

食品安全委員会 国際専門家招へいプログラム

「農薬の急性参照用量（ARfD）の設定に関する国際シンポジウム」

主催：食品安全委員会

※この資料は、当日の同時通訳の日本語を書き起こしたものです。

食品安全委員会 国際専門家招へいプログラム
「農薬の急性参照用量（ARfD）の設定に関する国際シンポジウム」
議 事 録

1. 日時 平成27年10月7日（水） 14:00～17:00

2. 場所 日本学会議講堂

3. プログラム

(1) 開会

(2) シンポジウム

イントロダクション 食品安全委員会委員 吉田緑

トピック1：ARfD設定の概要

講演① ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）農薬安全部長

Dr. Roland Solecki

講演② コンサルタント（前・米国環境保護庁（EPA）上席科学アドバイザー）

Dr. Vicki Dellarco

質疑応答

トピック2：反復投与試験からの急性影響の見付け方（特殊毒性を含む）

講演① ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）農薬安全部長

Dr. Roland Solecki

質疑応答

講演② コンサルタント（前・米国環境保護庁（EPA）上席科学アドバイザー）

Dr. Vicki Dellarco

質疑応答

(3) ディスカッション

(4) 閉会

4. 配布資料

- 議事次第
- 配布資料一覧
- 講演資料1（吉田委員）
- 講演資料2（Dr. Roland Solecki）
- 講演資料3（Dr. Vicki Dellarco）
- 講演者プロフィール
- アンケート
- 内閣府食品安全委員会からのお知らせ

5. 議事内容

○東條事務局次長 大変お待たせいたしました。ただいまから「食品安全委員会 国際専門家招へいプログラム「農薬の急性参照用量（ARfD）の設定に関する国際シンポジウム」」を開会したいと思います。

本日の司会進行を務めさせていただきます食品安全委員会事務局の東條です。よろしくお願いたします。

では、まず初めに主催者を代表いたしまして、食品安全委員会の委員長、佐藤洋より御挨拶を申し上げます。

○佐藤委員長 皆さん、こんにちは。内閣府食品安全委員会委員長の佐藤でございます。

開会に当たり一言御挨拶申し上げます。本日はお忙しい中、大変多くの皆様に御出席いただき、誠にありがとうございます。また、日頃より食品安全委員会の活動に御理解、御協力を賜り感謝申し上げます。

食品安全委員会が行う農薬のリスク評価において、慢性影響の指標となる一日摂取許容量（ADI）に加え、昨年6月より急性影響の指標として急性参照用量（ARfD）の設定を行っております。しかし、農薬の各種毒性試験は主にADIの設定を意図して行われていることから、これらの試験成績から急性影響を把握するには知見や経験が必要と思われれます。

このような中で、本日は農薬の国際的なリスク評価機関であるFAO/WHO合同残留農薬専門家会議、いわゆるJMPRが2006年に公表したARfD設定のためのガイダンスの策定において中心的な役割を果たした2名の方を海外からお招きいたしました。ドイツ連邦リスク評価研究所農薬安全部長のRoland Solecki博士と、コンサルタントで前米国環境保護庁上席科学アドバイザーのVicki Dellarco博士です。お二方には遠路来日して御講演をいただけますことを感謝申し上げます。両氏とも第一線で活躍されている方々で、非常に豊富な知識と経験をお持ちですので、農薬のARfD設定に関し、大変有意義なお話を聞かせていただけるものと期待しております。

また、食品安全委員会からは、我が国におけるARfD設定の現状について、吉田緑委員より御紹介申し上げます。さらに御講演の後、会場の皆様を交えてのディスカッションを予定しております。様々な方々から御意見を賜れば幸いです。

本日のシンポジウムが農薬のARfD設定について知見を深める有益な機会となることを祈念いたしまして、開会の挨拶とさせていただきます。どうもありがとうございます。

○東條事務局次長 佐藤委員長、ありがとうございました。

それでは、これから先生方の講演を聞いていきますけれども、その前に資料の確認と、今日のシンポジウムの全体の進め方について御説明をしたいと思います。

資料ですけれども、お手元の議事次第の次に配付資料一覧がございますので、それを見ながら確認をいただきたいと思います。講演資料1は吉田先生のもので、講演資料2はSolecki博士のもので、講演資料3がDellarco博士のものということになります。その後

に講演者プロフィールということで1枚紙が入っております。アンケートの用紙と食品安全委員会からのお知らせ、その1枚紙が入っているかと思えます。よろしいでしょうか。不足等がありましたら、係の者に言っていただければと思います。

今日の講演のSolecki博士の資料ですが、時間が非常に限られているということもありまして、講演用の資料の一部を削除したものをスライドで映写をするということですので、それについても御承知おきいただきたいと思えます。従いまして、配布した資料の一部について飛ぶことがございますので、そこらへんを注意して聞いていただければと思います。

今日の全体のシンポジウムの進め方ですけれども、これから食品安全委員会の吉田委員からイントロダクションとしまして、本日のシンポジウムの狙いや日本における急性参照用量の設定の状況について御説明、御講演をいただきます。その後、Solecki博士とDellarco博士から国際機関における議論やEU、米国における状況について御講演をいただくこととなりますけれども、本日はトピックスを大きく2つに分けて、それぞれのトピックスについて吉田委員にコーディネートをしていただきながら進めるということにしております。

議事次第を見ていただきたいと思えますけれども、最初のトピックは「ARfD設定の概要」ということで、Solecki博士とDellarco博士それぞれから御講演をいただいて、その後これについての質疑応答ということになります。

その後、トピック2ということで「反復投与試験からの急性影響の見付け方」です。これについて同様にお二人から御講演をいただきますが、このトピック2につきましてはSolecki博士の御講演の後に質疑応答を挟んで、それから休憩を挟みます。その後にDellarco博士の御講演と質疑ということで進めさせていただきたいと思えます。

その後、ディスカッションを行いまして、終了予定時刻は17時ということになっております。おおよその先生方の御講演の時間は議事次第にあるとおりでございますので、このようなスケジュールで進めていきたいと思っております。

それから、講演者のプロフィールの御紹介ですけれども、本来であれば、ここで詳しくお伝えすべきところがございますが、時間の関係もございますので、お手元にあります「講演者プロフィール」を見ていただくということで御容赦をいただきたいと思えます。

以上、全体の進め方について御説明しましたけれども、ここまでで何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、今日はこれから全体をこのような流れで進めていくということについて御理解をいただきまして、進行に御協力をお願いしたいと思えます。

それでは、早速ですけれども、吉田委員に御講演と、これからの進行をお願いしたいと思えます。よろしく申し上げます。

イントロダクション

食品安全委員会委員 吉田 緑

皆さん、こんにちは。食品安全委員会の吉田緑です。

今日の国際シンポジウムのコーディネーターを務めさせていただきます。どうぞ最後までよろしくお願いいたします。

最初に私から、簡単に現在の状況といえますか、イントロダクションをお話ししたいと思うのですが、私はこの急性参照用量のことで一言ぜひお伝えしたいのは、私は2008年から今年までJMPRに参加する機会がございまして、その中で急性参照用量というのを今日、こちらに来ていただいたお二人から学んだという経緯がございまして、ぜひこのお二人に今日はお話をさせていただきたかったというようにずっと長いこと思っております、このような機会が実現したことは大変喜ばしいことでありまして、非常に嬉しく思っております。

それでは、早速始めたいと思います。会場にいらっしゃるほとんどの方が御存じかと思えますけれども、農薬の影響には2つの種類がございまして、1つは慢性の影響で一生食べ続けた影響と、もう一つは今日のテーマの急性参照用量、単回食べた場合にどうなるかということです。そして、もう一つ重要なことは影響の出る量ではなくて、人が食べても影響が出ない量を決めていこうというのが基本的な考え方でございます。

したがって、一生食べても影響の出ない量といたしまして、一日摂取許容量(ADI)がございまして、昨年から評価を始めましたものが一度に大量に食べても影響の出ない量ということで急性参照用量 (ARfD) がございまして、したがって、この2つをリスク評価していくということは、より安全に食べていただくための2つの指標ということになります。急性の影響につきましては、単に大人が1回食べるのだけではなく、お腹に赤ちゃんがいるお母さんを含めて、この発達期をどう考えるかということも重要な一つのポイントになるのではないかと思っております。

具体的にADIとARfDは、実際に私たちは農薬をそのまま食べるわけではございませんので、作物からばく露されるということなわけですけれども、ADIというのは全ての最大の残留量を合計したものがそれ以下になるようにということですが、急性参照用量というのは急性でございまして、それぞれの作物について、その最大の摂取量が急性参照用量以下になるようにということでコントロールしております。

では、リスク評価において実際にどのように決めていくかということにつきましては、ガイダンスを出して、ガイダンスをもとに進めているわけですが、まず総論的には全てのデータ、先ほど佐藤委員長が申しあげましたように、実際にこのデータセットというのはもともとADIという慢性の影響を決めるためのものですので、なかなかこの中からは単回のものはないのですが、まず全てのデータを見て、それぞれの毒性の特性をもとに単回投与による毒性があるや、なしやということの評価し、それをもとに、もしARfDの設定が必要な場合はどんなものがエンドポイントとして一番ふさわしいのか、な

い場合はどういった根拠によるかということ根拠としてクリアに示すことというのがプロセスにおいて一番大事だということは総論的にはわかってはいたのですが、実際に評価を進めてみますと大変いろいろと難しい点が出てまいります。

また、既に欧州では10年以上、米国では20年以上の歴史を持つ急性参照用量の設定なのですけれども、拝見しますとどうも国によって値が違うということもありまして、基本的な考えは恐らく同じだと思いますけれども、どういうポイントで違うのかということが時々わからないことがございます。

また、もう一つは、今日トピック2として挙げさせていただきましたけれども、実際にほとんどの試験が反復投与の試験でございますので、そこからどうやって単回投与による影響を見つけ出していくかというのは、これは評価者が本当に知恵を絞らなければできないということをこの1年間で我々は非常にそれを痛感しているところでございます。なので、特に今日はその中でも体重の影響あるいは発達期あるいは母毒性、胎児毒性のあたりから、どういように急性の影響を見出していくのか、または見出したのかということをお話しただけであればありがたいなと思っております。大変簡単ではございますが、初めにということで簡単な紹介をさせていただきました。ありがとうございました。

では、最初に「トピック1：ARfD設定の概要」ということにつきまして、ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）Roland Solecki博士より、主にJMPR及びEUの状況に関する御講演をいただきたいと思っております。Solecki博士、よろしく申し上げます。

トピック 1 ARfDの概要

講演①

ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR) 農薬安全部長 Dr. Roland Solecki

皆様、こんにちは。このような形で皆様の前でお話ができることを非常にうれしく思っております。まずは食品安全委員会の皆様に、御招へいくださったことに感謝を申し上げます。

本日はどのような形で急性参照用量を設定しているのか、私どもの経験を共有させていただければと思います。一番関係のあるポイントについて、このARfDの設定の中でも適切なエンドポイントの設定、これに焦点を当てながら、お話をしていきたいと思っております。

まず最初の部分で全体像をと言われておりますので、急性参照用量設定の概要についてお話いたします。その中では、どのような形で急性参照用量が設定されてきたのか、歴史及びその理由について、EUだけではなく、JMPRについてもお話をしたいと思います。私はJMPRのメンバーとして1998年から関わっており、初年度は急性参照用量が導入された年でありました。その兼ね合いからお話をいたします。その後、実際の加盟国間でどのような施行上の問題があるのか、欧州の状況をお話いたします。

先ほど申し上げましたとおり、FAO/WHOの合同会議でありますJMPRが1962年に設定したのはADIと呼ばれる一日摂取許容量だけでした。これはある化学物質を一生涯にわたって毎日摂取し続けても、その時点で既知の全ての事実に基づいて明らかになりリスクがないと推定される一日当たりの摂取量でした。そして、この一日摂取許容量ですけれども、これはmg単位で体重1 kg当たりの摂取量で示されます。

1995年までは長期摂取に関連する健康リスクのみがADIの設定及びMRLの設定において評価されておりました。しかしながら1990年にIPCSの提案があり、ここではADIの評価においては通常は考慮されない急性毒性影響の可能性についても検討すべきとされました。それを受け、1993年のJMPRでは急性影響または短期ばく露試験、こちらの焦点となったのは、OPということの有機リン剤。短期ばく露試験、例えば発生毒性試験ですが、これに基づくADIに関する議論がありました。急性毒性については急性ばく露のシナリオに照らし可能性を評価すべきとされました。つまり毒性学的評価を改善する取り組みとして、組み入れるべきとされました。

その翌年、1994年、JMPRにおいて急性の毒性がある農薬について短期ばく露のリスク評価のために「短期間のADI」を導入することとなったのです。そして、この「短期間のADI」が評価として初めて行われ、そこで初めて急性参照用量 (ARfD) が生まれたのです。ヨーロッパでは農薬に関する共同評価が1995年から行われております。第3回の欧州におけるミーティングが1998年に開催されております。欧州委員会の方で定期的に検証を行うこととなりました。この急性参照用量が対象です。私はこの委員会に参加しておりましたが、どうやって、この急性参照用量を設定するのか当時はわかりませんでした。状況も非

常に難しかったからです。

まず、一切のガイダンスはありません。かつ同年、私が初めてJMPRに参加した1998年ですが、その時に初めて定期的に考慮するというので、この委員会で急性参照用量を見るべく、全ての物質が対象とされたのです。その当時に最初の定義が、この急性参照用量に対して付与されましたが、翌年、私どもの方では非常に密な議論を行って、どうやって急性参照用量を設定すべきか、より一貫した手順としてどうやって定めたらいいのかという議論をいたしました。

