

食品安全委員会農薬専門調査 幹事会 第 16 回 会 合 議 事 録

1．日時 平成 19 年 4 月 27 日（金） 14:00～14:50

2．場所 食品安全委員会大会議室

3．議事

（１）農薬（テブコナゾール及びピラクロニル）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）

鈴木座長、小澤専門委員、林専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

日野事務局次長、國枝評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、
渡邊評価専門官

5．配布資料

資料 1 第 16 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 テブコナゾール農薬評価書（案）

資料 3 ピラクロニル農薬評価書（案）

6．議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 16 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は、4名の専門委員に御出席いただいています。

また「食品安全委員会」から4名の委員が出席されております。「食品安全委員会」においては、これまでも13の専門調査会に常勤の委員が担当者としてつくことになっておりましたが、この春から「農薬専門調査会」は、主担当が廣瀬委員、担当委員が長尾委員に変更となりましたので、併せて報告させていただきます。

○ 鈴木座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。

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

本日、御出席の親委員会の先生方にも是非審議に参加いただきたいと存じます。

事務局から資料の説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として、審議農薬の概要。

資料2として、テブコナゾール農薬評価書（案）。

資料3として、ピラクロニル農薬評価書（案）を配付しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

資料の配付に齟齬はございませんね。

まず議題1の農薬テブコナゾールの食品健康影響評価についてですが、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料2に基づきまして、説明をさせていただきます。併せて資料1の審議農薬の概要についても、御覧ください。

まず資料2の3ページを開いていただけますでしょうか。テブコナゾールは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されています。

平成18年9月4日に厚生労働省より意見聴取されています。また、適用作物の拡大に関する申請、いわゆるインポートトレランス申請もされていまして、平成19年2月23日に追加で意見聴取されています。

第3回確認評価第二部会におきまして、ADIが決定いたしました。評価に用いた資料は、農薬抄録のほか、JMPR、オーストラリア及びアメリカの評価書でございます。

6 ページを開いていただきますと、テブコナゾールはトリアゾール環をもちますトリアゾール系の殺菌剤でございます。

順番に説明させていただきます。

7 ページを開いていただきますと「1. 動物体内運命試験」がラット、ニワトリ、ヤギを使って行われています。経口投与いたしますと、吸収率 98.3% ということで、非常に速やかにかつ十分に吸収をされます。主要な排泄経路は糞でございます、雄で約 8 割、雌で 6 割ぐらいが糞中に排泄されていくことになっています。

9 ページを開いていただきますと「2. 植物体内運命試験」がございまして、小麦とブドウとらっかせいを使って行われているんですが、小麦につきましては、親化合物以外にトリアゾールアラニン、トリアゾール酢酸が代謝物として検出されております。

調査会の場で、最終的にトリアゾールアラニンとトリアゾール酢酸が植物固有の代謝物として出るということで、親化合物に比べて、毒性上どういう問題があるのかというのを事務局において確認するようにという指示がございまして、文献検索等をいたしましたところ、アメリカ EPA において、トリアゾールアラニン、トリアゾール酢酸の毒性データをまとめたものがございました。急性毒性、亜急性毒性、変異原性について、親化合物と比較をいたしましたところ、親化合物に比べて毒性が低いことがわかりましたので、御報告させていただきます。

11 ページ以降、土壌、水中での運命試験がございます。

毒性にまいりますと、トリアゾール環を持ちます殺菌剤に共通して見られます血液毒性、肝臓への影響等が観察されておりまして、最終的に ADI の設定根拠になっているのが 19 ページのイヌの慢性毒性試験でございます。

(1) と (2) の 2 つの試験が行われておりまして、まず (1) の試験は用量設定が 0 ~ 1000 まででございます。

の試験は の試験の中間用量で行われておりまして、100ppm と 150ppm という試験が行われております。この 2 つをセットで見ますと、100ppm のところに無毒性量があるのだろうということで、最終的にこれが ADI の設定根拠になっております。

