEL の所見が軽微で 3 を適用するまでもないという場合に 2 を使うというような形で、2 と 3 は割とケース・バイ・ケースで御判断をいただいているような格好です。

あと、その次に出てくるのは、10 を 2 で割ったところで 5 という数字はよく使うことがあります、このへんは正直言って感性というか先生方のフィーリングの問題のところはかなり大きいので、どの数字がよくてどの数字はいけないというのは、基本的にルールというのはないのですけれども、割と、経験的には、暗黙の了解として 2 か 3 か 5 か 10 か。さらに 1 つのファクターだけでなく、2 つ以上安全係数を掛けるべきファクターがある場合に、そのさらに掛け算で、例えば 20 を適用するとか、そういうケースはあります。

ちなみにアメリカの場合ですと、例えばがんが非常に出て、データが少ないとかなると、平気で追加の安全係数は 100 というのがありまして、割り戻すとき、ですので普通デフォルトですと 100 で割り戻すということをやりますけれども、10,000 で割り戻すというようなことがよくやられていて、びっくりするような ADI がついてしまうことというのは起こりますけれども、農薬専門調査会は大体マックス 10 までで、2 か 3 か 5 をチョイスしていただいているケースが多いです。

補足になりましたでしょうか。

○ 吉田座長

では、松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

今、事務局が全部答えていただいたのですが、私も最初は 10 の追加係数というのは随分大きいなという、そういう気持ちを持ちました。それは今の御説明と重複すると思うのですが、全く発がん性試験がなされていない、データがないというような場合に 10 を使われてきたということがある。ただ、今日の資料を見ていきますと、イヌの慢性試験だけがなかったというときは、実は 3 の追加係数を使ったという結果が、数少ないのですが、あつて、そういう意味で 3 と 10 とどっちにするかなという、そう

いう議論するところがあるかと思うのですが、今回の場合は発がん性も 1 種類足りないし、長期の試験も 1 種類足りないですね。2 つダブってしまっている。そのへんをどう見るのかなというところと、やっぱり毒性のプロファイルとして、これももう座長、御説明になりましたけれども、急性毒性が非常に数値が大きいといいますか毒性が低いのに、反復投与をすると結構低いところで影響が出てくる。そのへんのことを考えてどうするかというところかなというふうに考えていますけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、松本先生は 10 掛けてもいいのではないかと。

○ 松本副座長

そうですね。

○ 吉田座長

すみません。三森先生に振って恐縮なのですが、マウスの発がん性試験がないという状態なのですが。

○ 三森委員

松本先生の意見に私は賛同したいと思っています。資料を見て、イヌの毒性が 90 日試験で原典にたどりつけず、肝病変としか書いてなくて、何が起こっているかわからないというところですね。ですからイヌの慢性毒性のデータがない、これは大きなデータギャップだと思いますし、マウスは発がん性試験を実施してないので、この 2 つの問題点ということと評価書評価ということですね。原典にたどりつけない状態で、セーフティファクターを新たに算入するという根拠は非常に難しいのではないかと思います。それと、LD₅₀ が 5,000 と高いにもかかわらず、投与期間が長くなってくると毒性が低いところまで出てきているということも無視できないところです。そういうことから、評価書で既に豪州も 1,000 を掛けており、そのへんのところを否定する理由はないと思いますので、私も松本先生の意見と同じでございます。

○ 吉田座長

私もエチレンの生合成の抑制というだけで、毒性のプロファイルがどうも見えてこないのですね。肝臓だろうということはわかるのですけれども。

農薬でよくあるパターンはもちろん肝臓が腫れるというのが 7 割ぐらい高用量であるのですけれども、どうも毒性のプロファイルが見えてこないというのが、非常に何かおさまりの悪い感じがいたします。特にイヌですと毒性のプロファイルがどうもわからないですね。というので、私も、今回は厳しいのかもしれないのですけれども、やはり 10 を掛けてもいいのかなと。その理由といたしましては、長期の毒性試験がないのが 1 種類ではなくて 2 種類だからという。特にマウスにおける発がん性。確かにマウスはほかに比べて、佐藤洋先生がおっしゃるように高いのですけれども、やはりここはデータギャップが 2 種あるということをもって 10 を掛けたいと思うのですが、先生方、今回につきまし

てはそのような方向でいかがでしょうか。よろしいですか。

そういたしましたら、この部会といたしましては、追加の係数はマックスの 10 を今回は掛けたいと思います。そういたしますと、事務局案 1 を採用いたしまして、ウサギの発生毒性試験で求められました NOAEL0.2 に、追加の安全係数として 10 を掛けまして、1,000 で除して、ADI は 0.0002 mg/kg 体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

この後の流れにつきましては、事務局のほうから何かありますか。

○ 横山課長補佐

それでは、評価書（案）を修正させていただきまして、幹事会の審議ということで進めさせていただければと思います。どうもありがとうございました。

○ 吉田座長

ありがとうございました。もう少し追加の係数で今日は議論がと思ったのですが、人数のこともありまして、結構あっさりというので、あっさりとした日はあっさり終わるというのがいいと思うのですが。

今日の議題としては、あとは ARfD の話でしょうか。

○ 堀部課長補佐

吉田先生自身がプレゼンターになられるので、議事進行をかわって務めさせていただきたいと思います。

去年まで急性参照用量に関しまして、私ども食品安全委員会の食品健康影響評価調査技術研究という競争的資金制度におきまして、吉田先生を班長とするグループで研究を行っていただきました。先ほど吉田先生からも御紹介ございましたが、一昨日農薬専門調査会幹事会が開かれまして、その際に御報告をいただきまして、今後、事務局でガイダンス案をまとめていくという作業をさせていただくことになっております。

また、この急性参照用量につきましては、後ほど先生からも御紹介あるかと思いますが、ガイダンス案ができました後、各剤について急性参照用量を設定していくという作業を実際に各部会をお願いしていくことになります。つきましては、幹事会での御指示によりまして、各部会でも一度、吉田先生の研究成果をまず御報告をいただきまして、先生方にも御質問等をまず確認をしていただければということでございまして、吉田先生のほうから今日プレゼンテーションをしていただけることになりました。

吉田先生からのプレゼンテーションをお願いしたいと思うのですが、ちょっとスクリーンが近くて見にくいと思います。先生方、どうぞ見やすいところまで御遠慮なく御移動いただければと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、吉田先生、よろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

幹事会に出席された先生におかれましては同じことを二度お聞きになるので、申しわけありません。ので、今日はちょっとアディショナルといたしまして、先生方の御質問を受けた後に、早速今日の剤を用いましてシミュレーションを行ってみたいと思います。親委

員の先生方におかれましてもぜひ参加していただいて、先生方に最後にじゃあ、この剤の ARfD はどれでしょうかと言って、みんな先生方全員にお尋ねいたしますので、この剤の ARfD はどうかなということを考えながら聞いていただければと思います。

じゃ、すみません、座ったまま話させていただきますが、申しわけございません。

先生方はあまり耳なれない用語といたしまして、急性参照用量ということですが、これは単回投与によってどのような影響があるかということ、日本でも設定したいということで研究を行ったものです。この研究内容は、23 年度、24 年度の内閣府の食品健康影響評価技術研究の委託費をいただいて行ったものです。

今日お話しする内容ですが、まず急性参照用量——Acute Reference Dose と英語では言います。これはヨーロッパもアメリカも世界共通用語となっています。略だと ARfD と言いますが、それがなぜ必要なのか。そして、先ほど申し上げたこの内閣府からの研究でどのようなことを行ったかということ、簡単に御説明したいと思います。その内容は研究の目的、研究計画、あと、それからどういった結果が得られたか、そしてそれからどういう結論を導いてきたかということと、あとはもう一つ、日本における急性参照用量をどういうふうに考えればいいのかということ、これが一番のメインですので、こちらについてゆっくり御説明をしていきたいというように思います。