その結果、ようやく2004年にガイダンスという形で、WHOから発表されました。この中で急性参照用量が定義されたのです。この定義につきましては改定が行われております。それは食品及び飲料水中の物質の量を一般的には体重当たりで示したものとされ、24時間またはそれ以内に摂取可能と推定されるものとしました。そして、消費者に明らかな健康リスクを生ずることがない、これはその当時の評価を行う時点における全ての既知の知見に基づいたとされております。

当時、一番重要なのは全ての試験のデータパッケージとなりますが、それが調査され、それをもってADIのサポートとされておりました。しかしながら、急性参照用量も決めるということになったのです。1段階目は短期的な試験のみならず、全ての毒性データベースを評価し、毒性プロファイルを確立するということになりました。

その次の2段階目でARfDを設定しないということであれば、そのための原則の検討をいたしました。基本的には全ての物質について検討するのですが、全てのものが急性参照用量を必要とするわけでもありません。そのための原則が2段階目です。

3段階目がARfDの設定のための適切なエンドポイントの選定。

その後の4段階目、これはARfD設定のための適切な安全係数の選定となりました。

まず、第1段階に戻ります。急性参照用量ですけれども、基本的には対象は食品又は飲料水中に残留する可能性がある全ての農薬です。そして、もし単回ばく露のデータが存在しない場合、反復投与試験で観察された急性毒性の指標については全て、もしかしたらARfD設定に関連するかもしれない。その可能性を検討すべきとしました。つまり保守的な形の検証が導入されているのです。

その後、上限について検討いたしました。どうしてこのような上限が考えられたかという、これは可能性のある摂取量で、これはどのような農薬残留であってもということになりますが、影響を示唆する所見が認められなければ、急性参照用量を設定する必要はないと考えられるからです。

具体的には、500 mg/kg体重/日まで急性ばく露により誘発された影響を示唆する所見が認められない場合、それとあわせて単回経口投与試験においてはLD₅₀と呼ばれますが、こちらについても1,000 mg/kgまでの用量で投与に関連する死亡が認められない場合には設定の必要はないとされました。

また、ヒトのばく露と死因が関連することを確認すべきとされました。これは死亡が唯一のトリガーである場合です。更に、ARfDを設定しない場合には、その理由については

正当なもので、かつ明確に説明されなければならないとされました。

次の3段階目、これはどのエンドポイントが一番適切かという観点から適切なエンドポイントを選定していくこととなります。この点については具体的な例を示しながら、さらに後でお話をしたいと思います。ここで認識されたNOAELというのは試験ではなく、もしかしたら、それにより単回ばく露によって影響が起こるかもしれないと考えられるものにされました。

この単回投与の影響を検討する際には反復投与試験も考慮されます。すなわち、ARfDの設定では単回プラス反復の両方が考えられております。保守的なアプローチがとられております。

4段階目が適切な安全係数の選定です。こちらにつきましても段階的アプローチの一環として討議がなされております。最初は化学物質に固有の補正係数から考えるべきとされております。係数が適切ではない、あるいは不確実性を減らす又は増やすような要素が示唆される情報がないかというのを検証します。後で例をお見せいたしますが、そのような情報がない場合には100倍を使うべきとされました。

新しい規制が出ており、ヨーロッパにおいては、精緻化された場合、使う係数はデフォルトより低い数値とされております。したがって、ヨーロッパでは規制によってデフォルトの100はもはや許可されておられません。そして、JMPRはガイダンスにおいて、これはOECDガイダンスドキュメントで提案されたものとなっておりますが、これにつきまして、2006年～2008年まで作業を行いました。ガイダンスドキュメント策定のための努力が続いたのですが、目的は、これはOECDのガイダンス文書になりますから、全ての使えるデータをハーモナイゼーションされた形で使う、共通の科学的な原則を全てのOECD加盟国に適用するというのが目的でした。

このアプローチですけれども、ばく露と摂取量の評価の双方についての精緻化が含まれておりました。つまり、これはJMPRの定義とは異なるということになります。

ガイダンスを出すために何をしなくてはならないのかということ、具体例です。つまり、ばく露もしくは毒性データがさらに必要な場合には、急性参照用量を超えている場合は必要になります。その場合には指針を示すべきということで、このガイダンスの中に入っております。また、ARfDの値を精緻化するための一貫性のない動物試験の実施を減らすということを議論しました。農薬の登録申請では大体50の試験を行います。政治的な圧力がかかり、プラスアルファの単回試験をしないように、ということになりました。

さて、この文書ですけれども、具体的なガイダンスとなっており、付属文書がついております。付属文書1にはどうやってばく露量を算出する方法を精緻化するかということが述べられています。これが第1段階目となります。また、動物種についてもです。もしこの急性ばく露量の算出が精緻化できない場合、このガイダンスによると、どのように目的に合わせた単回投与試験をするのか、それによって最小のパラメーターをどうすべきか。入手可能なデータパッケージ上のデータを用いて、どうやって算出するのかということも含まれております。

NOAEL、LOAEL、これは関連のある急性影響に関するもので、最も適切な動物種を用いたものとしています。しかしながら、試験というのはルーチンであってはなりません。つまりルーチンでデータ要求するものとしてはならないということで、データ提出が義務づけられておりません。精緻化の際のみ出すということが決められております。

EU加盟国においては、OECD文書が採択されると、その採択をもって別のガイダンスはEU域内では存在しない原則となっております。つまり域内レベルではこのOECDガイダンス文書を採択するということになり、規制当局もそれを実施していかなければならないとされています。

ここで若干ではありますが、どのような手順になっているのか、EU域内の状況をお話するとともに急性参照用量、特に農薬の有効成分についてお話をいたします。まず申請者あるいは申請者グループの方から提出がなされます。そして、委員会の方でEU域内の一つの加盟国を選び、**Rapporteur**加盟国とします。この**Rapporteur**加盟国が評価書のドラフトを作成し、報告をすることとなります。

その後、当該ドラフトに対し、レビューがなされます。その評価書に対するレビューということになります。ドラフト版の報告書がEFSAに送られます。これを受け取ったEFSAはピアレビューを行うとともに、全てのほかの加盟国が通知を受け、そして、意見を提出するとともに、パブコメも行われます。これはコメント段階となります。その後、評価ということになります。これは評価書作成によって行われます。そして、最終的な協議が行われます。

その後、EFSAの結論が出て、それが発表されます。全てのデータとともに出ます。その結論及びデータが欧州委員会に提出され、欧州委員会が最終決定をいたします。常任委員会において、それを承認するか承認しないかの決定が行われます。全ての評価された物質については、このウェブサイトで見ることができます。欧州委員会のウェブサイトに行きますと、全ての有効成分について見ることができ、どのような急性参照用量がADIとともに設定されているのかということを見ることができます。また、どの国が承認をしているのかということもわかります。バックグラウンドドキュメントも見ていただくことが、このウェブサイトではできるようになっております。

私からは以上です。御清聴ありがとうございました。

○吉田委員 Solecki博士、ありがとうございました。

続きまして、Dellarco博士よりオーバービューにつきまして、お話をいただきたいと思います。

講演②

コンサルタント（前・米国環境保護庁（EPA）上席科学アドバイザー）

Dr. Vicki Dellarco

私の方からも、まず企画してくださった先生方に御礼を申し上げたいと思います。米国の急性参照用量設定に関して、お話をする機会をありがとうございます。

これまでの過去の経緯について、ARfDと評価をともにするばく露シナリオの評価について、米国の農薬のリスクアセスメントにおいてはリスクがどのように表現されるのかをお話ししたいと思います。そして、急性参照用量設定に関する一般的な考え方、米国の状況について、お話ししたいと思います。

前にも言及されましたように、この農薬のリスクアセスメントというのは慢性毒性の評価から始まりました。しかしながら1990年代から、農薬のリスクアセスメントのプロセスはさらに拡充が必要だろうということが認識されました。ほかのばく露シナリオを考慮したものにするべきだということだったのです。ということで、それが1990年初頭から半ばくらいまでだったのですが、急性参照用量がプロセスに組み込まれました。これは食事中の残留農薬についてということでした。

また、作業者のリスクアセスメントも必要ということが認識されましたし、消費者用途に関してのリスクアセスメントの必要性も認識されました。この時ですけれども、エンドポイントの設定、これは急性と慢性の参照用量について、それぞれをとということで、このガイダンス文書を策定していた時なのですけれども、クリントン大統領が1996年に食品品質保護法を締結いたしました。

これは農薬の安全法を包括するもので、リスクの評価の仕方が様変わりしました。現実の世界を反映するということでありまして、複合ばく露を含めるということですので、1経路からのばく露を考えるだけではなく、例えば食品中、それを摂取したらということだけではなく、水の摂取だとか、あるいは農薬を家庭内で使ったりというようなことも想定するということになりました。

また、累積リスクも勘案することになりました。1つの農薬だけではなく、機序を共有するような、ほかのものもあるだろうということです。これは非常に重要です。子供たちも関わっておりますので、追加的な安全係数を考慮するということが謳われました。子供、乳幼児を保護するための安全係数を追加的に設けるということです。農薬に関する子供の安全を確保するということが意図されておりました。

ウェブサイトを紹介したいと思います。EPAが使っている策定した方法論、累積的なリスクアセスメント、農薬を対象にしたものの情報もございます。この急性のハザードについても行っております。カーバメート系といったような農薬に対しても、そういったものが対象にされております。

ばく露シナリオなのですけれども、農薬の用途によりまして、様々な11個の異なるリスクアセスメントが必要になってまいります。

食品由来あるいは居住地由来、職業関連というものがございます。そして、様々なばく露経路があります。食事ということは経口摂取ということになります。居住地、職業の中には経皮、吸入というような経路があります。また、この吸入ということで1日以内、中間、長期、生涯にわたるというものも考慮されるようになりました。

急性というのは非常に重要な役割を担うようになっておりまして、食事由来の経口ばく露の評価ということが必要になってまいります。食事中というだけではなく、例えば飲料水の中も評価の対象になっております。急性参照用量、複合ばく露評価は家庭内のそれも含まれます。例えば、経口ばく露がございまして、子供たちが手から物を口に運ぶというようなことも考慮するようになっております。作業者の評価も求められるようになっております。

一般的なARfD設定の手順ですけれども、母集団のグループ、意思決定のプロセス、不確実係数について、お話をします。

米国のARfDの設定のプロセスなのですけれども、Solecki先生が概要をお示ししたのですが、それに似ております。要は利用可能な全てのデータを収集し、化合物の動態について全容を理解するという事です。それ以外には、例えば薬物動態、作用機序なども反映したようなデータも検討します。関連するような化合物というものも検討して、データギャップを充足するということが必要です。

また、毒性指標が必要な特定の集団について検討します。そして、最も感受性のある動物種において試験をするということが重要です。いろいろなばく露シナリオ、期間、ばく露経路というものも含めなければなりません。このばく露シナリオに関連したような用量を選択しなければいけません。例えば急性ばく露のシナリオということになりますと、例えば影響としては1日以内のばく露になるわけですけれども、そういったものを含めます。不確実係数を特定し、それを適用しなければなりません。

また、その行った選択肢の考え方を説明しなければいけませんし、データをあわせて提示しなければいけません。データの不確実性、データギャップについても、その中に含まれます。どのような値であっても経るような手順ですて、急性参照用量に関しても同様です。

これは母集団のグループなのですけれども、8つありまして、それぞれ検討されております。農薬のリスクアセスメントに適用されている、食品の摂取で政府機関が考慮しているグループです。USEPAにおきましては2つのグループに対してARfDの設定が必要です。1つは、妊娠する可能性のある女性。もう一つは乳幼児を含めた一般の集団ということです。妊娠する可能性のある女性だけでは十分ではない可能性がありますので、乳幼児を含めた一般の集団というものも別に必要になってくる可能性があります。

JMPRは1つのARfDの設定を好んで行います。しかしながら、発生毒性のエンドポイントのために、一般の集団を母集団とするARfDよりは保守的な値が必要と考えられた場合には別です。EPAでは、子供に対するリスクというのは、まずやらなければいけないということがあります。

また、用量反応の評価ということになりますとは、ポイント・オブ・ディパーチャーを

最も重要な影響に基づいて選択します。大体NOAELを基礎とします。

何年にもわたり、EPAはベンチマークドーズモデリングのためのガイダンスと、そのためのソフトウェアを持ってありますが、典型的にルーチンで農薬のリスクアセスメントに適用されているわけではないのです。必ずしも精緻化が必要ということではないのですけれども、特別なケースでは必要になってまいります。例えば、NOAELに関しての不確実性を特定・解析しなければいけないという場合、あるいは、NOAELが得られない場合、できる限り、その試験のNOAELを予測するために用量反応を用いるということが必要になってくると思います。

そして、このモニタリングでは、グループ間での相対的ポテンシーというのものも、比較する必要があります。急性参照用量を検討する時には、例えばエンドポイントを複数用いることができると思います。複数の試験に基づくこともできます。例えば慢性のRfD、これはADIということ、もしこのADIというのが急性参照用量よりも高い場合には、ADIを見直すことが必要になるということが言われていまして、これは標準的なプロセスになってくると思います。

