

# 食品安全委員会農薬第二専門調査会

## 第21回会合議事録

1. 日時 令和4年8月5日（金） 14:00～16:10

2. 場所 食品安全委員会 中会議室 （Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（ヨウ化メチル）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

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

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、寺谷調整官、  
栗山課長補佐、横山課長補佐、糸井専門官、中井専門官、原田係長、  
落合専門職、三枝専門職、高橋専門職、町野専門職、宮木係員、吉田技術参与

5. 配布資料

資料1 ヨウ化メチル農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 ヨウ化メチル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第21回農薬第二専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

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

す。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員12名に御出席いただいております。

〇〇におかれましては、食品安全委員会事務局会議室から御出席いただいております。

また、食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

まず初めに、事務局の人事異動について御報告申し上げます。

評価第一課長であった〇〇が異動いたしまして、6月28日付で後任として〇〇が着任しております。

〇 〇〇

〇〇です。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

また、評価調整官であった〇〇が異動いたしまして、7月1日付で後任として〇〇が着任しております。

〇 〇〇

〇〇と申します。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（ヨウ化メチル）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いします。

〇 〇〇

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

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として、ヨウ化メチル農薬評価書（案）、

資料2として論点整理ペーパー、

また、机上配布資料でございますが、5点ございまして、机上配布資料1、2、4、6、7、欠番の資料につきましては、前回4月の会議の際に机上配布として配布したものです。今回改めてのお送りはしてございません。

資料につきましては以上でございます。

不足等がございましたら事務局までお申し付けいただきたいのですが、よろしいでしょうか。

また、本日はWeb会議形式で会議を行いますので、注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。

2点目、発言時でございますが、御発言いただく際は、まず、お手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。映像機能が機能していない場合などは、ソフトウェアの挙手機能を使用して挙手いただくことも可能です。

次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を御発言いただいた上で発言を開始いただき、最後に「以上です」とおっしゃっていただいてマイクをオフとする対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時でございますが、会議中に通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオのボタンをクリックいただくとオンオフができます。それでも状況が変わらないような場合ですが、チャット機能を使用して状況を御連絡いただきますか、又は再入室をお試しいただくようお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくをお願いいたします。

○ ○○

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ ○○

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

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

○ ○○

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（同意の意思表示あり）

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、農薬（ヨウ化メチル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

恐れ入ります。事務局でございますが、本日の進め方、御説明の順番について御相談させていただきます。

本日は前回からの継続で、生殖発生毒性試験以降の分野について御審議いただく予定となっておりますが、まずは遺伝毒性試験以降の試験の内容を御確認いただいて、その後に一般毒性も含めた試験全体についての単回投与において生じ得る影響を御確認いただいて、具体的には机上配布資料7で御確認いただいた上で、問題となっております生殖発生毒性試験の分野について御審議いただければと思います。いかがでしょうか。

○ ○○

先生方、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのように進めていただきたいと思います。

○ ○○

事務局、○○でございます。

では、お手元にお送りしております資料1、ヨウ化メチル評価書（案）の42ページから遺伝毒性試験となりますので、お開きいただければと思います。

遺伝毒性試験に関しましては、今回新たに追加されたデータはございません。

○○、○○より、特段コメントはございませんといった内容でコメントを頂戴しております。

表42は、事務局のほうでほかの評価書の記載に合わせて追記等を行っております。

44ページから経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。こちらは事務局のほうで体裁に関する追記、修正を行っておりますが、特段御意見は頂戴してございません。

(3)の21日間亜急性経皮毒性試験に関しまして、45ページに表44がございまして、こちらで事務局のほうで死亡動物の所見の整理や肉眼所見の削除等を行っております。

これに関しまして、○○よりコメントを頂戴しておりまして、45ページの一番下のボックスから46ページにかけてでございますけれども、腺胃のびらんというのは雌の所見のようですと頂戴してございます。事務局で確認しましたところ、雌の所見でありましたので、所見を雄から雌のほうへ移動させていただいております。表44の網かけの部分になります。

また、このほかに○○からコメントを頂戴いたしまして、机上配布資料4の2ページ目に記載させていただきました。こちらは次回以降の審議への申し送り事項とさせていただきます。

それから、46ページの(4)から90日亜急性吸入毒性試験でございますが、こちらに関しても特段御意見は頂戴してございません。事務局のほうで毒性所見の発現時期を追記してございます。

それから、46ページの13行目からその他の試験になります。

事務局のほうで48ページ12行目に投与条件の追記をさせていただきます。

先生方からは、その他の試験全体にわたりまして特段の御意見は頂戴してございません。

その他の試験までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、43ページに戻りまして、遺伝毒性について特にコメントはありませんということですが、○○、○○、追加等はございますでしょうか。

○ ○○

○○です。

特段ありません。

○ ○○

○○です。

私もありません。

○ ○○

ありがとうございます。

では、続いて経皮投与、吸入ばく露です。このところで○○からのコメントに対する対応がありましたが、○○、これでよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

修正いただきありがとうございます。特に追加はありません。

以上です。

○ ○○

そのほか、この時点で何かコメント、追加等、各先生方からございますでしょうか。よろしいですか。

では、ここまでは終了という形で行きたいと思います。

引き続きお願いいたします。

○ ○○

続きまして、一般毒性試験を含めた吸入ばく露等試験の所見の確認をさせていただければと思います。

お送りしております資料のうち、机上配布資料7を御覧ください。

確認事項のほうで、ウサギの発生毒性試験でみられた胎児毒性は経口投与でも出得る所見かということを確認しておりましたが、一方で、ほかにも吸入ばく露試験が幾つか行われております。それぞれの吸入ばく露試験に対しまして、この所見は単回経口投与でも出得る所見かどうかを御確認いただきたく、まとめております。

こちらの表は、いつも経口投与試験から単回経口投与に関する無毒性量の一覧を作っているのですが、今回、経口投与の試験に加えて吸入ばく露試験を追記しまして、その各吸入ばく露試験のところでの所見はいかがいたしましょうかということで事務局よりお伺いをさせていただいております。

早速ですが、まず1点目をお願いいたします。2年間慢性毒性/発がん性併合試験というのが1ページ目の上に記載がございます。こちらに関しましては、評価書で言いますと34ページからになります。

こちらで20 ppm以上ばく露群に甲状腺ホルモン値及び甲状腺刺激ホルモン値の変動が認められております。投与26週、52週及び105週に認められていますが、その他の試験にございますラットを用いた2日間吸入ばく露における毒性発現メカニズム試験におきましても、25 ppm以上投与群で統計学的に有意なTSH上昇がみられております。以上のことからARfDのエンドポイントになり得ると考えまして、体重当たりの重量に換算した無毒性量の値を算出しております。

この2日間の吸入ばく露試験のページは、評価書で言いますと50ページの19行目からになります。

こちらを御検討いただければと考えております。

それから、ラットの急性神経毒性試験が吸入で行われております。こちらは評価書で申し上げますと36ページの5行目からになります。

こちらで100 ppm以上ばく露群の雄に体重増加量減少、雌雄に体温低下、移動及び総運動量の減少が認められたことから、ARfDのエンドポイントになり得ると考えまして、体重当たりの重量に換算した無毒性量の値を算出しております。

続きまして2世代繁殖試験、こちらも吸入で行われております。生殖の試験に入るのですがすけれども、評価書ですと40ページの3行目からになります。

こちらは、50 ppmばく露群において認められた雄の体重増加抑制について、雄は0～1週で対照群でプラス49 gに対して50 ppmばく露群でプラス42 gということで、統計学的に有意な体重増加抑制が認められたことから、ARfDのエンドポイントになり得ると考えまして、体重当たりの重量に換算した無毒性量の値を算出しております。