19 ページの下の方で「(3) 2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験 (ラット)」が行われています。ここで甲状腺 C 細胞の増殖性病変の発生頻度の上昇が見られました。

これについては、詳細に検討いたしましたところ、遺伝毒性が認められないということで、発生機序は非遺伝毒性メカニズムとは考え難いということで、評価に当たって閾値を設定することは可能であると考えられました。

23 ページの下の方で「(14) 発達神経毒性試験」が行われているんですが、最終的に用量相関性のはっきりした傾向が見られないということで、検体の影響ではないと結論づけております。

以上を踏まえまして、28 ページ以降に各試験における無毒性量の比較の一覧表を書いてあるんですが、最終的には 30 ページの下の方、イヌの 1 年間慢性毒性試験の成績で 100ppm のところを NOAEL とみなしまして、ADI の設定根拠としています。最終的には ADI を 0.029mg/kg 体重/日で設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

ただいま事務局から説明がございましたが、御意見、御質問等ございましたから、御発言願いたいと思います。どうでしょうか。どうぞ。

○ 小澤専門委員

1 点確認させていただきたいんですけれども、メカニズムのところ、非遺伝毒性メカニズムとおっしゃったところだけ確認させてください。

○ 都築課長補佐

総合評価のところ、26 ページの中ほどなんですけれども「テブコナゾールに遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットに甲状腺の C 細胞過形性及び腫瘍が、マウスに肝細胞腫瘍が認められたが、遺伝毒性は認められないことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定するとは可能であると考えられた」とあります。

○ 小澤専門委員

それで結構です。

○ 鈴木座長

先ほどの発言で、非遺伝毒性的メカニズムとは考え難くと言われたもので、その確認だけです。

○ 都築課長補佐

間違えました。すみません。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。要するに、遺伝毒性メカニズムではないということでございます。

一応、議論はしなければいけないと思うのですが、まず最初に 9 ページのところの代謝物としてトリアゾールアラニンあるいはトリアゾール酢酸が出てくることについて、事務局の方で毒性について御確認いただいたということなのですが、これについては、特段御意見ございませんね。確認ができたということで、親化合物よりは毒性が低いものである。恐らく今後トリアゾール系の農薬の場合に、ほぼ共通して、この件に関しては使えることになるんだらうと承知しておりますが、それでよろしゅうございますね。どうもありがとうございました。

そうしますと、ほとんど問題がないということで、ADI を決める話のところについていかと思います。

○ 廣瀬委員

1 つ細かいところですけども、19 ページの下から 5 行目に「甲状腺 C 細胞の増殖性病変（過形成と腫瘍の合計）の発生頻度が増加し」と書かれておりますけれども、26 ページの真ん中辺のテブコナゾールの先ほどのところですけども、ここになりますと「甲状腺 C 細胞過形成及び腫瘍が」という書き方になっていますので、合計だけが増加しているのか、過形成、腫瘍の両方が増加しているのかということがわからないので、確認していただきたいと思います。

○ 鈴木座長

これは 19 ページに書いてあることが正しいわけですね。そうすると、そう書いてある部分が 26 ページに書かれている C 細胞過形成及び腫瘍という言葉では必ずしも正確にとれないのではないかと確かに感じられるところがあるので、これは 19 ページの表現に直すということでよろしゅうございますか。そうしますと、甲状腺 C 細胞の増殖性病変（過形成と腫瘍の合計）という形で、ちょっともって回った表現にはなりますけれども、26 ページのところを直す。それであれば、廣瀬先生よろしゅうございましょうか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

そうすると ADI の設定のところに移らせていただきますが、28 ページからの表 5 を見ていただきたいと思います。最終的にはこのところでは 30 ページのイヌの 90 日亜急性、1 年慢毒、という 3 つのところに一番低い NOAEL が出てくるかと思います。事務局からも説明があったんですが、1 年間の慢毒の と を併せ技で考えて、 の 150pp

m、 の 200ppm のところが LOAEL に相当するわけですが、その下の NOAEL が 40ppm、 では 100ppm なので、100ppmの方が恐らく合理的なのだろうという決め方をしましたという説明だったんですが、これでよろしゅうございますね。御意見ございませんか。なければ、これで決めたいと思います。どうもありがとうございました。