米国におきましてはカットオフ値が指定されておりません。しかしながら、実際的なところでは、この急性参照用量は1日当たり1 mg/kg 体重以上であるというような場合は存在しません。基準としてはあまり適切ではないと、そのような過剰な高い用量が適切ではないと考えられているからです。

デフォルトの不確実係数、安全係数なのですけれども、この係数はほかの機関と同様であります。ですので、例えば種差、個人差等を勘案したような係数でもありますし、NOAELが存在しない、そのための係数というのがあります。ただ、例外として、農薬に関してはFQPA (Food Quality Protection Act) が定められておりますので、追加的な10倍の係数が設けられております。これを取り除くため、あるいは低減するためにはデータが必要になってまいります。この場合には、科学的な議論が必要になってくると思います。

そして、右の四角のところですけれども、手法が紹介されております。ますます規定値から離れて、もっと科学ベースのアプローチが好まれるという傾向がございますので、薬物動態のモデル、薬力学的なモデルというものも使われておりまして、これは知識もデータも必要になって一般的ではないのですけれども、農薬プログラムはリスクアセスメントをこのようなモデルを使ってやっております。

これは最新の新しいクロルピリホスの更新、リスクアセスメントということで、一般集団を対象にしたリスクアセスメントにおきまして、係数を4と提言しております。これはモデルに基づいております。このモデルはウェブサイトにも掲載されております。最近ですけれども、EPAもガイダンスを紹介しております。科学安全調整ファクターということで、これはデータドライブ・エクストラポレーション・ファクターということで、EPAは違う呼び方をしているのですが、外挿要因から得られるデータということでありまして、実施するためには更に情報が必要です。

この文章を見ていただきますと、農薬についての事例も紹介されておりまして、このよ

うな考え方はカーバメート系ということで理性的なアセスメントで使われております。下なのですが、2011年ですけれども、EPAがアロメトリースケールに関するガイダンスを最新化しまして、体重の3/4ということで検討されているのですが、使われておりません。化合物によりましては、例えばピレスロイドはイヌやラットで症状がありまして、動物種間で比較ができるような形になっております。

この精緻化されたモデルは利用可能になっているのですが、必ずしもそういったものが必要であるわけではありません。リスクアセスメントに必要な資源をばく露の量、効力、毒性の懸念に一致させようという試みがあります。ですので、ワーストケースの保守的な想定からスタートしまして、必要に応じて精緻化を図っていくというような段階的なアプローチを進めております。

食事中のリスクをどのように推定するかということなのですが、これは急性、慢性で変わりません。リスクというのは毒性、ばく露、感受性の関数であります。ばく露ですけれども、食品中の農薬の残留量×摂取量で計算されます。このやり方は急性と慢性で違います。急性のばく露という場合には、傾向としてはハイエンドの残留ということになります。摂取の段階では、もしかするとばく露がピークになる可能性があります。慢性というのは平均的なばく露ということになります。そして、参照用量なのですけれども、ほかの機関と同様の数字でありまして、NOAEL÷不確実係数ということになります。参照用量は安全用量を定めるものです。急性の場合ということなのですが、1日に安全にばく露できる量ということになります。

また、強調したいのですが、米国でFQPAが定められたことによりまして、ユニークな定義なのですけれども、文書の中にも登場するのですが、母集団補正值ということで略してPADというものが出てきますが、これはレファレンスドーズと変わりません。この伝統的な不確実係数がございます。FQPAファクターが子供用に定められているのですが、これをPODで分けているということがありますので、文書によりましては急性参照用量ではなくて、PADという言葉が使われています。安全用量は参照用量のパーセンテージで示しています。ですので、もし参照用量に対するパーセントあるいはPADが100%未満ということでありましたら、安全であると。その場合、その用途について、登録できるということになるわけです。

この部分では、私はこれで以上です。質問をお受けするような時間なのでしょうか。お願いいたします。

○吉田委員 Solecki博士、Dellarco博士、どうもありがとうございました。そういたしましたら、ここで短い時間ですが、会場からの質問をお受けしたいと思っております。

質問の内容は恐縮ですけれども、今回お二人が話された内容に限って、ですから、米国、欧州及びJMPPRでのARfDのオーバービューに限っての質問に限らせていただきます。いかがでしょうか。

では、そちらの方、よろしくお願いいたします。

○質問者A 今日のシンポジウムは食品安全委員会主催というのは理解しておりますが、ちょっと興味がありますのが、安全集団と呼ばれるものです。この安全集団について、Dellarco先生にお伺いしたいと思います。と申しますのも、日本においてはほとんどの農業従事者は高齢者でしばしば温室の中で作業をすることも多いのです。そのために、より高い濃度の農薬にばく露される可能性が高くなっています。

その状況の中、関心がありますのは、先生目から見て、急性参照用量を使う、つまり食事だけではなく、経路として呼吸を対象にしたものを考えることはできませんか。

○吉田委員 今回はダイエタリーエクスポージャーのお話ということですので、作業者の御質問をいただきましたが、今日のお話は大変恐縮なのですけれども、ダイエタリーということに絞っていただきたいのですけれども。

○質問者A わかりました。インハレーションとおっしゃったので。

○吉田委員 大変興味があるところですが、申しわけありません。そのほかにいかがでしょうか。

では、よろしく願いいたします。

○質問者B ADIというのはフルセットのデータがあって、ラット、マウス、イヌ、その一番低いNOAELをADIの根拠にしているのですが、ARfDの場合はフルにラット、マウス、イヌでのデータが必ずしもなくて、例えばラットの急性神経毒性試験におけるNOAELをARfDの設定に用いていることが多いと思うのですが、そこでセーフティーファクター100というのがADIと同じような形で設定してよろしいのかどうかということを常に疑問に思っておりますので、お答えいただければと思います。

ADI設定の時には大体、最小のラット、マウスの試験のデータから得られた最も低いNOAELを使うと思うのですが、ARfDに関しては、そのようなデータが包括的に利用可能にはなっていないと思います。例えばなのですけれども、急性神経毒性の試験が動物にあったとしたら、その利用が可能であったような場合には。

○Dellarco博士 この後利用可能なデータについて更に話すつもりです。どうやって評価者が反復投与毒性試験から急性毒性のエンドポイントを見出すかという話を後ほどさせていただきます。

○Solecki博士 私たちが認識しなければいけないのは、同じデータベースをADIとARfDで共有して活用しているということです。次のセッションで幾つか例を出すつもりですので、理解していただければと思います。同じエンドポイントがADIの設定にも使われており、そして、急性参照用量にも用いられている。時として単回投与に特異的なエンドポイント

があるということになりましたら、それらを使うということになるわけです。より高い急性参照用量の設定に用いるということでもあります。これは重要だと思います。Dellarco博士が言いましたように、急性参照用量というのはADIよりも低かったらよくないのです。急性試験がなされて、より低いNOAELがあったような場合には、ADIの再検討も必要になってくるというルールになっているのです。

○質問者B 質問というのは、データが非常に限られていると。特にARfDの設定の場合にはADIのそれほどはないということが言えるかと思います。急性影響に関連するものということです。だからこそ、この100という安全係数というのが急性参照用量設定に妥当なのかどうかという考え方を知りたいのです。例えば、急性神経毒性試験のデータでラットだけのデータが存在している。しかしながら、ラットというのが最も感受性の高い動物種かどうかというのはわからないわけです。ラットかイヌかもしれないということで、安全係数を足すかどうか。

○Dellarco博士 ケーススタディーがあります。その中で今いただいたような質問に対応できると思います。ですので、このような質問というのはそのケーススタディーを聞いていただいてから、後ほどまた対応させていただくというのはどうでしょうか。

○吉田委員 そういたしましたら、ちょうど今よい御質問が出て、次のケーススタディーのお話に移りたいと思います。それでは、Solecki博士に、続きまして、スペシフィックスタディーということで御講演をいただきたいと思います。

トピック2 反復投与試験からの急性影響の見付け方（特殊毒性を含む）

講演①

ドイツ連邦リスク評価研究所（BfR）農薬安全部長 Dr. Roland Solecki

第2部のプレゼンで2つ目の質問のお答えになっていればと思っております。特に私は適切なエンドポイントの設定、急性影響について焦点を当ててお話をしたいと思います。個別具体的な例も用いながら、どのような形で急性参照用量を検討しているのかということをお話しします。

JMPR及びEU双方からガイダンスが出ており、これの下敷きになっているのがOECDガイダンスとなっておりますが、このガイダンスの中で6つの主なエンドポイントが特定されております。急性参照用量を決める際には、これを考えるべきとされています。それは血液毒性、神経毒性、内分泌作用、発生への影響、肝臓及び腎臓への影響、さらにはほかの臓器への影響ということで、これだけのものが書かれております。

まず、血液毒性に係るガイダンスですけれども、急性毒性試験、これには通常データがない。また、テストガイドラインにもありません。しかしながら、臨床化学、これはメトヘモグロビンの形成ですけれども、これが重要になっております。血液毒性についてはメトヘモグロビンの形成がどうなっているのかということが重要視されており、ほとんどの場合は反復投与毒性試験が行われております。しかしながら、血液パラメーターについて作用機序を特定する試験というのは行われておりません。したがって、データがないというのが通常です。長いディスカッションを経て合意がなされたのは以下のとおりです。

まず、イヌについてはメトヘモグロビン濃度が背景データより4%以上高い場合、その場合は急性参照用量を考えるべき。また、げっ歯類についてはメトヘモグロビン濃度の統計学的に有意な上昇は有害と考える。しかしながら、血液毒性について、もう一つ考えなくてはならないのは、ケース・バイ・ケースで考えるということです。

次に神経毒性、こちらはより高い関連性を持っており、これもやはりケース・バイ・ケースで考慮すべきとされています。基礎となるのは急性神経毒性試験。これが求められた場合、あるいは新しいデータが求められている場合には、EUにおいてはこれは2年前に導入された要件ですけれども、追加の急性神経毒性試験の方は必須とはなっておりません。

そして、一般的な観察項目としては、コリンエステラーゼ阻害効果だけではなく、病理あるいは行動、臨床症状についても見るとされております。また、機能観察総合検査を行うことも求められております。これは学習及び記憶に関するものです。しかしながら、これらのファクターについてはかなりばらつきがあるために、これがあるからといって簡単に結論が導き出せるわけではありません。しかしながら、反復投与試験で見られる神経毒性は単回ばく露においても回復不能な影響が出ることが多く、したがって、急性神経毒性試験がない場合は、反復投与で見られる症状を見るべきと言われております。

次に発生毒性です。極めて一番高い関連性があるのが発生毒性試験における奇形の発生

です。この場合、追加試験は不要であるとされています。発達神経毒性試験ですけれども、これは義務づけられてはおらず、今のところは、必須ではありません。例外的な場合のみ、繁殖試験の結果も利用できることがあります。

最も関係する影響としては、胚/胎児への毒性として、早期着床後胚吸収、あるいは奇形・変異があった場合、これはほとんど構造上の影響ということで奇形あるいは若干の変異というものが考えられます。これについては後で例を提示したいと思います。

この発生への影響というものが反復投与で観察された場合、その際には臨界期だったのか。また、PKも考えなければならない。動態も考えなければならないとされています。というのも、ほとんどが強制経口投与だからです。また、MOAも考えるとされており。

次に母毒性については、これは胎児に対する急性影響にとっては重要とは考えられておりません。しかしながら、急速に体重が減少して、被検物質の投与直後に減った場合は別です。

次にガイダンスで示されているのが内分泌への影響を見るための試験です。通常反復投与毒性試験で見られています。作用機序試験も行われます。EPAでは異なるプログラムとなっておりますが、現在ディスカッションが進んでおり、一番関連性のある意思決定基準はどうあるべきか、これを内分泌への影響について検討しているところです。ただ、ほとんどの場合、この内分泌への影響というのは急性参照用量設定の際には、あまり関連があるものとは考えられておりません。

次に肝毒性、腎毒性ですけれども、関連性は非常に低いと考えられており、ケース・バイ・ケースで考慮されるのみとなっております。ほとんどは反復投与毒性試験に関連するものとなっております。ただ、しばしばですけれども、作用機序試験がある場合もあります。ガイドラインでは例えばですけれども、血清コレステロール濃度の増加、酵素誘導、あるいは線維化、硬化症、硬変、これらの病変について反復投与の影響と考えられる場合は、急性参照用量には適用されないとされています。

また、腎臓については一部の病変については急性参照用量の設定には適用されないと。例えば過形成あるいは重量増加、その他のパラメーターは急性参照用量の設定には適用されないとされています。

このガイダンスでは、それ以外の臓器についても触れられています。例えば消化管がその一つです。ガイダンスでは直接的な影響が消化管にあった場合、その影響の判断は慎重にすべきとされています。つまり直接的な影響がヒトへのばく露、食品中への残留農薬のばく露と関連しているのかどうかというのを慎重に判断するべきとされています。局所刺激というのは、もしかしたら濃度に関連するのかもしれない。特に刺激性のある物質だった場合にはそうです。したがって、当該影響は急性影響と関連があるのかどうか、それによって急性参照用量の設定に使うかどうか、慎重に判定すべきとされています。

投与方法についても、例えばボーラス投与、これはあまり関連性がないことがあります。例えば混餌投与ではない、つまり食事由来ではないということで、この関連性についても慎重に判断すべきとされており。

さて、幾つか試験が行われておりますが、急性神経毒性試験、これが急性参照用量の設定に際しては最も適用可能であるとされており、次に28日マウス、ラットの試験が使われております。また、しばしば、ウサギの発生毒性試験が用いられます。しかしながら、多世代試験が急性参照用量の設定に使われることはほとんどありません。