〇〇からは、1週間の間隔があり、影響も軽度で、エンドポイントとは明確に判断できないと考えますといただいております。

続いて、2ページ目に参りまして、ラットで発生毒性試験が吸入で行われておりますので記載してございます。評価書で言いますと41ページの14行目からになります。

60 ppmばく露群の母動物において、有意な体重増加抑制、妊娠6～7日で対照群プラス2 gに対して60 ppmばく露群でマイナス11 gが認められ、体重減少に至っていること、摂餌量減少が認められていることから、ARfDのエンドポイントになり得ると考えまして、体重当たりの重量に換算した無毒性量の値を算出しております。

〇〇からは、エンドポイントとなると考えますと頂戴してございます。

以上、4つの試験につきまして、無毒性量の換算の値は、ウサギの試験の件もございませぬので、一旦単回経口投与で出得る所見かどうかについて御確認いただければと考えております。

机上配布資料7につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、机上配布資料7についてですけれども、経口投与量というのを体重当たりの重量に変換というのは後での説明ですか。

○ ○○

体重当たりの重量の計算方法に関しましては、実はウサギの発生毒性試験のところでも先生方から御意見を頂戴していることもございまして、今、ここでは単回経口投与で出得るかどうかだけに絞って御検討いただければと考えております。

すみません。1点追加をよろしいでしょうか。

○○からのコメントのみ御紹介さしあげたのですが、○○と○○からもこの机上配布資料7については御確認をいただいております、コメントの御紹介が漏れてしまいましたので、今、御紹介させていただければと思います。

こちらにつきまして、○○からは、机上配布資料の7の所見につきまして認められ得る所見だと考えておりますといった内容でいただいております。

それから、○○からも、単回経口投与でも認められ得る所見だといたしますと頂戴してございます。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、机上配布資料7に戻って、まずは評価書34ページの2年間の慢性毒性/発がん併合試験につきまして、毒性の先生、○○からお願いします。

○ ○○

○○です。

こちらコメントしなかったのですけれども、どちらも同意でして、2年間のラットの慢性/発がん性併合試験と急性神経毒性試験のどちらの所見についても単回投与で起き得るであろうと考えています。2年間のほうではTSHの増加なのですけれども、2日の試験がちゃんと実施されていまして、そちらでも再現が取れていますので、単回投与で十分起き得ると想定できるのではないかと考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続きまして○○、お願いいたします。

○ ○○

○○です。

私も同様に、この2日間の吸入ばく露における試験で影響と思われる変化が出ておりますので、ARfDのエンドポイントにしても問題はないかと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

もともとの定義がよく分からないような面もなくはない。つまり、単回吸入ばく露、吸入をしている単回はあるのかなというような気もするのですが、短時間というか、実際はこれがどういうふうに行われているかきちんと理解していませんが、こゝで行われている2日間の吸入ということについては、今、○○がおっしゃったとおりで、最終的にTSH増加という形で表れていますので、短期のばく露によって生じる変化ということとしては同意いたします。ただ、この単回吸入という言葉に私は少しこだわってしまって、一体それがどういう定義なのというところは少し残ります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

よろしいですか。

○ ○○

おっしゃるとおりです。1日6時間とか1日、2日、3日という単位ですので、単回というのはなじまないかと思えますので、御指摘のとおりかと思えますので、資料のほうは修正させていただきます。ありがとうございます。

○ ○○

ただ、短期のという意味では、ARfDの設定の候補には対象になるという理解でいいですね。ありがとうございます。

それでは、これはいずれの先生方もエンドポイントになるということですが、これにつきましてほかの先生方は何かコメントはありますか。よろしいですか。

それでは、次の急性神経毒性に関しまして、これについても、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

先ほども申し上げましたけれども、急性神経毒性のほうにも同意いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、よろしいですか。

(○○より同意の意思表示あり)



○ ○○

ありがとうございます。同意ということでした。

続きまして、生殖の繁殖試験の体重増加抑制ということで、私はこれについては単回でというところでは弱いのかなと判断したのですが、両先生はエンドポイントになるのではないかなということなのですが、まずは○○からお願いします。

○ ○○

○○です。

投与量の換算方法がよく分からなかった点があったので、所見が出ているのでエンドポイントとなるということにしたのですが、投与量の換算が納得できるかできないかによって考え方が変わってきそうな感じがしますので、後で投与量換算の説明があってからにしてよろしいでしょうか。

以上です。

○ ○○

では、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

あらかじめ送っていただいたときの答えとして、全てARfDのエンドポイントになるのではないかなと思っています。

○○のおっしゃる、2世代繁殖試験かな。吸入ばく露ですけれども、翌日のデータはないのですけれども、1週間後で統計学的に有意な増加抑制が認められているわけですよね。そうすると、単回吸入によっても次の日にはひょっとしたら体重減少があるかも分からないので、ARfDのエンドポイントになり得るといえるのであればなり得るのではないかなという形で、あまり深刻には考えていなかったのですが、意見は変わりません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

私は、今まで「なり得る」というのは明確ではない場合はあえてエンドポイントとして取っていなかったのではないかなというところで、ここは明確に判断できないということで、取らなくてもいいのではないかなという形ではコメントしたのですが、今まで1週間データがなかった場合には非常に明確でないという記憶があるので、○○、どうでしたか。

どうぞ。

○ ○○

○○です。

過去は○○のほうがよく御存知で、僕は過去はあまり知らないのですが、僕がエ

ンドポイントと判断したと言うのは、次に同じラットの吸入で発生毒性試験がありますよね。同じばく露量で、こちらは明らかに翌日の体重を取っていて、体重減少が起こっているわけですよね。だから、同じ吸入で、まして経口投与みたいに体重値に合わせて投与しているわけではなくて、チャンバーの中に入れていたわけですよね。ですから、妊娠動物であってもばく露量自体はそう変わらないはずなので、一方で取って一方で取らないのだったら両方とも取ったほうがすかっとするという意見です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

これに関しまして、○○、どうでしょうか。この2つの試験を比較してという意味です。

○ ○○

先ほどの投与量換算云々はエンドポイントにする、しないでと直接関係なさそうなので、さっきのはなかったことにさせていただいて、エンドポイントとするかどうかということでは、今、○○のお話を伺って、同じような投与量、60と50 ppmなので、片方取って片方取らないのはおかしいなと思いますので、どちらかを取れば両方取るということになるのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、分からない部分はあるのですけれども、取るという方向にしても特に問題ないのではないかなと思うので、取る方向という形にしたいと思います。

そういう意味では、発生毒性のほうも取るという形で問題ないということにします。

机上配布資料に関してはこれで以上ですか。事務局、よろしいですか。ありがとうございます。

では、次の生殖のほうに行ってください。

○ ○○

では、生殖発生毒性試験、確認事項が前回出されておりましたので、そちらに対して回答書が提出されましたことを踏まえまして、事務局より記載させていただきました。評価書で言いますと37ページからになります。

お送りした回答書がかなり大部でございまして、事務局のほうで概要を作成して記載させていただいております。

回答に当たって○○よりコメントを頂戴いたしまして、37ページの一番上のボックスを御覧ください。

経口換算値に関して、事務局と捉え方というか理解が違っているようです。私の勘違いであれば大きな議論にならないと思いますと頂戴しております。

こちらに関しまして、事務局の理解が悪くて申し訳ございません。事務局が今まで経口

投与量とか経口換算と記載していたところ、吸入ばく露試験の濃度であるppmを単純にmg/kgに換算したものについてもそのように記載しているものがございましたので、修正をさせていただきたいと考えております。経口換算値としているところを体重当たりの重量と修正させていただければと考えております。