まず必要性です。なぜ必要かということについてお話ししたいと思います。

私は作物残留の専門家でないので解釈が違っているかもしれませんが、今日も決めましたけれども、ADI、一日許容摂取量というのは、一生涯食べ続けても影響のない量ということなのですが、実際、残留農薬分析におきましてその基準値を上回ってしまうものが必ず出る必然があるということをお話ししたいと思います。つまり、このように、例えばリンゴのようにある程度の大きさのあるものを一つ一つのユニットとして測定をすると、大体のものは基準値内におさまっているのですが、どうしても正規分布をとると時々超えてしまうものが出てくる。じゃあ、この全体を廃棄あるいは回収する必要があるのかということが出てくると思います。

繰り返しますが、ヒトが基準値を超える濃度の農薬を含んだ食品を摂取する可能性ということが、どうしても数学的に普遍的に存在してしまうのだということだと思います。しかし、先ほどお話ししたように、日本にある基準というのは一生涯食べ続けても大丈夫な基準というものだけですので、やはり一時的な摂取の場合は、その場合はオーバーエスティメーションになるだろうと。もちろん、ADI は一生涯食べてもいい基準なので、一時的に対して、いわゆる短期影響による健康影響指標が必要なのではないかとありますが、そもそもの急性参照用量を各国が設定することになった基本だというように聞いております。

実際にこれは厚労省のホームページですが、丸印で示したように、これは 2009 年から 2012 年の前半のデータですが、やはり何個か、キュウリ、こまつなの回収事例ですとか、こういったことが出てきています。これを急性参照用量を設定することに

よって、一時的に基準値を超えるものを食べても大丈夫だということを消費者の方に説明できる材料になるということ、急性参照用量を決めることによって対応できるのではないかと考えております。

先ほどからお話ししているように、日本では短期間に大量の農薬を摂取した場合の基準値というのは存在しておりません。急性毒性試験というのが単回投与によって出る毒性を見る試験としてはありますけれども、このエンドポイントは個体の死をエンドポイントとしていますから、これを用いることはもちろんできません。では、海外ではどうかということですが、欧米あるいは **JMPR** といって **WHO** と **FAO** が主催している農薬の国際評価会議ですけれども、これではもう既に 15 年から 20 年前から、急性参照用量ということで、消費者が 24 時間以内に摂取しても健康にリスクがない量として評価を始めています。もちろん、**ADI** も一緒に評価をしております。

すなわち、このような背景を考えますと、急性参照用量の設定というのも日本において早急に設定すべき基準ではないかというように考えて、この研究をしたいということで、内閣府の委託研究を申請することになりました。

まず、この計画ですけれども、メンバーとしては、ここにいらっしゃる松本先生を初め、主に農薬の専門調査会に入っている先生を中心に作成を進めました。

まず研究計画ですけれども、急性参照用量というものが初めての基準ですので、最初から文章をつくるというのはなかなかできにくいので、我々がちゃんとそういうことに対応できるかということを確認するために、シミュレーションを行いました。そして、この急性参照用量というのは 24 時間の短期暴露ですので、単回投与毒性試験というものが **OECD** 等でも記載があるのですが、実際に単回投与毒性試験をすることによってこの急性参照用量の設定が進むのかどうかということも少し *in vivo* の、*wet* の実験を行いました。

最終的な目的は、急性参照用量のためのガイダンスの作成です。ガイダンスというのは国がつくる基準ですので、今日お配りした資料にも基本的な考え方というような言い方をいたしました。

これが実際のスキームですけれども、目的はガイダンスに資するような基本的考え方を提出することなのですけれども、今回、今日も使いました評価書等からシミュレーションをして、できるもの、できないものについては単回投与毒性試験等も行っていくという計画を提出し、ありがたいことに採用されて、2 年間研究を行いました。

まずシミュレーション結果です。この結果につきましては、こちらに書きましたが、今年 4 月の毒性学会誌に掲載をされましたので、詳細はそちらを御覧ください。

まず方法ですが、対象農薬といたしましては、食品安全委員会のホームページに掲載されている 197 農薬です。データといたしましては、食品安全委員会で行っている農薬の評価書、これはホームページで公表されているものと、あとは **FAMIC** のホームページで公開されている農薬抄録、これは全ての農薬ではありませんが、こちらにつきましてもよ

り詳細な毒性データが出ていることが多いので、あるものについては使いました。そして、設定で参考とした考え方は、この Solecki らの 2005 年に掲載された論文です。こちらの考え方は、彼は JMPR のメンバーなのですけれども、アメリカあるいはヨーロッパでも ARfD の設定の基本的考え方となっています。

その結果ですけれども、197 農薬を 1 年間かけて——1 年半ぐらいですか——シミュレーションをした結果、まず、3 分の 1 ぐらいは非常に急性毒性が弱いので設定する必要がないだろうという結果になりました。また、10 剤程度につきましては、データが不足していて、シミュレーションすることができませんでした。そのほかにつきましては大体設定することができたのですけれども、どんな試験から設定したかといいますと、一番多かったのが発生毒性試験です。これは非常に投与期間が短いということもありますし、投与をして直後の体重あるいは症状のデータが多いということから、こちらから決定することが多かった、あるいは、奇形ということを調べる試験なので、そういうこともこのデータから多かったということになります。また、次がラットの急性毒性試験ですけれども、こちらは単回投与で得られるということから、クリアに急性毒性を見ることができるということから決まりました。そのほかに、日本で要求されている試験として薬理試験から決めた場合もありました。

次はどんなものをエンドポイントにしたかということですが、一番多かったのがこのピンクで示しているような母動物あるいはその子どもへの影響を指標にしたものが多かったということです。30%ぐらいあるでしょうか。そのほかに、農薬の特徴としてコリンエステラーゼの阻害をエンドポイントとしたものが結構あります。一般症状もありました。また、メトヘモグロビンでも 2 例。あるいは、4-HPDD といった阻害剤についてはチロシン結晶が見られますので、そのチロシンのレベルを用いたものもございました。チロシンあるいはコリンエステラーゼというのは農薬ならではのエンドポイントの設定ではないかというように思います。

これが過去 4 年間の JMPR でどんな試験から用いたということですが、大体同じような分布パターンになっています。設定の必要がないというものがやはり 3 割強あります。また、JMPR ではラットの急性神経毒性から用いたものが多いのですが、私が参加している最近 2、3 年では特にこのラットの急性神経毒性試験から用いることが多いようです。といいますのは、単回で出るということが非常にクリアなので、そういったパターン。イヌについても、7%近くはイヌの試験から急性参照用量を決めてきています。

まず、農薬というのは非常に構造的な特徴を持っているものが多くて、いろいろ分かれるのですけれども、それによって構造別に見て、急性参照用量と慢性暴露指標である ADI 値と、その比についてちょっと比較をしてみました。そういたしますと、非常に特徴的なのが一番下の有機リンなのですけれども、ARfD は非常に低い値です。これは実を言うと ADI も非常に低い値なので、比をとってもやはり低い。あとはトリアジン系の殺虫剤についても比較的同じような傾向が出ました。一方、例えばストロビルリン系等につ

いてはやはり ARfD も、急性の影響も慢性の ADI も高いので、それも同じように比としては低くなっています。非常に差が出てきたというものにつきましては、例えばジニトロアニリン系の除草剤、上から 3 番目あたりにつきましては、結構差が大きく開いているという。これは ADI と ARfD がすごく開いているということを右のグラフは示しています。

次に作用機序別に分けました。作用機序別に分けたときでも、やはりカーバメイト系と有機リン系、いわゆるコリンエステラーゼの阻害のものは同じような傾向が出まして、ADI と ARfD が非常に近い値になってきています。一方ですけれども、今いろいろ言われているように、ニコチン性のアセチルレセプター等もやはり同じように ADI と ARfD が比較的近いものが多いようです。やっぱり作用機序別に見ても比較的大きくくりが見られて、おもしろい結果が得られたかなと思いました。

