

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第29回会合議事録

1. 日時 令和6年1月31日（水） 14:00～16:51

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを併用）

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、金田専門委員、
清家専門委員、田中専門委員、中塚専門委員、野村専門委員、藤本専門委員、
森田専門委員

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
柴田室長補佐、糸井専門官、落合専門官、鈴木専門官、駒林係長、原田係長、
山守係長、藤原専門職、山口技術参与

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

○ ○○

では、定刻となりましたので、ただいまから第29回農薬第二専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを

併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員11名に御出席いただいております。

昨年12月に新たに専門委員に着任された、〇〇先生に御出席いただいております。

一言自己紹介をお願いできますでしょうか。

○ 〇〇

〇〇と申します。

専門は薬理学、神経薬理学、神経科学です。お役に立てればと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。

○ 〇〇

ありがとうございます。よろしく願いします。

また、食品安全委員会から2名の委員が出席されております。

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

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、よろしく願いします。

事務局より資料確認をお願いします。

○ 〇〇

ただいま、〇〇から御説明いただいたとおり、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等名簿のほか、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。

机上配布資料として2点ございます。

1つ目が、初版におけるADI設定に関する議論の経過。

2つ目が、リスク管理機関から提出された回答書でございます。

以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

本日は、ハイブリッド形式で行いますが、注意事項については、Web会議形式の際と同様となりますので、よろしく願いいたします。

○ 〇〇

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。

○ 〇〇

それでは、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報告します。

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でした。

○ ○○

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。

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、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、お手元に資料1の御準備をお願いいたします。

農薬評価書ヨウ化メチルの第3版になります。今回で第3版関係について3回目の審議となります。

ヨウ化メチルはくん蒸剤でございまして、これまでの審議で経口投与と吸入ばく露試験が提出されておきまして、食品健康影響評価に当たり、その妥当性について議論がされてきたものになります。

これまでの議論の経緯などにつきましては、評価書案の表紙の【事務局より】ボックスにて記載しております。

前回、令和4年8月5日の第21回農薬第二専門調査会におきまして、吸入ばく露試験における経口投与量換算値並びにラット及びウサギの体重当たりの呼吸量の根拠に関してリスク管理機関に確認を求めることとされまして、今般、回答が提出されましたので、引き続き御審議をお願いいたします。

また、確認事項に対する回答で示された経口投与量換算値を用いた場合、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfD（0.0045 mg/kg体重）が前版までのADI（0.005 mg/kg体重）を下回ります。「農薬の急性参照用量設定における基本的考え方」におきましては、導出されたARfDが過去に設定したADIより低い場合は、ADIの値について再検討を行うべきであるとされていることから、本剤のADIについて御検討をお願いいたします。

なお、各吸入ばく露試験におきましては、御参考までリスク管理機関からの回答を基に推定検体摂取量の表を記載しております。ADI、ARfDの検討の御参考としていただくとともに、評価書中への記載の要否についても併せて御検討いただければと思います。

なお、現在のADIの値については、初版審議の際にADIは基本的に経口投与試験から検討すべきとの意見が出されまして、90日間亜急性毒性試験（ラット）の無毒性量を設定根拠といたしまして、試験期間が短いことから、追加の安全係数10を追加して設定されております。

それでは、ページをおめくりいただきまして、3ページをお願いいたします。

6行目から第3版関係の審議の経緯を記載しております。次の4ページに移りまして、本剤におきましては、2022年の3月29日の食品安全委員会におきまして要請事項説明がなされまして、同年4月20日と8月5日の農薬第二専門調査会で2回審議がされているものになります。今回、本日1月31日の第29回農薬第二専門調査会において3回目の審議をお願いするものになります。

ページをおめくりいただきまして、10ページをお願いいたします。

評価対象農薬の概要となります。

ヨウ化メチルにつきましては殺虫剤を用途としましたくん蒸剤でございまして、1ページおめくりいただきまして、1行目から開発の経緯になります。ヨウ化メチルはアリスタライフサイエンス株式会社により開発された殺虫剤（くん蒸剤）でございまして、脂肪族ハロゲン化物系のくん蒸剤であり、害虫、線虫又は病原菌細胞の必須酵素を阻害することにより防除対象生物を不活化すると考えられている剤となります。

国内では2004年に初回農薬登録された剤となります。

第3版におきましては、農薬取締法に基づく農薬登録申請、適用拡大としてブロッコリーやアスパラガスなどがなされているものになります。

次の12ページに移りまして、1行目より安全性に係る試験の概要になります。

9行目から土壌中動態試験となりますが、この後の水中動態試験、土壌残留試験、植物における代謝残留試験について、今回の審議で新たに追加データはございません。

〇〇、〇〇よりコメントはない旨を頂戴しております。

続きまして、19ページをお願いいたします。

16行目より動物体内動態試験になります。こちらの試験につきましても新たに追加された試験はございませんで、〇〇、〇〇よりコメントがない旨を頂戴しております。

ページが進みまして、27ページ目をお願いいたします。

15行目より急性毒性試験等になります。こちらの試験につきましても新たに追加された試験はございませんで、〇〇、〇〇より特にコメントはない旨を頂戴しております。

以上、34ページの慢性毒性試験及び発がん性試験の前までとなります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、今、事務局より説明がありました12ページから34ページの前までのところですけれども、各先生方から特にコメントはありませんということですが、何か追加のコメント等はございませんでしょうか。ここまでよろしいですか。

よろしいですね。

では、ここまでは特にないということで、先をお願いします。

〇 〇〇

それでは、34ページの3行目の慢性毒性試験及び発がん性試験からになりますが、まずは冒頭に紹介いたしましたリスク管理機関からの回答について御紹介できればと思います。

ページが進みまして、44ページの1行目から発生毒性試験(ウサギ)の試験になります。ページを少しお戻りいただきまして、42ページから確認事項に対する回答になります。確認事項といたしまして、ウサギの発生毒性試験につきましては、本試験における胎児毒性は単回経口投与で生じる可能性があると考えられることから、妊娠ウサギの薬物動態学的パラメータを踏まえた吸入ばく露と経口投与の吸収率を比較できる情報を示した上で、本試験における経口投与量を算出することとなっております。

また、経口投与量の算出に当たりまして、計算式に用いる呼吸量の妥当性について確認を行っておりまして、44ページをお願いいたします。

確認事項の2となります。前回までの調査会におきまして、ラット及びウサギの呼吸量から経口投与量の換算値を算出しておりまして、そちらのラット及びウサギの体重当たりの呼吸量について異なる根拠文献に基づく値を採用しておりましたので、その理由や各値の妥当性について、根拠となる文献などの内容を示した上で説明することとなっております。

今回、確認事項に対する回答が提出されまして、まず確認事項2のほうの呼吸量について先に説明いたします。

ラット及びウサギの体重当たりの呼吸量につきましては、回答の概要といたしまして、表④にまとめております。

回答といたしまして、ラットの毒性試験といたしまして、供試ラットについては、週齢や体重からラットの体重(0.25 kg)の呼吸量1.152を採用するのが妥当であると考えられたと回答を得ています。

また、ウサギにおきましても、供試されたウサギの体重の範囲から、ウサギの呼吸量(0.360)を採用するのが妥当であると考えられたという回答となります。

〇〇、〇〇より、今回の回答は妥当だと思いますとコメントを頂戴しております。

ページが戻りまして、42ページをお願いいたします。

確認事項1、本試験における経口投与量を算出することということで、各事項に対する回答が提出されていまして、本剤の吸入ばく露試験に係る経口投与量換算値及び本剤の食品健康影響評価において換算値を用いる妥当性について御検討をお願いいたします。

前回の御審議におきましては、本試験の最高用量60 ppmばく露群の母動物に体重減少及び摂餌量減少が認められたことから、ARfDのエンドポイントとすることとされております。

回答としましては、42ページの真ん中の回答概要のところに記載しておりまして、こちらリスク管理機関から提出された回答を用いまして、換算式を用いて算出した各投与群の経口投与量換算値は43ページに記載の表③となります。

〇〇よりコメントを頂戴しておりまして、パラメータ3の必要性和、どうしてウサギの経口投与時の吸収率がラットと同様なのかということが理解できませんが、値が1ですので換算値には影響しません。薬物動態が専門の先生方の御意見をお聞きしてからですが、

今回の経口投与量換算値及び本剤の食品健康影響評価において換算値を用いる妥当性はあり、と思いますとコメントをいただいております。

ウサギの発生毒性試験につきましてはコメントをほかにもいただいております、45ページをお願いいたします。

前の44ページの6行目から推定検体摂取量の表について記載しております、また、13行目下の【事務局より】ボックスより、前回の調査会でコメントをいただいておりますが、紹介が漏れておりましたので、改めて紹介させていただきたいと思っております。

9行目の網かけ部につきまして、20 ppmばく露群においても着床後死亡胚の増加、生存胎児数の減少及び胎児体重の低下が認められていることから、報告書で確認の上、修正しました。

こちらに関しまして、〇〇、〇〇、〇〇より確認した旨、コメントを頂戴しております。

また、〇〇よりコメントを頂戴しております、11行目の二重下線部、2 ppmにつきまして、胎児に対する影響が出ないと考えられる母動物に対する無毒性量だと思いますが、このように表現するのでしょうかと記載についてコメントを頂戴しております。

こちらの記載につきましては、従来の評価書の記載様式に倣い、記載を行っております。

また、〇〇より、11行目の経口投与量換算値0.451 mg/kg体重/日につきまして確認しましたとコメントを頂戴しております。

以上、ウサギの発生毒性試験になります。

○ ○○

それでは、先に前回のコメントに対する回答というところの確認をしていきたいと思っております。

ページでいけば42ページですけれども、まず、確認事項2の用いた根拠のラットとウサギでの文献が異なるということで、どういう理由かということでコメントを出したと思うのですが、それぞれ適切な呼吸量の値を用いるために、ラットは1.152、ウサギは0.360と、それぞれの対応で根拠文献が異なるという回答だったと思いますが、これについては特に妥当だということで問題ないということだと思います。特に追加コメントはないですね。先生方、よろしいですか。