それから、〇〇からもコメントを頂戴しております。今回、コメントいただくに当たりまして、非常に難解といえますか、色々と理論が理解できない申請者からの回答書でしたので、時間がかかってしまいました。挙げ句に明確な判断ができていない点多々ありますが、評価書案に対するコメントを添付させていただきますと頂戴してございます。

では、37ページ1行目下のボックスから御覧ください。

確認事項に対して、申請者が出してきた回答を御紹介いたします。

確認事項としましては、ウサギにおける発生毒性試験で10 ppm以上ばく露群で着床後死亡胚の増加、生存胎児数の減少、平均胎児体重の低下等が認められていることから、胎児毒性に関する作用機序検討試験も踏まえまして、これらの影響が単回経口投与で認められるかどうかについて見解を示すことと出しておりました。

回答書の回答としましては、37ページ、【事務局より】の①-1というところを御覧ください。

ヨウ化メチルを妊娠ウサギに単回経口投与した際に、1.7～9.4 mg/kg相当では着床後死亡胚の増加、生存胎児数の減少などの胎児毒性は発現する可能性はないと結論しているということでございました。

理由としては、1点目、ウサギに単回吸入ばく露した際にみられる影響は血清中のヨウ化物濃度の上昇とGSH濃度の減少のみで、胎児毒性の所見は2回以上の反復ばく露でみられているので、単回経口投与では胎児毒性までは発現しない。ただし、高濃度のヨウ化メチルを経口投与した場合は発現する可能性は否定できないとされております。

あと、2点目といたしまして、単回経口投与は反復吸入投与に比べて投与回数、時間及び期間が大幅に減少し、母動物及び胎児の甲状腺等が高濃度のヨウ化物に長時間ばく露する状態が回避されることから胎児毒性が発現しないと記載しております。

〇〇よりコメントを頂戴いたしましたので、御紹介いたします。

まず、下線部(b)というところ、下線を引かせていただいた部分でございますが、投与量換算が適当であるとすれば、単回では胎児毒性を発現しないという「従って」の理論は受け入れられると思います。しかしながら、回答文書3ページ中ほどに記載されている「経口投与での体内分布が『血中濃度』と同等かそれ以下」といった部分が理解できません。理解できないことを理由に経口投与と吸入投与の両ばく露経路で差がないことを確認している理由がよく分かりません。

また、反復経口投与あるいは高濃度経口投与では胎児毒性が顕在化する可能性は否定できないとしてもしており、投与量比較が適当でなかったとすれば、単回投与でも出現する可能性を申請者自ら想定しているとも受け取れます。生殖発生毒性の先生方の御意見もお聞き

して、最終的な判断をさせていただきたく存じますといただいております。

続きまして、下線部(c)に関しまして、これは単回投与ではばく露時間が短縮していることを述べているだけで、胎児毒性が発現しない根拠としては納得し難いですといただいております。

〇〇より、下線部(a)、(b)、(c)につきましてそれぞれコメントをお寄せいただきました。

まず、(a)でございますが、妊娠23日に20 ppm単回吸入ばく露した群でも、胎児毒性発現のメカニズムであると考えられる胎児血清中のヨウ化物濃度の増加等が認められていることから、この結論には同意できません。

(b)に関しましては、妊娠24日までに全てと殺しており、その後、胎児にどう影響したのか検討していません。したがって、一見事実のように記載されていますが、都合のよいデータ解釈にすぎません。最後の「発現する可能性は否定できない」というのが本当の結論だと思いますといただいております。

下線(c)に関しましては、胎児甲状腺に対する影響が投与回数、時間、期間に比例して大きくなることに異論はありませんが、単回経口投与では胎児毒性が発現しないという根拠は示されていませんといただきました。

続きまして、〇〇からは、作用機序試験の結果に基づいて胎児毒性の評価を行っているが、そもそもこの試験では動物が各群5匹で、なおかつ試験デザインにおいてもばく露後すぐに母動物をと殺しており、胎児毒性の評価に適しているとは考えられないことを勘案して、申請者の単回では発現せず、2回目以上で発現するという結論は受け入れられるものではないと考えます。むしろ、この胎児致死作用にヨウ化物濃度の上昇が関与しているとするならば、単回投与でも対照群に比べて胎児中のヨウ化物濃度は100倍以上の上昇がみられており、単回でも発現する可能性は十分に考えられると判断しますといただいております。

続きまして、投与量の換算につきましても申請者から回答がございました。申請者の回答では、吸入投与時に体内吸収量を示す際に、ばく露濃度から投与量の換算につきまして、理想気体の状態方程式とウサギ、ラットの吸収率の値で説明可能と回答書が提出されましたが、〇〇からは、投与量の換算についての回答書内につきまして、ここも上と同じで血中濃度より高い低いの理論が理解できませんといただきました。

それから、吸収率は、申請者は33~72%という数字を出してきたのですが、吸収率に幅があり過ぎて正確に比較できていると言えるのか疑問があります。吸収率の平均値なのかどうかも明記がないですし、平均値を使用すべきだとは思いません。最も低い吸収率だったとして比較すれば、比較する経口投与量はもっと大きくなるのではないのでしょうか。であるとすれば、上にもある高濃度経口投与では胎児毒性が顕在化する可能性が否定できないことになるのではないのでしょうかといただいております。

〇〇からは、ばく露濃度（気中濃度、ppm）から投与量の体重換算量（mg/kg体重/日）への換算であって、肝心のばく露濃度から経口投与量の換算について回答書のどこにも記

載されていません。したがって、何が説明可能としているのか理解できませんと頂戴いたしました。

続きまして、①－3 単回経口投与の試験条件の検討というところを御覧いただければと思います。

回答書では、ヨウ化メチルを単回経口投与して胎児毒性が発現するかどうかについて、試験条件を11ページで検討してございまして、投与量について、それから、投与時期について、この条件にすると検証が容易といったことを述べています。

〇〇からは、単回経口投与して体重毒性が発現するかどうかの回答として内容は妥当でしょうか。そうとは思えないのですが。しかも、中ほどに「予測された胎児毒性が発現しない可能性があると考えている」とありますが、発現する可能性もあると結論づけているようにも受け取れますといただいております。

〇〇からは、”So what?”というコメントを頂戴しております。

それから、39ページの②になります。回答において、より高用量であれば単回経口投与で発現する可能性があるとされました。一方で、反復投与の結果ですが、ウサギにおける発生毒性試験において認められた胎児毒性については無毒性量が得られていることから、単回経口投与による胎児毒性の無毒性量の算出について、経口投与での無毒性量を確認するための新たな追加試験を要求すべきか。それとも、追加試験は要求せず、吸入ばく露試験の無毒性量を基に経口換算値を算出するかについて御検討をお願いしておりました。

〇〇からは、下線部(a)につきましては、私としては、今回の回答書では単回経口投与での胎児毒性の発現を否定できているとは思えません。何も出ないと考えているのなら、なおさらやってみればよいという気がしておりますといただいております。

〇〇からは、下線部(a)と下線部(b)両方にコメントを頂戴しておりまして、下線部(a)のところですが、何らかの担保データを要求しないと経口投与時のARfDを推定することはできないと思いますといただきました。

それから、下線部(b)に関しまして、今回提出された参考資料、別紙3の部分ですが、ウサギにおける発生毒性試験で得られた無毒性量に兎動物2 ppm=1.04 mg/kg体重/日という記載がありますが、1.04を使うということでしょうか。この数値は吸入ばく露でのばく露濃度を体重換算量に変換した値なので、経口換算値ではないと思います。経口換算値を求めるなら参考資料11の雄ラットの経口と吸入投与による比較代謝・動態試験と類似の試験を雌のウサギ、できれば妊娠ウサギで実施すべきと考えますといただいております。