次に、一部データが不足していたこともありましてので、本研究では単回投与毒性試験を行いました。

単回投与毒性試験というのは非常に単純な試験でして、1 回投与して、24 時間後に一部の動物を検査し、あとは 2 週間後に残りの動物を検査するといった試験です。この試験は OECD でも必須ではないのですけれども、根拠となり得るという試験で、提唱がされています。今回の研究では 5 剤調べました。上の 3 剤は溶血性貧血がメインで、一部は溶血性貧血とあと母毒性と胎児毒性の影響を調べたいということで行いました。下の 2 剤ですが、オリサストロビンについては、LD₅₀ が低いにもかかわらずほかの毒性はあまり強くないといったことから、LD₅₀ をもう一回確かめたいということで行いました。グリホサートは前委員長のコメントで行ったのですが、これは影響が出ませんでした。

その結果ですけれども、メトヘモグロビンが出た剤なのですけれども、このピコリナフェン、メフェナセット、インドキサカルブといった剤ですけれども、これらの剤につきまして単回投与毒性試験を行ったところ、メトヘモグロビンやハインツ小体というのは急性参照用量設定時の重要な指標となることがわかりました。もちろんいろいろ注意は必要です。また、この結果は非常におもしろいのですけれども、非妊娠動物と妊娠動物の血液学的特徴をインドキサカルブ——こちら同じですね——で調べたところ、やはり妊娠動物のほうが溶血性貧血が強く出るということがありましたので、妊娠期固有の急性影響というのを考慮する必要があるということがわかりました。また、溶媒による差ですけれども、先ほど言ったオリサストロビンですけれども、やはり溶媒によって、急毒は Tween 80 で行っていたのですが、これを CMC にかえると非常に毒性が弱くなってきまして、溶媒に注意する必要があるという総論的な結論が出てきました。

シミュレーション及び単回投与毒性の結論から、大部分の農薬についてはシミュレーションをすることができました。問題点はいろいろあるのですが、農薬評価書及び農薬抄録を用いて何とか急性参照用量を設定することができたのではないかと結論いたしました。もう一つは、単回投与毒性試験は確かに有用なのですけれども、実際には急性神経毒性は

単回投与ですので、これを代替として評価することが可能ではないかというように思いました。

次が基本的な考え方です。先生方にぜひこれから急性参照用量を設定するに当たり、この 9 項目が特徴なので覚えていただきたいと思います。

1 つは、急性参照用量というのは、24 時間以内に経口摂取したときの急性影響の指標であるということです。

もう一つは、全ての剤を対象として評価する。これはコリンエステラーゼ阻害薬だから急性参照用量を設定するというのではなくて、審議する全ての剤について急性参照用量が必要かどうかを審議する。その結果、この急性影響は弱いので設定の必要はない。だから、設定の必要がないということと評価をしないということは別物だということを、御記憶にとどめていただけるとありがたいと思います。

もう一つは、単回投与で発現する毒性のみです。すなわち、反復投与によって非常に強い毒性が出る、あるいは発がん性が出ても、これは急性参照用量の設定とは別なので、単回投与で発現する毒性から設定する基準値です。

次に、カットオフ値です。これは ADI とは違う考え方をいたしまして、この考え方は欧米あるいは JMPR でも既に同じ値を使っているのですが、500 mg/kg 体重以上の ARfD 値の場合は設定する必要がない。こんなに一時に大量を食べる可能性はないので、それ以上だった場合はもういいでしょうということで、カットオフ値が設定されています。

次に、どのような人を対象とするかということですが、農薬は食物を通じて口に入るので、基本的には全ての人を対象とすべきだと考えます。しかし、一部の胎児毒性等については追加の考え方が必要な場合もあると思います。

次に、では急性毒性試験は急性影響なのだから、発がん性や慢性毒性は評価するときに必要なのではとも思うのですが、まず全ての試験から設定根拠を設定するというを基本にすべきだと考えました。もちろん慢性毒性が使われることは少ないのですが、例えばコリンエステラーゼ阻害のような場合は、非常に初期から症状が出ることもありますし、全ての試験から使おうと。

もう一つは、単回投与で発現する変化と関連いたしまして、臨界期暴露による悪影響に留意するということです。

もう一つ、次に安全係数については、ADI と同じ考え方が適用できると。

あと、ヒトのデータを重視してもよいのではないか。例えばコリンエステラーゼ阻害等について、単回でヒトに影響がある、あるいは赤血球中のコリンエステラーゼのデータがあれば、ヒトのデータから急性参照用量を設定することもできるだろうと思いました。

ただ、先ほど申し上げた 9 項目はあくまで基本でして、実際決めるときはいろいろややこしいことが起きてくるので、注意すべき点として基本的考え方にまとめました。

まず、赤で書いたのですが、毒性プロファイルを考慮する。ですから、この剤はどういう毒性プロファイルなのかということをまず評価する側がしっかり把握する必要があると

いうことを思いました。

次に、急性毒性試験ですけれども、急性毒性試験のエンドポイントの個体の死というものはエンドポイントとしては使えないのですけれども、症状は使えるかもしれない。また、急性毒性試験の致死量が、例えば、非常にほかの一般毒性は強くはないのですけれども、急性毒性試験で例えば 600 mg あるいは 400 mg で動物が死んだというデータがあれば、それはひょっとしたら急性参照用量をこの試験は設定する必要があるのではないかと考えるべきではないかと思いました。

次に、急性神経毒性は、先ほど申し上げたように、急性参照用量設定に非常に重要な試験となってくると思いました。

次に、生殖発生毒性の評価の注意点です。今日は残念ながら桑形先生がいらっしゃらないのですけれども、先ほどの臨界期暴露と同様の考え方から、非常に発生毒性試験から急性参照用量を決めることが多くて、いろいろ注意する必要があるということになります。

まず、母毒性が投与してすぐいろいろ症状が出てきた場合、急性影響かどうか判断する必要があります。これは反復投与で増強するものなのか。であれば、これは急性参照用量の設定根拠となりませんが、単回でも出るのであれば、母毒性は急性影響であると判断されます。

また、低体重や骨化遅延、矮小といった発育遅延が起きるものは、その急性影響が明らかでない限り設定根拠にはならないというように考えました。しかし、骨格変異や内臓変異は単回投与で起こる得る可能性があるとして、根拠の一つとできるのではないかと考えています。

次に、重篤な母毒性量における発生毒性については、ARfD の設定根拠にはならない場合もあると思います。ただ、急性影響がそれでも、母毒性もあるけれども、母毒性とは別に発生毒性での急性影響があるよという場合には、もちろん根拠となると思います。あとは、臨界期暴露のことと関連いたしまして、例えば、胎児の肛門生殖突起間距離の変化は単回投与で起こり得るとして、注意が必要だろうということになりました。

次に、繁殖毒性試験についても先ほどと同じことです。また、繁殖毒性試験は生まれてから成熟後まで見ますけれども、成熟後であっても遅発影響ということがございますので、やはり注意深くいろいろな指標を見る必要があると思いました。

日本だけで求められている薬理試験ですけれども、例えば経口投与した Irwin 法などにつきましては一般状態の変化が設定根拠となり得ますが、データ不足に注意する必要がありますだろうと。

一般毒性は、例えば一部を除き用いられるパターンというのはそう多くないかもしれないのですけれども、メトヘモグロビンの形成ですとか、あとはコリンエステラーゼというのは急性影響の指標となり得ると思いました。また、日本ではまだ設定されたことがないのですが、例えばグルホシネートアンモニウムという剤があるのですが、これが脳内のグルタミン酸の合成を阻害いたしますので、これはグルタミン酸の量が測られていた場合は、

これを指標に急性参照用量を一昨年の JMPR は決めましたので、今後はこういったことを考えていく必要があるのではないかと思います。

あと、エンドポイントですけれども、エンドポイントは単回投与に惹起され得る変化のうち、最も低い NOAEL からエンドポイントを設定していきたいと思います。

安全係数は基本的に 100 ですが、データ不足あるいは LOAEL で判断する場合は基本的に 1,000 とし、今日のように 1,000 まで必要ない場合は、必要に応じてこれを減ずるということになると思います。

もう一つ、先ほども申し上げましたが、ARfD は 500 以上については設定の必要がないということになりますが、設定の必要がない場合はやはりその根拠をきちっと書くということが必要になってくると思います。

次は、対象者につきましては、先ほども申し上げたように、一般的には全ての人ですが、胎児毒性から判断する場合は、本当に全ての人が必要かどうかということを慎重に検討すべきかもしれません。