そうしますと、NOAELとしては雄が 2.96、雌で 2.94 ですから、低い方の 2.94mg/kg を ADI 設定のための NOAEL として、催奇形性はございません。発がん性については、遺伝毒性的なメカニズムではないということで、セーフティーファクターを 100 として、ADI を 0.029mg/kg 体重/日として定めたいと思います。この件について、親委員会の方に上げさせていただくことにいたします。どうもありがとうございました。

それでは、次にピラクロニルについて、審議を始めたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 3 に基づきまして、説明させていただきます。併せて資料 1 も御覧ください。

まず資料 3 の 3 ページを開いていただきたいと思いますんですが、ピラクロニルは農薬取締法における新規の登録申請がされています。平成 18 年 1 月 13 日に厚生労働省より意見聴取されまして、第 9 回「農薬専門調査会総合評価第二部会」において、ADI を決定していただきました。

6 ページを開いていただけますでしょうか。ピラクロニルは、6 に書いてあるような構造を持ちます。プロトックス阻害の作用を持ちます除草剤でございます。

7 ページを開いていただきますと、動物代謝の試験がございまして、比較的速やかに吸収された後、排泄は雌雄とも 72 時間以内に 7 割ぐらいが尿から排泄され、残りのほとんどは糞から排泄されるということで、排泄は、比較的速やかに起きていることがわかります。

体内分布ですが、腎臓、肝臓、赤血球といったところに比較的低用量では多く残っております。高用量では、雄では前立腺、甲状腺に、雌では肝臓、甲状腺といったところに多く検出されるという結果が出ております。

13 ページに「2. 植物体内運命試験」が書かれています。植物に特有の代謝物として、代謝物、 というのが検出されることがございまして、最終的にこれを親化合物と併せて規制対象化合物といったような形の結論にさせていただいております。

毒性試験でございますけれども、プロトックス阻害剤でよく見られるような血液、甲状腺、肝臓といったところに所見が出ております。

19 ページ、20 ページのところから「10. 亜急性毒性試験」がございまして、ラットの 90 日間の亜急性毒性試験の所見が表 17 に書いてあります。

21 ページ、22 ページに別のラットの試験とマウスの 90 日間の亜急性毒性試験がございします。ここでマウスの雌の 200ppm 以上のところで、肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪沈着が 10 匹中 2 匹に観察されています。これについては、統計学的な有意差はないんですが、毒性変化とみなすべきかどうか御確認くださいということで、事務局から問い合わせをさせていただきまして、ある先生からは統計学的に有意差がない場合は記載する必要はないと思うけれども、1 つ上の用量で同じ所見があるので、ここは括弧書きで残してはどうかという御意見。

別の先生からは、脂肪沈着は比較的よくある試験なので、削除していいのではないかと御意見をいただいております。

23 ページは、イヌの 90 日間亜急性毒性試験でございします。イヌは母集団が 4 匹なんですけれども、肝臓の絶対重量及び比重量の増加が雄、雌で見られておりまして、一部は統計学的な有意差がないということで、これを残すべきかどうかという問い合わせをさせていただきました。

ある先生から、イヌの場合は検索の例数が少ないので、記載した方がいいのではないかと御意見をいただいております。

24 ページはイヌの 1 年間の慢性毒性試験でございします。雄、雌ともに、統計学的な有意差はないんですけれども、体重増加抑制、摂餌量の減少という所見が見られております。これについて、事務局から問い合わせをさせていただきましたところ、検索例数が少ないので、統計学的有意差がなくても記載すべきという御意見。