ありがとうございます。

次が確認事項1のほうの換算式につきまして、〇〇のほうから薬物動態が専門の先生方の御意見をお聞きしてからということなので、まずは薬物動態の先生、この回答に対しまして、値が1ということに関しまして御意見をいただければと思います。まずは〇〇からコメントをお願いします。

○ ○○

〇〇です。

〇〇のほうからは、パラメータ3の必要性と、どうしてウサギ経路の投与時の吸収率がラットと同様なのかということが理解できないという御質問だったと思いますが、まずパ

ラメータ3の必要性については、ウサギの経口投与時の吸収率をラットの経口投与時の吸収率から外挿するというので、その差異がどの程度あるのかというのを考慮に入れなくてはならないと。

なぜウサギの経口投与時の吸収率がラットと同様なのかという点については、一般論になりますけれども、消化管からの化学物質の吸収には大きく2つの吸収メカニズムが考えられています。一つは膜のトランスポーター、膜輸送担体が関与するいわゆる能動輸送。それから、受動輸送ですけれども、薬物の濃度依存的な吸収機構と考えられます。

ざっくり言いますと、化学物質をイメージしたときに、例えばカルボキシル基とか硫酸基ですとかアミノ基のような解離性の置換基を持ったような薬物、つまり、非常に水溶性の高い薬物と全くそういうものを持っていない、いわゆる解離性の残基を持っていないようなものとの間では吸収率に大きな差が現れます。

先ほど申し上げた吸収機構の中のいわゆる濃度依存的な受動輸送になりますが、これは脂溶性の高い物質は非常に速やかに消化管膜を通過していきませんが、極性基を持った水溶性のものは一般的には吸収されないのですが、生理的条件下で非解離型の構造を取り得るもの、あるいはトランスポーターに乗っかるようなものについては膜を透過していきます。したがって、ラットやウサギの吸収率の差というのは、トランスポーターを介する特殊な構造を持った化合物の吸収には種差が生じと考えられます。

それでは、今回の剤でありますヨウ化メチルがどうかということになりますと、御覧いただければお分かりのように、解離性の置換基を持っていませんので。いわゆる受動輸送、濃度依存的な吸収機構で吸収されると考えられます。

そういったことをベースに、表②のラットにおける経口投与、吸入ばく露時の体内吸収率の表、43ページになりますが、御覧いただきますと、経口投与、全身吸入ばく露とも、雌雄ともに体内吸収率はほぼ100%であるということから、ウサギもラットと同等の吸収率を示すと考えることができます。

以上です。よろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

○○は今日はお休みなのですね。分かりました。

今の○○の御説明だと、だから値が1で妥当だという理解でよろしいということですね。

○ ○○

私はそう考えます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、よろしいですか。

○ ○○

○○ですが、よく分かりました。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、この換算式で換算をすることに関しましては、それぞれの先生が特に問題、コメントはないということだと思います。この回答1に関しまして何か追加のコメント等がございますか。

○○、よろしいですか。

○ ○○

○○です。

動態のほうもよく分かりましたので、これで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、一応この換算式で換算。

○○、どうぞ。

○ ○○

○○です。

この換算式は全然文句ないのですけれども、基本的にここを吸収率で読んだときは、よくバイオアベイラビリティという単語がありますよね。何て言うのですかね。利用率ではない。忘れちゃったけれども。

○ ○○

生物学的利用率ですね。利用能。

○ ○○

バイオアベイラビリティだと思っていたのですよ。基本的に初回の調査会でARfD値のほうがADIより低かったことに対して、コメントが、要するにウサギでも吸収率が分かっていないからという根拠があったと思うのですけれども、そのとき、その根拠というのはおかしいことですね。初回のコメントで出た、あるいは幹事会かな。忘れちゃったけれども、初回でARfDのほうがADI値より下回っていたはずなのですよ。そのときは吸収率が経口投与量換算量ではなくて体重換算値だったので、数字自体がおかしいと思うのですけれども、考え方として、バイオアベイラビリティが分かっていないところで判断するよりも、はっきりした経口投与試験からADIなりを求めるべきだということだったと思うのです。

そうすると、今回、ARfDとADIの見直しを考えていますけれども、そもそも初回のコメントが間違っているということですね。今のお話では吸収率はラットもウサギも100%ということですよ。

以上です。

○ ○○

それは質問でしょうか。

○ ○○

質問。今の○○のお話で、バイオアベイラビリティ、吸収率は100%というのは確かにすごく納得できるのです。要するに、トランスポートではなくて受動拡散みたいな形で単純に移行するので、例えば静注に比べて経口投与の値が低くなるということはないというのは分かるような気はするのですけれども、それよりもラットとウサギで差がないことかな。というのは理解できるのですけれども、そもそも今回というかおとしから議論しているウサギでの経口投与量というのが不明だから、ウサギでの最小毒性量をラットの経口投与試験から持ってきたというのが第1回あるいは幹事会での結論だと思うのですが、そもそも議論する以前にその考えが間違っているということですよ。

○ ○○

いえ、最初は要するに吸入ばく露経路の試験のデータをADIの設定の根拠には用いないという考え方だということですね。だから、経口投与の試験のデータで設定した。

○ ○○

そうですね。それは分かっているのですけれども、その根拠が、一つは、うろ覚えですが、ラットでは経口。

○ ○○

だから、今、何が問題なのかということだけ確認したいのですけれども、○○、言いたいのは、これからの議論に関係あるのかないのか。考え方が間違っていたのではないかということの確認でしょうか。

○ ○○

そう。

○ ○○

ADIを設定するときの、この専門調査会での基本的な考え方は経口投与の試験の結果に基づいてADIの設定をするという考え方。だから、全ての剤に関して一個一個全部、今回はあえて換算をしていって、どうしても今回はARfDに関わるので換算をして出したという処置だと理解しています。もし経口の試験があれば、経口の試験のデータに基づいて設定するという考え方と理解していますが。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

それでは、今言ったように、換算値に関しましては問題ないということになると思います。それで、生殖のウサギのデータの着床後死亡胚の増加というのがエンドポイントになると思うのですけれども、それを決定するのに、10 ppm以上が出るということで、10 ppmの値がエンドポイントになって、その下が2 ppmということになるのですが、これは重版なので特にデータに関しての確認はしていないのですが、ARfDの設定に関わるので、ここだけ担当の先生に確認をお願いしたいと思うのですけれども、この10 ppmの着床後死亡胚

の増加という所見がこれでいいということを確認したいと思います。抄録のデータでいけば144ページですかね。

この剤はウサギで追加試験とかメカニズム試験をやられていて、この死亡に関して、20 ppmの成績については再現性がある、全ての試験で胎児死亡が増えている。特に後期に死亡が増えるということで、144ページの10 ppmというのは、有意差はないけれども、一応後期のほうの値が11.1%、コントロールが1.7%ということで、普通はこのように早期と後期と分けて出さないでまとめてしまうと17.9%。普通はこういう形では見えていて、この値にまとめてしまうと、差は見えなくなってしまいます。それから、10 ppmでは11.1%で有意差がついていないけれども、各群の値は下から3.1、11.1、21.5ということで20 ppmのところは有意差がついていますが、10 ppmも死亡胚の増加の毒性所見だと確定していいかどうかだけ確認していきたいと思います。〇〇、この辺はどうですか。

〇 〇〇

〇〇です。

これは前回のコメントですよ。3人とも同意していて、僕もデータを見て確認して同意したわけですけども、もう一回改めて見てみても、確かに有意差はついていないのですが、0.1に対して0.9ですよ。9倍ですよ。ばらつきがあるから有意差がついていないということだと思うんですけども、やはりこれは意味がある変化であって、それと、雌のほうですけども、雄もそうですけども、体重の値も下がっていますよね。ということで、やはり10 ppmから取ったほうがいいのではないかなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

それに関しては同意しますが、先ほどの件でバイオアベイラビリティという話が出ていたんですけども、吸入換算だったら吸収率だけ計算すればいいのではないのでしょうか。パスクリアランスは関係なくなるので、吸入を換算するのだったら、消化管から門脈に乗るわけではないので、そのまま吸収率のみで計算できるということで、これはすごく妥当だと思っています。

今、〇〇が言われた件に関しては、10 ppmから取るということで同意いたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、10 ppmからがエンドポイントになるということで、2 ppmが無毒性量というか、死亡胚の増加という所見ということですね。当然胎児体重は10 ppmで有意差がついているので、この試験の無毒性量というのは2 ppmになるけれども、あくまでもARfDのエンドポ

イントという観点でいくと、死亡胚の増加は10 ppmも出ているということで、毒性所見として取るということで同意していただいたということになります。ありがとうございます。

それでは、次でいいのかな。

○ ○○

それでは、今回のリスク管理機関からの回答に基づきまして、吸入ばく露試験についてお伺いを行っております。

ページが戻りまして、34ページをお願いいたします。

3行目から慢性毒性試験及び発がん性試験になります。

2行目下の【事務局より】ボックスに記載しておりますが、初版審議の際にADIは基本的に経口投与試験から検討すべきとされておりましたが、ADIの御検討に当たっての御参考としまして、リスク管理機関からの回答に基づき、事務局で経口投与量換算値を算出しております。

ページをおめくりいただきまして、35ページをお願いいたします。

5行目から2年間慢性毒性／発がん性併合試験のラットの試験になります。

14行目より推定検体摂取量の表を記載しております。こちらの表につきまして○○よりコメントを頂戴しております。22行目下のボックスになりますが、16行目の波下線部の換算式の5日間／7日間はばく露スケジュールに係る補正比ですが、脚注eで「ばく露日数」とあり、少し不正確な表現で気になりました。脚注eは削除でよろしいのではないかとコメントを頂戴しております。

脚注につきましては、削除してしまうと式が何を示しているか不明瞭となるおそれがありますので、修正案を作成しておりますので、御検討のほど、お願いいたします。

また、ページが進みまして、36ページの5行目下の【事務局より】ボックスになります。

前回の御審議におきまして、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ることなどから、ARfDのエンドポイントとすることとされましたので、確認事項2に対する回答で示された呼吸量、体内吸収率などの情報に基づきまして、経口投与量換算値を追記しております。