また、1年のイヌ試験については、もはやヨーロッパでは求められておりませんし、また、発がん性試験につきましても、通常は急性参照用量設定に使われることはありません。

このグラフでおわかりのとおり、急性参照用量を検証しました。ごく僅かな急性参照用量だけが1 mg/kg 体重を超えています。また、非常に低い用量で、有効成分として非常に急性毒性があるものが幾つか出ております。

イギリスでJMPRとEFSAの急性参照用量が比較されました。こちらにありますとおり、若干の違いが認められます。EFSAとJMPRとで急性参照用量には違いがあるということです。例えば値を切り上げ、切り下げをするというようなことにも違いが認められます。また、急性参照用量というのが求められていない場合もあります。

しかしながら、10年を超える期間、急性参照用量が設定されてきましたけれども、この5年間でずっとハーモナイゼーションが進みました。したがって、もしかしたら古い急性参照用量をもとにしているのかもしれない。JMPRの値というのは、EFSAの場合よりも高くなるというのが一般的です。これは異なる安全係数を使っていることに起因することが多いです。JMPRのみで急性参照用量が必要とされていないのは7剤だけです。

こちらでは2年前に分析をした結果を紹介しております。ここでは約200の農薬を対象にいたしました。これは既に登録されているものばかりです。OECDガイダンスドキュメントに従って特別な急性影響に関する試験が行われたものは、4%となっております。10%については、ラットを用いた急性神経毒性試験が根拠とされております。反復投与毒性試験が根拠とされたのは8%、繁殖試験は非常に限定的にしか用いられておらず、数にして農薬3剤のみです。そして、ラットとウサギを用いた発生毒性ですが、非常に高い率となっております。しかしながら、発達神経毒性試験の率は非常に低くなっております。理由があります。通常は必須ではないというのが一つ。もう一つ、神経毒性試験というのはNOAELがずっとほかの試験よりも高いというのが理由になっています。そして、大体50%では急性参照用量が必要ないと考えられました。

3年後、英国がEFSAの評価結果について分析いたしました。似たような分布になっています。ほとんどの場合には発生毒性試験がARfD設定の根拠になっているということであり、最も関連性のあるエンドポイントは何か。肝というのは限定的であります。そして、甲状腺も然り、コリンエステラーゼに関しましても十数%と小さい割合です。OP剤の多くが、撤退していることが大きな理由です。限定的な割合で臨床症状や、体重が本当にごく僅かな割合で使われております。後で例をお示しします。コリンエステラーゼ以外の神経系は23%で使われております。胎児への影響は比較的割合が高いという構図になっています。

体重に関してですが、これに関してはもう高い用量で影響が少ないのですが、体重につ

いては、実験動物において、体重1 kg当たり1~30 mgというところで関連性が出てくる可能性があります。

胎児への影響なのですけれども、多くの影響が高用量のレベルであるのですが、しかしながら、大半の影響が1~30 mg/kg 体重となっておりまして、これは急性参照用量が0.01あるいはそれ以上ということになります。

そして、これが例なのですけれども、どのようにこのプロセスが急性参照用量の設定に影響を及ぼしたのかということを表わしています。EU加盟国についてであります。前に言及しましたように、**Rapporteur**国がドラフトアセスメントレポートを作成します。例えば、グルホシネートアンモニウムに関しましては、**Rapporteur**国は2つの参照用量の設定を提案しました。1つは一般の集団を対象としたもので、影響が重篤であったため、追加の安全係数が提案されました。

幼児におきましては、**Rapporteur**国の提案では、追加の安全係数は不要ということでありました。しかしながら、**EFSA**のエキスパートミーティングがその後、開催されました。この**EFSA**のエキスパートは妊娠可能な女性に対する急性参照用量と、一般の集団に対する急性参照用量が必要であると結論づけております。その際、妊娠可能な女性におきましては追加の安全係数が必要だけれども、一般集団においては必要ないと結論づけました。

最終的な**EFSA**における結論として、急性参照用量は妊娠可能な女性については0.021 mg/kg 体重、一般の集団については0.045 mg/kg 体重となっております。

その後数年しまして、同じ物質について**JMPR**で評価されました。**JMPR**の結論といたしましては、**NOAEL**については、28日間のイヌの試験において、自発運動量の増加という症状が投与開始から数日以内に見られたということがありますので、これを考慮する必要があります。そして、急性参照用量設定の根拠にするべきだということでありました。

急性参照用量というのは生殖、発生の影響を十分に担保できるものにしなければいけないということでありまして、です。ので、**NOAEL**というのはウサギの試験に基づいたものよりも低くなっております。最終的な結論はここで落ち着いております。通常、**EFSA**の話し合いがありまして、**JMPR**にこのリクエストが送られます。これらの違いのすり合わせが行われるということでありまして、**JMPR**でもそれを検討し、**EFSA**からの質問に対応するということになります。

急性参照用量の検討はネオニコチノイドについても行われております。この文献は日本の研究者が出したものです。ネオニコチノイド系農薬の*in vitro*での影響を検討しております。これは膜の輸送に対する影響でありました。結論といたしましては、発生途上の臓器がより、このような物質に対しての感受性が高いということでありました。この文献が**PPR**のパネルで協議されまして、**PPR**のパネルでのリコメンデーションでは、アセタミプリド、イミダクロプリドについて、より保守的な**NOAEL**を**POD**、ポイント・オブ・ディパーチャーとして使うべきであるという提案でありました。これを用いまして、欧州諸国におきましては参照用量を変えるべきということになりました。です。ので、共同の手順をとって、これらのネオニコチノイドに対しての感受性ということを発生途上の臓器に対し

て考慮する必要があります。

もう一つなのですが、カルベンタジムです。これは異なる安全係数が使われております。ご覧のとおりJMPRでは安全係数100を使っております。この根拠といたしましては、繁殖試験における雄ラットの繁殖能への影響であり、重篤度を勘案した追加の安全係数は必要ないということでありました。というのは、その機序というのが十分に解明されているからということでありました。

しかしながら、EFSAの専門会議の意見といたしましては、追加の安全係数として5を使うということを考えました。この根拠として、異数性が*in vivo*で誘発されたということがございましたので、それを検討した上であります。追加の安全係数は発生毒性ではなく、ほかの影響に基づき適用されたということです。特に異数性というところがより重篤であるということを検討したものであります。

その次なのですが、ピリミホスメチルです。この例では、発生毒性がありました。母動物に対する神経毒性が理由であります。発生毒性に関しましてはNOAELが48 mg/kg 体重/日、神経毒性のNOAELは15 mg/kg 体重/日になっております。反復投与毒性試験から得られた無毒性量は、より低く2.1 mg/kg 体重/日になっております。しかしながら、急性参照用量の根拠としては急性神経毒性試験のNOAELを使うということで、反復投与毒性のものを使っておりません。急性参照用量は発生毒性に対しても保守的であるということを確認する必要があります。

もう一つは、クロルピリホスということで、神経毒性が懸念をされました。2005年ですけれども、EUはこのクロルピリホスについての急性参照用量を0.1 mg/kg 体重に設定しております。100という不確実係数を使っております。これはラットにおける神経毒性試験のデータに基づいております。同時に米国の環境保護庁におきましては比較コリンエステラーゼアッセイ試験をラットで実施しております。それによりまして、年齢に関連した感受性というものがあるのかもしれないと、それによって、当該農薬の毒性に影響を及ぼすかもしれないということでありました。結論としては若齢動物の方が成獣よりもより感受性が高いということでありましたので、それに基づきまして、NOAELはクロルピリホスについては0.5 mg/kg 体重/日でありました。

これは急性神経毒性のものよりも、成獣のそれよりも低かったわけです。この事例におきましては、Post Annex Iの手順が発動されました。この手順に基づきまして、2005年当初に設定された急性参照用量を0.005 mg/kg 体重に低減する必要があるという結論になりました。これはコリンエステラーゼが若齢のラットにおいて下がったからということでありました。

プロフェノホスですけれども、臨床症状がもしかすると、時としては発生毒性に対しても保守的であり、脳のコリンエステラーゼよりも感受性が高いと考えられた事例でありました。臨床症状が100 mg/kg 体重/日で認められました。これが根拠となりまして、ARfDが1 mg/kg 体重になりました。臨床症状が脳のコリンエステラーゼの用量よりも低いところで認められました。脳のコリンエステラーゼは400 mg/kg 体重ということでありました

が、それよりも低かったのです。発生への影響がより高い用量であったということであり、設定された急性参照用量は、発生毒性に対しても担保しているということになります。

全ての物質について、長期的な摂取量が推定されなければなりません。しかしながら、急性参照用量が設定された場合においては、短期的な摂取量についても算出が必要になります。この場合には、JMPRの導いた結論としては、ばく露が急性参照用量の最大10%であるということで、公衆衛生上の問題はない、懸念がないということでありました。

非常に密なディスカッションがJMPRでその後に行われました。これはC_{max}依存的な影響に関する検討です。C_{max}依存的な影響というのがボーラス投与の時に起こります。非常に高いレベルの濃度になり、ボーラス投与を行った後、短期的には影響が生じるものです。もしかしたら、これについては食品由来のばく露については関連がないのではないかとということで提案がなされました。もし、C_{max}依存的な影響がボーラス投与によって生じた場合、その場合の安全係数を減らすことができるとされました。25です。カルボフランについては、安全係数は25とするということになりました。

カルボフランの急性参照用量の検討において、基礎となったのはベンチマークドーズです。それによって安全係数は25とされました。これがJMPRの出した数字です。しかし、JMPRはこれと並行して、急性参照用量が現在のADIよりも低いことから、ADIについて再考が必要だとされ、ミーティングの結果、ADI及び急性参照用量は、カルボフランについては同じNOAELに基づいて算出すべきということになり、それに基づいてADIの値が改定され、急性参照用量と同じ値とされました。通常であれば、C_{max}依存的な影響は、通常は評価の際にはヨーロッパでは考慮されません。デフォルトである100を使うというのが通常です。しかしながら、プラスアルファの不確実性が考えられる場合にはデフォルトよりも高くなるという可能性もあるのです。

次に、ヒトデータの利用を見ていきます。こちらにお示ししましたのは一つの例です。ご覧のとおりヒトのデータを根拠として急性参照用量を設定したものは0.5%しかありません。かつ、物質数としては1つしかありません。こちらはアジンホスメチルですけれども、0.1 mg/kg 体重。これは1 mg/kg 体重というNOAELに基づいて行われております。安全係数は10が使われております。

NOAELはボランティアの男性を対象とした単回投与試験の最高用量から設定されました。これが今まであったヨーロッパの唯一の例となっております。データベースに行っただけならば、先ほど紹介したウェブサイトですけれども、このアジンホスメチルにはもはや適用がないということがわかるかと思えます。アジンホスメチルについては市場から撤回されており、ヨーロッパでは既になくなっております。

現状はといいますと、新しい農薬の規則が2009年10月に導入され、この規則では、倫理的な理由により、有効成分又は植物保護製品の評価を行う場合に、有効成分のヒトにおける無作用量を決定することを目的としたヒトへの意図的な投与による試験又は研究を根拠としてはならないとされています。同様に、ヒトを対象として行われた毒性試験は、安全マ

ージンを下げるために使ってはならないとされており、有効成分または植物保護製品の安全マージンを下げるためには、だめとされているのです。

今、申し上げたのは一つの物質に対するばく露です。通常、急性参照用量というのはある一つの成分だけを対象に考えます。しかしながら、実際のばく露はどうなっているのかを考えると、食品由来のばく露においても、やはり混合物からのばく露が起きているのです。今のところ急性参照用量は一つの成分だけを対象に設定されており、混合物からのばく露はどうするのかということが非常に大きな課題となっており、新しい手法の開発とリスク評価の変化が求められています。

特に考えなければならない点として、その他のばく露もある。職業ばく露も一つです。これも求められています。したがって、今、我々は非食物由来のばく露、特に混合物からのばく露について検証しており、許容可能なレベルはどんなものなのかということを今EUで議論しており、これが恐らくは農業従事者の農薬からの保護にもつながるのではないかと考えております。しかし、これは農業従事者の話ですから、今回のミーティングの焦点ではないということで、これ以上お話しすることは割愛させていただきます。

以上です。御清聴ありがとうございました。

○吉田委員 Solecki博士、ありがとうございました。

今回体重や一般毒性あるいは発達系への影響について、JMPRあるいはヨーロッパはどのように考えてきたか、最後には、今回のメインのトピックスではないのですが、ヨーロッパにおける新しいアプローチ等の紹介スライドもあったと思います。

今、Solecki博士が御講演なさった内容につきまして、フロアからもし御質問があれば、お受けしたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしく願いいたします。

○質問者C 講演ありがとうございます。

先程、Dellarcoさんもおっしゃられたのですが、要は慢性の毒性を指標としてADIが設定されるわけですが、急性毒性でARfDを設定した場合に、慢性のADIよりも値が厳しくなるというケースでカルボフランの事例を見せていただいたのですが、要はそういうケースではADIの評価を再検討するというような表現が先ほどのDellarcoさんの講演でございましたが、今のカルボフランの話で、これは安全係数を25にするというようなやり方をされたと思います。

ADIと急性参照用量との関連性といいますか、どのように考えたらいいのかがちょっとわからなくなってしまったのですが、要はADIよりも厳しい値になることはあってはならないというような表現もあったと思うのですが、このへんについてはどのように解釈をすればよろしいのでしょうか。私の質問がおかしいのでしょうか。よくわからなくなりました。

