

食品安全委員会農薬専門調査会

幹事会 第 22 回 会合 議事録

1．日時 平成 19 年 7 月 4 日（水） 14:00～14:44

2．場所 食品安全委員会大会議室

3．議事

（１）農薬（クロルフェナピル、ジノテフラン及びフルオピコリド）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、上路専門委員、林専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

日野事務局次長、國枝評価課長、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 22 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 クロルフェナピル評価書（案）

資料 3 ジノテフラン評価書（案）

資料 4 フルオピコリド評価書（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 22 回「農薬専門調査会幹事会」

を開催いたします。

本日は、3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3名の委員が出席されています。

○ 鈴木座長

それでは、本日の議題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。

事務局より、資料の確認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「第22回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」。

資料2として「クロルフェナピル農薬評価書（案）」。

資料3として「ジノテフラン農薬評価書（案）」。

資料4として「フルオピコリド農薬評価書（案）」を配布しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

資料は皆さんおそろいでしょうか。大丈夫ですね。

それでは、まず議題1「農薬（クロルフェナピル）の食品健康影響評価について」です。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、クロルフェナピルにつきまして、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も御覧ください。

このクロルフェナピルの審議の経緯なんですけれども、資料2の3ページを開いていただけますでしょうか。

クロルフェナピルは、農薬取締法に基づく適用拡大申請がされておまして、平成17年10月4日に厚生労働大臣より意見聴取されています。

また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値も設定されておまして、平成18年7月18日に厚生労働大臣より意見聴取されています。

第12回農薬専門調査会総合評価第一部会においてADIが決定しております。

それでは、資料2の中身なんですけれども、6ページを開いていただけますでしょうか。

クロルフェナピルは、6. に掲げているような構造をしております殺ダニ剤でございます。

主に、39 ページ以降の総合評価に基づいて御説明させていただきます。

まず、動物中での代謝です。

動物体内に吸収されますと、クロルフェナピルは大部分が胆汁中に排泄をされまして、腸肝循環を受けて、大部分は糞中に排泄されます。排泄は比較的速やかでございます。

主に分布します臓器は、脂肪及び肝臓でございます。

ラットにおける主な代謝経路は、*N*-エトキシメチル基の脱離が起こりまして、その後、ピロール環に付いておりますブロム基の脱離、その後酸化が進んでいくといったような経路で代謝が進んでいきます。

引き続きまして、植物体内運命試験でございます。

ひめりんご、なす、キャベツを用いて植物体内運命試験が行われております。植物体内では、ほとんど代謝を受けないといった結果でございました。

土壌中運命試験が行われているんですけれども、嫌気的な条件あるいは滅菌条件下ではほとんど分解が進まないということで、主に好気的な条件で微生物によって分解されるということが判明いたしました。

土壌残留試験の結果では、容器内試験で半減期が 23～92 日、圃場試験では 35～48 日ということでございました。

水中運命試験でございますけれども、水中光分解試験では、pH5、7、9 の条件で、半減期がそれぞれ 12.6 日、18.1 日、11.6 日、自然水では 12.3 日と算出されました。

加水分解試験では、主な分解物は認められませんでした。

急性毒性でございますけれども、ラットの LD₅₀ が、雄で 461mg/kg 体重、雌で 304mg/kg 体重、吸入 LC₅₀ は、雄で 0.83、雌で 2.7mg/L 超ということで、急性毒性は中程度かと思えます。

代謝物の急性経口毒性なんですけれども、代謝物 F の急性経口 LD₅₀ が、ラットの雄で 27、雌で 29.4mg/kg 体重ということで、代謝物 F は親化合物に比べて急性毒性が強いことがうかがえます。