あと、普通はないのですが、ARfD が ADI 値より低くなってしまったときは ADI 値を使用します。ADI というのは慢性暴露評価なので、一生涯食べても影響のない量なので、ADI を設定します。また、これはコリンエステラーゼ阻害薬が主だと思いますけれども、ADI 値と ARfD 値が同じ値になるということはあると思います。また、農薬は代謝物がいろいろ出てくるのですけれども、代謝物についても ARfD の設定が必要な場合は、ケース・バイ・ケースで評価する必要があるだろうと思いました。

スライドをお願いします。

これが、今回は、先ほど申し上げましたように、多くの先生方の、あるいはこの研究に先立ちまして行いました食品安全委員会での事務局の皆様にお世話になって、勉強会が本当に役に立ちましたので、お礼を申し上げます。

以上です。ありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

吉田先生、ありがとうございます。先生方から、何か御質問があればお願いいたします。

○ 三森委員

さきほどのメトヘモグロビン血症を起こす、あるいはコリンエステラーゼ阻害を起こすような剤で、提出された毒性試験のデータパッケージの中に単回投与によるデータがない場合は、どうされているのですか。

○ 吉田座長

もちろん、単回投与の毒性がない場合というのは結構あるのですけれども、例えば、恐らくコリンエステラーゼのような場合は、多分、これは赤池先生の御専門かもしれないのですけれども、毒性がむしろ、カーバメートもそうなのかもしれないのですが、どんどん重なっていくというよりも、毎回起きるというのが基本なので、これが 90 日であろうが 1 年であろうが、一番低い用量で毒性が出たところは、もうこれは急性で起き得る可能性

があるだろうとすることになると思います。でも、一番実際的なのは、ヒトのボランティアのデータがあった場合に、そこで影響がないという用量があれば、そのデータを用いて、ヒトが 1 回だけ投与して、すぐ赤血球中のコリンエステラーゼをはかったようなものがあれば、そのデータがもし使えるのであれば、それはすぐ急性参照用量に使えると思います。ですから、これが本当に単回で起きたか反復の結果なのかということを見きわめることが、実を言うと急性参照用量の中では一番難しい点だと思います。コリンエステラーゼのことだけではなくて。

○ 三森委員

コリンエステラーゼの場合には急性神経毒性試験でも測定する場合がありますので、そういう面では出てくると思います。メトヘモグロ빈の場合はどうされるのでしょうか。やはり 1 回投与で出るというように見てよいのですか。

○ 吉田座長

これは松本先生がまとめてくださったので。

○ 松本副座長

確かに、単回投与でメトヘモグロ빈が出たというデータがあるものもあるのですね。作用機序を調べるために、溶血性貧血が起こった場合に調べたという例はあるのですが、そういうのは非常に少ないのですね。それで結局、1 つはハインツ小体が残っているというのが比較的大きな所見かなというふうに思いますが。ラットの場合、結構酸化されても戻る力が強いので、メトヘモグロ빈だけじゃなくて、ハインツ小体が認められるという所見は、血液に影響のある場合は皆さん結構測ってられてデータが出ていますので、そういうところから単回投与でも起こるのじゃないかという類推はできると思います。ただ、やはり 28 日間の試験です。先生御懸念のように、1 回で本当にその用量で起こるのかというところになると、若干オーバーエスティメートしている部分があるかもしれませんが。

○ 三森委員

海外のガイドラインでは、そのような場合について追加のデータを要求するというガイドラインになっているところはあるのですか。

○ 吉田座長

実を言うと、もともと今あるガイドライン、試験のバッテリーというのは ADI を設定するためのもので、急性影響を設定する試験というのはないのですね。ただ、今般の動物愛護から動物削減ということから、追加の動物試験をするというのは多分、欧米では不可能なので、あるもので評価せざるを得ないのですが。1 つ、さっき御紹介した単回投与毒性試験というのが、もし何も決まらなかった場合の担保といいますか、提唱されてはいますが、実際のところは急性神経毒性試験で、あちらは FOB もいたしますし、血液はありませんけれども、病理も調べるので、決定されるかもしれない。

個人的な意見といたしましては、1 回投与して採血すればよろしいのですよね。イヌで

はできますしラットでもできるので、今後はむしろそれをして本当にメトヘモグロビンが 24 時間後に出てくるのかどうかを調べると、より科学的でより実際に近い急性影響が見つかるのではないかなと。本来は、例えばそういうのが何らかの形でガイドラインに組み込めると一番いいのかなと。動物も増やすことはないですし、いいのかなというのは個人的には強く思っています。

○ 三森委員

そうですね。LD₅₀ の値だけを求めるということではなくて、医薬品の毒性試験のように、単回投与で得られる毒性プロファイルは全部頂くというような形にすると、今の問題点は解決しますね。

○ 山添委員

先生、オリサストロビンのとき、溶媒が注意とおっしゃっていたのですけれども、具体的に Tween と CMC のデータが出てきたのですけれども、これ実際はどちらを使っているという意味ですか。

○ 吉田座長

ほとんどの毒性試験では CMC を使っていました。

○ 山添委員

この場合、強いほうはというと、Tween のほうが強く出ているわけですね。片一方しかないときはどういうふうに判定をするのですか。

○ 吉田座長

実を言うと、この急毒の試験がなければ、オリサストロビンはほとんどもうカットオフ値以上になるぐらいに毒性が高い用量でしか出ないものだったものですから、何でこうなっちゃったのかなというのを思って。ですから、単回投与毒性試験をするときでも、やっぱり血中の濃度をすんと上げる溶媒とじわじわ上げるものを使い、きちんと使わないと、多分、動物等ではむしろすんと上がるほうを使いやすいのですよね。ただ、その動物が死んだという事実は確かなので、そういった場合はもうそこを使わざるを得ないのかもしれないのですけれども、もしこれが違った溶媒だったらということで、今回は試しに行ったということだけなのですから。

個人的には、グルタミン酸合成のところが非常に気になっていまして、日本でもこのグルホシネートアンモニウムは評価をして、そのときにグルタミン酸のデータも出てきているのですね。抑制のデータも私たち、評価書には書き込んだのですけれども、これについてのあんまり concern については書いてこなかったのですね。ですから、ひょっとしたらこれからこの点については、もう少しメカニズムベースで本当にグルタミン酸がこのぐらい抑制されたらば adverse なのだということを、少し勉強していく必要があるのかなというように考えています。私も昨年の JMPR で初めてそういう指標で決めるのだということを理解いたしましたので。

○ 堀部課長補佐

ほかに先生方、何かございませんでしょうか。

○ 山添委員

今グルタミン酸の話をされたのですが、たまに GABA の神経系もありますよね。そのへんの議論はあるのですか。

○ 吉田座長

結構、神経毒性については急性参照用量の非常に強い指標になっていきますので、ですから、臨床症状につきましても、一般症状が投与して 1 日目をもう少し丁寧に見ていただくということをする、これがギャバナージックなものなのか、それとも体重が落ちたために弱った神経症状なのかを分けるということの評価書の中にも書き込むことによって、読む人に投与直後の症状から決めたのだなということがわかると思います。ですから、評価書もできれば、急性参照用量を設定することになりましたら、少し書き方を追加していただくことが必要になるのかもしれないです。ギャバナージックのところはすごく難しいかもしれないのですが、ある意味では、先生方によると非常に特徴的な症状も出ますので、いつ起きたかということを書き込むということだけでも大分違うのかもしれない。

○ 佐藤委員

この急性参照用量の必要性について私も非常に必要だと思っていて、こういうのが出てくるのはいいなと思っております。それは何でかということ、この食品安全委員会では食の安全何やらとか、いろんな話が来るわけですが、その中においてやっぱりたくさん食べちゃったかもしれないというようなのがあって、それを ADI でやると確かに超えるようなことというのは起こり得るだろうと思うのですよね。その場合に ARfD みたいなものがあれば、また対応が変わると思うのです。