投与0～1週における対照群の平均体重は160～255 gであることから、こちらは事務局で幼若ラットの呼吸量としているところですが、若齢ラットの誤記となりますので、修正のほど、お願いいたします。すみません。若齢ラットの呼吸量1.152を参照した値を本文に記載しましたが、投与0～104週における対照群の平均体重は160～772 gであり、成獣ラットの呼吸量の値(0.682)を参照した際は以下の表の値となります。

こちらに関しまして、○○より、この試験において呼吸量1.152を用いてよいか、担当の先生方に確認したいと思っておりますとコメントを頂戴しております。

続きまして、38ページをお願いいたします。

8行目から神経毒性試験、9行目から急性神経毒性試験のラットとなりまして、13行目から推定検体摂取量の表になります。

ページをおめくりいただきまして、39ページの3行目からの【事務局より】ボックスになります。前回の御審議におきまして、100 ppm以上ばく露群の雌雄に体温低下、移動及び総運動量の減少が認められたことから、ARfDのエンドポイントとすることとされました。

投与0～1週における対照群の平均体重は162～271 gであったことから、リスク管理機関からの回答で示されたラットの体重と呼吸量についての情報に基づき、こちらは幼若ラットとなっておりますが、若齢ラットの呼吸量(1.152)を用いて事務局で経口投与量換算値を算出しております。

こちらにつきまして、各専門委員の先生方からコメントは頂戴しておりません。

39ページの5行目から生殖発生毒性試験になりまして、6行目から2世代繁殖試験のラットになります。こちらも12行目から推定検体摂取量の表になりまして、ページをおめくりいただきまして、40ページの10行目下の【事務局より】ボックスにおきまして、呼吸量の値につきましてお伺いをしております。

〇〇より、体重200 g以上のラットが幼若ラットとは思いませんが、呼吸量は1.152でよいと思いますとコメントを頂戴しております。

幼若ラットは事務局の誤記になりますので、若齢ラットということになります。

続きまして、41ページの2行目からの発生毒性試験のラットにつきましても、7行目から推定検体摂取量の表になりまして、21行目の【事務局より】ボックスにおきまして呼吸量の採用値につきましてお伺いをしております。

こちら〇〇より、平均体重300 gのラットが幼若ラットとは思いませんが、呼吸量は1.152でよいと思いますとコメントを頂戴しております。

続きまして、45ページをお願いいたします。

15行目より遺伝毒性試験になります。今回新たに追加された試験データはございませんで、〇〇、〇〇よりコメントなどはありませんと頂戴しております。

続きまして、48ページをお願いいたします。

経皮投与、吸入ばく露等試験の90日間亜急性吸入毒性試験のラットにつきまして、3行目からになります。

8行目から推定検体摂取量の表を追記しておりまして、次の49ページの3行目からの【事務局より】ボックスにて呼吸量などの採用値についてお伺いをしております。

〇〇より、1.152の呼吸量でよいと思いますとコメントを頂戴しております。

以後の毒性試験につきましては、コメントをいただいている点はございません。

以上、55ページの食品健康影響評価の前までとなります。

○ ○○

ありがとうございます。

要するに、今の吸入毒性試験を含めた換算値という換算ということになるのですけれども、この辺のところに関しての考え方みたいなのを整理するなり、各先生方の御意見をお

伺いたいと思います。従来の考え方では経口投与試験をベースにということで、吸入は対象外ということにしてあったのですが、今回、ARfDを求めるのにどうしても経口投与量換算値というのが非常に重要になってくるので換算をしてもらったのですが、これに関して、ほかの吸入試験の毒性試験も含めた換算値等を出して、この換算値も考慮して、設定値にするかどうかという考え方を整理しておいたほうがいいのかと思います。その辺のところ、一般毒性の先生から考えをお聞かせいただきたいのですが、まずは〇〇からお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

まずは発がん性試験の36ページのところで、0～1週における体重に関して、若齢ラットの呼吸量の1.152を使ったというところは妥当だと思います。ARfDの話になりますので、最初の週の平均体重を参照して使ったということで、こちらは問題ないかと思います。

ただ、今、2年間の長期にわたるという意味での推定検体摂取量の表が載っていますが、これは長期になるとどこまで検体の摂取量の推定が正しいのかという話に戻ってしまいますので、そうすると、最初の議論にあったように、ADIは基本的には経口のもので決めるという判断と異なることにもなってしまいますので、2つの意味で、こちらの表まで載せてしまうと分かりづらくなってしまふのかなと思いますので、議論の上でそういう数字を参照したということは残しておいて、表の記載まではしなくていいのかなとは思っておりました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

今、〇〇の御意見を伺って、最初を出しておいて、それで適当に判断という判断の参考にさせてもらえばいいのではないかと考えていたのですが、確かに特に若年ではない場合はどれぐらい推定値と現実の値とのずれがあるのかということについてはよく分からないわけですので、あまり書いたからといってどこまで参考にできるかという判断もできないことを考えると、例えばおっしゃったように出さなくてもいいのかなと思いましたが。ただ、表として出さなくても括弧で書いておいてもいいのかなという気もまだしているのですが、あまり表としてきちんと書くのは逆によくはないのかなと今思っております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇は今日はお休みですよ。

あと、ほかの先生方で何か。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

250~300 g程度のラットなので、1.152が妥当だと思います。それで、成長していくと、体が大きくなっていくと換算値が変わると思うのですが、呼吸量が大きいほうが吸収が大きいので、危険を回避するという意味では1.152をトータルで使ってもいいのではないかと思います。

表の記載に関しては、ここは生殖発生ではないので、どうしたらいいのかは一般毒性の先生の意見に従います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

また四面楚歌になるような話をするのですけれども、一番最初の〇〇のおっしゃられた、どの値でしたか。1.152の値について、〇〇がおっしゃったのは、ARfDと比較するためには1.152でいいだろうということだったと思うのですけれども、ここはADIの話をしているので、やはり2年間、長期投与したときのADIを求めるという意味で、僕、もう一回調べ直したのですけれども、農薬抄録の111ページ、発がん性試験の平均体重なのですから、やはりADIを求めするためには、初期値ではなくて、少なくとも平均あるいは過半数を占める体重の平均を持ってきたほうがいいのではないかなと思って、そうすると、雌はいいのですけれども、雄については0.425kg、425 gを用いる0.682を用いるほうが発がん性のADIに関係するので、ここはそれのほうがいいのではないかなというのが一つです。

それと、この表自体を出すか出さないかという話については、最終的には結局ARfDとの比較という形になってくるので、今のまま、92日間のラットの亜急性の試験とウサギの試験での毒性値の低いほうはどちらかと言うと、僕はやはりこれは比較したらいかんと思うのです。コメントにも書きましたように、ちゃんとした経口値と換算量ですよね。換算量なんて数字1つ変われば、先ほどの吸収率もそうですけれども、ごめんなさい。24時間の体重当たりの呼吸量かな。これでも値が倍ぐらい変わっているんで、推定値というのはめちやくちやく変わるのです。ちょっと変わればめちやくちやく変わる。それで、それを有効数字3桁まで求めるとというのが僕には理解できなかったのですけれども、要するに土俵が違うので、比較すべきではないと思うので、最終的には比較しないといけないと思うので、そういうためにはこの表は残しておいて、全ての吸入毒性試験のラットの経口投与の換算値を残しておかないと、最終的にARfDと比較するにはそれしかないのではないかなと思

うのですよね。

同じ土俵で評価すべきだというコメントなので、一般毒性の先生とまた違って御批判を受けるかもしれませんが、私の考えはそうです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかに何か。先生方、今のコメントでよろしいですか。

私の考えとしては、ADIは長期的な摂取という位置づけでいけば、ARfDは短期又は単回ということも考えると、換算値での算出というのは可能かなと思うのだけれども、やはりADIに関しては、換算値を用いるということは、○○も言われたように非常に誤差も大きくなってしまい、無理に換算するよりは従来の方考え方を踏襲した形での経口投与のデータに基づいて求めるとしたほうがいいのではないかなと。

今回ARfDで換算してもらったのは、どうしても胎児死亡という重要な所見が出ているので、そういう意味でのARfDというので換算値は必要だろうという考え方で、私はあくまでも例外的な措置というのかな。だから、吸入試験は必ずしも全部換算するというのではなく、今回はどうしても求める必要があったので、換算値でARfDを出さざるを得ないので、換算値を出して求めたというスタンスではないのかなと私としては考えてはいます。そういう意味では、全ての毒性の試験としての換算値というのは従来は出していないわけで、このままの形で行ってもいいのではないかなとは考えていますけれども、それについても何か御意見があれば、各先生方、どうでしょうか。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

ADIとARfDに関しては、今、○○がおっしゃられたように、ADIをもし吸入の発がん性試験で評価するのだとしたら、おっしゃられたとおり、1.152ではなくてもっと体重が大きいものを想定している0.682を使ったほうが妥当だと思うのです。ただ、その場合、もし表を残すとすると、ARfDに関してはこちらで評価しましたというのと、ADIについてはこちらの数値で評価しましたという2つの表を多分載せないといけなくなるので、またそれは私はそれでは分かりにくくなるのではないかということと、これも○○がおっしゃられたように、やはり長期の推定を出そうとすると非常に信頼性が落ちてしまうというか、今、ARfDに関しては比較的短期の、基本的には単回の投与ということになるので、そこを何とか推定で例外的に生殖発生はかなり低いところでみられているので、そこを評価しようということで今回の推定を行ってもらったというところがあると思うので、それをそのまま長期の試験に適用してしまうのは少しおかしくなるのではないかなというのが私の考えていたところです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ちょっと先走って健康影響評価のところまでの内容に関わってきているところがあるので、それぞれの先生方に考えていただく時間も含めて、事務局のほうにその先のところの説明をしてもらったほうがいいですか。ほかのARfDの一般の人を対象にした試験結果というのは関わってくるのかしら。

○ ○○

事務局になります。

それでは、まず食品健康影響評価のほうの御説明をさせていただきたいと思います。

資料1の55ページをお願いいたします。

1行目から食品健康影響評価となりまして、こちらは未審議の部分になります。

評価書55ページの9行目下より【事務局より】ボックスを記載しておりまして、ばく露評価対象物質の設定に係る記載において、植物代謝試験で10%TRRを超える代謝物が認められなかった旨を追記しております。こちらのほうは御確認をお願いしておりまして、○○、○○より追記に同意します。了解しました。特段のコメントはありませんとコメントを頂戴しております。