それから、別の先生からは、やはり匹数が少ないということは同じなんですけど、影響とする場合がある。イヌの体重及び摂餌量は、個体ごとに見て、その前の値より抑制が認められれば、抑制あるいは減少としてよいのではないかと。したがって、この場合は残していただいた方がよいという御意見をいただいております。

27 ページにまいりまして、ラットの 2 世代繁殖試験なんですけれども、こちらでも統計学的な有意差はないんですけれども、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が親動物で観察されていることで、これについては、通常はラットは検索例数が多いので統計学的有意差がない場合は記載する必要はないと思うが、この剤自体が肝毒性を示していることから、毒性学的な意味があるのではないかとということで、括弧書きで残してはどうかというコメントをいただきました。

30 ページにまいりまして「13. 遺伝毒性試験」でございます。こちらは林先生から御意見をいただきまして、*in vitro*、チャイニーズハムスター由来の CHL 細胞で染色体異常試験の一部陽性が出ているんですが、このことについて、より丁寧に解説を書いていただきました。陽性が出たのは、細胞毒性より標本が作製できなくなる直前の用量のみでの反応であることから、*in vivo* の結果も併せて、生体にとって特段問題となるものではないと考えられたということで、これはより丁寧に解説を書いていただいたと思っております。

最終的な ADI なんですけれども、35 ページ、36 ページに、それぞれの試験で見られまし無毒性量と最小毒性量を表にしております。

このうち、最小の数値がラットの 2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験で得られました雄の 0.44mg/kg 体重/日ということでしたので、これを根拠といたしまして、安全係数を 100 といたしまして、ADI を 0.0044mg/kg 体重/日と設定していただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

大筋、プロトックス阻害剤の持っている毒性のプロフィールとそんなに矛盾しない形で成績が得られているという説明だったのですが、細かいところで、特に統計学的に有意差がない場合、あるいはある場合もそうなんですが、ない場合について、一部マウスであったり、あるいはイヌであったりするんですが、毒性学的にはもしかしたら影響ありとする方がよいのかかもしれないということもあって、どのような形で記載するのが一番よろしいのかというところが 4 カ所ほど出されてきているということなので、今後の書きぶりのこともありますから、幹事会のところで議論をしておきたいと思っております。

場所の確認をいたしますと、まず 22 ページのマウスの 90 日亜急性毒性、200ppm における 10 分の 2 例の小葉中心性の肝細胞脂肪沈着。

23 ページのイヌ 90 日間亜急性毒性試験で見られた最高用量における肝臓の絶対及び比重量の増加、特に雌は絶対重量の増加のところが統計的に有意差がないということ。

24 ページに表 23 があるんですけれども、イヌの 1 年間慢性毒性試験で 50mg/kg 群で体重増加抑制と摂餌量減少に関して、雄、雌とも統計的には有意差がないということ。

27 ページの 2 世代繁殖試験、表 29 のところで、1000ppm 群で親、子どもの世代で見られている肝臓の小葉中心性肝細胞肥大については、統計学的有意差がないということなのですが、どうでしょうか。林先生まず口火を切っていただけますでしょうか。

○ 林専門委員

私の専門分野ではないんですけれども、これは昔、調査会の方でも一度議論したことがありまして、統計学的に有意差のないものについては、とらないでおこうということがあったかと思います。特に、今、表の中にこういう文言が出てきて、たとえ括弧が付いていて、その注釈として統計学的有意差がないということが欄外に書かれていたとしても、表の中にあるということは、かなり重みのある表現だと思いますので、統計学的に有意差のなかった場合、全く削除するか、もし書く必要があるのであれば、それは本文中に有意差はないが、こういう傾向があったと記載することでいいのではないかと考えております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

原則的な考え方として、今、林先生の方から説明があったんですが、この点について、小澤先生あるいは吉田先生、何か御意見があればお願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。私の専門は毒性なのですが、基本的にはやはり統計学的有意差のないものはとらないというのは、以前もお話しましたし、私もそう思います。特にラット及びマウスにおきましては、基本的には統計学的有意性のないものは、所見としてとらなくていいと思います。