先生が説明された必要性についてちょっと私理解できていないところがあるのですが、MRL をはかって超えちゃって、そのロットを捨てないよという意味でおっしゃっているのか、あるいは、その下のほうに書いてある、要するに多少基準を超えたところでも、1 回ぐらいだったら大丈夫なのだよという、多分その必要性だと思うのですが、それが MRL を超えるサンプルがあることが、ちょっと直には結びつかないのじゃないかと思うのですよ。多分、いろんなものに MRL があって、それを実際の食生活の中でみんな加えたところで ADI を超えていないよというところが重要だし、多分、食品安全委員会のいろんな説明の中では、ADI を決めてあるけれども、実際食べている量というのはもっと少ないのだという説明を多分公式にはしているのですよね。それが近いものもあるかもしれないけれども、多くのものはほとんどもっと低いのだよという話をしてるので、そこのところをちょっと MRL を超えた食品があるから問題だと直に言っちゃうと、ちょっと今までの立場と説明が違っちゃって、それでそのロットを捨てちゃうのがもったいないから、多少超えているものが 1 割、2 割あってもいいやという話だったらまだ理解できると思うのですが、そのへんはどうなのでしょう。

○ 吉田座長

私が専門外ということもあって言葉が足りなかったかもしれないのですが、例えばそういうロットがあって、そういうロットを食べてしまった方についても、ARfDがあれば、確かにこのロットは市場に出回ってしまったかもしれないけれども、それを一過性に食べたからといって、短期間であるので影響には懸念がないと考えられますということが示せるのではないかと思います。MRLを超えてしまう可能性というものが普遍的に存在するということを申し上げたかったのですが、普遍的にというのは変な言い方ですが、確率的には超えてしまう可能性というのは否定できないということだと思います。

○ 佐藤委員

今の検疫とかモニタリングの体制だと、確かに後から検査して結果がわかるわけだから、そういうことは起こり得るだろうと思うのですが、ただ、MRLの話にしちゃうと、やっぱりADIで比較しても多分、下なのじゃないかなという気もするのですがね。だから、ただ、事故なんかを想定した場合には、やはりAcute Reference Doseというのがあったほうがいいと思うし、そっちのほうはずっと論理的だろうというふうには思います。だから、そのへんの話が少し整理されて説明されたほうが、今後いろんなところで食品安全委員会としても話をすることになると思うのですが、そのところはやっぱりちょっと整理したほうがいいように思ったものですから。

○ 三森委員

有機リン剤やカーバメートそしてネオニコチノイドなどは、ADIに比べて急性参照用量の値が小さいですね。こういうものについて今まで日本ではそれを考慮していなかったわけですが、ADIをもとに残留基準値をつくっているわけであって、このように単回投与によって、それも非常に低い値で毒性が起こってくるというような場合に、それに対するMRLをこれから設定していかなければならないわけですね。

○ 吉田座長

私は毒性評価の人間なので、まだハザード・キャラクタリゼーションのところまでしかこれは進んでいないのですが、実際のリスク評価は、エクスポージャーをかけなくちゃいけないので、やっぱり入り口と先生が言った出口のところは、きっとこれから、食品安全委員会としてはこれをスタートしようというキックオフをもうされたと私は理解をしているのですが、出口のMRLのほうも恐らくきっと何らかの対応が必要になるのではないかと思います、私はこの専門家ではないので、もし事務局、フォローをしていただければと。

○ 堀部課長補佐

実際に食品安全委員会で既に参考として急性参照用量をつけた剤というのがあります。そのうちのある剤、特定の名前は、今まだ検討中というか、まだ試行的にやっていることなので、剤の名前は申し上げることは控えたいと思いますけれども、ある剤では、ホウレ

ンソウの摂取量を考えたときに、子どもの摂取量を考えたときに急性参照用量を超えるおそれがあるということで、その場合にはハウレンソウに関しては、急性参照用量との比較から基準値を打ったというケースがありまして、実際、ですから、先ほどリンゴのケースであったと思うのですけれども、小さいもの、米とかのように粒が小さいものというのは、コンポジットに全体をサンプルとして摂食するときにはそれがごちゃまぜになってしまうので、低濃度のものも高濃度のものも平均化されるからいいのですけれども、例えば実のもので 1 個丸ごとだけを食べてしまうおそれのあるもの、それから、薬物みたいに 1 回の消費で株を食べてしまうような可能性があるようなものに関しては、今後は急性参照用量をつけていくと。基準値を設定するときに、その場合の暴露量も考慮して、基準値をどちらから決めていくかということを多分管理側で整理をされ、精査をされて決めていくことになると思います。ですから、急性の懸念のほうが慢性暴露の懸念よりも大きいような場合には、そちらをまず基準値の設定根拠にしていく。

ですから、今ですと ADI、1 本でコントロールしているのが、恐らく 2 つのスタンダードからどっちをとっていくのが妥当か、ですから、米の場合には恐らく ADI でとっていったほうが妥当なのですから、例えばリンゴなんかの場合には、場合によっては ARfD から基準値を打っていかとか、ARfD に相当するような急性の摂食量からとっていかとか、そういうコントロールがなされていくものと思っています。まだ協議中の話なので、このあたりまで。

○ 三森委員

今のハウレンソウというのは、ARfD から出していたのですか。

○ 堀部課長補佐

出したと聞いています。

○ 三森委員

それは厚労省のほうで。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三森委員

JMPR はどうしているのですか。

○ 吉田座長

JMPR は必ず ARfD は必要かどうか評価しますから、すみません、それは実を言うと、WHO サイドじゃなくて FAO サイドなので、1 回そういう勉強会をしたほうがいいのかも。

○ 堀部課長補佐

多分、両方使うって決めているはずです。

○ 三森委員

ちょっと情報が必要ですね、そこは。

○ 吉田座長

そうですね。ちょっと出口の情報はずいぶん。幹事会でも申し上げたのですが、恐らく元衛研にいらした米谷先生の班で、厚労科研費で長期間そういった班研究はされていると思うので、かなりまとまっていたらとは聞いてはおりますけれど。FAO はどのように決めるのですかね。ちょっとすみません。

○ 堀部課長補佐

細かいところまでちょっと私も今資料が手元になくて失念しておりますけれども、ARfD に対して、要するに最大喫食量の 97.5%タイル値だったと思いますけれども、そこを指標にして、基準値検討のときには両方を見て検討をしています。実際にコーデックスの会議で基準値を決めるときにも、EU なんかは急性参照用量を決めているのですけれども、よくあるのは、ぶどう、ほうれんそうというのは EU、concern を出す常連さんなのですけれども、Acute intake の concern があるので、この基準値はのめませんと言って、のまないという宣言をするケースというのがあるのですね。なので、各国もそれから JMPR も恐らく両方の指標値に対して、それに対応する摂食量の値をもって基準値の設定には両方を使っているというふうに私は理解しています。具体的な細かいところの設定書は、ちょっとすみません、不勉強で御説明できないのですけれども。

○ 吉田座長

多分、両方ですよ。だから、値が変わるとものすごく FAO の方は大騒ぎをして、計算し直したっていつも言われてしまう。

○ 堀部課長補佐

実際には、WHO パネルが acute だけの評価をし直して、それによって基準値を見直すというような作業も時に行われているので、恐らくそういうことは起こっているのだろうとは推察できます。

○ 吉田座長

知識として 1 回そちらの勉強をしておく必要があるかもしれません。

○ 堀部課長補佐

ちょっと勉強します。すみません。

泉先生。

○ 泉専門委員

まだかなり理解できていないのだけれども、エンドポイントに関しては、今までに言われていたような体重のこととか生化学データとか、全てをエンドポイントとすると。かなり曖昧なところ、難しいですよ。物すごくここは増えていきますよね。あと、例えばリンパ球をとってきて、RNA の仕事はあんまり、ちょこちょこやるのですけれども、microRNA で、トキシコゲノミクスというものが、そういうところもこれから含んでやるような方向性というか、何か出てくるのですかね。