〇〇からは、吸入投与の発生毒性試験の結果を重視し、エキスパートジャッジにより単回経口投与で胎児毒性が発現する可能性があるかと判断するのが妥当と考えます。私としては、経路間外挿により算出してよいのではないかと考えます。しかし、これまでの考え方もあり、このことについては、下記のとおり専門調査会全体に関わることではないかと思っておりますので、そのことについては会議で確認したいと思っておりますといただきました。

40ページをお願いいたします。

こちらは先ほど御審議いただいた内容でございまして、③ARfDのエンドポイントの検討用として机上配布資料7をお配りして、単回経口投与で認められる所見かどうか御検討をお願いしておりました。先ほど御審議いただきましたので、こちらは割愛させていただければと考えております。

続きまして、④でございます。吸入ばく露試験の無毒性量を基に経口換算値を算出する場合は、換算方法の妥当性についても御検討くださいとお願いしておりました。換算方法は回答資料の別紙3、15ページに記載されてございます。

〇〇からは、ラットとウサギでは異なると思いますし、投与経路、量、時間で大きな差が出ることもあると思います。用いられた経口換算値の算出法がよく理解できていないこともあり、妥当かどうかすら判断できない状況です。先生方の御意見をお聞きして判断させていただければと思いますといただきました。

〇〇からは、検討事項の①、②でもコメントしましたが、経口換算値の捉え方が事務局と異なっています。回答書別紙3に記載のラットを用いた吸入ばく露と経口投与の比較試験成績から導かれた換算法は、ラットでは妥当と思いますが、経口吸収率が不明のウサギでは難しいと思います。本剤の吸入発生毒性試験においても、ラットとウサギで成績に種差があります。胎児感受性はウサギのほうがラットよりも大きいです。前回、ADIと同様にARfDについても経口投与のデータに基づいて算出したほうがよいとコメントしましたが、事務局の言う経口換算値（ラットでの換算値）がウサギでは使えないと思ったからですと頂戴しております。

〇〇からは、回答書別紙3の18ページに記載されている表2、3での吸収率の考え方の妥当性について動物代謝の先生に御意見をお伺いしたいと思っておりますといただきました。

以上、長くなりましたけれども、確認事項への回答書、先生方からいただいたコメントを御紹介いたしました。

確認事項につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、長いですがけれども、順番に37ページのところから確認していきたいと思えます。

まずは、整理すると、1番目のところで問題になるのは、単回経口投与で胎児死亡が起こるかということに対しての申請者側からの回答についてですけれども、まず、〇〇から何か追加のコメントがありましたらお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

吸入ばく露が単回経口値に完全にうまく正確に換算できているとすれば、回答者が言っていることは一定の理解ができるのですが、その部分がどうしても納得できないところがあるので。吸入したときに吸収率にえらい差があるので、単回経口投与の値をこれ

ですという値が出せていない状況で議論を進めるのはおかしいなど。

それから、〇〇のところでもあると思いますが、これは単回投与量に換算しているのかと。ただ、1日の/kg当たりの用量を出しているだけなのではないのかということも引っかけられますので、この回答書がこちらの疑問に答えているとは思えないので、これを基にどう議論していいのかが私には理解できないのです。

〇〇のどこかで、経口を外挿できれば、これで審議したほうが良いというようなお話でもあったのですが、自分にはこの外挿の部分がどうしても理解できないのです。申請者が言うには、高用量で経口投与すれば出るという書き方がしてあると思うのです。つまり、申請者側もこれは出る可能性があるかと答えてきているわけなので、申請者が出るかもしれないよと言っているのをすんなりそうですかと言うことはできない。結論としては、では、やってみればということなのです。それは〇〇、〇〇がやってみるよと言うか、それともあくまで外挿で行こうと言われるかどうかは御意見をお聞きしてから決めたいと思っております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、〇〇は単回で出るかどうか分からないと。要するに、外挿とは別にこの剤のデータから、経口投与した場合に、単回で胎児毒性が出るかどうかとはどのように考えておられるのですか。

○ ○○

〇〇です。

用量を上げていけばどこかで出ると思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

続いて、〇〇、お願いします。

○ ○○

〇〇です。

〇〇と全く一緒に、回答になっていません。少なくとも単回経口投与で出るか出ないかというのは、結論は出るという形以外ないと思うのです。根拠に挙げているのは、僕も、〇〇も書かれているように、試験系を正しく評価していなくて都合のよいデータ解釈なので、とんでもない話で、本当の専門家かなと思います。これを言ってもしょうがないですけども、ということで、データからみると、単回経口投与では出るというのが3人共通の話だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

私も、そういう意味では、今回の剤については、単回の経口投与で胎児死亡が出るというところの判断だと思います。先ほど〇〇が言われたように、申請者自身もそう思って書いてあるのかというのはなかなか読み取れないところがあるのですが、最終的にはエキスパートジャッジという形でこの調査会では出るという判断で結論づけていいのではないかなと考えています。

次に、単回で起こるとするならば、ARfDの算出をどうするのかというところになると思うのです。それは次のところ以降のコメントにはなると思うのですが、だから、一つは本当に既存のデータだけで算出可能かというところで、私のコメントに書いてあるのは、あくまでも今の国際情勢の中でいけば、容易に動物実験をすぐに追加するというようなスタンスではなくて、できる限り動物試験を避ける形で代替できないかという議論を十分に尽くした上で、どうしてもできないというのであれば追加の試験というような形の議論になっていくのかなと考えていますので、そういう意味で、ARfDの算出が既存のデータで可能なかというところの議論になるのではないかなと思います。

整理すると、まずこのコメントを見てみると、ウサギとラットでの動態は異なるのかどうか、ラットのデータをウサギのこの式に当てはめることができるのかどうか。それから、ウサギの吸収率の算出方法というところのデータが出されていますけれども、これが妥当なのかどうかというところについては、動物代謝の先生の意見を少しお聞きしたいと思うのですが、まずは〇〇からお願いいたします。

〇 〇〇

まず、今の御質問に入る前に、ばく露された濃度が仮にウサギとラットで決まったとしても、その毒性を表現するのはラットとウサギということで種差というものがあります。したがって、全体で見れば代謝経路、代謝物ですけれども、その生成についてはラットとウサギで、それも経口とばく露で類似しているということであったということは御案内のとおりかと思えます。

一つ、先ほど〇〇のところでも御質問があったかと思うのですが、経口投与とばく露、経肺吸収と言うのでしょうか、あるいは経鼻吸収と言ったらいいのでしょうか。経口投与のほうは消化管から吸収された原体は全て肝臓に行きますので、いわゆる初回通過効果と呼ばれる肝代謝を受けます。しかしながら、経肺あるいは経鼻吸収の場合は、先生方のほうがお詳しいかと思うのですが、肺胞の表面積が大きいですし、膜も非常に薄い。したがって、比較的水溶性の高い揮発性物質もガス交換とともに速やかに体内に吸収されていきます。したがって、経口投与に比べて、経肺吸収率の高い剤は、投与されて速やかに、代謝を受けず全身循環系へ移行するため原体の血中濃度がかなり高くなります。

したがって、先ほど〇〇が御質問されていたことの答えになるかと思うのですが、吸入ばく露した場合には原体は初回通過効果を受けませんので、色々な臓器に原体が高く分布していきます。一方、経口の場合は、消化管吸収を受けて、肝臓で肝代謝を受けたの