ただし、ケース・バイ・ケースの場合も多くて、例えば今回マウスの90日で認められました脂肪沈着につきましては、私はとらなくていいと思います。その理由として、まず脂肪沈着という所見は、マウスでかなり頻繁に見られる所見であることが1つ大きな理由です。もしこれが滅多にマウスで出てこないような毒性であった場合、たとえ有意差がなくても、それは毒性ととらざるを得ないという重篤な毒性の場合は、やはり表に入れざるを得ないのではないかなと思います。ですから、ある意味ではケース・バイ・ケースである。

次にイヌなのですが、イヌはマウスに比べまして、1群当たりの匹数が少ないので、群間の比較を行っているような今の統計学的手法が本当にいいのかということが疑問で残りますが、基本的には統計学的有意差というものは重要視したいと思います。

ただし、イヌというのは、かなり個体のばらつきが大きいので、やはりそれもケース・バイ・ケースで、今回の場合の24ページの表23でございますけれども、50mg/kgの雄には消瘦といった、やせているという所見が認められるのに、体重増加抑制は括弧書きです。必ず体重は落ちているはずなので、この場合に関しては、括弧書きで生かしていただきた

と思うので、基本的には統計学的有意差を重要視したいと思うのですが、ケース・バイ・ケースの場合もあることをつけ加えたいと思います。

○ 鈴木座長

ちょっと原則から外れて個別の話も例に出てきたんですが、それは後にもう一度やるとして、小澤先生つけ加えることはございますか。

○ 小澤専門委員

今のお二人の先生のおっしゃることで、個別のところをどうするかに尽きると思います。

○ 鈴木座長

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

ちょっと追加で、今の吉田専門委員の発言にもあったんですけども、これは特にイヌのような個体の例数の少ないものの統計というのは、かなり難しいものがあると思うので、正しい統計がされていることが大前提にあるので、その辺のところは、将来的には研究ベースででも詰める必要があるのかなという気はします。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

ラットについてもそうなのですが、例えば急性毒性試験のように、死ぬ、生きるといったような指標で各用量で何匹がその影響を受けているかというような比率に変えられる部分について統計を行って、50%致死量といったような形で、量的にかなりはっきりした計算ができる。

それに比べますと、亜急性毒性以降のところでは、群間の平均値の差をもって毒性のありやなしを決めている。これは性格がものすごく違うんです。ですから、群を構成している動物の中で、明らかにその剤によって中毒を起こしているか否かということをきちんと臨床的に、個体ごとに診断をする。その比率をもって、毒性の用量を出すというのが急性毒性のところとのアナロジーでいくと、一番すっきりする話なんです。現在の毒性学的なコンセンサスを得ておりません。当面のところでは、したがって、亜急性毒性以降のところでは、群間でエンドポイントごとの平均、標準偏差をもってやろう。差を論じようという話がコンセンサスになっているものですから、今回のような問題になってくるんだと思います。特に例数が少ないイヌなどの問題では、平均値をとることの是非というのは、かなり大きな問題になるかと思います。ここでは決着が尽きかねますので、林先生が言われたように、今後の研究的な問題として認識しておこうというふうにとどめたいと思い

ます。

個別の問題について、議論を進めたいと思うんですが、よろしゅうございますか。廣瀬先生、今の原則論のところでは何か主導的な御意見があればお願いします。

○ 廣瀬委員

例えばマウスの肝細胞の脂肪沈着では、インシデンスだけで判断しているわけなんです。こういう微妙な結果になった場合に、本来インシデンスに加えて、グレード分類をしてもらうと非常にわかりやすい場合がある。ただ、申請者の方がそれをなかなかしてくれないのが実情かとは思いますが、例えばこれでグレード分類をして、コントロールよりも明らかに強いグレードのものが2匹になったというようなことになると、やはりこれは投与の影響かなと考えることができるわけですね。だから、今のところは、インシデンスだけで考えていますけれども、将来的にはそういうグレード分類も加えてもらえれば非常に助かるなと思っています。