○ 吉田座長

なかなかゲノミクスのところが、投与の影響ではあるけれども、adverse かどうかというところまで踏み込んでいないので難しいのだと思うのですけれども、ARfD の設定というのは、ある意味では ADI よりも難しいところがあります。それは今、先生がまさしくおっしゃった、どこにエンドポイントを持っていくか。これが本当に単回投与で起きたかどうか。先ほどの三森先生の御質問にも絡むのですけれども、単回投与で起きたということとを委員が一人一人が考えなくちゃいけないのですね。本当にこれは単回暴露ですかということを、繰り返し繰り返し自分の中で考えながら行わないと、ついつい反復投与毒性に引きずられるのですけれども、本当はそうじゃなくて。ですから、本当に単回暴露というのはやっぱり一番その中の重要なところは、発生毒性ということになっています。

microRNA のデータを、例えば今新しい Tox のやり方とかいうのがいろいろトキシコロジー学会等言われているので、ひょっとしたら何十年か先にはそういうデータも用いて、*in silico* なり *in vitro* のデータでということももちろんあるかもしれないのですけれども、実際、今はそういったものは全く使われていなくて、今ある ADI を決めるための試験バッテリーから、何とか頑張って苦労して苦労して一人一人のエキスパートがジャッジをして決めているというのが実情ですから、エキスパートが決めるということに関しては ADI と同じなのですけれども、考え方をかなり変えて評価しなければいけないという面があるというところでしょうか。

松本先生は何かフォローありますか。

○ 松本副座長

1 つは、その microRNA の話は、やはり今の段階で毒性の評価といいますか影響としてとらえられる、こういう資料をもとにある項目を選べばいいというのが 1 つと、もう一つは、難しいのですけれども、例えばある細胞の数が減少したという場合に、それが本当に 1 回で起こるのだろうか。酵素が例えば上昇するでもいいのですけれども、そういうことがあったときに単回投与で起こるのだろうかということを考えなきゃいけない。そういう中で、例えばアセチルコリンエステラーゼの値なんかは比較的 1 回 1 回で起こり得るというふうに考えやすいし、例えば蛋白が減少したという場合は、1 回で起こるかかどうかというのはなかなか考えにくい。そういうことの積み重ね、今、専門家の立場で皆さんが悩むというような表現を吉田先生がされたけれども、まさにそういう、これは大丈夫だろうかということを積み重ねていって、残ったもので最終的な判断をするというふうになるのじゃないかと思いますけれども。

○ 前田上席評価調査官

前半のシミュレーションのほうの御質問なのですけれども、JMPR、ARfD の設定がこの 15 ページにございますが、繁殖発生毒性と急性神経毒性でほぼ半数ですけれども、その 2 つ前の食品安全委員会の 197 農薬の ARfD 設定根拠試験ですと、それがかなり多くの多岐の種類にわたっているということで、先ほどの急性神経毒性ですとか繁殖発生毒性試験以外の 90 日ですとか発がん試験などからも導き出されていますけれども、これは当

面進めていくときに、例えば繁殖毒性、発生毒性、急性神経毒性の単回投与による影響だけに注目していけばいいのか、それとも、ほとんど全ての試験バッテリーだと思いますけれども、そこについての単回経口投与の影響について注目していくのかということで、大分事務局の作業も変わってくるかと思うのですけれども、そのへんどうでしょうか。

○ 吉田座長

実を言うと、**n** 数が大分違いまして、**JMPR** は 42 剤、私たちがシミュレーションしたのは約 200 剤です。これは私が **JMPR** に行き出してから 4 年間のところを拾ってみたのですけれども、この中には余りコリンエステラーゼ剤が多くなかったのですかね。ヒトのボランティアは多分コリンエステラーゼです。**JMPR** は積極的にヒトのデータを使いますからそれだと思うのですけれども、恐らく、**JMPR** も、私、この 4 年間だけですが、これを 1996 年あたりから拾っていくと、もう少しいろいろ多岐にわたるエンドポイントになってきているのだと思います。ですから、確かに事務局には大変かもしれないのですけれども、まず一番大変なのは、事務局だけではなくて、判断する我々がきちんと急性参照用量の何のために行っていて、これは何の指標なのかということを一人一人が考えて、この急性参照用量値を打っていくことではないかと思っています。ですから、ともに自転車に乗れるようになるといいますか、成長していくという過程ではないかというように考えております。

○ 堀部課長補佐

補足ですけれども、**Solecki** さんの論文の中で同じようなシミュレーション、各国が決めた **ARfD** がどこから来ているかというのを、2002 年からで、対象農薬としては 387 の剤で、各国値が違ってくるので 533 の値が出てくるのですけれども、その中で、この比較対象は EU 域内のドイツ、オランダ、UK とアメリカとオーストラリアの決めたものをコンバインしたものなのですけれども、その中で単回の試験で決められたのは 23%、それから発生毒性の試験で決められたのが 39%ということで、両方で 6 割。ですので、今回の **JMPR** のシミュレーションと先生方のシミュレーションがそんなに変わらないぐらいの割合しか、逆に言うと 6 割しか決められないという表現なのか、6 割決まっているという表現なのかわかりませんが、論文中にそのような記載があります。

○ 吉田座長

すみません、根岸先生。

○ 根岸専門委員

毒性のことをきっちり理解していなくて申し訳ないのですけれども、ちょっと素人の質問で消費者サイドで考えたときに、必要性というところへ戻ってお伺いしたいのですけれども、今この決める値が 1 日というか 24 時間で出てくるもので決める。例えばロットでリンゴを 10 個買って、その 10 個全部がそういうものであったとしたら、何日か食べますよね。そうすると大丈夫なのではないかというような、もしこれを設定して、ここから基準を決めて、回収しなくてもいいよというような話になったときに、そういう質問が出

てくるような気がするのですが、そのあたりはどういうふうにかえたらいいということなのでしょう。

○ 吉田座長

私はどのくらい長く食べてしまったかということはまたあると思うのですけれども、一応これは 1 日当たりということなので、24 時間以内ということですから、多分、比較的大量に一度に食べたということで、ADI というのは一生食べ続けたということの違いなので、ある意味では、リンゴ、私もリンゴ大好きですが、1 日 5 個ぐらいを 1 週間食べたとしても、そうは変わらないのではないかとはいえるのですけれども。ただ、それを一生食べたわけではないので。

○ 根岸専門委員

ADI の場合は一生というのがついていますから、そこで基準決められていれば安心というようなのが 1 つ消費者としてはあると思うのです。それが 1 日の基準で、それに係数掛けられても、やはりそれを 1 週間食べていいのかなというような疑問がわいてくるような気がするのですが、そこに対してやっぱり何かある程度答えがないといけないのではないかなという気が、伺っていてちょっとしたのですが。

○ 吉田座長

実際、ARfD を打つとすると、カットオフ値が毒性で 500 ですから、そこから 100 で割って 5 mg/kg なのですね。ですから、恐らくそこを超えるものというのは多くはないと思うのですけれども、やはり一生、生まれてから亡くなるまでと短期間、いわゆる ARfD というのは、むしろ短期間暴露というように考えてよいのではないかなというように思うのですけれども。すみません。

○ 堀部課長補佐

1 つ補足するとすれば、基準値というものをどうとらえるかということに、消費者の理解と基準値の本質の間に大きな乖離がございます。よく世の中で言われるのは、基準値というのはこれを超えたら危険な値、要するに安全指標だと言われることが多いのですが、実際には基準値というのは農家の方がルールをちゃんと守っているかどうかを確認するための指標なのですね。なぜかと申しますと、結局、ADI を設定していただくときにも、既に毒性が出ない無毒性量から安全係数が少なくとも 100 はかかっていますよね。その中で ADI なら ADI を超えないようにそれぞれの作物の基準を割り振っていきますので、単純にリンゴだけに使う農薬とかでなければ、その中でまたマージンといいますか、ある作物が占める割合というのはごく微々たるものになっていくわけなのです。そうしますと、ARfD にしても ADI にしても同じなのですけれども、結局、例えばリンゴならリンゴだけをどんと食べたからといって、基準値を少し超えたからといって、直ちに健康影響が本来考えれば出るものではないだろうことは言えるのですよね。ありませんと言い切れないので、苦しいところではあるのですけれども、種差、ヒトの差もありますし、そんなのは 100%ありませんということはいえないので。とは思いますが、そこで健康影