○Solecki博士 ありがとうございます。おっしゃるとおり、通常この急性参照用量という

のはADIよりも高くなる。しかしながら、急性の影響がないということでありましたら、急性参照用量が設定されない。また、摂取量の推定も必要ないということになるわけです。しかしながら、カルボフランに関しましてはちょっと例外的な事例として紹介しました。いくつかの農薬におきまして、急性毒性が高いというものがございまして。特に神経毒性の作用が強いというものがああります。

もし投与開始1日目にこの毒性が見られたら、長期的な試験におきまして、より高い値が設定されていたならば、新たに出たこの試験が単回投与の後から出たデータはADIの設定でも使う必要が出てくるということなのですが、これは非常に例外的な、まれなものでありまして、ほとんど有機リン系が対象になってくると思います。そして、有機リン系の一部には急性影響が根拠になって、ADIの設定がなされているということがああります。

アルジカルブに関して、あの時代におきましては急性参照用量がありませんでした。この値というのも急性影響が根拠になりました。しかしながら、原則としてはおっしゃるとおりで、急性参照用量というのはADIよりも通常はレベル的には高くなるという理解が正しいと思います。

○質問者C ありがとうございます。

○吉田委員 ほかにいかがでしょうか。では、よろしくお願ひします。後ろの方。

○質問者D 御講演をありがとうございます。ARfDの設定のエンドポイントに採用するかどうかの選択の部分で、例えば化合物に特に刺激性などがある場合には、投与方法と見られている影響が関連しているかどうかというところをよく吟味しなければいけないといったお話があったかと思ひます。例えば一つ見られている影響、その試験で見られた影響がボーラス投与のみで生じる影響とみなされて、例えば混餌投与ですとか食品経由では生じない影響と結論づけられた場合には、その影響はARfDの設定には適さないと結論づけられると理解してよろしいのでしょうか。

○Solecki博士 今回の御質問の内容を私がちゃんとわかっているとすれば、今おっしゃった御理解というのは、非常に特異的な影響がボーラス投与の時に見られた場合、刺激が消化管で認められたというような場合ですね。その場合には当該影響は濃度依存的なものであり、刺激性のある物質であるということが原因であると。その場合にはこういった影響は慎重に判断しなければならない。通常、食品残留もしくは飼料残留に対しては関連はなしとなります。したがって、一般的には当該影響、これはボーラス投与後に観察された影響、これについては除外ということになります。

もし発生毒性試験であった場合に、これは通常は強制経口投与の後にあるかと思ひますが、その際には要考慮ということになります。当該影響についてはやはり関連があると思ひるべきなのです。というのも混餌投与をプラスアルファの動物試験で行うということは求

められていないからです。この2つ目の場合は急性参照用量がもっと保守的なものになるでしょう。また、その旨を報告書に明記すべきです。

それとあわせて、もう一つ、JMPRがどのようなやり方をしているのかという例をお見せしたかと思います。その中では当該影響については、より低い不確実性係数であると考えられております。これはヨーロッパでは規制でそうなっています。

今の説明で質問をちゃんと理解し、かつ、お答えになっていますか。ありがとうございます。

○吉田委員 では、1つだけお尋ねしたいのですけれども、グルホシネートアンモニウムで、イヌの短期投与の試験での臨床症状はグルタミン酸合成酵素の阻害もかかわっていたというように記憶をしているのですけれども、短期間のグルタミン酸合成酵素の阻害も急性参照用量の一つのエンドポイントになるという理解でよろしいでしょうか。

○Solecki博士 多分そうだと思います。でも、私も全部これを理解できているわけではないのですが、グルホシネートアンモニウムなのですから、これに関しては2つイヌの試験がございました。EUが使ったのは総合評価の手法でした。これの中には、ポーラスの試験と2つ目のNOAELを使ったと。しかしながら、グルタミン酸合成酵素の阻害の症状は、28日間の試験では投与開始数日後に発現いたしました。ですので、WHOのパネルにおきましてはこの試験だけを使うべきだと。

もう一方の試験に関しては酵素というのは測定されていなかった。ですので、一方を使うのであれば発生毒性に関しても保守的になるであろうと。このグルホシネートアンモニウムという農薬は基準がカテゴリー1のBに分類されております。このような化学物質、農薬に関しましては、新しい法によりまして新しい方針がEUに導入されております。このような物質に関しては、ADIあるいは急性参照用量について無視できるようなものであると言われております。

○吉田委員 Solecki博士、どうもありがとうございました。

それでは、ここで10分ほど休憩をとりまして、予定どおり15時50分よりDellarco博士の講演を始めたいと思います。

(休 憩)

○吉田委員 それでは、Dellarco博士の御講演に移りたいと思います。

講演②

コンサルタント（前・米国環境保護庁（EPA）上席科学アドバイザー）

Dr. Vicki Dellarco

では、どうやって急性のハザードを特定するのか、これを見ていきたいと思います。まず、反復投与試験を使って、どうやって特定をするのかを話します。急性参照用量の設定に当たって、どのようなデータを利用できる可能性があるのかについての遡及的解析を行っておりますので、これをお話しした後、実際の事例をお話し、コンセプトをつかんでいただければと思います。ケーススタディーにおいては個別の剤の例を提示しているのではありません。それでも、やはり考え方という、そもそものところは御理解いただけるかと思えます。

米国においては、農薬登録に当たり非常に広範なデータが求められており、それをもって初めて承認され、商品として使用することができます。これは米国だけではなく世界各国でそうだと思います。こちらに示しましたのは食品用途と非食品用途の双方で要求されているデータです。それぞれの試験については目的があります。例えば神経毒性でありますとか、発がん性を見るもの、あるいは突然変異性を見るもの。

要求事項というのは1984年に制度化されました。そこで焦点となっているのは慢性ばく露でした。したがって、ほとんどの試験については反復投与試験となっていました。EPAでは要求データにつきまして2007年に改定いたしました。そこで更なる試験が追加されており、その一つが急性神経毒性試験です。でも、常にこれができるというわけではありません。

さて、このような非常に広範なデータが求められている状況ですが、一般的には、ガイドラインに基づいた試験を用いてリスクの定量化を行います。また、それ以外のデータソースについても見るようになっており、ここでは発表された文献も対象となっておりますが、文献というのはそれほどしばしば使われておりません。むしろたまに使われるくらいで、参照用量についてのNOAEL設定の際にはほとんど使われておりません。それでもやはり文献は非常に重要であり、これを見ることによってPKはどうなっているのか。あるいは毒性の機序はどうなっているのか、情報を得ることができます。

また、ガイドラインに基づく試験でまだ評価されていない、新規の物質についても重要です。注意深く文書化をしていく必要があります。文献調査につきましては、十分なデータ品質や信頼性が求められます。

農薬プログラムではガイダンスを出しました。それには、どうやって体系的に文献調査をするのかというやり方、試験の特定の仕方、どのような基準を満たさなくてはならないのか、もし文献を使うのであれば、定量的、定性的にどのような基準を満たすべきかということが出ております。そのガイドラインは環境に対するリスクとヒトに対するリスクの双方を対象にしており、このサイトを見ていただければと思います。

先ほど申し上げましたとおり、当局は、農薬のデータ要求について、非常に強力な権限

を与えられております。「殺虫剤、殺菌剤、殺そ剤法」、FIFRAという法律のもと、強い権限が付与されているのです。皆さんは求められるとおりにデータを出さないと、審査官には見てもらえないということになります。審査官には、データ・コーリングプロセスというものが、要求されたデータを全て出したとしても、審査官から追加データの要求をされることがあります。2013年にこのプログラムが指針を出しました。どのような場合に追加データが必要になるのかということが規定されています。

この規定がありますから、十分な意思決定に足るような質の高い情報を十分出すということが非常に重要です。したがって、チェックリスト的なアプローチはとらないようにしてください。あまり関わりがない情報ばかりに焦点が当てられていたような場合には、もっと情報を出せと言われます。もしかしたら不要かもしれないような動物実験の実施を避けるためということがありますので、先ほど申し上げましたとおり、急性神経毒性試験は常に提出されるというわけではありませんが、こういったデータがデータ・コーリングというプロセスを通じて求められることもあります。

こちらのスライドに出したのは、非常に簡単ではありますが、急性参照用量設定に至る意思決定のプロセスです。2つのタイプのレファレンスドーズを設定しなければなりません。まず、妊娠可能な女性については、審査官が検討するのは発生毒性試験の結果です。これは子宮内で影響があるのかどうかということで、発生影響を見ます。

また、一般の集団を対象にした設定の際には、もちろん急性神経毒性試験がデータソースとして使われます。それとあわせて、他の試験も検討します。特に発生毒性試験において単回投与での母体に対する毒性がどうなっているのか。あるいはこれに加えて反復投与の結果が検討されることがあります。物質の毒性によってということですが、これら2つの値が2つとも求められることもあれば、1つだけでもいいということもあります。あるいは一切設定は不要ということもあります。

では、ここからは先ほど申し上げましたとおり、急性参照用量設定についてはかなり経験がありますので、そこから何がわかったのか。プロセスでわかったこと、また、どのような選択がなし得るのかということをお話ししていきたいと思えます。

これは最新の発表で2014年に出されたグレー先生の文献です。グレー先生は米国のEPAの農薬部門の職員の一人です。既に農薬として農業あるいは居住地に用いられている352の有効成分を対象として解析を行いました。これはレトロスペクティブ解析ということで2013年3月まで行われました。代表的な農薬が含まれており、殺虫剤、除草剤、殺菌剤のほか、例えば殺そ剤なども入っています。

この解析ですけれども、これは急性参照用量と慢性用量、つまりADIと双方が提示されております。もう一つ強調したいのは、このパーセントが絶対的な数字ではないということです。数字で出しておりますけれども、352剤というのは登録された農薬の正確な数ではありません。恐らく400に近い。

リスク評価は農薬を対象にすると非常にダイナミックなプロセスです。新しい使用方法が提出されますし、新しい情報やデータを科学的に評価しなければならない。新しい有効

成分が入ってきて、登録されるかもしれないということで、動的で常に物事は変わっているということを理解しなければなりません。それが現在の科学についていかなければいけないということです。それであっても遡及的解析やはり重要です。トレンドがわかるからです。かつ、そこから重要な結論を引き出すことができます。

さて、使われているデータベースは、農薬のヒトの健康に対する基準に関する公知のもので、このデータベースですけれども、農薬プログラムが作成・維持しているもので、常に最新のものとなっています。EPAのオフィスに飲料水局というものがありますが、ここからも出ております。こちらでは、飲料水中に存在する農薬の健康に影響を及ぼすものについて掲載されています。現在は363種類の農薬が出ております。これは農業用のものと居住地で使われるものの双方が入っていますが、非常に良いデータベースだと思います。というのも、こちらのウェブサイトには全ての農薬に関するCAS番号、急性参照用量、慢性参照用量が出ております。もし、発がんが懸念される場合には、それが定量化された形が発がんのリスクもすぐに見ることができるようになっています。

例えば、“Chemical”というところにカーソルを合わせると、リスクアセスメントドキュメントに飛ぶことができます。そうすると背景にどのような理由、根拠があったのか、その決定に至った参照データも見ることができます。リスク評価のほかのシナリオについても見られるようになっています。農薬プログラムのメインのウェブサイトはこちらとなります。こちらにおいても、やはりケミカルサーチということで化学物質名を入れて検索することができます。こちらにも全ての情報が表にまとまっておりますから、一覧性があり、良いかと思います。

では、どれくらいの頻度で急性参照用量が必要となるのか。先ほどお話がありましたとおり、急性参照用量は常に設定されるというわけではありません。これは特に驚くことではないと思います。というのも急性ハザードのベースとなっているのは、その物質の毒性によっているからです。ここから得られる結論は、急性参照用量はしばしば使われるということで、重要な役割を担っており、食事由来のリスクを評価する上で重要だということです。一般集団を対象にしたものでは43%、妊娠可能な女性については若干低い数字となっておりますが、これだけの頻度で急性参照用量が設定されています。

では、どんな試験が使われているのか。こちらを見ていただきますと驚かれると思います。妊娠可能な年齢の女性については、こちらはやはり子宮の影響を見たいということで、発生毒性試験がかなり主なものとなっております。マウスの発生毒性試験はそんなに使われておりません。関連性のある影響が見られないというわけではないのですけれども、げっ歯類の選択肢ということでは、マウスよりはラットの方が好まれるということです。比較コリンエステラーゼアッセイもあまり使われておりません。このような試験というのは一部分のサブセットでしか使われておりません。そして、2世代繁殖試験なのですが、これは子宮内の影響には関連性がありません。発生毒性試験で子宮内の発生毒性を見ているということでありませぬ。

一般の集団ですけれども、急性神経毒性試験というのが最も頻繁に対象とされておしま

す。この試験は神経毒性を持たない農薬についても有用な情報が提供されます。例えば体重、行動、臨床症状、様々な臓器というのが詳細に検討されている試験でもあるからです。

特筆すべき点というのは、反復投与試験の結果も頻繁に使われているということです。例えば発生毒性の母毒性の結果、用量設定の試験あるいは慢性試験というものが含まれるのです。そして、発達神経毒性試験はARfDの情報源としては余り使われていません。これは、必須要件にはなっていないということで、ある特定のカテゴリーの農薬の場合に、ケース・バイ・ケースで求められるというものだからです。