ちに全身循環系へ移行するので、肝代謝を受けやすい剤では、原体の臓器中の濃度が低くなる。したがって、毒性の発現の出方が投与方法によって大分異なるのではないか。ただ、これは化学物質の性質によると思うので、全てがそうかどうかというのは分かりません。それがまず基本の考えとしてあるのかなと思います。

ばく露量の求め方については、基本的にはこれでよろしいのかなと。私は専門ではないので分からないのですが、ただ、吸収率とかではなくてばく露する濃度としては、その計算値でよろしいのかなと思います。

吸収率については、この評価書案にもありますように、例えばラットの吸収率については排泄試験を行って尿や呼気、ケージ洗浄液、組織、カーカスといった放射能の和から吸収率というものを求めています。したがって、そういう方法は取られていませんので、ウサギにおいてどうかというのは、確たる吸収率というのは、ここからは本来は求めづらいのかなと考えます。

長くなりましたが、以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、もしありましたらお願いいたします。

○ ○○

私、吸入ばく露はあまりやったことがないのでイメージが湧かないのですが、この換算が正しいかどうかというのは判断しかねて、意見が言えない状態です。申し訳ございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、今の意見、○○のコメント等を含めた上で、○○、ありましたらお願いします。

○ ○○

○○です。

吸収率については、○○がおっしゃったように、ラットでは確かにデータはあるのです。経口投与に対して、ばく露実験では例えば血中濃度がAUCで言えば2分の1から3分の1とかというデータが出されているし、それについては以前ADIのところ、我々はいなかったのですけれども、最初の評価第一部会か幹事会で、ばく露量を/kgに換算するものについては基本的な文献もあるし、今までの委員会でもオーケーとされていたわけで、他剤でも同じような計算をしているので、僕、前回も言ったのですけれども、基本的にはここに書いてあるばく露量の/kg換算というのは納得します。

ただ、僕が納得できないのは、ラットでは成績があるけれども、ウサギでは吸収率についてのデータは一切ないのです。ここの回答書にもあって、事務局からの連絡にもありま

すが、ウサギで平均値72%吸収率というのは経口投与に対する吸収率ではないわけですね。あるいは静注に対する一般的に言われている吸収率を言っているのではなくて、チャンバーに入れ込んだ放射線をラベルしたもの、すなわち、チャンバーに入れ込んだものに対してウサギの血中にどれだけ入っていたか。要するに、吸入の吸収率をやっているだけの話なので、少なくともここから経口投与に換算する換算値についてはデータはないわけなので、やはりこれは少なくともこのデータを取ってもらわないと、〇〇の言われる外挿ができないということです。無毒性量を求めるための単回投与の発生毒性試験というのは、今の世の中、これだけのものをやると大変なことになりますし、時間もかかるし、果たして一回でいい答えが出るかというのは分からないし、実験はGLPでやっていただきたいですから、最終的には大変なことになるので、僕の結論は、何らかの試験というのは、回答書に書いていますけれども、外挿するために雌ウサギを使ったチャンバーのばく露と経口投与時のAUCを比較していただくというのが落としどころかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今の意見に対して、〇〇、ありましたらお願いします。

○ ○○

〇〇です。

簡単にやってみればと言ったのですけれども、確かにやってもらうのは大変なことだと思うので、〇〇がおっしゃるように、せめて外挿。納得できるという試験はどこにもないようですので、せめてそれぐらいはというところが今の考えです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほかの先生、もし何か追加のコメント等がありましたらお願いします。よろしいですか。

私も、今、〇〇が言われたように、至って現実的なコメントをいただいたのですけれども、そういう意味で、ARfDを算出するための必要なデータは何かというところになると思います。今言われたように、現実的なことを考えると、外挿するためのデータとしては、吸収率、要するにウサギでのばく露量のデータを求める試験、そこから吸収率が算出できるというようなデータがいいのかなというのが今の意見だと思うのですけれども、〇〇、今の〇〇の提案に対しまして何かコメントがありましたら、お願いします。

○ ○○

至って妥当な御意見だと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇もいいですか。ありがとうございます。

それでは、具体的にはこういうデータを申請者に求めるということを提案という形になっていますけれども、事務局のほうは何かありますか。

〇 〇〇

そうしましたら、先生方から本日いただいた御意見としましては、単回で出る影響としては、ウサギの発生毒性試験でみられた胎児毒性です。こちらが単回で出る可能性があるけれども、経口投与の場合の摂取量とかばく露量とか投与量に換算することが困難なので、それが分かるようにウサギの動態試験をきちんとやることというような御意見でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

それでよろしいですね。

〇 〇〇

その点で、要求事項としてそういった試験の実施を求めて、試験が提出されましたら、その知見に基づいて急性参照用量を設定していく必要がありますので、次に継続して議論していただくときに迷ったりしないように、念のため御確認いただきたいのですが、事務局も今伺っていてあまり整理できていない点もあるかもしれないのですが、ラットのほうではその他の試験で吸入の知見もありまして、併合試験で認められたTSH増加を急性参照用量のエンドポイントにすると御議論いただきました。甲状腺ホルモンの変動なのですけれども、ウサギについては特に測定しているデータがなくて、ラットだけでみますと、TSHの増加がラットの毒性試験の中では一番用量が低い値とか一番鋭敏なエンドポイントになるかと思うのです。ウサギの場合は、胎児死亡が、今、評価書案にまとめられているメカニズム試験から推測するに、血中のヨウ化物濃度の増加に伴って甲状腺ホルモンに影響が出て、胎児に影響が出るのではないかというのも仮説の一つになっているかと思うのですけれども、ウサギのほうで単回でTSHの濃度が変化するかどうかという知見は新たに何らか必要になったりはしないかという点です。TSHの濃度の変化の、毒性学的意義といったものも含めて御意見をいただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

〇〇です。

ウサギでのヨウ化物濃度だけではなくて、TSHも胎児と母親両方測っているのですけれども、要するに、単回投与ではTSHは今あるデータでは動いていないみたいなのです。ただし、ヨウ化物、iodideは動いているわけですから、そこから時間がたてばTSHも動くと思うので、単回投与の甲状腺に対する影響というのは、ウサギはデータがありますので、

〇〇が言われたメカニズム試験、作用機序に関する試験でTSHも測っていますし、要するに、甲状腺機能に対する影響というのは吸入のデータであるので、経口投与の外挿ができればウサギについても問題はないのではないかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ですから、あくまでもここは発生毒性の本来の試験のところであれば、10 ppmが出ていて、その下、2 ppmも出ていないというところから、10 ppm、2 ppmが換算したときのARfDのエンドポイントのところでは線を引くという考え方でいいのですよね。メカニズム試験のところのデータを変に関与させると話がややこしくなるので、本来、これは経口のデータであった場合には当然このところで線を引いて、10 ppmと2 ppmの間で線を引くというところで、結果からいけば、それは単回でも出るだろうという判断になるということですね。ということで、あくまでも吸入のデータから経口の値に換算できるデータを求める。その出てきたデータで換算するという形でいいですね。

〇〇、〇〇、ありがとうございます。

事務局、よろしいでしょうか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

今伺っているのははっきりしなかったのですけれども、まず第一段階としては、文献的に吸入から経口への換算が可能な何らかのデータを再度求めるというのでもいいのかなと思って伺っていたのですけれども、もう何らかの試験を求めないといけない段階なのではないか。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今のデータからいけば難しいのではないかとこの結論で、試験を求める方向で話を進めているということですのでけれども、〇〇、それについて何かありましたらお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

伺っていて、申請者側からもう少し何か文献的に出てくるのかなと思っていただのですが、それはもう難しいという判断ですか。

以上です。

〇 〇〇

文献的にというのはどういう文献的な内容のことを想定されているのでしょうか。

○ ○○

ですから、吸入と経口が何らかの形で同時に比較されているようなものがあれば、それから類推というか推定することも可能なのかなと。ただ、この物質についてのデータでないと駄目なのか、その辺がよく分からなくて伺ったのです。