響が出ることはほぼゼロに近いと。

ですので、急性参照用量の値で回収しなかったとしても、そのリンゴだけをどんと食べ続けたとしても、それは 1 日 2 日じゃまあ何も出ないだろうねというふうに本当は理解をしていただきたいのですけれども、そこがなかなか伝わらないのがじくじたる思いはあるのですが、多分、基準値が安全基準だとしてしまうと、恐らく基準値超過するとすぐに危険というふうに心理的になってしまうので、そのところがこれから頑張っていかなきゃいけないところなのですよ。

○ 根岸専門委員

すごく難しいと思うので、よろしくお願いします。

○ 三森委員

この前、連続講座を実施したところ、そのような御疑問を持っている方が多くいらっしゃって、そのへんのことをよく説明する資料をつくりましたので、それを見ていただくと、基準値を少し超えたぐらいでは ARfD に届くという問題ではないということは御理解いただけると思うのです。やはり皆さんの不信感はそのところですね。基準値を超えたら危険だと思ってしまうところが問題です。

○ 根岸専門委員

そこを一般消費者に理解していただくという努力が大変だと思って。

○ 三森委員

はい。ですから、食品安全委員会としてはリスクコミュニケーションをして、そのへんのことをもっと皆さんに理解してもらおうということもしております。

○ 佐藤委員

ちょっといいですか。農薬じゃないのですけれども、環境汚染物質でメチル水銀も TWI を持っているのですけれども、これは 1 週間の耐容摂取量ということですが、これは日本人の妊婦さんを対象にして出していますけれども、普通に食生活している人でも 2 割ぐらい超えるのですよね、TWI。それで、たまたま資料出ていますけれども、机上配布資料の後ろから、12 ページを見ていただきますと、安全係数じゃなくて不確実係数というのですけれども、4 しかないわけですよ。100 ではなくて。そのときの対応というのは、やっぱり今のお話のように、基準値を超えたからって直ちに影響が出るものではないというのと、それから、やっぱりある程度の期間にわたって蓄積していくとか、繰り返し暴露されている中で物事は起こっているのだから、食生活を変えてください、つまり、水銀値の高い魚を食べるのはやめようという、そういうメッセージを消費者の方に向けて出している。そういうことは大事なので、今の農薬の場合だと、やっぱり 1 週間食べ続けるとかという話だけでも、蓄積性がどの程度あるのか、あるいは、代謝の速度がどうなのかというようなことまで含めて考える必要があるのだろうなという気はしていますけれども。

○ 堀部課長補佐

ほかに何かございますでしょうか。とりあえずよろしいでしょうか。また恐らく今後、本当に導入すると決め続けていく作業になるので、その際にまた少しずつ議論をしていただくしかないのかなというのが事務局の感想でございます。

吉田先生から予告がありましたように、この後、本日の剤であるアミノエトキシビニルグリシンを使ってシミュレーションをしましょうということになっています。よろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

多分すぐ、これは非常にクリアなケースなので、10 分ほど時間をいただいて。多分、ホワイトボードは使わなくても大丈夫だと思います。ありがとうございます。今日評価の終わったアミノエトキシビニルグリシンの評価書を用いまして、ちょっとシミュレーションをしたいと思います。松本先生、サポートをお願いします。

まず、この剤ですけれども、先ほどの基本指針に基づいて、この剤のプロファイルをまず考えましょうということですが、この剤はコリンエステラーゼの阻害もないのですが、比較的 LD₅₀ は高かった。けれども、毒性の量がどれも低いですね。NOAEL が 0.6 とか 0.4 とかなので、まずこの剤については ARfD の設定が必要と思われる先生。

じゃ、先生方は必要はない。ということなのですが、まず最初のプロファイルとして、各種の毒性試験が比較的低い値で、毒性が強いので、私としてはこの剤は ARfD の設定をすべきだろうというように考えます。カットオフ値以下ですね。

では、どのエンドポイントがいいかということについて、評価書を見ていきたいと思います。まず、毒性のところですが、10 ページを御覧ください。10 ページを見ていただくと、薬理試験のデータはないので使えない。次に急性毒性試験ですけれども、症状が書いてないので今回は残念ながら使えません。ですから、急性毒性試験のところにとどのぐらいの用量から症状が出たですとか、どのぐらいから動物が死亡したというようなことが書かれていると、非常に決定には助かるデータとなります。

開きまして 11 ページです。亜急性毒性試験ですけれども、ラットが 2 本とマウス、イヌと行われていますけれども、この中でまずラットの 1 本目ですけれども、体重増加抑制という数字がこの表の 3 には書かれているのですが、これがいつから起きたかということが急性参照用量を考える上では重要になります。これが投与開始ですとんと体重が落ちたようなものであれば、まず餌を食べたかどうかということの評価する必要がありますが、急性参照用量の影響となる可能性があります。ただ、今回は減少じゃなくて増加抑制と書いてあるので、想像するに、投与を重ねるごとに強くなっていったので、恐らく必要ない、関係しないだろうということが推察されますが、松本先生、そのような考え方でよろしいですかね。

○ 松本副座長

いいと思います。そういうデータがあれば使えるのですけれども、このままではちょっと使いにくいかな。

○ 吉田座長

次の 2 本目のラットもそうですね。

次、マウスですが、12 ページの (3) で、今回は詳細なことが書かれてないのですが、12 ページの 16 行目に臨床症状と書いてあるのですね。ひょっとしたらこの臨床症状は単回による可能性があるということで、マウスの 90 日の臨床症状が 1 つのエンドポイントとして挙げたいと思います。

4 番目のイヌの体重増加抑制ですけれども、これもどうでしょうか、エンドポイントとして、松本先生、挙げられますかね。これはいいですかね。わからないのですけれども。

○ 松本副座長

摂餌量の減少と一緒に、いいのかなという気はします。

○ 吉田座長

では、イヌについては今回はエンドポイントの可能性はないということで、90 日が終わります。

次に、13 ページ、長期の毒性試験ですけれども、1 年のラットからは、恐らく精巣萎縮や慢性腎症というのは繰り返し暴露によって起きるエンドポイントなので、急性参照用量のエンドポイントにはなり得ない。

2 つ目の発がん性試験ですけれども、表 5 の中に、やはり 7 mg のところで臨床症状あるいはよろめき歩行というのが出てくるのですが、これが直後なのかがわからないのですけれども、慢性毒性試験なので恐らく違うのかなと思うのですが、もしこれが投与直後から出るような変化であれば、例えば神経毒性があるようなものについては、こういった症状というのは重要になります。ですので、一応、2 年の発がん性試験の臨床症状もとっておきたいと思います。

次に 14 ページ、2 世代の繁殖毒性試験、表 6 を御覧ください。今回はいろいろあるのですけれども、15 ページの 2 枚目の兎動物のところでは、雄動物で精巣毒性があるのですが、精巣毒性が恐らく単回投与で起きるものというのは、例えば強い抗がん剤のようなものでは起き得るでしょうけれども、90 日では明らかでなかったところから見ますと、恐らく単回では起き得ない変化と考えますと、兎動物の生存率の低下あるいは低体重という一番低い用量で出てきたエンドポイントについて考えてみたいと思います。

この低体重ですけれども、低体重が起きる量では親動物の母毒性も起きてまいりますので、この 4 mg の低体重はエンドポイントにはなりにくい。ただし、生存率の低下につきましては、一つのエンドポイントとなり得る。性成熟の遅延といった指標もあるので、低体重があるので、性成熟のほうが低体重よりも低い用量で出れば、これはエンドポイントになりますが、恐らく低体重だと性成熟が遅れたということになっているのではないかと思います。

次に発生毒性、比較的 ARfD を設定することの多い試験になりますけれども、これが 1 つ目も 2 つ目も母動物で見られた鼻周囲の赤色物あるいは体重増加抑制がエンドポイント

トとなる。1 つ目の試験では——2 つ目もですね。2 つ目の試験で認められた——16 ページの 4 行目です——骨格変異という用量がありますので、確かにこれは母毒性が認められた量ですけれども、一応可能性として考えられる指標となります。