また、10行目下のボックスになりますが、○○より、55ページの7行目からの網かけ部につきまして、記載について、これは無処理区から放射能が僅かに検出された理由ですが、食品健康影響評価に直接関係がないのでここに書く必要はないと思いますということで、食品健康影響評価に記述する必要はないように思いますとコメントを頂戴しておりまして、記載を修正しております。

また、ページが進みまして、56ページをお願いいたします。

4行目下の【事務局より】ボックスになります。○○よりコメントを頂戴しておりまして、2行目からの網かけ部、尿中代謝物としてF(メチルメルカプトツール酸)を加えましたとコメントを頂戴しております。事務局のほうでFを追記しております。

また、【事務局より】になりますが、前の55ページの18行目からになりますが、吸収率の記載を追記しました。雄は炭酸ガスを経由する排泄が正確に評価されたとされる排泄試験②の値に基づき算出された値を記載しております。

5行目下の【事務局より】ボックスになります。56ページの1行目からの二重下線部になりますが、最近の評価書のまとめ方に合わせ、主要代謝経路の記載をラットで認められた代謝物の記載に修正しております。

○○より、修正前のように化合物情報があるほうが良いように思いますので、以下でどうでしょうかと修正案をいただいております。記載については、代謝物BについてはBとして省略しておりますが、○○のコメントに基づきまして修正を行っております。

また、14行目下からのボックスになります。8行目の催奇形性という部分につきまして、○○より、ウサギ発生毒性試験において母動物毒性が認められない用量で胎児死亡が認め

られています。第3版でコメントすべきではないと思いますが、下のARfDに関連する重要な所見です。ですので、文章を追記したほうがよいと思いますとコメントをいただきおりました。発生毒性試験のウサギの結果について10行目から記載をしております。

また、17行目下の【事務局より】ボックスになりますが、15行目からばく露評価対象物質の設定理由について追記をしております。〇〇、〇〇より、追記につきまして同意の旨、コメントを頂戴しております。

57ページの13行目から下の【事務局より】ボックス、今回追記の内容になります。

ARfDにつきまして、発生毒性試験のウサギを参照しまして、妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び一般の集団に対するARfDの設定根拠のNOAEL及びARfDの値を追記しております。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDが前版までのADIを下回っております。まして、「農薬の急性参照用量設定における基本的考え方」におきましては、導出されたARfDが過去に設定したADIより低い場合は、ADIの値について再検討を行うべきとされていることから、今回算出された妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDの値に基づき、本剤のADIについて変更を行うべきか御検討をお願いいたします。

こちらのADIの値などにつきまして、〇〇、〇〇からコメントを頂戴しております。再検討を行うべきとされているのであれば、再検討を行うべきであり、ADIがARfDを超えないように変更すべきかと思っております。

〇〇より、これまでADIよりARfDが低い場合は、ADIをARfDに合わせて下げているのではないかと思いますとコメントを頂戴しております。

また、〇〇より、ADIにつきましては、本剤のADIはラットの90日間経口投与試験における投与量そのものから算出されたものに対し、ARfDは吸入ばく露濃度、呼吸量、吸収率などから算出された、あくまでも推定値です。単純比較はできないと思います。「基本的考え方」は別にして、既に経口投与によるADIが求められているのですから、それをあえて推定値に変更する必要はないと思いますとコメントを頂戴しております。

〇〇より、確かに数字上ではARfDのほうがADIを下回っていますが、これまでのADIの値は短期間の試験のため安全係数が1,000であること、今回のARfDとADIの差が非常に小さいこと、換算値と経口投与値で異なることを踏まえて、基本的考え方の適用について当日議論したいと思っております。これまでこのようなケースはなかったかもしれませんが、参考になるような似たようなケースがあれば教えてくださいとコメントを頂戴しております。

こちらのコメントにつきまして、過去、ADIとARfDが同じ値だった剤につきましては8剤ございましたが、内容を確認いたしまして、本件と同じようなケースはございませんでした。

また、今回の御検討の結果、ADI、ARfDを併せて下げることになった際、食品健康影響評価のADIに係る記載案を以下のとおり記載しておりますので、御参考ください。

また、〇〇から、有効数字についてコメントを頂戴しております。57ページの【事務

局より】ボックスの中の記載になるのですが、ARfDの0.045という二重下線部の部分について、有効数字3桁という基本的考え方からすると、0.005にはならないのですか。以前、同じような疑問を持たれた先生がおられて、その際、事務局の説明には納得したのですが、もう一度御教授ください。0.005ならADIより低くはないように思いますとコメントを頂戴しております。

こちらにつきましては、基本的な記載ルールとして、評価書中の数値は有効数字3桁としまして、ADI及びARfDについては2桁、3桁目は切り捨てで表記することとしております。そのため、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量0.451を安全係数100で除した0.0045としております。

次のページをおめくりいただきまして、59ページの5行目下からの【事務局より】ボックスになります。58ページ5行目からの「したがって」という部分につきまして、〇〇より記載について修正案をいただいております、どうして「したがって」ですか。「その結果、」のほうが文章がつながりやすいように思いますとコメントを頂戴しております、〇〇のコメントに基づきまして事務局のほうで修正を行っております。

また、59ページの3行目になります。破線部の着床後死亡胚の増加に関しまして、追加試験成績を尊重すると、器官形成期における吸入ばく露による死亡範囲の増加ではなく、妊娠後期のばく露による胎児の死亡です。修正の必要はありませんが、いわゆる妊娠初期の催奇形性を危惧して付け加えられている定型句「妊娠している可能性のある女性」は対象にならないと思いますとコメントを頂戴しております。

また、5行目のARfDの値0.0045につきまして要確認ということで、こちらは先ほど御紹介しました有効数字の件かと思っております。御確認をお願いいたします。

また、10行目から〇〇よりコメントを頂戴しております、9行目の急性参照用量（ARfD）につきまして、ここはARfDでよいと思いますとコメントを頂戴しております。既に記載については急性参照用量につきましてはARfDということに記載しておりますので、御指摘のとおり、記載の修正を行っております。

また、60ページのARfD 0.0045につきまして、〇〇より、同様に波下線部は要確認ということでコメントを頂戴しております。

以上、食品健康影響評価になります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

非常に長くて、最初のほうに戻りますけれども、55ページのところから確認していきたいと思います。特に修正をかけられているところに関しましては、それぞれ 〇〇、〇〇は特にありませんということになっていきますけれども、〇〇、このところに関しましてよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

7行目ですか。私が削除した文ですけれども、食品健康影響評価のところに必要な内容ではないかなと思いましたが、削除しました。非処理区から放射能が検出された。それは土壌から出てきた二酸化炭素を吸っただけですので、二酸化炭素を議論する必要はないと思いますので、削除したというところです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、その後のところの修正もよろしいですね。

○ ○○

その後の修正はどこ場所ですか。最後の代謝物の。

○ ○○

13行目のところ。

○ ○○

13行目に関しては、ガス抜きしてすぐに採取したブロッコリーのような書き方をしていたので、ガス抜きして1日経過した後のブロッコリーと正確に書き直したということです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、続いて、網かけのところに関しましては、○○、修正はよろしいでしょうか。

○ ○○

結構でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、次の二重下線部のところでいいのかな。ここも○○のコメントがありましたけれども。

○ ○○

○○です。

特に私のコメントに修正し直した形ではないと思いますので、最近のまとめ方は単に代謝物の記号を羅列するだけで十分ということですよね。私、修正する前は代謝物が少し詳しく書いてあったので、情報があつたほうがいいかなと思ってまた書き方を戻してしまつた。私がコメントしているだけですけれども、この羅列する並びで十分ということであれば、問題はございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、続いては56ページのところです。○○の追記のところ、これは母動物に影

響がない用量での変化というところが特に重要視されるということで、ここを明確にするということで、〇〇のコメント等に基づいて追記されているというところですが、これで私もいいと思います。〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

ええ。ありがとうございます。

〇 〇〇

その次は追記のところ、56ページの15行目の追記に関しましてです。

〇〇、ここはよろしいですか。これは問題ないということですよ。あとは特にないですね。

では、問題ないということで、続いて、57ページのADIの設定というところになるということだと思います。ここはARfDを換算したところでいくと0.0045ということで、0.005よりも低くなるというところに関しての考え方ということになると思います。従来の基本的な考え方は、当然低くなったらADIも見直すということに関しては、多分換算を想定した形での考え方というのは入っていないと思っていますので、そういう意味では、そのままこれを適用していいのかどうかというところが議論すべきところかなとも考えています。

あと、今言ったように、有効数字のルールに関しましても、多分換算というようなことも想定されていなくての従来の考え方ということで、今回は換算値というところが入ってきているので、従来の考え方とかルールとかをそのまま適用してしまうと、不都合なことも起こってしまう可能性もあるということで、この辺は慎重に議論して、考え方を整理していったほうがいいのかなどはと思っています。この辺のところ、それぞれの先生方の考え方を今まで聞いてきて、それを踏まえた上で各先生方の御意見を聞きたいと思うのですが、まずは〇〇のほうからお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

コメントのほうにこれまでのお話で単純にこういうふうに書いてしまったのですが、先ほどの話とも併せて、今までというのはADIもARfDも基本的な経口の試験から得られていたデータですので、それを合わせるということはいいのですが、今回はちょっと違う特別なケースでもあるということと、先ほど話したとおり、長期の試験、特に長い試験ですね。推定換算値の数値がどこまで信頼が置けるのかという話も出てきますので、今はそんな無理に合わせなくてもいいのかなと。むしろ合わせないほうがいいのかというぐらいまで今考えているところです。

ほかの先生の御意見も伺いたいのですが、以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、〇〇、どうでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

また〇〇がそうおっしゃればみたいところになってしまいますけれども、先ほどからの議論で、確かに換算値の精度ということに関しては非常に疑問があるにもかかわらず、換算式自体は多分3桁ぐらいの数字で計算されるように作られているわけですよ。そうすると、それから換算された値というのは何となく、常識的に考えるとどれぐらい精度があるか分からないが、かといって、どれぐらい精度がないかも分からない以上、一応計算値として考えざるを得ないのではないかと思います。ですから、そここのところは、考え方は非常によく分かるし、例えばこの値の0.005というのが本当に1桁しか精度がないので、0.005であればそれで話は非常に簡単にいくと思うのですけれども、もし2桁、換算値の元のパラメータから言えば3桁ですよ。そうすると、それをほぼ否定できるとは思いながらも、否定することは論理的には難しいのであれば、取りあえず形式的に今までのルールを適用せざるを得ないのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