○ ○○

ありがとうございます。

今のところでいけば、もしそういう文献があれば、そういう説明でできれば、それが一番いいと考えています。ただ、現時点でそういうところに関して、ほかの先生方、もし何か御存知であればというところで、その辺のところも含めた形で換算できるデータが必要ではないかと。もしやるのであればばく露のデータがいいのではないかという話の内容になると思うのです。

○ ○○

○○です。

了解しました。ですから、申請者側にもう一度確認した上で出てこなければ、やれというような方向になりますのでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

投げ方も含めてここで最終的な確認をしたいと思うのですけれども、現時点ではすぐにもしそういう文献があればということが前提になる。当然、今言ったように動物実験の追加は最終的なところのスタンスで、その前段階でできるのであればと文献で示してもらいたいところになると思うのですけれども、ほかの先生方、それについて、絶対に文献等はないから追加の試験をというような意見のある先生がおられましたらコメントを。

○○、お願いします。

○ ○○

皆さん、僕の回答をよく読んでください。僕は実験しろとかと言っていないのです。担保データを要求してくれと言っているのです。だから、申請者にウサギの吸入試験でのばく露量に相当する経口換算値を示すデータを提出してくださいと言えばいいのです。そこで文献があれば文献で言ってくるかも分からないですし、なければどうするのですかね。実験する以外ないのではないですか。実験すると言ったら僕の提案している簡単な実験があるので、それで出してくると思うのです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お願いします。

○ ○○

〇〇です。

もちろん換算値が文献的に得られるのであれば実験を要求しなくていいというのにももちろん賛成なのですが、回答の提出資料なのですが、例えば3ページの中ほどに「一方、吸入投与ではヨウ化物濃度は血中濃度よりも高値となったが」とかと書いてあるのですが、全く理解できなかつたのです。何をしたときの血中濃度よりというのが分からないので、もし文献で調べられても、読む側がきちんと分かるように何と何を比較してどうなのかというのが分かるように書いていただきたいのです。ですから、これを〇〇は最後までお読みになっていないかもしれませんが、自分も途中で振り切れそうになったので、これは文章としてまずい。非常に難解なので、その点は気をつけて回答書を出していただきたいということも併せてお伝えしたいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、事務局、よろしくお願ひします。

そのほか、何か御意見はありますか。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇が血中濃度より何とかというのは、先ほど〇〇がおっしゃっていた、吸入ばく露実験と経口投与試験を比べて、経口投与よりばく露のほうが最初の $C_{max}$ の立ち上がりは早いのです。最初は血中濃度が高い。経口のほうは後でじわじわ高くなってきて、最終的にはAUCで言えば経口のほうが高い。ただし、血中濃度の $C_{max}$ は吸入ばく露のほうが高いということを申請者は言っていたと思うのです。

以上です。

〇 〇〇

分かりました

よろしいですか。

今のは事務局のほうにそういう要望も含めた形で出したいということだと思います。

あと、そのほか何かありますでしょうか。

では、事務局、今のは大丈夫ですか。

〇 〇〇

最後にもう一点だけよろしいですか。

同じことばかり何回も申し訳ないのですけれども、そうしましたら、ウサギのほうは承知しました。

もう一回机上配布資料7を御覧いただければと思うのですけれども、単回経口投与による影響はこの表のとおりなのですが、この表の中で、まずウサギの発生毒性試験の胎児死

亡は妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するエンドポイントになるかと思うのですが、その次に低い値が2年間の併合のTSH増加になるのですが、これは一般の集団でよろしいのですか。そこだけ御確認をお願いしたいのですが、お願いします。

○ ○○

確認事項をもう一遍言ってください。

○ ○○

2年間の併合試験のTSHの増加を急性参照用量のエンドポイントにするときの対象のポピュレーションについて御議論いただいてもよろしいですか。

○ ○○

TSHのポピュレーションということですが、○○、何か御意見があれば。

○ ○○

○○です。

2年間のラットの試験ですよね。雌雄でTSHの増加がみられていますので、一般のほうだと思っていました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、ありがとうございます。

○○もよろしいですか。ありがとうございます。

一般対象ということでもいいですか。

それでは、事務局のところに関して何か。

○ ○○

事務局でございます。

そうしましたら、ウサギのほうは換算に関する情報を追加で要求するという事で承知しました。ラットのほうは動態試験が既に経口と吸入で提出されていまして、その換算についてはデータが使えそうというふうなお話かと思われましたので、実際に吸入ばく露でみられたARfDに相当すると思われる所見の無毒性量の換算のほうについて確認をさせていただければと思います。

机上配布資料7の表に列が6列ございまして、右2列が今回御検討いただきたい部分でございます。

右から2列目のところは、申請者計算でラットの吸入ばく露濃度をまずmg/kgに換算した値を載せています。したがって、吸収率は考慮しておりません。

一番右の列は事務局で計算したものでございます。これは何の値が違うかと申しますと、ラットの呼吸量につきまして、申請者のほうは1989年の公表文献の数字を使って1.152 m<sup>3</sup>/kg体重/日で計算してきましたが、この値が大きいのではないかとということで、事務局のほうで同じく申請者が既に提出していた厚生労働省の通知の数字、ラットの呼吸量290

L/匹/日を使って、体重425 gとして計算したものになります。単位が違うので比べにくいのですが、290 L/匹/日というのは、立方メートルに直しますと、0.682 m<sup>3</sup>/kg体重/日となります。

こちら、まず、換算に当たってラットの呼吸量を使ってppmをmg/kgにするのにどのようにしたらいいか、御審議をいただければと考えております。

○ ○○

今の確認事項は、申請が出されている式と事務局が出されている式のどちらが妥当ですかという質問という理解でいいのですか。

○ ○○

そうです。事務局の出した数字も申請者が出してきた平成10年とかの厚生労働省の通知から持ってきた話なのですが、そもそもこれで合っているのかどうかも御意見をいただければと考えております。

ちなみに、この平成10年の厚生労働省の通知というのは医薬品の残留溶媒ガイドラインというものから引っ張ってきた数字になります。

細かいことですが、何でこの確認をお願いしたかと言いますと、この呼吸量の値の取り方によって、吸収率以前にばく露濃度の重量換算の数値が2倍弱変わってきてしまうので、このところを確認させていただければと考えている次第でございます。

○ ○○

今の事務局からの質問に対してもし何か御意見を持っている人があれば。

○○、お願いします。

○ ○○

全然専門外なのでコメントしたらいけないのですが、僕、どちらの数字を使ってもいいのではないかなと思うのが一つと、一つは右の厚労省のガイドラインにある呼吸量が変わっているというのはいいのですが、それを体重425で割られているわけでしょう。この425というのはどこから来ているわけですか。厚生労働省のガイドラインですか。

○ ○○

そのとおりでございます。

○ ○○

これはラットでしょう。重過ぎませんか。妊娠ラットでもこんなに行きませんよ。それで、これは使っているのは雄でしょう。雄の2年間の発がん試験の最後の死にかけの最高値の体重を持っていますよ。それでいいのかなというのが僕は単純に、疑問で、厚生労働省のほう新しいのでいいというのは僕は難しいのではないかな。だから、これはやはり世界各国で認められている文献のほうがいいというのは、これまでの剤は厚生労働省でやっていないわけでしょう。これまでの剤でどんなのものを使っていたかというのでも調べないと、どちらがいいですかというのはなかなかコメントできないと思います。専門の先生なら分かるかも分からないのですが。