それから、イヌについては、非常に匹数が少ないこともあって、先ほど林先生が言われていたように、統計学的な考え方をもうちょっと整理した方がいいなと思っています。実際に、用量相関性があるにもかかわらず、有意差があるところしか影響ととれないことが今まで何回もありましたので、4匹ぐらいの場合には、もうちょっと別の統計学的手法を使って検討することが必要と思っています。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

確かにマウスの場合には、発生率だけではなくて、影響の度合いの強さといったようなことも指標としてとらえる必要があると思いますし、イヌなどの場合には、また別の統計学的な考え方も必要であろうということで、今後の検討課題にさせていただきたいと思います。

よろしければ、個別の話に移りたいと思いますが、表21のマウスの90日の200ppmの肝小葉中心性の肝細胞脂肪沈着に関しては、今回の場合は除外しても差し支えないという見解でまとまると思うんですが、よろしゅうございましょうか。その理由は、先ほど吉田専門委員が述べられていたようなことでございまして、比較的よく見られる問題なので、頻度だけでこれを毒性所見とするには、ちょっと問題があるということになるのかなと思います。

表22のイヌの90日の亜急性毒性試験の肝重量、絶対重量と比重量についての問題なのですが、統計的に有意差がないんだけどという話です。これはどういたしましょうか。

林先生の御意見だと、本文中に書く形にして、表からは除外するか、あるいは重要な話なので、ここに書いておいて括弧書きのまま残すかのどちらかになるうかと思うんですが、その辺で吉田先生と林先生の間の意見の調整を行っていただきたいなと思います。

○ 林専門委員

ここの部分の個別の判断は専門家の御意見に従います。

○ 鈴木座長

吉田先生どうぞ。

○ 吉田専門委員

私は表から外しまして、本文中に記載がよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

小澤先生それでよろしゅうございますか。

○ 小澤専門委員

それでよろしいと思います。

○ 鈴木座長

そうしますと、若干、表現を修正する部分があるかと思いますが、それは事務局と座長の方で少し検討させていただきたいと思います。

表 23 ですが、これについては、体重増加抑制と摂餌量減少について、雄については消瘦という文言がある以上、当然表中にも残すべきだろうと聞こえたんですが、雌についての話をどういたしましょうかということなんですが、決めていただけますか。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。23 ページ、表 22 のイヌの 90 日試験におきましては、50mg/kg よりも高い用量ですが、75mg/kg で明らかな体重増加抑制が認められておりますので、この場合、私は体重増加抑制については残した方がよいのではないかと思いますのですが、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

今の亜急性毒性のときのデータと比較をすると、亜急性は 75 でしたかね。雌にも明らかな統計学的有意差をもった体重増加抑制が見られているので、雌の 50mg の 1 年のところで見られたのは、ある意味で連続的な変化だろうし、薬物の影響と考えた方がよいのではないか。その観点からすると、ここに記載を残して括弧付きで、統計学的有意差はなしという形にする方がよいのではないかというような意見に聞こえたんですが、そういうことでよろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

すみません。表 23 の下に「注：〔 〕の項目は統計学的有意差なし」となっていますが、体重増加抑制については、一部の期間では有意差がついているんですよね。有意差がないというのは、1 年の試験終了後に有意差がなかったということになるのでしょうか。

○ 鈴木座長

これは今、先生が言われるように、試験期間中に、一部の期間においては確かに有意差があったところがあったように記憶はしているんですが、全体で見ると有意差はない。

○ 廣瀬委員

これは別の例ですね。

○ 鈴木座長

違っていませんか。

○ 廣瀬委員

別のデータを見ていたのかもしれないですね。

○ 鈴木座長

そうすると、統計学的には有意差はないけれども、体重増加抑制はありそうかどうかとでよろしいんですか。

○ 廣瀬委員

これを見ていると、有意差はないですね。すみません。お騒がせしました。

○ 鈴木座長

そうすると、今、吉田専門委員の方から、短期間の亜急性毒性試験等の継続といったところで見た場合に、雌の方も有意差はないけれども、体重増加抑制については毒性影響と見て、書いておいた方がよからう。これはよけいなことですが、そこのあるなしのところで、実は NOAEL をどこに設定するかというところが、微妙にずれてまいりますので、ここで雌の方の体重増加抑制を括弧付きで影響と見ると、LOAEL が 50mg になります。