最後のこれまでのルールというのはどれを指していますか。

〇 〇〇

すみません。ですから、ARfDがADIを下回る場合には合わせるというルールを残念ながら適用するという事かなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、ほかの先生方。

〇〇、考え方としてどうですか。

〇 〇〇

色々な先生方の御意見を聞いていると、それぞれもっともだなどは考えますが、難しいですよ。でも、〇〇がおっしゃったように、また、〇〇も先ほどおっしゃったように、ADIの値というのは長期にわたる経口投与がきちんとされたデータの中から求めるべきであるというのには、そうだなと考えます。

では、ARfDはどうかというのは、この剤そのものが特殊な剤であるということもあるので、やはり〇〇が最初におっしゃっていた、ARfDの場合は短期のデータということもあるので、そちらをそのまま生かして行って、ADIは動かす必要はないのかなと考えます。

まとまりがなく恐縮なのですが、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、どうでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

ADIそのものは動かす必要はないと思います。先ほど来、先生方がおっしゃったような形で、無理やり換算等をする意味はあまりないと思います。

ただ、私が腑に落ちないところは、食品を通してこのヨウ化メチルが吸入ばく露するかどうかということを見ると、それは恐らくないのではないかと。ARfDを求める必然性があるからこういうことをしているのだろうけれども、実際に吸入ばく露がないだろう中で、吸入による毒性でもって基準値を求めるといのはどうなのだろうかなという疑問というか、わだかまりといいますか、そういうのはちょっとあるところです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

事務局、いいですか。

〇 〇〇

今の論点を私が理解できているか分からないのですが、このものをヒトが食品健康影響評価として吸入でばく露する可能性はないというふうに聞こえたのですが、ヒトがこのものにばく露するかどうかという観点だけから申し上げますと、作物残留試験が評価書の69ページから記載されていまして、若干残留するようなデータもみられておりますので、食品を経由してヨウ化メチルというものにばく露する可能性はあって、多分〇〇がわだかまっていらっしゃる吸入のデータを使って大丈夫かという点については、今回のウサギの試験については吸入の試験しかないということで、どうするかということは何回にもわたって御審議いただいて、今回は換算値を精査してきたという状況ですので、この後どう評価していくかという点がまさに今日御審議いただくところかなと思って伺っております。

〇 〇〇

ありがとうございます。

だから、〇〇のこだわりの部分も、本来であれば経口のデータがあれば問題なかったのに、生殖の場合は吸入試験しかないもので、どうしても換算が必要になってきたということで換算値を用いているというところで、非常にイレギュラーな状況かなと私自身は考えてはいます。ADIを変えなくてもいい、経口のデータを重視するという考え方と、換算値なので換算値の値を3桁まで取る必要はないのではないかと、もっと丸めてもいいのではないかとという考え方もありますし、その辺、整理をしていきたいと思うのですが、〇〇、どうですか。

〇 〇〇

私にとって難しい部分なのですが、私はどちらかというと、この部分に関しては安全をみたほうがいいかなというところなのです。ヒトへの毒性という点からして、要は値が高めというかきつめに出るほうを採用するほうがいいのかというのが私の感覚

としてはあります。

専門ではないので、感覚の話で申し訳ないのですが、以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、○○、どうですか。

○ ○○

私も専門ではないので、何とも議論を聞いていて難しいところなのですが、難しい。両方載せたい気持ちになっています。

何もお答えになっていませんで申し訳ございません。

○ ○○

いえ、ありがとうございます。

それでは、整理していきますと、今のところ、ADIとARfDの考え方が若干異なってもいいのではないかという考え方、それから、従来の低い方に合わせるといふ考え方の先生方はおられないのかなとも考えますし、あくまでもADIという長期的なところがあって、長期試験の先ほどの換算に関しても、混餌の場合は体重に合わせて濃度を変えたりして、摂取量がぶれないように調整しながら試験をやっていきますけれども、吸入をそれで換算してしまうと、それも加味した換算というのは非常に難しいのかなと思います。そういう意味では、吸入毒性の長期の試験をADIの根拠に使うというのは非常に合理的ではないのかなと考えています。

そういう意味では、長期に関しては、今言ったようにヒトへの影響を考えると経口投与の試験データを重視したほうがいいのかと思いますし、それが先ほど○○が言われたようにヒトへの安全性を重視したところを考えると、むしろ実際のほうの想定したものを今は重視したほうがヒトへのより安全な状況と考えるというスタンスになるのかなとも考えています。そういう意味では、ADIに関しては経口のデータを重視するという考えでもいいのかと私自身は思っています。

あともう一つ、ARfDに関しましても、従来のようにあまり細かくとつても数字の遊びみたいな感じになってしまうので、ここまで求める必要があるのかなというのがありますが、あまりこれをいじってしまうと後々影響してしまうのかなと思うので、従来の考え方を踏襲した形での有効数字というのはそのまま生かしておけばいいのかなと思います。この辺のところの考え方をやはりきちんと評価書の健康影響評価の中に記載する必要があるのかなと思っています。だから、ADIに関しては非常に求めたものと小さいということと、それから、今言ったように長期的な試験データに関しては経口投与のデータを重視するというようなことに基づいて、ADIは従来の90日の経口投与の試験に基づいて設定したという考え方が妥当ではないかと私自身は考えています。

ARfDに関しましては短期なので、単回というのを含めて、そういう意味では換算値を用いるという考え。ただ、先ほどの表にするかどうかというのは、むしろARfDを求めるとこ

ろで換算値を書いたほうが、ここにまとめたほうが、試験の中に入れてしまうと、ほかの試験のARfDの値、ADIの値と混乱してしまうので、試験の中で換算の表を入れてしまうというよりは、ARfDを求めるところで書いたほうがむしろ混乱しないのかなと私は思っていますけれども、その辺も含めて考えを出ささせていただきました。

ARfDとADIに関しまして、特に何か意見とかコメントとかがありましたらお願いしたいと思っておりますけれども、よろしいですか。

どうぞ。〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

事務局からのコメントがないと気がつかなかったというか、スルーするようなところだったのですが、農薬専門調査会で決定事項として再検討を行うべきと書いてあるのに、換算値だからそれを無視しましたというのは許されるのかどうかというのを事務局にお聞きしたいのですが、すべきと書いてあるのなら、換算値だろうなんだろうがすべきなのではないのでしょうか。しかも、これは換算値として、換算値算出をこちらが受け入れているので、それはあやふやだよねと言ったらARfDというのは何なのと。だったら、これは経口投与をやれとしか言えないと思うのですよ。本当にこれはすべきと書いてあるのに無視してよろしいのでしょうか。換算値は幅があるとか、当てにならないとかという理由で、すべきものを無視するというのにはありなのかどうかというのをお聞きしたいです。

以上です。〇〇でした。

〇 〇〇

ありがとうございます。

無視をするわけではなくて、検討した結果、こういうようにしたという結論で今提案をさせていただいたのですけれどもね。

では、事務局、お願いします。

〇 〇〇

私の理解が間違っていたら御指摘いただきたいのですけれども、急性参照用量は1回ですとか1日以内のばく露で起こる毒性ということで値を設定していただいています、それに対してADIは一生涯食べても大丈夫ということで、ARfDは1回摂取しただけでも駄目というか、1回摂取したときに影響が出ないようにと設定する値なのに、ADIより値が小さいということはある得ないというロジックから、そういうふうなガイダンスになっているのではないかなと思うので、すべきかどうかというよりは、自然に考えると、ADIがARfDより大きいということはないのではないのかということではないかなと思うのですけれども、いかがですか。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、〇〇、一言お願いします。

○ ○○

御議論ありがとうございます。

多分初回の審議のときにはARfDを決めるような状況ではなかったというベースの下で、経口投与した試験を重視しましょうということでADIを設定したのだと思います。

今回、生殖発生毒性試験で認められた所見というのが単回でも起こり得るということで、吸入しかない試験に関してどういう評価をしようかということで、換算値といったものを導入したという経緯があったと思います。

その中で、換算値が正しいかどうかというところは、皆さん、先生方に御同意いただいて、その数値を出していただいた結果が0.0045という数字になったと思います。こちらはARfDのほうなのですけれども、以前ADIで長期の試験で経口投与試験で出した数値がかなり近い。例えば換算値にしてもARfDがもう桁外れに近い数字であるというようなときでは、やはりそちらをかなり重視しなくてはいけないのかなと個人的には思っていましたけれども、これが有効数字も含めて妥当かどうかはまだ分からないのですけれども、0.0045と0.005という数字で、この値を比較した上でもそれほどかけ離れた数字ではないということと、先ほど来、先生方が御議論されているADIという数字が経口投与の試験に基づいた、長期の試験に基づいた変化であるということで、こちらをADIとしては尊重するという結論でもいいのかなとは個人的には思っています。

○○がおっしゃられたように、先ほどありましたように単回で出てくる症状と長期で出てくる症状、その症状を比べて、さらに数字を見比べたときに、やはりADIをARfDが下回るということは検討すべきだなということはもちろんベースにあります。

ただ、今回しっかりと検討して、大分御議論していただいたと思います。その上で、ADIは経口投与をベースにした長期の試験のデータを残すべきという結論に先生方の御同意に至るのであれば、それをやはり採用すべきかなと個人的には思っています。結論は出していないけれども、今までの先生方の御議論によると、どちらかというこのADI、この数字を使って、その経緯をこの食品健康影響評価の中で加えるのかなという先ほどの座長の御意見に個人的には賛成します。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今、○○からコメントをいただきましたけれども、それを含めて、先生方、何か御意見があれば。

○○、よろしいですか。

○ ○○

検討すべきなので検討して、それで、先ほどあったようにARfDがADIを下回することは基本的にないわけですよ。普通に考えれば、1日でも出るのに長期で出ないわけがない。当たり前のことなので、この評価書を見た方がARfDのほうが下回っている、おかしいので