以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほか、何かコメントはありませんか。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

確認なのですが、この単位のところですが、右側のほうは425 gのラットを想定した場合の数値で、左のほうは/kg当たりですよね。そうすると、数字は大体同じぐらいになるのではないかなと思うのですが、どうでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今、事務局に確認してもらいます。時間も時間ですので、少し休憩を取りたいと思うのですが、よろしいですか。

では、今、3時25分なので、3時40分から再開したいと思います。約15分休憩を入れて、3時40分再開という形でお願いします。その間に少し考えていただいてもいいのかなと思うので、よろしくをお願いします。

では、休憩します。

(休 憩)

○ ○○

それでは、3時40分となりましたので、会議を再開したいと思います。

この換算の式に関しましては、事務局の方から補足の説明があるようですので、そちらを先にさせていただきます。

○ ○○

事務局でございます。

先ほどは混乱した説明をしまして大変失礼いたしました。

事務局で机上配布資料7にラットの換算を2種類記載しましたのは、申請者の計算ですとラットとウサギで呼吸量の根拠にした文献が異なりましたので、この根拠を一緒にするという過程で参考として事務局で計算したものでございました。ですので、体重当たりの呼吸量につきましては、申請者に再度文献を確認してもらって、妥当性について説明をもらうというのを、先ほどのウサギに関して確認事項とするときに併せて出させていただくというのはいかがでしょうかと考えております。御検討いただければと思います。

○ ○○

よろしいですか。

それでは、今のところ、事務局としては、ウサギのほうは厚労省のデータを使っていて、ラットはSnipesの文献を使っていることで出典が違うので、その辺のところを確認するというでよろしいですね。

このことにつきまして、先生方から何か。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

ラットの呼吸量は分かっているけど経口量が換算できるのなら、ウサギも簡単にできるということにならないのですか。

以上です。

〇 〇〇

計算ができるけれども、元になる根拠になる値がラットとウサギで出典が違うので、なぜ統一したものを出さないで換算しないのかということですか。

〇 〇〇

ウサギのほうは、先ほど吸収率についてかなり御議論があったものと思います。ラットのほうは、今確認しているのは、ppmをmg/kgに換算する数値についてであって、吸収率はこの後の話かと思っています。体重当たりの換算量について今確認していて、吸収率とかの話は、ウサギのほうでは。

失礼いたしました。整理して御紹介しますと、ウサギのほうは吸収率の値についてかなり御議論があったものと思いますので、ppmから経口投与量への換算が分かるように追加の情報を求めると認識しております。

ラットのほうは、吸収率に関する数値は代謝の試験で出ていますので、その前段階として、まずppmからmg/kgへの換算について今お伺いしている次第でございます。この換算をした後に、これは吸入ばく露のppmをmg/kg換算しただけなので、ここからさらに吸収率を加味した経口投与用量換算をしていただく予定と考えていましたけれども、このような御説明でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

ということは、これは経口換算値ではなくてただの体重当たりの重量換算までがここにあるということで、ここに出ている8.36とか4.95 mg/kg体重/日というのを何かのADIとかARfDの値にするというわけではないのですね。ここから吸収率をさらに加味してということなのですね。ウサギはその部分が分からないから問題になっている。だから、ウサギは呼吸量は分かっているんで、ここまではいけるという理解でよろしいのですよね。

〇 〇〇

はい。

○ ○○

ありがとうございました。

以上です。

○ ○○

整理をありがとうございます。

ということで、皆さん理解できたかと思うのですが、よろしいですね。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

私も詳しくはないので、確認というか教えていただきたいのですが、先ほど体重で425という数値を使うとの話があったのですが、ARfDのエンドポイントを意図したときに、実験開始時の体重を使用したほうがいいのではないかと思ったのですが、その辺はどうなのでしょう。そうすべきなのか、それは意味がないことなのか、教えていただければと思ったのです。

○ ○○

ありがとうございます。

逆に言えば、○○が開始時の体重にしたほうがいいと思った根拠というのはどういうところから来ているのですか。

○ ○○

基本的にはARfDは単回投与での影響があるかないかというところなので、今までも単回投与というのは当然開始時と1日後の動物を使っているわけですので、その時点での体重を反映させたほうがより正確なのではないかと思ったので。長期の試験だと特にもちろん体重はどんどん増えていくわけなので、その平均体重とかを使うとまた数字が違ってくのではないかなと少し感じたのですが、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

○○、どうぞ。

○ ○○

休憩前に僕が言ったことは全然無視されているのですが、425というのはラットで一般と言うのはおかしいかも分かりませんが、一般の体重とはとても思えないのです。急性単回投与試験というものがありますよね。あれはこんな重いラットは使わないです。100gぐらいのラットを使うわけでしょう。だから、この数字は僕は駄目だと思っています。だから、これは、強いて使うとすれば、発がん実験の最後のほうの体重なので、そのオリジナルの文献を僕は見ていないので分からないのですが、普通では考えられない体重です。ラットの平均値を示しているとは全然思えないので、だから前のほうがいいと言っ

ているわけです。

以上です。

○ ○○

ただ、425というのは、発がんの最後のほうはもっと行くでしょう。だから、恐らくスタートから終了までの平均で425という形になっていると理解しています。

○○、お願いします。

○ ○○

これはSDラットを用いていたと思うのですがけれども、大体6週齢ぐらいで雄は200 gとかそのあたりだと思いますので、425は開始週齢としてはどのみち高過ぎると思うのです。SDだとすごく重くなるものもいるので、雄なら600、800とか、コントロール群ですと1 kgに達するものの中にはいるぐらいなので、平均体重だとしたらあり得るかなとは思っているのですがけれども、どのみちARfDとして使うときにどう解釈して使ったらいいのかなというのが分からなかったところです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

私も分からないのですがけれども、申請者側が吸入量の計算でこの1.152 m<sup>3</sup>/kg体重/日という数値をどのように使ったのかということも気になります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、今の疑問というのは、申請者側がこの値を引っ張ってきた根拠ということですか。

○ ○○

○○です。

私の直接の質問は、この数字がどこから来たのかはもちろん知りたいのですが、むしろ、この1.152 m<sup>3</sup>/kg体重/日という数字を基に、吸入量が体重に対してリニアに変化すると考えて外挿できるものなのか、そもそもどのような計算をしたのかという質問です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

これは申請者が勝手に使っているわけではなくて、恐らく文献から引用してきているのだと思うのですが、この文献は私も中身が見られていないのですが、その文献の中

でどのような値かという質問ということによろしいですよ。

○ ○○

○○です。

その辺りがはっきりしないと、例えば事務局側が今回持ってこられた425 gのラットでの290 L/匹/日という値も、きちんと理解できないのかなと思いました。

以上です。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

先生方、御議論ありがとうございます。

まさにこの部分は専門家がなかなかいなくてよく分からないところなのですが、先生方に御議論いただいているように、425 gという体重を設定されたところで、やはり単回で影響が出るところのみるポイントが違いますよね。ですから、真ん中、右から2番目のカラムの出し方で、体重に合わせてきちんと投与量で換算できるのかどうか。この辺はもう一度文献なり申請者に確認しないと、どちらを使ったか。どちらかというより、今まで先生方が御議論いただいたように、一番右は使うべきでないと思います。

実際にSDラットは200 g弱から最終的には2年間で1 kgぐらいになりますから、その平均という考え方だと思いますし、単回で影響をみるというところでは、一番右のカラムはむしろ不適切なのかなという印象を持ちます。

ですから、その真ん中の投与量の算出方法の妥当性をもう一度確認して、さらに吸収率を加味したところで、2年間慢性毒性試験の5 ppmが経口では何mg/kgと相当するののかというのをきっちり算出するという方向に進めていければと考えますが、いかがでしょうか。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