急性参照用量設定に当たって、どれくらいの不確実/安全係数が適用されているのかということで、大半の事例におきましてはデフォルトである100が使われています。それで種差あるいは個体差の差を検討することができると考えられています。

EPAの方針として、3,000を超える不確実/安全係数は使えません。安全係数が3,000を超えるということになってくると、例えばこのリスクを定量するためのデータが不十分であると、ほかのリスクマネジメントの選択肢として、更にデータを収集すべきということになってしまうからであります。最大3,000ということですが、3,000のような係数はそんなに一般的ではありません。代替のデータが通常はあるわけですから、一般集団におきましては1%以下、妊娠可能な女性においてはこのような例がないということになるわけです。

そして、データの問題もあります。30%の割合で100よりも高い係数が必要とされました。一般の集団よりも妊娠可能な女性のほうが割合は小さいのですが、このデータセットのどこに問題があったのかということころは、なかなかわかりにくいのですが、この解析は少ない数の農薬が検討されているのですが、例えばNOAELが設定されていないというような状況もあります。ですので、不確実性はもしかするとNOAELの欠落によるものかもしれません。また、割合は少ないのですが、十分な議論ができなくて10倍という追加的なファクターを取り除くための十分な根拠がない、裏づけがないということも状況としてはあり得ます。

次はいかに反復投与試験成績から急性影響に関連するようなエンドポイントを導くのかということなのですが、Holman and Grayの解析があります。約18%については、一般の集団に対する急性参照用量については亜急性毒性試験、亜急性神経毒性試験、あるいは慢性毒性試験のデータから設定されています。また、20%弱が発生毒性試験の母動物毒性から設定されています。EPAとしては、できる限りその期間をばく露シナリオに合わせることですので、典型的には急性影響に関連するNOAELも投与開始から数日以内の所見から選ばれるということでもあります。例外もあるのですが、やはり早期の所見、投与開始から1日あるいは数日以内の所見に基づいてNOAELを設定しているということです。

この場合の考え方なのですが、全ての毒性学的データベースを検討します。特に初期の所見に注目します。そして、時間の経過、用量反応性を理解しなければいけません。また、そのレスポンスの背景にある生物学的な現象、薬物動態、作用機序を考慮しなければいけ

ません。それをあらかず事例を御紹介したいと思います。

この事例ですが、アバメクチンという抗真菌剤です。この化合物の主な標的は神経系です。作用機序はまだ十分には解明されていないのですが、どうやら神経毒性はGABA受容体とイオンチャンネルに結合して、神経伝達を阻害するということであります。例えば、振戦とか運動失調というようなことがあります。眼では、神経筋への影響があります。これは瞳孔が拡張するということなのですけれども、この試験からわかるのは、このような異なった神経毒性がひとつの機序から得られるということがあります。それぞれNOAELとか用量反応が違うかもしれませんので、一つ一つ検討しなければいけません。ですので、関連のある最も感受性の高いエンドポイントを、最も感受性の高い動物種から選ぶということが重要です。

薬物動態で重要なところは、この化合物は大体48時間後に血中濃度が最大に到達します。迅速に排泄して蓄積しないということでもありますので、もしかすると時間の経過とともに作用が増強することはあまり心配ないのかもしれませんが。このケーススタディーは2011年の評価に基づいており、このウェブサイトに掲載されております。

EPAは最近新しい評価書案をこの化合物について発行しております。この新しい評価書案はパブコメの対象になっておりまして、まだ最終化されておられません。したがって、今ここでお示ししているのは従前のものに基づいております。

このスライドですけれども、散瞳という眼の影響なのですが、イヌでよく見られた所見でありました。12週間混餌投与試験、18週間急性経口投与、53週間混餌投与の3つのイヌの試験があります。この評価者は、すばらしいテーブルをつくりまして、試験の期間と用量、これらの影響の発現を相関させています。用量と期間に依存している影響であるということがあります。

では、NOAELはどこなのかということになるのですが、12週間の試験を除いて、このスライドに示している全ての用量を検討しております。18週間に対しては0.5、2、4、それよりも高い用量として、53週間の試験におきましては、これらのうち低い用量ということで、0.25、0.5、1、2といったところでありまして、明らかに2 mgのところでは単回投与の影響が出てくる可能性があります。全てのイヌにおきまして、投与開始から3日目に影響が出ました。0.25ですけれども、これは明確な無毒性量であります。毒性が数週間たっても見られませんでした。

ということで、判断しなければいけないのは、0.5と1の間をどうするのか、単回影響が出るのはどちらなのかということで、評価者が導いた結論は、0.5はNOAELであると。12週間の試験で影響があったのは、7日目に1頭だけだったということです。また期間の経過とともにその発現率が高まっているということがありますので、結論として、どうやら何らかの影響が期間の経過に伴って出るのだろうと。

1をLOAELとして選びました。散瞳が1週間以内に1～5回発現しているということであります。このように、専門家の判断が必要になるわけです。高い透明性をもってデータを検討して説明する。所見が何なのか、その選択肢の根拠は何なのかということの説明・

記述する必要があるでしょう。この結果がまとまっております。急性参照用量が、一般の集団におきましては0.005 mg/kg 体重、これは12週間の試験におけるLOAEL 1 mg/kg 体重/日に基づいております。NOAELは0.5 mg/kg 体重/日であります。

ラットを用いた急性神経毒性試験の結果も利用可能でした。しかしながら、重要なことは最も感受性の高い動物種を検討しなければいけないということで、イヌということになってくるわけです。そして、この試験のLOAELは1.5 mg/kg 体重/日、NOAELは0.5 mg/kg 体重/日ということで、開脚反応の減少が見られたというところに根拠がございます。この意思決定をサポートした所見であります。EUの評価を見ますと、同じような結論が導かれております。NOAELについて同じ結論、急性神経毒性も検討しまして、12週間と18週間の試験からですけれども、NOAELは0.5 mg/kg 体重/日、LOAELは2 mg/kg 体重/日だということに基づいていると思います。

JMPRですけれども、この化合物は最近評価しております、今年の9月です。最終的な報告書を見るができないので、どんな結論を導いたのか私にはわかりません。ですので、みんなで待ちましょう。

EPAは新しい評価書案を出しております。パブリック・コメントを募っているところで、LOAELを0.25 mg/kg 体重/日に下げてはどうかということが提案されています。これが専門家の判断になります。重要なのはこの決定の背後にある理由をきちんと述べているかどうかということになります。

次の事例はメトヘモグロビン血症です。メトヘモグロビンの酸化によってキャパシティーがずっと減ってしまって、そのためにメトヘモグロビンが増えてしまい、メトヘモグロビン血症が起きてしまうということです。2007年のデスメディファムについてのリスク評価からこの事例を御紹介いたします。

目的ですが、まずは期間を急性ばく露と合わせたいというのがあります。全ての試験を見ますと一番近いのがラットだということで、母体への影響が検証されました。母動物のメトヘモグロビンは妊娠16日にのみ測定されました。メトヘモグロビンの形成は、毒性データベースで共通のエンドポイントとされております。ARfDはNOAEL 10 mg/kg 体重/日を根拠として0.1 mg/kg 体重です。EUは確か同じNOAELだったかと記憶しております。ラットの発生試験を根拠とし、18週の試験における早期の観察で影響が見られたということで、それがラットの発生試験の結果をサポートするものであるとしています。

では、個別具体的な影響を見ていきたいと思います。例えば胎児への影響はどうか。発生毒性試験から使われるものを見ていきたいと思います。作用機序はどうなっているのか、発生毒性試験につきましても事例をいくつか御紹介したいと思います。さらに一般的な考察事項として、体重減少をどう解釈するかということもお話したいと思います。

では、まず胎児への影響からですが、発生毒性試験ですけれども、これは反復投与で、種によりますが、大体10～15日間となっております。一般的には発生の非常に重要な時期にばく露することによって影響が出るだろうということが前提です。しかしながら、エビデンスは逆でした。意思決定はケース・バイ・ケースで行われております。かなりの文献

が出ており、それを見ますと、単回ばく露によって胎児死亡、胚吸収、着床後吸収胚などの胎児への影響が出るとということが述べられております。何らかの胎児への影響があるというのはわかるのですけれども、それが単回投与によるものなのか、反復投与によるものかを見極めるのが難しい。胎児にも関わってきますが、これは後で触れます。

骨化遅延も認められました。これは発生毒性試験ではよく観察されるものです。しかし、解釈が難しい問題でもあります。というのも骨化というのは妊娠後期に起こる場合もあり、様々な形があります。したがって、骨化遅延を解釈する際には、それ以外の試験で得られた全ての胎児への影響を見る必要があります。また、母体の影響も考えなければいけません。もしかしたら母毒性に起因しているかもしれないからです。骨化のパターンを見る必要もあります。

したがって、状況によっては骨化遅延が認められても、それが母毒性に起因していると考えられる場合や、特に妊娠後期に生ずる場合には、参照急性用量の設定とは関連が低いということになります。この骨化遅延、について、母毒性はないという場合には、直接的な骨への影響があるということが示唆されており、その時には、その点について検討が必要となります。

Dr. CarneyとDr. Kimmelによって、2007年に文献が出ており、非常に有用なガイダンスになっていると思います。つまりこういったマイナーな骨格変異があった場合にどう解釈すべきか。非常にいいペーパーだと思います。

次に内分泌かく乱化学物質による発生毒性を見ていきたいと思います。かなり注目されてきているかと思います。内分泌かく乱物質には規制もあり、これは試験が先んじて行われております。このような化合物をどうやって特定するのか、データをどう解釈すべきかについても随分議論が行われています。EPAは内分泌かく乱物質のプログラムを開始いたしました。もう何年か前のことになります。このウェブサイトを見ていただくと、このプログラムに関する全ての情報を見ることができます。FQPAのもとで、内分泌かく乱作用に関するスクリーニングとして、2つの試験を行うように義務づけております。安全な飲料水に関する規則のもとでも義務づけられています。

では、どのようなデータが使えるのか、原則について、急性参照用量との関連の観点からお話をいたしたいと思います。その後に事例を紹介します。まず、トラディショナルなガイドラインに基づく試験がデータソースとなっております。これをもって標的組織や影響が認められる期間を評価します。どのような影響が内分泌に出ているのかを見ます。しかしながら、これらの試験成績を見ても機序的な情報はありません。したがって、どのような作用機序によって、このような影響が出たのか、あるいは実際には内分泌作用とは無関係の作用機序かということは見極められません。

EPAではスクリーニングアッセイ手法を策定しており、EPAのプログラム、ここでは多層的なアプローチをとっております。Tier 1ではスクリーニングアッセイを行います。そして、そこでどのような影響が出るのか、内分泌系への影響が出そうなものというものを見極めることになっておりますが、定性的な評価はありません。もしかしたらTier 1のバ

ッテリーで相互作用があるのではないかと疑われる場合、その際にはTier 2の試験が必要になります。これはもっと包括的な試験となっており、ライフステージを通じた試験となっております。

何年か前にデータがまとめられたことがあり、このペーパーを出しております。最近Tier 1データの解析が出ております。このスクリーニングに関する文書ですけれども、こちらを見ていただければ、わかります。こちらがTier 1の試験となっております。全てはEPAのテストガイドラインにのっとったものとなっており、全てOECDのガイドラインと同じかと思えます。

急性参照用量には不要かもしれませんが、特別なデザインをされた典型的な*in vivo*アッセイも入っております。プログラムが焦点としているのは相互作用です。エストロゲンとアンドロゲン、甲状腺ホルモン、こういったものの関係を見るというのが焦点になっています。このアッセイはもしかしたら重要かもしれませんが。少なくとも作用機序について洞察が得られるのは確かです。

次にガイダンスを見ていきたいと思えます。今度は内分泌かく乱物質に関する急性参照用量の設定ですけれども、EPAはこの点に関する個別のガイダンスは持っておりません。しかし、コンセプトとしては非常に似たようなものが存在しており、毒性のエンドポイントについても作用機序について見るとなっております。つまり毒性の基本原理を押さえるようにということで、反応系の生物学を理解する。どのような毒性機序になっているのか。トキシコキネティクスはどうなっているのか。感受性の臨界期はどうなっているのか。ホメオスタシスを維持する能力はどうなるのか。システムの重複性はどうなっているのか。内分泌かく乱化学物質であり、臨界期の長さに関連するホルモンの生物学的半減期はどうなっているのかということを見極めることが求められています。ただし、受容体結合能あるいはホルモンが変化することがあったとしても、それが必ずしも有害影響につながる可能性はないということもあるかと思えます。したがって、科学的所見を見て、どれくらいの可能性で有害影響が出るのかということを見極める必要があります。もちろん、これは作用機序の考察があって初めてできることです。もちろん幾つかの指針が使われています。ここにご紹介したのは、2005年に出されたものです。

ここから少し事例を紹介いたします。先ほどローランド博士から話がありましたとおり、内分泌への影響は急性参照用量の設定という観点からは関係のないものもあります。甲状腺ホルモンへのアクセスに影響があるものもありますが、これはもしかしたら代謝産物に起因するものかもしれません。甲状腺ホルモンがかく乱されてしまい、甲状腺ホルモンを産生することが最終的にできなくなってしまい、特にラットがこの場合は対象になっておりますが、恒常性機能に影響したとされております。しかしながら、甲状腺ホルモンの濃度が保護されるために、恒常性機能のメカニズムにより保護されて、組織の機能に影響を与えないとされています。しかしながら、このケースでは、急性参照用量の設定については述べられておりません。甲状腺への影響についてはたくさんの試験成績があり、例えば甲状腺ホルモンも測っておりますし、甲状腺の重さや肥大があるのかということも見てお