はないかと言ってこられると思うので、検討した結果、これは推定値だし、ほとんど差がないから、ADIは経口投与の結果を取って生かしているのだということが書いてあれば、検討は進んでいるので、それでよろしいと思うのです。

ですから、事務局方がARfDのほうが下だけれども、というか、ルールとして認められているのであれば、わざわざADIを下げる必要はないと思います。現状でそれでいいと思います。ADIは0.005で、ARfDが0.0045ですか。何か注記をつける。駄目でしょうか。だったら、換算値の有効数値を変えて、0.005をARfDにすることになろうかと思います。

以上です。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

コメント返したとき、その他の先生からコメントが返ってきたときに見て、僕の完敗かなと思っていたのですけれども、最終結論は僕の意見に近くなってきたような気がして喜んでいるのですが、1つ確認したいのですけれども、有効数字3桁というのは、確におっしゃることはよく分かります。ただ、前も、動態の○○だと思うのですけれども、有効数字の疑問を出されて、僕と同じような疑問を出して、前回もこのようなコメントだったので僕も納得できたのですけれども、前は血中濃度だったと思うのですが、あるいは臓器の中の濃度かも分からないのだけれども、実測値だったのですよ。僕は、やはり有効数字というのは、実測値に基づくものであれば3桁で、今回のウサギの無毒性量は0.0045というのは、実測値であれば、あるいは実際の経口投与量であれば分かるのですけれども、今回は本当に推測値でしょう。推測値についてもこの3桁のルールというのはあり得るのですか。0.0045と0.005というのは、本当に○○もおっしゃったように、どれだけ違うのですか。本当に0.0045と0.005の違いを出すほど鋭敏というか、数字が細か過ぎて差として出てこざるを得ない桁数を取っているのです、ここは3桁の考えだけやめていただければ、どちらも0.005でという形なので、検討はしたけれども、ADIを変更する必要はないという結論に持っていくやすいのではないかなと思うのです。

以上です。

○ ○○

事務局、お願いします。

○ ○○

有効数字についての評価書の関連について、再度御説明させていただきます。

評価書では、元の資料で数字がたくさん桁が出ているときに、評価書に記載するのは3桁までにしましょうということで、それ以上の桁があった場合は四捨五入しておきましょうというようなルールです。

一方、有効数字がきちんと分かっている、この桁までの数字が有効であるということが

きちんと分かっているような試験、例えば作物残留試験ですね。定量限界がきっちり分かっているような試験については、その定量限界の有効数字の桁に合わせて評価書を記載していたりしまして、丸めるときの最大の桁が3桁だということで、3桁までで評価書は基本的に記載しておいて、ADIが最終的に2桁、桁と言うと分かりにくいのですかね。数字が2つになるので、3つまで書いていけば基本問題はないでしょうというような整理でして、評価書は整理を簡単にするためにそういうルールを幹事会で作っていただいています。ただし、ADIに関しては数字2つまでで記載して、最後の桁は四捨五入ではなくて切り捨てましょうというようなルールがあるということを御説明申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。

整理すると、今、2つ意見があるのかなと思います。一つは有効数字、換算値を大きく丸めて、差が変わらないからというADIの選択の仕方。それから、経口投与のデータだから、そちらを重視するという、2つ違う観点があるのかなと思ったのですが、経口投与のデータをやはり重要視するという基本的なところにプラス、今言ったように換算した値とほとんど差がないのに、換算値の有効数字をここでいじってしまうと、後々評価書を見たときに分からなくなるのではないかなと思うので、その桁数をいじってしまってここだけ上げるといふのもどうなのかなというので引っかかっているところがあります。だから、丸める有効数字の部分と、経口投与へのデータを重視する基本的なところ、その辺のところを確認したいなと思うのですけれども、経口投与のデータというのは非常に、特にADIの設定に関しては重要だという基本的なところに関しまして、何か異論がある先生はおられますか。

特に今聞いていて、○○、○○は、経口投与の値の試験での重要性というのはどのように考えられているのか確認しておきたいなと思うのですけれども、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

やはりADI決定は経口投与の値に基づくというのが基本なので、それは動かすべきではない。コメントのところには、再検討を行って、ARfDが下回ったらADIを考え直したほうがいいのではないかということになっている。これは先ほども言いましたけれども、ADIがARfDを下回ることなんて現実的には起こり得ないはずなのです。なので、ADIはやはり経口投与を基本に考えるという考えがあるので、ARfDのほうが概算値なので、そんなに細かく求めても大きな差がないので、ARfDのほうの有効数値を変えて0.005にして、ADIとARfDが同値であるという記載にしたほうがいいと今は思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

下回る場合というのは、一般の人を対象にした場合というのはそういうことはないと思

うのですけれども、生殖関係のデータでワンショットで影響して出るというケースは多分あったかなという記憶はあるのですけれども、そういう可能性は多分全て理論的というか、今回の場合もあくまで胎児死亡というところでの妊娠又は妊娠の可能性のある女性を対象にしたところでは非常に低くなって、ADIより低くなってしまいうけれども、一般の人を対象にしたところでいくと、100倍ぐらいARfDのほうが高くなっているという指標にはなると思いますけれども。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇に質問でしたか。

〇 〇〇

ADIで経口投与のデータを重視するというこの考え方について。

〇 〇〇

〇〇です。

ADIについては、経口投与の値を重視するというのは僕のコメントどおりですよ。なので、〇〇は全然異論はございません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

今回、ARfDの推定値というか、計算値だからということが問題になっているわけです。通常、ARfDでも根拠が実験的な経口投与によるものであれば下げるわけですよ。ARfDとADIがもし、ARfDが低ければそれに合わせるわけですよ。そうすると、結局のところ、我々がこの換算値をどのくらい信じているかと。どの程度の信頼性を与えるか。そこに結局は極論される。つまり、これを1桁の精度しか我々が認めないということであればどうか、今はどちらかというところそういう結論ですよ。要するに、この換算値に十分な、例えば2年間の実験と同じ程度の精度はないだろう。それはそうなのですから、結局はポイントはそこだけですよ。そうすると、もし今の論理で最終的な結論を書いたとしても、ARfDが何で少し低いのだという言い訳が要りますよね。そこを書くときにはやはりそれを書かざるを得ない。つまり、換算値だからなぜそうかというのは、正確な2年間の実験値よりは精度が低いだろう。もっと言えば、換算値の精度が低いということですよ。だから、結局はそこを書かざるを得ないということになるのではないかと思いますよ。

そうすると、あまり深い議論はなくて、深いというかそんなに難しい議論をする必要はなくて、要するに換算値の精度は1桁しかないと我々が結論を出してしまえばそれだけだし、それに1桁の精度を認めるのであれば、換算値であれ何にせよ、その値を何らかの形で尊重せざるを得ない。今までの先生方の論理はよく分かるし、まさにそうなのですから

ども、実際に数字が2つ並んだときにどのように言い訳をするかということを持ってきて、それなら値も近いことだし、ちょっと馬鹿げていますけれども、計算値にそのまま沿う。今までの議論の上で、最終的には値が近いというのが一番のポイントで、それなら取りあえず計算値にだまされましようという結論でもいいのではないかということをおもいました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、○○、お願いします。

○ ○○

最終的な59ページと60ページのADIとARfDの記載をもう一回確認したのですが、ARfDは2つ書いてあって、最後のほうは妊娠又は妊娠している可能性がある女性になっているので、だから、妊娠していない方、一般の方はADIで、これはそういう妊娠がある方だけにARfDは別計算になっていますよというのであれば、有効数値は変えなくても、このままでも十分理解していただけるのではないかと思いますので、この結論として書かれるのであれば、これでいいのではないかと今は思っています。

以上です。

○ ○○

ARfDは59ページの下、2種類出す必要があつて、特に妊娠している場合と違う場合は、そうすると、一般の集団のARfDと妊娠又は妊娠している可能性のある女性を集団としたARfDという2種類のARfDを出すということになっていますので、必ずしもADI、だから、イコールADIということではないということは理解しておいていただきたいのですけれども、よろしいですか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

○○、どうですか。

○ ○○

○○です。

今までの御議論を伺っていて、私も申し上げたとおり、○○の御意見に賛成なのですがけれども、確かに数字がもし推定根拠ということでも丸められるのであれば、それが一番分かりやすいかなと思っておりました。ただ、お話を伺うと、色々検討して決めた数値ということもありなかなか難しいということなので、それでしたら、申し上げたとおり、数値は違ってしまふけれども、何とか分かりにくくならないように書いていただいてまとめるという形がやはりいいのかなと思っております。

以上です。

○ ○○

今、〇〇が言われていた換算値が何桁まで有効かというところが、1桁でよければと言いますけれども、逆に根拠が難しいのか。換算値の有効数字の有効性という数字だけになってしまうので、あまりそれを言及してしまうと墓穴を掘るのかなということを心配しているところがあって、だから、むしろARfDに関しては、どうしても今言ったように信頼度というのは短期の投与を想定したところでの換算値はある程度信用しましょうという形で用いる。ただ、長期の投与の状況でのADIというものについての換算値というのは、信頼度が低くなるのではないかという考え方だと思うのですけれども、その辺、切り分けないといけないのは、換算値イコール全部信頼できるとかできないとかでいいのではないのかなと。その辺、〇〇、どうですか。

〇 〇〇

先ほどから議論を尽くしていただいて、まさにそのとおりだと思います。ですから、今の議論をみんな聞けば皆さん納得いただけると思うのですけれども、それが並んだときにやはりARfDが低い値が、その後ろに括弧して妊娠している人のみと書いてあれば、それはいいのでしょうかけれども、そうなのですか。そこはどうなのかな。

〇 〇〇

ARfDにつきましては、あらゆるポピュレーション、あらゆる人に対して適用可能なときは数字を1つで出すのですけれども、妊婦又は妊娠する可能性のある女性ですね。そういう方に特に強く影響が出ることがデータから分かる場合には、一般のポピュレーションとは分けて数字を設定することはあります。