事務局の○○です。

今回、引用している425という数字が議論になっていますので、御説明させていただければと思います。

この根拠となっている厚労省の通知なのですが、内容は医薬品の残留溶媒のガイドラインです。このガイドラインの中身を見ますと、溶媒の残留量を設定する必要がある場合は発がん性のデータがある場合だという説明の下に作っていますので、先ほど御指摘があったように、発がん性試験のことが念頭にあって色々な数字が設定されているのではないかと思います。

そして、ここで幾つかラットの体重や呼吸量、ウサギなど数字が挙がっているのですが、これらの数字はその数字そのものを使うというのではなくて、残留溶媒の評価

をするための設定のための式がここで提案されているのですけれども、その式で使っている係数を算出した基になる根拠数字ということで紹介されている一覧の一つとなります。

そして、このガイドラインそのものは厚労省単独で作ったものではなくて、アメリカのFDA、ヨーロッパの医薬品当局と一緒にICHのガイドラインの一本として作っていたもので、アメリカのほうは当然FDAだけではなくて同様な評価をEPAなどでもやっていることを念頭にこのガイドラインの設定が行われたというものです。ただ、もう二十数年前のものにはなりますので、この通知の中にある数字をどのように使うかというのは、まさに今回御議論いただいているような形でどうするかということを検討いただければいいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今のそれぞれの方の意見をまとめますと、その意味では、今回の急性参照用量の算出に当たっての根拠として用いる体重を含めた値というのは、厚労省のガイドラインを引っ張ってきた値は適切ではないだろうということで、だから、むしろ申請者が出してきた値の根拠の適切性をこちらの調査会で判断できるような明確な根拠を申請者側に要求するという形がいいのかなと考えますけれども、先生方から何か御意見がありましたらお願いします。

よろしいですね。出てきた資料に基づいて、我々は急性参照用量の設定に用いるところの適切性というのを判断したいと思いますけれども、よろしいですか。

事務局、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、この件についてはこれで終わりたいと思いますけれども、そのほかありますか。

今回たくさんあったので、整理を含めて事務局、お願いします。

○ ○○

その前に、今回、評価書の御審議に当たっては不規則的な流れで御審議いただいたものと思いますので、お戻りいただきまして、今回の審議に当たりまして、先生方からいただいた御意見を紹介しつつ、審議の経緯のところの御説明が漏れておりましたので御紹介させていただきます。

まず、3ページから4ページにかけて審議の経緯を記載してございます。

今回、第3版関係で、実は前回確認事項を出していただいた後に、追加資料受理ということで、4ページの上から6～7行目、追加資料受理を2回しております。1回目、一度回答書が提出されたのですけれども、その後、差し替えの回答書が参りましたので、先生方には2回目の追加資料受理の際に提出された回答書をお送りしております。

それから、11ページから安全性に係る試験の概要のところから先生方からいただいた御意見を御紹介いたします。

13ページをお願いいたします。

環境のほうは特段御意見は頂戴しておりませんで、植物代謝のほう、13ページ4行目下のボックスですが、〇〇より特段の追加のコメントはありませんと頂戴しております。

それから、17ページでございますが、25行目から、前回、〇〇のコメントによりまして代謝経路の追記をしたところですが、〇〇から推定代謝経路に放射能の記述は不要に思いますということで、審議済みの箇所ですが修正を入れましたとコメントを頂戴しております。ほかは追加のコメント等ありませんといただきました。

こちら、放射能の記載を削除しますと、主語を補ったほうがよいかと思ひまして、事務局のほうで網かけ部を追記させていただきました。土壌処理したヨウ化メチルの大部分は速やかに揮発し、残留した成分の大部分は植物由来の天然成分中に取り込まれると考えられたという修正案とさせていただいております。御検討をお願いできればと思います。

それから、18ページからは動物体内動態試験でございますが、〇〇、〇〇よりコメントはございませんといただいております。

続きまして、26ページからが急性毒性試験等になりますけれども、こちらにつきましても、〇〇、〇〇から特段のコメントはない旨、頂戴しております。

以上、先生からいただいたコメントを御紹介させていただきました。

○ ○○

ありがとうございます。

では、今、事務局から説明がありましたように、17ページのところの修正案ですが、〇〇、これでいかがでしょうか。

○ ○○

〇〇ですけれども、事務局の案で結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局、追加をお願いします。

○ ○○

進行がたびたび漏れておりましてすみませんでした。

机上配布資料7をお手元に御準備いただきまして、先ほどは吸入ばく露濃度から体重当たりの重量への換算について御確認いただいたのですが、こちら、呼吸量のほうは確認するといたしまして、一方で吸収率のほうも考慮する必要があるのではないかと存じます。

吸収率については、申請者が回答書の18ページに参考資料としてまとめている表がございますけれども、18ページの表2を御覧いただければと思います。

ラットの吸収率を算出するに当たりまして、申請者は経口及び吸入投与による比較代謝・動態試験における投与量に対するC<sub>max</sub>及びAUCの値を用いまして、経口と吸入ばく露で比較して、吸収率は経口投与を100とすると雄で39、雌で28、平均すると33というよう

な数値を出してきました。この数値を用いまして、体重当たりの重量換算にさらに吸収率を加味した数値をARfDの値として整理するという方向性でよろしいでしょうかということでお伺いしたいと思います。よろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

今の事務局の確認事項に対しまして、先生方から御意見がありましたらお願いいたします。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

これは、僕がコメントに書いているように、ラットの場合はこれでいいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほかの先生方、いかがでしょうか。

○○、同意をありがとうございます。

よろしいですか。

では、皆さん合意されたということでよろしいですね。ありがとうございます。

それでは、これで本日審議すべきことは一通り終わったと思いますが、事務局のほうは整理がついていますか。確認をしていきましょうか。

それでは、まずは生殖発生毒性のところでのウサギの胎児毒性は単回経口投与で出るという判断をこの調査会ではした。それに基づいてARfDを設定する必要があるので、経口投与でのARfDの算出に必要なデータを申請者側に求めるということでもよろしいですか。それについては文献値なり追加のデータを取得するなりというようなことに関しては、特にこちら側としては明示しないということ。

次が、机上配布資料の7の中での呼吸量、申請者が出されている算出する根拠になっている値の明確な根拠、設定されている体重だとか呼吸量とかの考え方を確認するというところでよろしいですか。

この2点ということですね。

今確認したのですけれども、先生方、何か追加のコメントがありましたらお願いします。よろしいですか。

では、事務局のほうで整理していただいて、また文章にさせていただいて皆さんに確認していただくということにしたいと思います。

それでは、事務局、お願いします。

○ ○○



御審議ありがとうございました。

そうしましたら、本日御審議いただいた部分、食品健康影響評価の前までで既に審議済みの部分について評価書案を整えるのと、今、座長から御紹介いただいた確認事項の内容について案を作ったものを先生方にメールでお送りさせていただきますので、内容について御確認いただければと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほか、何か御意見はありますでしょうか。

なければ、事務局、今後の予定をお願いします。

○ ○○

日程でございます。

次回の本調査会ですけれども、10月17日月曜日となります。

9月についても御予定をいただいておりますが、剤の準備の関係で9月はお休みさせていただきます。次回は10月17日月曜日でお願いしたいと思います。よろしくお願いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

この10月も今の質問に対しての回答次第ではという可能性はあるのですか。それとも、ほかの剤になるという可能性もまだ分からないということで、取りあえず10月ということでもよろしいですね。ありがとうございます。

以上でよろしいでしょうか。

そのほか、事務局、ありましたら。ございませんか。

では、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上