刺激性試験なんですけれども、皮膚刺激性は認められなかったんですが、眼には軽度～中等度の刺激性がございました。

皮膚感作性は陰性でした。

あとの毒性試験なんですけれども、クロルフェナピル投与によります影響は、主に神経

と肝臓に認められました。神経毒性に関しましては、電子顕微鏡で観察をいたしますと、ミエリン鞘に空隙が形成されるという症状が観察されましたが、神経の軸索には異常が観察されず、神経症状も認められず、また投与を打ち切ると神経病変が回復するということが確認されております。

遺伝毒性につきましては、いずれの結果も陰性でございました。

全体を通しまして、毒性試験の結果、ラットを用いました慢性毒性試験における無毒性量が 2.6mg/kg 体重/日ということで最小でございましたので、これを安全係数 100 で徐しまして、0.026mg/kg 体重/日を ADI として定めていただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。一応、6月6日の総合第一部会で審査が終わったところでございます。今、概略的な説明があったわけですが、専門委員の方で何か疑問な点、質問、その他コメント等々がおありでしたら、お話ししていただきたいと思います。

林先生、いかがですか。

○ 林専門委員

内容的には特にないんですけれども、最後の ADI の設定根拠のところ、ADI 設定根拠資料というものが神経毒性試験になっていますね。実際、その前のページの表 45 の方は、1 年間慢性神経毒性試験となっているので、この辺は言葉としては合わせておいた方が問題が起こらないのではないかと思います。

○ 鈴木座長

これは表 45 の慢性神経毒性試験というのが一般的な気がするんですけれども、それによろしゅうございますか。

上路先生、何かございますか。

○ 上路専門委員

特にありません。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 林専門委員

もう一つ今のところなんですけれども、食品安全委員会の場合はどうかははっきり覚えていないんですけれども、化審法などの審査のときには、この神経毒性ということになると、少し一般のものと違ったウェイトのかけ方をしたりする場合があって、今の場合は安全係

数が 100 ということで、先ほど御説明があったように、神経毒性そのもので問題になるようなものではないという御説明だったので、それはそれでわかるんですけども、こういうふうに神経毒性試験と言い換えてしまうと、その神経毒性に何かアドバースなエフェクトが認められて、それによる ADI の設定が行われたのではないかというニュアンスを持つてしまうのかなと思うんです。これは私だけの懸念であればいいんですけども、その辺のところもう少しうまい書き方がないのかなと思いました。

○ 鈴木座長

確かに御指摘はごもっとものところがあって、注意深く全体を読み通していただければ、この神経毒性というのがミエリン鞘にちょっと崩壊的な現象があるんですが、それが実は回復もするというところが分かっておりまして、明瞭に閾値もあるというところからすると、これを通常の神経症状が現れるといったタイプの神経毒性とは違うものと見ないといけないと思っているんです。そういうふうに読み取れば、特に問題はないと思います。

○ 林専門委員

1 つの書き方の例として、この表 45 を見ていただきますと、雄の 2.6 という値が一番小さい値ということで ADI の設定の数値として使われているんですけども、その場合には、ごめんなさい、見間違えました。

○ 鈴木座長

いいですよ。

○ 林専門委員

私、この横のラインを見てしまったので、体重増加抑制と食餌効率低下がその理由かなと思ったんですけども、2 行目にありましたね。

○ 鈴木座長

下にありますね。

○ 林専門委員

すみませんでした。取り消します。

○ 鈴木座長

実際上は、慢毒発がん併合試験のところでも、極めてよく似た NOAEL、LOAEL が得られておりまして、本当の NOAEL というのはどの辺なのというところが、ちょっとドーズが飛んでいるものですからわからないんですけども、いずれにしても、その辺からすると、およそ 3mg/kg 体重/日前後のところに設定はされて、がんの問題がないということと、神経症状を露呈するような神経毒性ではなくて、回復性の神経の形態的な障害というのはある。