例えば今回のこの評価書のケースですと、63ページの表50-1が一般の集団に対するエンドポイントで、65ページについては妊婦又は妊娠している可能性のある女性ということで、こちらの値のほうが小さいので、今回は分けると。例えばなのですけれども、今回出ている着床後死亡胚の増加等というエンドポイントの値が、表50-1に載っている一般の集団のエンドポイントと比べて値が小さくならない場合は分ける必要がないので、ARfDとしては1つの値として出していただくような形になっています。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ちょっと分かりにくいところはあるのですけれども、そういうふうに分けて出すということになっているということですね。

〇 〇〇

あと、ADIにつきましては一生涯ということで、今の食安委のつけ方としてはあらゆる世代というか、妊婦とか小さな子供といったものも含めたあらゆる世代を対象として設定する。一生涯ですね。という考え方かと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

頭がパンクしそうなので、ここで休憩を入れたいと思います。午後4時まで休憩を入れ

て、4時から再開をしたいと思います。申し訳ありませんが、一旦休憩にしたいと思います。よろしくお願ひします。

(休 憩)

○ ○○

大変お待たせいたしました。それでは、調査会を再開したいと思います。よろしくお願ひいたします。

○ ○○

それでは、会議を再開したいと思いますが、今、頭の中で色々整理をしまして、私は0.451でARfDが低いほうにこだわっているわけではないので、あくまでも0.005の今のADIのところを含めて、どういうふうに整理するかというところに関して、ADI、ARfDのところですけども、ARfDに関しては、今まで皆さんが言っているのは0.005で、従来のもので、それから、実際の0.0045というのはほとんど差がないので、あえて0.0045とする必要はないのではないかなと私としては考えます。多分、○○が言われているような感じの丸め方になるのか、その辺のところ、0.005という形でADIとARfDを同じにするという方向で考えたいと思うのですが、それに関しまして何か異論がある方はおられますか。

0.0045に関しては、多分換算値でそれほどここまでこだわる必要はないという部分は従来の考えでありますし、データを見ても、先ほど言ったように10 ppmのところに関しては、有意差はないけれども所見があるという判断にしていたので、この値が非常に危ないという値でもないのかなと私としては思っています。もう一つ、20 ppmであれば当然明確に出るだろうという部分を考えると、ARfDをADIに合わせて0.005に実質的にしても大きな問題にはならないだろうと考えています。

ということで、ARfD、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDを0.005という形でまとめる方向で最終的に結論づけたいと思うのですが、それに関しまして御異論がある方はおられますか。

(専門委員より同意の意思表示あり)

○ ○○

同意していただきました。ありがとうございます。

では、その方向で話をまとめていきたいと思いますが、その辺のまとめ方に関しては、多分幾つかの根拠であるのが、一つは従来のADIは経口投与の値ということ。それから、新しいARfDの値が換算値であるということの正確性というか桁数の問題。それから、実際問題として従来のADIと今回出したARfDの値が近似値で、ほとんど差がないというようなことを総合的に考えて、ARfDを0.005とするという考え方になるのかなと思うのですが、ほかの先生方、何かそれ以外のものがあるれば。

もう一つ、換算値の桁数を換算値だからということで大きくいじってしまうというのも、後々色々なケースができたときには話が複雑になるので、換算値だから何桁というよりは、

従来のを踏襲した形で数字を出した上で、こうこうこういう根拠でADI、ARfDを0.005としたという結論という形にはしたいと思っておりますけれども、それでよろしいですか。

(専門委員より同意の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、ARfDはそういう形になると思いますが、もう一点、一般の集団のARfDの値は、59ページの、0.059になるのですが、これは35ページの換算値の、5.97というのが根拠になっています。これは呼吸の量が1.152を使った値になっているということなのですが、このエンドポイントが投与初期の変化ではなくて、20は甲状腺ホルモン値、甲状腺刺激ホルモンの変動の所見ということになれば、必ずしも投与初期だけの变化ではなく、どの体重のラットを対象にした値を用いるのが適切なのかというところの議論をしないといけないのかなと。

では、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

一番最初の○○のこういう形、すなわちADIは今までどおり0.005で、ARfDを0.0045にしておいて、説明を加えてこれは0.005と変わらない形でというのは全然同意します。

今の話題になっている後半のほうの35ページの2年間慢性毒性／発がん性試験の5 ppmの経口投与量換算値ですよね。ここは、僕、やはり2つ書かないとしようがないのではないかな。一つは重い体重を基準にして、その値は3.53になるのですけれども、それはADI用。ARfDのエンドポイントとなる甲状腺ホルモンの異常とか、あれは単回投与で出る可能性があるんで、そのときは初期の体重、すなわち0.25とか0.30とか軽いほうの値を使って、1.152という数字を使って、そのときの経口投与量換算値は5.97と書いておけば、ADIのところでは3.53、ARfDのところでは5.97というような形で、59ページの一般の集団に対するARfDも5.97をそのまま残しておいていいのではないかなと考えました。

以上です。

○ ○○

今の2つを書いておくというのは、どこに。表ではなくて。

○ ○○

だから、35ページの表○のところには2つ書かざるを得ないのではないかなと思っております。でないと、値が2つ出てきたときに違う値を使うと難しいので、同じ表で注釈的に書いておかないといけないと思うのですけれども、分かりにくかったかな。

○ ○○

恐れ入ります。事務局です。

数字を2つ記載するという件ですけれども、先ほどまでの御議論で、ADIにつきましては経口投与の結果を重視して考えるので、換算値を書くと理解が難しくなるので、ADIを

考慮した換算値については評価書中に記載しなくてもよいという御議論があったように思っていますので、その点だけ念のため御説明します。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

この2年間の慢性毒性／発がん性試験でのARfDのエンドポイントについては、御説明があったとおり、甲状腺ホルモンの変動が対象になっていると思います。【事務局より】というところにも記載されていますけれども、前回の審議で2日間の吸入ばく露試験でもTSH、甲状腺関連ホルモンの増加が認められたということで、これは単回でも起き得るだろうということでここに載せていただいているのだと思います。

ARfDの一般の集団への設定根拠として、この5.97ですね。1.152を用いたこの数字をどこかに載せなくてはいけない場合でも本文中にとどめておいたほうがいいのではないかと思うのです。というのは、表にしてしまうと、これを見たときに2年間のこの試験のADIの推定摂取量だと捉えられてしまうので、どうしても表を載せるのであれば、これはあくまでARfDの算定のために用いた0～1週目の推定値でしかないことは記載する必要があるのですが、それはそれで分かりにくくなってしまうかなというのがあって、どこかに書く必要があるにしても、本文中にとどめるか、あるいは後ろに無毒性量とかをまとめている表がありますので、そこにとどめておくのがいいのではないかなというのが私の意見です。

以上です。

○ ○○

では、事務局、お願いします。

○ ○○

急性参照用量を検討するための数字というだけの位置づけであれば、63ページのエンドポイントを記載している表のところに換算値ということで書くことも可能かと思います。

あと、1点、御議論を伺っていて少し気になったのですけれども、急性参照用量のエンドポイントなので0～1週の体重を採用するというような御意見があったかと思うのですが、今回のものは投与初期で認められたという位置づけというよりは、一生涯のいつであっても単回の投与で起きる可能性があるということで選んでいただいたエンドポイントかと思うので、0～1週にこだわるところ、0～1週を採用してその体重でというところは、もう少しその理由をお聞かせいただければなと思って伺っていました。

○ ○○

○○ですけれども、よろしいですか。

すみません。言い方がちょっとおかしくなっていたと思いますけれども、1.152か0.682かの係数を選ぶという意味で、初期の体重を参照したという意味での発言ですので、そこは特に必要以上に記載作業をする必要ないと思います。

最後の表のまとめのところに含めておけば十分ということであれば、私はそのほうが分かりやすいのではないかなと思っていて、今35ページにある表までは不要ではないかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

0.682を使ったほうが低くなるのかな。値には安全を加味した36ページの下のほうの換算値を使ったほうが低くなりますけれども、5.97と3.53というところになるのですけれども、どちらを採用するかというのは、そのより安全を考えると低いほうがいいのか、それともこの変化は週齢によっての影響の感度が違うのか、その辺のところはどうなのでしょう。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

おっしゃるように若齢のほうが多分、ただ、一般的には言えないですね。ただ、多くの甲状腺、例えば合成阻害剤みたいな差異を見たときには、若年児のほうがより感受性が高いということは一般的には言えると思うのですけれども、これはメカニズムが分かって今回起きているわけではないので、そこについては何も言えないというのが現実かと思っています。

○ ○○

そうすると、低いほうを取ったほうがいいのですか。

○ ○○

ですから、投与量の低いほうを取るべきかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、どうでしょうか。

○ ○○

色々な毒性影響は若齢のほうが感受性は高いものですが、甲状腺に関しては分からないということで○○がおっしゃられているので、であれば、低いほうの0.682を採用して3.53というものを採用するのが妥当なのかなと思いました。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、あと何か確認することはありますか。

○ ○○

事務局になります。

御審議ありがとうございます。

それでは、先ほどまでの御審議を踏まえ、少々お待ちください。

○ ○○

○○、どうぞ。

○ ○○

○○です。

今、ちょっと疑問に思っ、ARfDに関しては多分今の計算で問題ないと思うのですけれども、この2年間慢性毒性試験というのは、実際には投与は1年間だけ行われていて、2年間の試験ですよ。今、見ていたのですけれども、1年間反復吸入して2年間までみているという毒性試験になっていますよね。そうすると、投与量換算というのが、1日当たりはそれでいいのかもしれないのですけれども、こういうとき、実際に今までどういうふうにしてきたのかと疑問に思ったものですから。

以上です。

○ ○○

これは1年間の慢性毒性試験群と、それから、2年間慢性／発がん性試験併合ではなくてということでしょうか。

○ ○○

ですから、これは衛星群が1年間反復なのですかね。今見直していると分からなくなってしまう、すみません。

○ ○○

発がん性試験群は1群50匹で、1年間の慢性毒性試験が衛星群という形でやっているということですよ。

○ ○○

すみません。そうであれば問題ありません。抄録のタイトルがちょっと引っかかってしまって、これでよかったのですかね。

そうですね。ばく露条件をちゃんと読んでいませんでした。失礼しました。

以上です。

○ ○○

事務局になります。

2年間慢性毒性／発がん性併合試験の表35の記載について御相談がございまして、事前にコメントなどを記載していなくて大変申し訳ないのですが、評価書案の36ページをお願いいたします。