ります。こういった値を使ってADI値については設定しています。

アンドロゲンの単回ばく露の影響は、もしかすると急性参照用量の設定に関連するかもしれません。ビクロゾリンが一つ古典的な例になってくると思います。やはり臨界期が重要になってまいります。当該化合物は雄の生殖に様々な作用をもたらします。例えば、アンドロゲン受容体に対するアンタゴニストとして働くため、肛門生殖器間距離などへの影響があります。この事例では、もしかすると様々なNOAELがあるかもしれないということで、様々な影響を検討する必要があります。例えば、前立腺の重量減少なども検討が必要です。

もう一つ重要なポイントなのですが、一般の集団に対しては、急性参照用量は必要なかったとされています。その理由なのですが、ホルモン阻害による精子の作用又は雄の生殖生理への影響は単回投与では起こらず、反復投与が必要であろうと考えられたからであります。ただ、単回投与で起こるようなもの、例外もありますので、ケース・バイ・ケースの判断が必要です。

胎児への影響については以上でありまして、次に体重の影響についてお話をしたいと思います。

この所見は毒性試験でよく見られます。様々なポイントで測定もされておりますし、恐らく化合物投与で最初に一時的に見られる所見かもしれません。しかしながら、試験によっては解釈が難しいものがあります。特にイヌにおいては、ばらつきもあります。ウサギの発生毒性試験についても同様です。ですので、いかに体重変化というものについて解釈すべきなのかということをお話ししたいと思います。どのような影響とも同様に単独で見わけにはいきません。ほかの情報とあわせて考察しなければいけません。トキシコキネティクスとか、あるいは作用機序なども勘案します。

例えば、ミトコンドリアの悪影響があったり、あるいはエネルギーの産生などに作用するようなものもございますし、食品の栄養素に影響して、体重減少をもたらすというようなこともあります。摂餌量も勘案しなければいけません。一部の化合物では、においというようなものもございます。これはばく露の最初の数週間で見られます。そして、耐用量があるということでもあります。

また、投与の影響を見るために、摂餌効率を算出することも有用です。体重の変化/摂餌量の変化ということでもあります。対照群との間では、摂餌量は違うかもしれないけれども、投与群において体重の減少があるということになりましたら、確実に投与に関連した作用あるいは影響があるのだと言えます。

また、個体別データも検討しなければいけません。ばらつきがあるからであります。また、群間の絶対的な体重増加量、対照群に対する体重増加量の平均、全てのタイムポイントについて見るということも重要です。用量反応関係が見られたら、これによりまして、投与関連の作用があるのだということになります。そうでなければ投与との関連は断定できないかもしれません。また、統計学的有意差だけではなく、生物学的な有意性も検討しなければいけません。10%以上の変化は恐らく悪影響、胎児の体重変化であれば4%以上く

らいで悪影響ということを考えるかもしれません。

体重に基づく急性参照用量なのですが、急性神経毒性試験における変化は単回投与試験であるということで、これはもう非常に単刀直入ですが、反復投与試験における体重減少はもしかすると反復投与の影響かもしれません。評価者はこれらの試験における変化はエンドポイントには選択しないと思います。ただし、投与開始初期の変化には注目しなければいけません。

発生毒性試験における胎児の体重減少は単回投与の影響なのか反復投与の影響なのかということを見分けるのは難しいです。文献によりますと、単回投与でもこのような影響をもたらすということが言われております。一方で、限定的な化合物について分析されているのですが、これらの影響のNOELは反復投与毒性よりも保守的だと言われております。ですので、全ての胎児、母体の所見を検討して、胎児の体重減少と関連するかどうかということを見なければいけません。

EUの考え方とも整合がとれているところだと思いますが、胎児の体重単独ではエンドポイントとして使われることはありません。特に急性参照用量の根拠として使う場合には、保守的になりますので、ほかの胎児の所見とあわせて検討しなければいけません。母動物の体重減少についてですが、大体3日間隔で体重や摂餌量が測定されています。これが急性参照用量の根拠で使われている例があります。

下の方ですけれども、これは投与開始から数日以内に見られたということで、非常に急性影響と関連性があると見られて、ARfDの設定の根拠に使われたときの記載例です。

ヒトのデータに話を移したいと思います。

EPAにおきましては、私たちは、ヒト研究における被験者の保護に関する2006年の規則に拘束されております。EPAはヒトのデータを使えなくはないのです。ヒトに対しての意図的な投与については、独立された審査委員会というところで審査され、承認がなされなければできないということでもあります。倫理的であり、現実的に健全であるということが担保されなければいけません。

しかしながら、急性参照用量で最も使われるのがラット、その後にイヌで、ヒトというのはほとんど使われていません。それに関しては幾つか理由があると思います。まず1つ言えるのは、これらの試験は対象となる化合物の影響についてのモニタリングができるものになるわけです。その毒性の機序が十分に解明されているような化合物でやられています。また、可逆性でなければいけません。ですので、コリンエステラーゼ阻害剤についてやられていることが多いです。更に、古い試験にさかのぼらないとないです。最近のものではないです。データベースでも例を見つけようとすると本当に難しいです。

1つ例が見つかっています。ヒトの情報が得られていることによって、種差に関する非常に有用な情報が得られると思います。エテホン (Ethephon) は非常によい例で、これは有機リン系農薬ではありませんが、可逆的な症状がコリン作動性と似たようなものです。データから見ると、ヒトというのが、実験動物よりも感受性が高いということが示されました。28日間の試験がこの評価の根拠として使われました。NOAELは求められません

でした。種差の10倍は取り除いたのですけれども、NOAELが求められないということも考慮し、追加の安全係数として3倍を使ったということでした。

今のところは以上でございます。御清聴どうもありがとうございました。

○吉田委員 Dellarco博士、どうもありがとうございました。

若干時間が押しているのですが、もしどうしてもここで聞きたいとおっしゃる方がいましたら、1つだけ御質問を受けたいと思うのですが、いかがでしょうか。では、お願いいたします。

○質問者E 包括的なプレゼンをありがとうございました。ケーススタディーも含まれていて、よかったです。

お聞きしたいのは、22枚目のスライドです。ここでFQPA安全係数について触れられております。データによりますと一部、ARfDがFQPA安全係数を適用した後に出了と書かれています。そこでお伺いしたいのが、FQPA安全係数について、どう考えられているのかということです。食品品質保護法は非常に議論を呼んでいる法律だからです。こちらは乳幼児にも適用されていますが、感受性はというと、求められている試験の中では例えば発生毒性試験、あるいは発生神経毒性試験でももう既に考慮済みとなっております。

それを踏まえ、お伺いしたいのは、科学的な観点から適切なかどうか、それとも不要なのか、あまりにも過剰評価となっているのか。不確実性係数の観点から、お答えください。

○Dellarco博士 この分析ですけれども、確かに非常に広範なデータベースがあり、発達神経毒性試験も入っています。でも、その件数は頻繁ではないというのも事実です。どうしてかと言うと、発達神経毒性試験はルーチンで求められておりません。かなり神経毒性の懸念があると、提出されますが、それほど頻繁ではありません。

FQPAの係数ですけれども、従来型の係数は不確実性に対処しております。したがって、非常にEPAがどうやって実施をするのかということが難しいです。ダブルカウントをしないようにということが必要だからです。FQPAファクターもそれに重なっては困ります。

したがって、個人的には当局が課す規制的評価が審査官の焦点となっており、これがprenatalの毒性にあるということです。これは明らかに議論されており、評価もされております。これは規制上の法的な要求だからです。そこに価値があるのではないかと思います。そのような焦点があるというのは法的な義務要求事項として存在できるという意味だと思います。

ディスカッション

○吉田委員 ディスカッションへ移りたいと思いますので、Solecki博士、壇上に御着席ください。

最後のディスカッションのポイントで、Solecki博士とDellarco博士よりコンクルージョンのスライドを最初にお示しいただきたいと思います。

○Solecki博士 まず、全てのいただいた質問に回答できなくて申しわけございません。時間も制約がございました。BfRでもウェブサイトがございます。恐らく日本語でも利用可能だと思いますので、ぜひ問い合わせをしてください。

ウェブサイトには、例えば、この残留農薬のADI、急性参照用量を評価したらどうなるのかということ、そのためにとることのできる手順などが記載されております。また、既にVicki先生から言及がありましたように、分子的な作用に関連しまして、オミクスのデータを薬理作用の検討に用いるということが話されております。ますます重要性が帯びておりまして、私たちは慎重にこれを検討したいと思います。

何か分子的な作用があったような場合には、これは薬理的な観点から関連性があるのかどうかということを検討し、関連のあるような悪影響があるかどうかということに関しましては、さらなる議論が必要だと思います。

また、累積的な毒性、累積的なリスクアセスメントというようなものも重要なトピックになっておりまして、このパッケージの中にあると思います。いかに対応するのかというようなことについての言及があります。

例えば、急性参照用量設定の時に累積的な影響をどのように考えるかということが検討されています。私たちはモニタリングデータでも複数の農薬残留を見ておりまして、複数の残留農薬に対するばく露があった場合にどうなのかというような論点についても情報がございます。

ということで私の講演の概要なのですが、EUで急性参照用量の設定が始まったのは、JMPRと大体同時で1998年にさかのぼります。聞いたところによると、日本は昨年から導入されて開始されていらっしゃるということでもあります。

あの時ですけれども、非常に難しい状況でございました。ガイダンスもなかったし、経験値もございませんでした。条件はそれ以降改善されていると思いますし、日本に関してもそうであると期待しております。専門家もたくさんいらっしゃいまして、これまで何年かにわたりまして、JMPRのプロセスにも関与されている経験値がございます。ですので、経験もあるということがありますので、急性参照用量設定の手順を日本でも確立することができると思います。

ヨーロッパでは農薬の有効成分につきましては急性参照用量を設定することが規制で求められております。そして、急性参照用量は有効成分の50%くらいで設定されております。急性参照用量が設定された場合のみ、短期の推定摂取量も算出しなければなりません。そ

して、最も高い残留量というものを使っております。摂取量は、EFSAのデータベースで収集され、国ごとにまとめられておりますので、それらを考慮しなければなりません。全てのヨーロッパの国における摂取量を組み入れなければなりません。ガイダンスもJMPR、OECD、EUから出ております。

また、ガイダンスが米国EPAからも発行されていると聞いております。急性参照用量の設定はヨーロッパにおきましては必須になっております。しかしながら、その要否に関しましては決定できるのですけれども、その要否を各物質について必ず検討しなければいけない。これは承認のプロセスのために必要であります。しかしながら、残留基準設定のためには全てのEUの諸国は急性参照用量を参照しなければいけないということでもあります。承認当時に設定されたものであります。再評価を10年ごとに行うことになっております。各物質の急性参照用量に関しましては、その時に再検討されるということでもあります。

1つの例というのは、グリホサートの最初の承認は2000年に行われました。当時は一貫したガイダンスが存在しておりませんでした。この新しい評価が今年改めて行われ、それに合わせてグリホサートの急性参照用量が提案されております。これはウサギの主に母毒性、死亡例が100 mg/kgで生じたことに基づいたものであります。

この法的なデータ要求は再検討されておきまして、新しい追加的なデータ要求の要件も2年前から出ております。これらの動きはNOAELの妥当性をサポートするものであります。短期的な影響についてもそうであります。ただ、大半の試験成績は反復投与で行われています。現行の実務なのですけれども、BfR、EFSAの取り組みは完全に方向性が一致しております。調和化しております。ドイツのBfRだけではなく、これはほかのEU諸国のDARについても然りであります。これは法で実現できるものではありません。これが実現できるのは唯一共同での取り組みの経験がEFSAの専門家協議にあるからです。これが非常に重要なポイントだと思います。急性参照用量の設定においても実務の交流をはかっていくということでもあります。

また、発表でも聞いていただいたように、適切なエンドポイントは主に反復投与試験から得られます。しかしながら、注目すべき影響は単回ばく露の後で起こり得るものです。急性参照用量のドーズのための特定の用量なのですが、通常反復投与試験における体重の変化はエンドポイントとして頻繁に使われるものではありません。Vicki先生からも説明がございました。これは胎児の毒性においても有用ということなのですが、利用されるのはほとんど発生毒性試験では母毒性です。というのは、投与開始の3日目に測定ポイントがあるからということでもあります。そこで見られる所見は急性ばく露によるものであるということが考えられるからであります。

胎児の影響についても然りでありまして、例えば早期着床後胚損失があったような場合には、もしかすると単回投与と関連性があるかもしれません。しかしながら、早期着床後胚損失と後期着床胚損失の鑑別はなかなか難しいと思います。反復投与毒性でも見られますので、慢性影響としても見られます。Vicki先生からもありましたように、骨化の変化というような場合、多くの場合には母毒性に関連するものが多い。反復投与ばく露によるも

のが多いということです。

しかしながら、奇形に関しましては単回ばく露による可能性もあります。異なる臨界期、感受性のデータがありません。単一でこれらを適用するということは必須ではありませんが、それらは有用で、活用しております。発達神経毒性試験は通常はあまり提出されておられません。2006年に、私たちはJMPRで発達神経毒性試験に関する調査を行っておりますが、NOAELはほとんどの場合、ほかの影響の用量よりも高いです。また、ヒトのデータは少なくともヨーロッパではもはやほとんど使われておりません。