○ 廣瀬委員

すみません。私が言っていたのは、累積体重増加量のことです。

○ 鈴木座長

累積体重増加量が統計的に有意差があったんですか。

○ 廣瀬委員

かなりの期間で有意な低下が見られているということです。

○ 鈴木座長

累積というのは、例えばどういうふうにするのかな。1 か月ごとで見て 12 か月あると、1 か月までの累積、2 か月までの累積としていったときに、3 か月とか 5 か月で累積のデータに有意差がある。全体で見ても有意差があるのか、それとも全体では消えるのかといったようなところで、多少違うんですが、いずれにしても、単純に体重増加抑制という形のところの各時点ごとの対照群との比較では差がなかったということなんでしょう。

○ 廣瀬委員

いわゆる体重増加量と同じですね。

○ 鈴木座長

そういうことになります。ですから、ウエイトゲインになるんです。

どうぞ。

○ 長尾委員

これは難しいんですけども、普通、我々がよく書くのは、こういうふうに括弧で有意差なしとわざわざ書かないで、増加傾向とか減少傾向というのをこの表に書いてしまいます。

○ 鈴木座長

おっしゃっていることはよくわかります。

○ 長尾委員

そうでないと、難しいです。ケース・バイ・ケースで、基のデータを当たってみないと、前後を全部見ないと、表で判断するのは難しいと思います。

○ 鈴木座長

そのとおりだと思います。ですから、原則の中でケース・バイ・ケースという表現は、私は残っていると理解しているものですから、いつもこうなるという形での議論をしているつもりは、今日のところはございません。一応その流れの中で、今回のこの表の書き方をどうしましょうかということになるんですけれども、長尾先生の言われるように、増加傾向あるいは増加抑制傾向という話が使えと具合がいいんですが、それもまたややこしいことを言う人がいまして、傾向検定はやってありますかという話をされるものだから、そうすると、なかなか言いにくいねということになって、では、ここにあるデータを使うとこういうことで、でも、統計的には差はないんだけど、やはり影響と見ておかないとまずいという専門家の判断だということを書きましょうという意味合いなんです。ややこしいんですけどもね。

○ 廣瀬委員

今まで体重増加量の有意な抑制があった場合には、それを毒性ととっていなかったでしょうか。

○ 鈴木座長

有意な抑制があればとっていますね。先生の言われる話は、累積であるか体重増加量であるか、その辺のところは途中経過で何か所に有意差があるのだから、体重増加抑制というのは、この検定では差がないかもしれないけれども、意味合いとしては、統計的に差があると見ていいのではないかという意味ですよ。

○ 廣瀬委員

そう思うんです。特に雌ですと、投与 36 日から 183 日までずっと有意差が続いて、後はしばらくはないですけども、最後の 316、323 日も有意差がついているという状態ですし、雄の場合でも 50 日目から 239 日目まで大体有意差がついているという状態です。

○ 鈴木座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

いずれにしろ、今、廣瀬先生がおっしゃってくださったような投与によって体重が減るという傾向がありそうなので、体重増加に関しましては、私は長尾先生がおっしゃったみたいに、傾向という言葉が使えると非常に体重についてはすっきりするので、今後は皆さんで別件でも話す機会があれば、体重なり餌なり、コンティニュアルに測っていくものについては、この言葉を使いたいと思いますが、少なくとも表 23 の 2 件については、このまま残すというのでいかがでしょうか。