次に 16 ページ、ウサギの発生毒性試験ですけれども、これでは、母動物の体重増加抑制もあります。これは一つの母動物のエンドポイントですが、さらに 1 段低い用量で奇形、右肺葉の欠損が出ています。これは非常に重要な ARfD のポイントとなる。これが多分、今回の見られた、急性神経毒性で出たかなというエンドポイントとなります。

こういうように見ると、結構、単回でも出る可能性のあるエンドポイントは多いです。ただ、多くのものは詳細なデータがないので、単回投与直後に起きたデータかというのはわかりにくいのですけれども、これは結構、先生方もすぐおわかりになるように、この中で急性参照用量のエンドポイントとして一番低いものはどれでしょうか。

○ 佐藤専門参考人

ラビットので。

○ 吉田座長

ありがとうございました。やはり今回のエンドポイント、Lowest NOAEL で出てくるというのがラビットに出てきた肺の奇形です。これは、まさしく先ほどの基本的考え方という、生殖発生毒性のところにかかわりますこういった奇形の考え方というのは、単回でも起こり得るというのが、恐らく 1 日の投与で起こり得るというのが奇形の考え方の基本だと思いますので、もしそれを覆すメカニズム試験があればまた別ですけれども、この 0.2 を今回の急性参照用量をもし設定するとすれば、この値が急性参照用量のエンドポイント、Lowest NOAEL となると思います。今回はさらに考えやすいのですけれども、母毒性はこの量では出ていないので、この量はとらざるを得ないということになります。とすると、この用量から恐らく 100 で除して、0.002 という値が ARfD 値になるだろうというのが私の考えなのですが、何か御質問があれば。非常に今回は奇形が出たので。

○ 佐藤専門参考人

すみません。ちょっと。先ほどのプレゼンとも関係あるのかもしれないですけれども、生殖試験、この催奇形性試験ともう一つ単回の急性の神経毒性試験があると思うのですが、その試験がもしここであったとすれば、もう少し低いドーズに奇形が起こる可能性というのはないのでしょうか。

○ 吉田座長

わかりませんけれども。

○ 佐藤専門参考人

そうすると、またファクターを掛けなくていいのかなというのが僕のちょっと。

○ 吉田座長

今回、ADI に追加の係数を掛けたのが、データセットが不足だったのですね。でも、今回は ARfD を設定するためのデータは足りているだろうと考えますと、追加の係数と

いうのはまず考える必要はないだろうというふうに。

○ 佐藤専門参考人

確かに、神経毒性の急性毒性は必須の項目ではないのですけれども。

○ 吉田座長

そうなのです。

○ 佐藤専門参考人

3割ぐらい、2.5割ぐらいはそれが根拠になっている物質があるわけですね。

○ 吉田座長

というのは、それが提出されたデータだったからです。

○ 佐藤専門参考人

もしこの剤というかこの物質も同じようなデータが出た場合、催奇形性試験よりも NOAEL が低くなっている可能性がないのかなというのが。

○ 吉田座長

あんまりないのじゃないかと思うのです。というのは、実を言うと、一般的に急性神経毒性の NOAEL よりも発がん性試験、長期の毒性試験の NOAEL のほうが低いですから、長期の毒性試験よりもこちらのほうが低いので、私は急性神経毒性があったとしても、多分これが一番低い可能性が。もしラットの急性神経毒性試験が提出されていて、それがこの値より低かったら、ADI を下げないといけません。

○ 佐藤専門参考人

わかりました。

○ 山添委員

佐藤先生、多分この物質、植物のデータばかりで動物のデータはあんまりないのですけれども、動物の中で酵素系でインタラクションするとわかっているのは、ポリアミン系と C-S lyase という腎臓の酵素のこの 2 つなのですね。どちらも確かにアセチレーションに関係して、だからメタボライトはアセチレーションが増えているのもそれでうなずけるので。多分、神経系にはそんなに行かないと。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

○ 佐藤専門参考人

ありがとうございます。

○ 吉田座長

ですけれども、長期の毒性試験でも神経症状が出ているような、例えば長期で臨床症状あるのですけれども、本当に死亡が増えているような量で、これがなかなか長期の影響と思いきいのですが、三森先生、そのあたりは発がん性試験に出ているつま先立ち歩行とか、ここでは書かれていますけれども、本当に単回かというのはちょっと想像がしにくいのですけれども。

○ 三森委員

単回ではないと思うのですけれども、こういう変化は。

○ 吉田座長

ですよね。これって動物が弱ってきたときによくある、毛羽立った痩せてしまったネズミの。ただ、これが急性神経毒性に出るようであれば、もちろん。ただ、今回は提出されていないのですけれども、懸念は少ない。神経毒性が疑われる剤につきましては、かなりの確率で、一部については遅発性神経毒性というニワトリを用いた試験も出てくるときもありまして、やっぱり遅発神経毒性がある場合もあるのですね、農薬ですと。

○ 三森委員

むしろ胎生期の臨界期暴露のときの影響のほうが、かなり感受性が高いと思うのです。ですから、必然的にウサギの発生毒性の NOAEL からとっていいことがやはり一番考えやすいと思います。

○ 吉田座長

もしこれで急性神経毒性試験が提出されたとしても、これを覆すことはなかなか難しいのではないかというのが。これは非常にクリア。

○ 腰岡専門委員

1 ついいですか。私はよくわからないのですが、先生のスライドの中で、胎児毒性から設定する場合は適用について慎重に検討すべきとありましたね。どういうことをその場合は考慮すべきなのですかね。

○ 吉田座長

胎児毒性といっても、今回は奇形として出ましたけれども、例えば、一番重要なのが母毒性との関連性だと思うのですね。母毒性がものすごく流産をしたり母動物が死ぬようなレベルであれば、例えばそこで奇形が出たとしても、これは母毒性に引きずられている可能性があるかと今まで考えてきたのですけれども、母毒性も強いし、母毒性だけとは考えられないタイプの胎児毒性が出た場合には、やはりそれをとる場合もあると思います。あと、奇形でも、奇形の分類というのはいろいろあるのですけれども、例えば腎盂拡張をどうとるか。海外では腎盂拡張は奇形だし、奇形の分類に入るのかもしれないのですけれども、ラットを扱っている人間は腎盂拡張とか水腎症ってよくあるよねというのは感じていると思うのですね。あと、例えばエストロゲンなども単回暴露すると水腎症とか腎盂拡張が起きることもあるのですね。

なので、本当にそれが *spontaneous* に起きたものと *induce* をされたものか、なかなかクリティカルにわかりにくいというので、そこはもうエキスパートジャッジなのです。ARfD の設定については、一般毒性の人間もちゃんと考える必要があるとともに、生殖発生専門家の責任というのは非常に重要になってくるのです。特にこのような、今回は非常にクリアですけれども、今、先生がおっしゃったように、非常に難しいジャッジの、例えば骨格変異とか内臓変異が出たときに、このぐらいいは普通出るよねという場合は、例え

ばヒストリカルコントロールデータの比較とか、そういうことも含めて議論をすべきだろうと思います。結構、多くの剤で、母毒性より胎児毒性あるいは次世代への影響のほうが1つ低い段階で影響が出る場合というのはそこそこにありますので、そういった場合は非常にARfD値が低くなってくるので、これが本当に単回で起きたのかどうかということを、生殖発生毒性の先生方にはこれから議論をしてもらわないと。今日は桑形先生がいらっしやらないのが本当に残念なのですけれども。

よろしいですか。すみません、お時間をいただきまして。じゃ、先生。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

ほかに何かございませんでしょうか。

それでは、本日の審議関係、ここまででございます。

次回開催日程をお知らせいたします。本部会、今回は10月18日金曜日でございます。幹事会は、すみません、またその直前なのですけれども、10月16日水曜日でございます。先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 吉田座長

すみません、次回の剤としては。

○ 堀部課長補佐

剤は新しい評価書、次の剤を見ていただく予定です。初めて御審議いただく。本邦初公開ではないのですけれども、抄録のある剤を予定しております。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そのほか先生方、特に。

では、今日はちょっと早目ですが、ありがとうございました。