最後ですけれども、将来大きな課題が待ち受けております。そのためには手法を開発して、将来の影響を考慮できるようにしなければなりません。急性参照用量の設定のために必要です。しかしながら、それだけではなく、食事によらないところのばく露から、ヒトを守るということも重要です。それが将来の方向性です。こういったところの経験値を今後何年間にわたり蓄積したいと思います。新しい試験の戦略というものも検討して、将来的な影響に関するスクリーニングの手法を見出さなければなりません。追加的な動物試験を行わずに、そのような影響の検討を行えるようにしていかなければいけないと、これはVicki先生もおっしゃったとおりであります。

○Dellarco博士 現在のやり方で参照用量が設定されているのですが、ここで認識しなくてはならないのは、重要なのは急性参照用量の設定が実施されるようになってから毒性学が随分進歩したということです。様々な手法も使えるようになっており、それをもって化学的に誘発される分子の変化についてグローバルベースでトラッキングができるようになりました。また、現在のパラダイムの中でテストをし、評価をすることができるようになっております。パラダイムシフトが起りましたが、これは広範囲の動物試験を用いるよりも、ヒトが関心の対象となっているわけですから、もっと効果的にやるにはどうしたらいいのか、動物実験をやるよりもどうしたらいいのかということで検討されております。

イニシアティブについて、1つ申し上げたいのがOECDでの取り組みです。これはナレッジベースでの有害影響へのパスウェイ、AOPです。これは作用機序の理解と言ってもいいかと思いますが、化学的に何が起っているのか、どのような相互作用が標的分子に起っているのか、細胞の反応はどうなっているのか、組織としてはどうなっているのか、個体としての反応を理解するということです。つまり生物学的に様々なレベルで基準を理解するということになります。反応を理解するということになりますが、これがよりよい試験手法の策定のために役に立ちます。

もう一つがコンピューターモデリングです。例えば短期的な試験あるいは*in vitro*のデータなどは開発の支援になると思います。次第に理解が増しており、化学的な構造が生物作用とどのように関係しているのかということがわかっております。したがって、ここから化学的外挿がより容易ということになり、化学物質のカテゴリー形成が強化されるということになります。

これは生物学的な性質も加味した上でできます。そうするともっと信頼性の高いブリッ

ジデータが入手できることになり、不要な試験を避けられるということが実現できます。しかし、このパラダイムシフトはすぐに起こるものではないです。恐らくゆっくりと進むでしょう。しかし、これらの手法が出てきて使える状態になれば、ということが起こるわけですから、そこから出てきたデータの解釈はどうするのか。今の段階から準備しておいた方がいいと思います。

例えば分子変化がわかっているのにそれが使えない、例えばパソロジー等の原因、関係が特定できない。この反応がどうなっているのか、関係が解釈できるということが必要です。したがって、リスク評価のためにも、作用機序に関する理解がもっと有用なものになってくると思います。どんなふうに理解をするかというのが非常に重要だという例を申し上げました。

最後に申し上げたいのが、米国内では御存じのとおりのプロセスを使って参照用量を設定しております。20年も経験があるわけではないですけれども、10年ですから、よく確立されたプロセスとなっております。非常にわかりやすいプロセスである時もありますが、しかしながら複雑で難しい時もあります。したがって、ADIが確立された時とは違うのです。そのほかの値とも違います。どのような評価であれ、繰り返しになりますが、透明性、文章化の際にはどのような根拠があって、その選択がなされたのか。それをつまびらかに説明するというのが極めて重要だと思います。

それを申し上げまして、皆様、改めて御清聴ありがとうございました。非常におもしろい話ができていればと期待して、終わらせていただきます。

○吉田委員 Dellarco博士、ありがとうございました。

そうしましたら、時間が少々迫っておりますけれども、せっかくの機会でございますので、こういう点については、先ほどSolecki博士とDellarco博士が示されたポイントにつきまして、こういう機会についてはそれぞれどうお考えなのか、あとは今後どういうふうなことが、ということでも結構ですので、フロアからぜひ伺いしたいと思います。お願いいたします。

○質問者F 質問といいますのは、今日は急性ばく露、環境ばく露の評価と設定ということで、非常にわかりやすく説明をいただいたのでわかったのですが、FQPA安全係数の追加の10倍、ポピュレーション・アジャステッド・ドーズというのがわかりにくかったのですが、それ以外は非常によくわかりました。ポピュレーション・アジャステッド・ドーズの例みたいなものがあれば、少し教えてほしいなということ。ARfDを決めた後、これはあくまでハザード評価というか、特定化みたいなものですね。これのリスク管理への応用を日本みたいな形で各国がされているのかどうかを教えていただければと思います。

○Dellarco博士 質問の確認をまずさせてください。おっしゃったのは、この追加的10倍

の安全係数でEPAが使って、乳幼児を守るために使っている係数のことをお尋ねですか。これにどう対処するのか、どうやってそれを削除するのかというふうにとったのですけれども、今の御質問はそれでいいですか。

まず、このドーズを評価する際には毒性プロファイルを理解しなければなりません。対象となっている化学物質がどんな投与でどんなふうになるのかということで、そのプロファイルに基づいて出生前及び出生後の毒性に関する懸念を検証いたします。ここでも農薬が対象ですので、非常に恵まれていると思います。全てのデータが要求事項として必須となっているからです。

Prenatal studyから出せとなっております。かつ多世代試験もやっておりますし、不確実性がある状況においては発達神経毒性試験も常にはないですけれども、行う場合もあります。これが欠如している場合で、もしかしたら幼若動物は神経毒性に対してはもっと感受性が高いかもしれないといった場合には試験を求められます。その時には試験を行ってデータを提出し、その際に安全係数である10倍が適用されます。農薬の場合には非常に広範な知見が既にありますので、かなりわかっており、農薬に関する機序については50年間でかなり同期するのがわかっています。

○質問者F 2つ目の質問は。

○吉田委員 この急性参照用量の値をリスク管理にどう使うのかという質問が2つ目です。例えばMRLの設定でどう評価するのかというような御質問です。

○Solecki博士 最初に、ワーストケースの摂取量評価を行って、この摂取量評価と小児の対比を行います。小児とここで言うのは7～13歳、そして、成人との比較を行います。これを対象に急性参照用量を見ます。もし超過がないということになりましたら、その場合にはそれ以上のことはやってはならないとなっております。

ヨーロッパではオランダの子供、これはイタリアの子供、ドイツの子供という形で比較をしています。というのも、様々な果物の摂取量は国によって異なっているからです。もし超過している場合には、ばく露量の計算の精緻化が必要になってきます。それだけではなく、さらに考慮すべき事項として、ばらつきはどうなっているのか。バリアビリティーファクターの考慮が求められます。4週間前ですけれども、あるディスカッションがFAOとWHO、EFSAの間で行われました。よりハーモナイゼーションをされた原則ができないか。一番高い残留とバリアビリティーファクター、ばらつき係数の間でハーモナイゼーションができないかということで見たわけです。

最初に見るのがばく露、もしばく露を減少することができない場合は、その後に見るのが確率論的リスクアセスメント、データ評価です。こちらはまだ討議中です。リスクマネージャーの意思決定が必要だからです。つまり、どれくらいの保護レベルにするのか。例えば99%なのか、あるいは95%でいいのか。このレベルが決定されなければならないから

です。その基準ができたと仮定して超過が出ましたら過剰分があるということで、そうしますと、更に毒性学的試験を行って、急性参照用量を設定していくことになります。例えば単回投与試験などが求められます。

ただ、もし非常に迅速なアラートが飛んできたとしましょう。つまり、残留がMRLを超えている。その場合にはMRLを超えているのですから、私どもの方からどうしようということを協議いたします。全て必要なことをやって、もしばく露が100%を超過する場合、例えば急性参照用量の120%になっている。そのような場合には回収を決めなければなりません。出回っている食品のリコールを迅速に行う必要があります。大きなリスクがかかっているからです。

もしMRLよりも高いことから許容できないということになりますと、その場合にはより法的な決定が必要になるということになります。今のでお答えになっていますか。

○質問者F どうもありがとうございます。

○吉田委員 それでは、そのほかにいかがでしょうか。真ん中の方。

○質問者G とても有用な示唆に富む話をありがとうございました。非常に感銘した部分があります。遡及的な解析を過去の評価について、EPA、ヨーロッパをカバーしてやられたということでありました。何が印象的だったかということ、大体、EPAで登録されている約半分の成分は、例えばラットの急性神経毒性試験結果に基づいて設定されている一方、ヨーロッパにおきましては約半分の成分の急性参照用量は発生毒性試験結果に基づいていると。これはもちろん、その割合を数字にあらわしていらっしゃるだけで、地域間でデータセットが違うかもしれないのですが、もしかするとガイダンスに書かれていることは整合がとれていても実際は急性参照用量の設定の仕方が当局間で違うのかもしれないということで、この理由は何でしょう。

○Dellarco博士 念頭に置いていただきたいのは、私がお示しした遡及的な解析というのは、EPAが考えなければいけない、一般の集団と妊娠可能な女性の2つの値を別に扱っております。Roland先生の説明では、ヨーロッパでは多くの場合一つの値しか設定されないということで融合してしまったのですけれども、見た目が違うかもしれませんが、そんなに違いはないと思います。私はこの2つの値、妊娠可能な女性と一般の集団を、別々にやったというところだけで見た目が違って見えるのかもしれませんが。

2つの図があったと思います。1つ目の図では、急性参照用量の設定の有無についてあらわしました。設定されている物質だけを見た場合には、2つ目のスライドを見ていただきますと、58%の割合で急性参照用量の根拠が発生毒性試験であったということでありました。フルの数字があらわれているのですけれども、この半数で急性参照用量を設定していないと。これは欧州と似たような感じで、うち半分というのが発生毒性試験に由来して

いるということがありますので、もしかすると似ているかもしれません。対象としている物質は違うかもしれないのだけれども、実際的にはかなり整合性がとれていると見ていただいていいと思います。

Roland先生が言ったとおりで、微妙な違いは存在していますが、同じデータを活用していますから、全般的に見て類似であります。

○質問者G 理解しました。でも、一般的に言うならば、国間でADI、急性参照用量の設定値は違います。多くの場合においてはそうだと言うべきではないのですが、ADIの設定に比べると、多くの場合で急性参照用量の設定が国ごとの違いが大きいと思えるのですが、どう思いますか。

○Solecki博士 1つ大きな理由があるとすれば、この急性参照用量の設定は評価プロセスが有効成分毎に違うタイムポイントにのっとなっているということが言えると思います。2004年より前に設定された全ての急性参照用量には共通のガイダンスが存在しませんでした。急性参照用量の設定について、ガイダンス、特にOECDのガイダンスが出てからの急性参照用量の値はかなり似ていると思います。

グリホサートのケースでは、最近ヨーロッパで評価が行われているのですが、更に利用可能なデータがございました。これらの異なるデータベースに基づきまして、他のエンドポイントが特定されたということがあると思います。このようなケースがよくあると思います。データベースが前と今とでは違ふと。また、例もお出ししたと思いますが、EPAでは例えば、より低い急性参照用量を提案していた。私たちはそれを確認しまして、急性参照用量をヨーロッパでも精緻化するというようなことをやっておりますので、この局間でのヨーロッパ、JMPR、米国、願わくば、将来的には日本との間での共同的な取り組みによりまして、その意義のあるようなこの違いというもの、あるいはADIにおきましても違いが生まれてこないようにということを担保していかなければいけないと思います。

○質問者G ありがとうございます。日本におきましては、私たちはまだ急性参照用量の新しい規制が導入されて緒についたばかりということでもありますので、世界の状況を知るのは非常に有用だと思えます。

○吉田委員 1つコメントをさせていただいてもよろしいでしょうか。JMPRは昨年、データ不足ということについて、ジェネラルアイテムでステートメントを出したと思うのですが、やはり同じ試験バッテリーかどうか、同じバッテリーかどうかということは毒性評価において、ADIやARfDを決める重要なポイントになりますので、可能な限りのデータは出してくださいというのをジェネラルステートメントとしてJMPRは昨年に出したと思います。

もう一つは、先ほどDellarco博士がおっしゃったように、モード・オブ・アクションを

どう進めるか。やはりこれはサイエンスベースの評価ですので、できればコンサバティブよりもサイエンスベースの毒性評価ができるようになるといいなと私は考えております。そのほかにいかがでしょうか。

それでは、大変長い間、皆様には大変熱心に御聴講いただきまして、ありがとうございます。それでは、マイクを事務局に返します。

○東條事務局次長 吉田先生、Solecki博士、Dellarco博士、大変貴重な御講演をありがとうございました。また、御来場の皆様方には、最後まで熱心に御参加をいただきまして、まことにありがとうございました。時間の関係もありまして、御発言できなかった方もいらっしゃるかもしれませんが、御容赦をいただきたいと思います。お手元にアンケートの用紙がありますので、そちらにお気づきの点がありましたら、お書きいただいて、帰りに出していただければと思います。

食品安全委員会では、このようなシンポジウムのほかにも日ごろからホームページ等を通じまして情報提供を行っておりますので、お手元の資料を参照の上、そういうところにもアクセスをしていただいて、情報を御活用いただきたいと思っております。

最後にSolecki博士、Dellarco博士にもう一度盛大な拍手をお送りして終わりたいと思います。どうもありがとうございました。(拍手)

それでは、以上をもちまして、本日のシンポジウムを締めさせていただきます。どうも御協力をありがとうございました。