表35がございまして、60 ppmでみられる所見の中でT₄、T₃及びTSH増加というものがあるのですが、20 ppm以上のところでも甲状腺ホルモン値及び甲状腺刺激ホルモン値の変動という記載がございまして、前版までの記載という形にはなるのですが、今回の御審議の中で記載ぶりについて整理をできればと考えております。実際にみられたところにつき

ましては、20 ppmということになるかと思えます。

抄録は114ページをお願いいたします。

114ページの表になるのですが、前版までの御審議の中で、20 ppm以上についてはホルモン値などが変動したという御審議の結果いただいております、60 ppm以上になりますと有意差のほうもしっかり出ているということで、さらにT₄、T₃及びTSHの増加というようなコメントを頂戴しているところです。

今回、20 ppm以上でも変動されたということで、こちらの記載をどのように取りまとめるかについて御審議いただければと思っております。20 ppmのほうにまとめてしまっているのか、御確認いただければと思えます。

○ ○○

○○です。

表を確認しますと、確かに20から増加の傾向がみられているのですが、有意差がないものが多いので、そこだけ脚注でつけていただければいいのかなと思えます。有意差があるのは雌の20 ppmのrT₃のみ、20 ppmではその項目だけなので、そこだけ今までどおり脚注で補足していただければ、あとは大丈夫と思えますが、○○にも御確認いただけますと幸いです。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、今の○○の意見はどうでしょうか。

○ ○○

○○です。

こういうのは多分TSHが一番高感度に動いてくると思うのですが、たしか20 ppmの26週などでは雄がコントロールでは100で、それに対して200ですので上昇傾向があるのですが、ほかは確かにあまりはっきりしない。先ほどおっしゃった○○がおっしゃったrT₃の雌のところは明確ですが、なので、書き方としてホルモン値の変動と、ここは上と同じように上昇というか増加ということではないかと思うのですが、ただ、T₄値が増加というのはどうなのですかね。TSH、T₄が上がっているところはあるのかな。

○ ○○

T₄の雄は52週のところで多分増加傾向にあるのを取っているのだと思えます。

○ ○○

60週で一応有意ということですよ。

○ ○○

そうです。

○ ○○

そういうことであれば、60 ppmにあるこの表現を下に持ってきていただくのでよろしい

かと思いますが、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

事務局です。

ありがとうございます。それでは、60 ppmの所見を20 ppm以上のところに下ろしまして、さらに脚注で今まで評価書で記載していた表現を追記させていただくということで対応させていただければと思います。

○ ○○

確認ですけれども、先生方、今の換算値は低いほうを使うということによろしいですね。分かりました。

そうすると、ADIは従来の0.005、ARfDは0.059ではないほうですね。低いほうの値を使うということと、それから、妊娠又は妊娠している可能性のあるほうが0.005でADIに合わせるという形で最終結論にしたいと思います。

この書きぶりに関しては、確認する必要がありますか。事務局、どのようにすればよろしいですか。

○ ○○

数字としては、60ページのARfDの記載でウサギの試験、無毒性量は0.451を使いながら、ARfD自体は0.005にするという御議論でよろしいですか。

そうしますと、無毒性量をそのまま使うわけではないので、色々本文中に記載しないといけないのかなと思います。理由として伺っておりましたのは、既に設定されているADIの値が0.005であり、一方、ウサギのエンドポイントを考慮した無毒性量が0.451であるけれども、数字が近いこともあるのと、先ほど御議論いただいていたエンドポイントとなったウサギの10 ppmの着床後死亡胚の増加率は、毒性所見とは御判断いただいていますけれども、有意差のないところのエキスパートジャッジということで、著しい変化というわけでもないという理解でよろしいですか。

というのは、厳密に言うとは、この10 ppmでの変化に対する無毒性量として、試験としては0.451しか取れていないのだけれども、0.5で設定することで安全性は担保できるというように一文が何か欲しいのかなと思って伺っていたのですけれども、10 ppmと2 ppmの間は5倍ですけれども、5倍、おおよそ0.5で問題ないと書くための理由として、何かその辺のエンドポイントに関する記載ができると分かりやすいのかなと思って伺っていたのですけれども、そこら辺はいかがですか。

○ ○○

どうですか。私は書いてもいいのかなと。それだけではないですけれども、それが一つの根拠になり得るのではないかなとは思っていますけれども、ほかの先生方、いかがですか。

では、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

事務局の言われた10 ppmのところ、有意差がない。0.451に対して0.005で担保が取れる。そういう文章は要らないような気がします。有意差があろうがなかろうが、この10 ppmの変化は検体投与の影響というのは、有意差はないですけれども、僕は値的にはエキスパートジャッジで皆さん同意されて、ずっと無毒性量は2 ppmという形で来ているわけですよ。ですから、この10 ppmの変化は変化として捉えて、要するに○○の言われているように、0.0045と0.005というのはほぼ一緒というのは、有効数字3桁にまたぶり返しますけれども、確かに有効数字3桁の約束というのは僕も理解して同意するのですけれども、これは本当に計算式で、もともとの一番のオリジナルの数字は2.0 ppmの2.0なのです。2桁なのです。それをみていたりしているというのは、あと、ごちゃごちゃ数字、めちゃくちゃ長い数字、例えば141.95とか、有効数字5桁でしょう。ですから、本来2桁しか担保されていないものを、桁数の多いものを式で使っている、有効数字3桁まで持っていていけるのですけれども、本当の有効数字は僕は2桁だと思っています。

それをやっていると、2桁なのですけれども、0.0045と45なのですけれども、0.45かな。それを100倍して0.0045。それはいいのですけれども、0.0045と0.005というのは、どれだけ違うのだということを書いたほうがいいと思うのです。

○ ○○

当然それも1つの根拠としている。だから、むしろ10 ppmの所見は書かないほうがいいという意見だという理解でよろしいですね。

○ ○○

そう。所見では有意差がないがなんて。

○ ○○

ただ、そこに関しては値をいじっても影響はすぐには出ないだろうという根拠にしたいという形で書いてもらうということだけれども、それはむしろ書かないほうがいいという考えだということですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

分かりました。

そうしましたら、その範囲で記載するとしましたら、0.0045になるけれども、経口投与の試験を根拠としてADIが設定されており、その値が0.005であって、そこら辺、日本語は練りますけれども、0.005の値で安全性は担保できると考えたので、ARfDは0.005にしたというような流れでしょうか。

○ ○○

小さいということも含めて大筋ではいいと思いますけれども、文章を作って、それをま

たレビューする形のほうがいいのかと思うので、データは多分あまりないので。

○ ○○

失礼しました。

あと、「換算値であって」というようなのも入れてよろしいですか。

○ ○○

大体それでいいのかしら。

では、一応議論はこのぐらいで収めてよろしいですね。

○○、どうぞ。

○ ○○

○○です。

今の話ではないのですが、先ほど出た甲状腺ホルモン値のところをよく見直してみると、雄のほうの rT_3 は1つ上になりますので、60 ppmのところは rT_3 の増加、それ以外は先ほど申しましたとおり、20 ppmということになるかと思えます。すみません。今、表を見直してみて、20 ppmの雄では明らかにドーズレスポンスをみても増加ということはいえないと思えますので、雌は有意に上がっているのですけれども、なので、ここは1つ上に上げてもらえればと思えます。

以上です。

○ ○○

○○、今のはよろしいですか。

○ ○○

大丈夫かと思えます。

今見直してみると、なかなか考えさせられる部分が多い表なので、それで多分前回の審議を少し丸めた書き方になったのかなと今思ったりもしたので、具体的に T_3 、 T_4 と分けて書くのであれば、そのように書くのが望ましいと思えます。

以上です。

○ ○○

事務局、よろしいですか。

分かりました。では、そのようにお願いいたします。

これで一応よろしいですか。

では、本日の議論はここまでということで、本日の審議を踏まえて、最終的な結論としては、ADIはラットを用いた90日の急性毒性試験の無毒性量である5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数1,000で除したADI 0.005 mg/kg体重/日で、ARfDは、一般の集団を対象にしたARfDは慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)での無毒性量である、これは換算値で3.53 mg/kgで、安全係数100で除した0.035ということですね。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDは、ウサギの発生毒性試験の無毒性量である0.451で、ARfD 0.0045であるけれども、先ほどの理由において0.005という形にするということによ

ろしいですね。

ありがとうございます。

以上の形でお願ひするというこゝで、議論ありがとうございます。

評価書に関する議論は以上になります。

その他、何か御意見はございますでしょうか。

お願いいたします。

○ ○○

先生方、御議論ありがとうございます。○○でございます。

本剤の構造中にはヨウ素が含まれております。このヨウ化メチルを使用した場合に、作物中にどの程度のヨウ素が残留するのか、データはありますでしょうか。事務局のデータの中にあるかどうか確認させていただきたいと思ひます。

また、農薬として使用した結果、作物中に残留する場合に、それらの作物を経由した摂取量はどの程度になるのか。これについても情報はいかがでしょうか。

○ ○○

事務局、お願いします。

○ ○○

事務局になります。

お手元に農薬の抄録の22ページをお願いいたします。

抄録の22ページにくりにおけるヨウ素の残留分析結果が記載されておひまして、ヨウ素の残留値は、1ページ戻って21ページになります。ヨウ化メチルと比べて高い値となっております。

今回提出されたブロッコリーなどの残留試験ではヨウ素の分析がされておひませんので、摂取量についてはリスク管理機関に照会するなど、確認することはできるかと思ひます。

○ ○○

では、お願ひしたいと思ひますが、座長、よろしくお願ひいたします。

○ ○○

事務局、対応をお願いいたします。

○ ○○

承知いたしました。

○ ○○

それでは、今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

農薬評価書案につきましては、ARfDのところも含めて、御指摘があつた事項を踏まえて修正いたしまして、また御確認いただきたいと思ひておひます。

○ ○○

それでは、そのようにお願ひいたします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、来月2月はお休みとさせていただき、次回は3月25日月曜日の午後の開催を予定しております。

○ ○○

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局、何か。

今日の修正案を作ってください、それを確認するという作業になるということですね。各先生方、お願いいたします。

それでは、ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきたいと思います。ありがとうございました。

以上