○ 鈴木座長

今の議論の内容については、よく理解したし、便利な点もわかったので、今後十分に検討させていただこう。しかし、そうはいつでも、今回はなかなか決着がつかないので、表の表記については、ここの時点でやっていただけないだろうかということなんですが、よろしゅうございましょうか。廣瀬先生いいですか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。すっきりしませんけれどもね。

それでは、もう一つ残っておりました、27 ページの表 29 です。2 世代繁殖試験で見られた 1000ppm での親子 2 世代にわたる、雄、雌ともに肝小葉中心性の肝細胞肥大について

て、これを残すか残さないかということなのですが、これは吉田先生お願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。この剤につきましては、肝細胞の肥大というのは90日から認められているんですが、若干これより高い用量で認められておりますので、私はこれは表から外しまして、テキスト内に入れられたらどうかと思います。と申しますのは、イヌの90日の肝臓の絶対及び比重量の増加につきましても、テキストにいたしましたので、私はこれは表から外してテキストというのはいかがかなと思います。

○ 鈴木座長

プロトックス阻害剤では、まま肝小葉中心性の細胞肥大が見られることはありますし、それと矛盾していない。ただ、繁殖試験で見られるとおり、機能的な問題としては影響がないようにも見られますので、これが悪影響なのか、それとも適応的影響なのかという点で決着はつかないんだと思います。そうしますと、とりあえずは現象を現象として、本文で記載をして表からは外しましょうということだと思うんですが、吉田先生そういう解釈でよろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

小澤先生いかがですか。

○ 小澤専門委員

これは本文のどこかに書かれているように思うので、それでよろしい。表から消すということで、いかがでしょうか。ごめんなさい、テキスト中にです。

○ 鈴木座長

ありますね。確かにテキスト中の2パラ目に書かれております。

○ 小澤専門委員

それでよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

これについては、既にテキストに記載もされておるので、表から外しますということで決着がついたかなと思います。

いずれにしても、結構難しい問題なので、今後議論を進めるとともに、少し問題を整理しまして、どこかで提案ができるようなことがあれば、提案をすることを考えていき

たいと思います。

30 ページの遺伝毒性に関する記載については、どうでしょうか。林先生、更に解説されることはございますか。

○ 林専門委員

特にないんですけれども、これも *in vivo* の小核試験だけで、生体にとって問題がないというだけではなくて、やはり *in vitro* の方の出方にも少し注目して、その辺をきっちり解説しておいた方がいいと思ったので、これをつけ加えました。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。これについては、特に問題はないかと思います。

そうしますと、一応付託されていた問題については解決がついたようでございますから、ADI の設定のところに移ろうと思いますが、35 ページの表 34、2 年間慢性毒性と発がんのラットの併合試験で、雄の 0.44 というのが最も低い NOAEL になっているということで、これは問題ないと思います。そうしますと、発がん性が遺伝毒性的なメカニズムにはよらないということ。発生毒性試験関係でも影響がないということから考えますと、安全係数は 100 として、今の 0.44mg/kg を ADI 設定の根拠としまして、ADI を 0.0044mg/kg 体重/日と定めたいと思います。

これについては、作物残留のところでの問題が、代謝物 と を含めるということでしたよね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

ということなのですが、以上でよろしゅうございましょうか。よろしゅうございますね。それでは、今の件を親委員会の方に上げさせていただこうと思います。

本日、予定されていた議題はこれだけなんです、事務局の方で「(2)その他」何かございますか。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。今後の「農薬専門調査会」の予定でございますが、本日この後、隣の中会議室において、第 10 回総合評価第二部会を開催。

5 月 16 日に、第 11 回総合評価第一部会を開催。

5 月 18 日に、第 11 回総合評価第二部会を開催。

5 月 28 日に、第 4 回確認評価第三部会を予定しております。

なお、次回の幹事会については、5月16日を予定しております。

また、関係する専門委員には、御連絡をさせていただきます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

ほかに何かございますでしょうか。なければ、本日の議題は終了させていただきます。

どうもありがとうございました。