閾値があるというところで読み取れるのではないかとと思うんです。その意味で、追加の安全係数をかける必要はないと思います。

関連して、廣瀬先生何か御意見ございますか。

○ 廣瀬委員

神経については、今、鈴木先生がおっしゃったことで全く問題ないと思います。

そのほかのことでもいいですか。

○ 鈴木座長

はい。

○ 廣瀬委員

26 ページの下から 4～5 行目にかけて、イヌの 90 日間亜急性毒性試験ですが、高用量の雄でカリウムの高値が見られておりまして、この値が背景データの範囲内であるために検体投与の影響ではないと判断しておりますけれども、こういう場合は、通常用量相関性がない、あるいは他の関連所見がない、腎に病変がない等の理由で検体投与の影響ではないと判断します。

もし、それでもまだ判断がつかない場合には、背景データも考慮して判断するわけですが、いきなり背景データが範囲内であるために検体投与の影響ではないと書くのは、いかがなものかなと思っています。

最近、どうもこういう書き方が申請者の方からも多くなってきたような気がしますので、やはりまず科学的な根拠を書いて、それでもなおかつ判断できないような場合は、背景データを考慮するということにしていかないと、コントロールをとった意味がなくなってしまいますので、この書き方はちょっと注意した方がいいと思います。

28 ページの上から 3 行目にもクレアチニンの高値について、同様な判断がなされておりますので、この辺りも書き方を考慮した方がいいかなと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

どうも御指摘ありがとうございました。一応、ここに書かれている限りではこうなっておりますが、多分抄録のところでは、もう少しいろいろ検討してある部分があるかもしれません。その意味では、評価書に反映させるところをもう少し考える方がいいかもしれません。

ただ、最初のイヌのカリウムのことなんですが、これは嘔吐が激しいものですから、その意味でカリウムが高くなるというのは常識でして、それを更に背景データと比べたとい

う意味合いで解釈していただければいいのかなと思います。ただ、そういうふうに書いていないものですから、わかりにくい。

クレアチニンのところは、これは意味合いとしては、対照群と比較したときに有意な差があるんだけれどもというところで、その辺のところは他の検査項目と比較をして、特に腎機能との関係で関連する所見が見つからなかったのだということがあった上で、なおかつ背景と比較して問題ないという表現になっていると理解される部分であります。

他にはございませんでしょうか。

聞き忘れてしまったんですけれども、急性毒性のところはラットの経口で 300mg 近辺ですから普通物ですね。マウスで 10 分の 1 ぐらいに低くなっているんだけれども、これは代謝物も勿論低いんだけれども、どういうふうに扱うことになるんですか。劇物、毒物のところの扱いはラットで決めるんですね。

○ 都築課長補佐

すみません、ちょっと細かく記憶しておりませんが、それは劇物及び毒物取締法の中で農薬製剤の取扱いに関する取決めが関わってはくるんですけれども、ここで ADI を決める段階では。

○ 鈴木座長

それは問題ないです。ですから、一応、どこかで劇毒法との関係のところをちょっと調べておいていただければ、それで済むことだと思います。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

今の議論を踏まえて、ADI を先ほどお話ししたような形で、1 年間の慢性神経毒性に基づいてこの値で決めるということを御了承いただければ、上の委員会の方に報告したいと思いますが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、引き続きまして、ジノテフランに移りたいと思います。事務局より、説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、ジノテフランについて御説明いたします。まず、資料 3 に基づきまして、御

説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧くださいませ。

ジノテフランについては、資料 3 の 4 ページに審議の経緯が書かれてあります。

今回、第 2 版関係の審議がなされておりまして、一度 ADI の確認もいたしまして、幹事会にかけたんですけれども、その後、適用拡大申請が追加ございまして、マンゴーの適用拡大を追加いたしました。

その後、再び幹事会に上げまして、その後、食品安全委員会に報告をして、今年の 3 月 29 日～4 月 27 日まで国民から意見・情報の募集をいたしました。

その途中に、農林水産省から厚生労働省におくらの適用拡大に関します基準設定依頼がございまして、我々は 4 月 19 日に追加資料を受理いたしました。

これを受けまして、評価書の記述を若干修正いたしましたので、今回、三たび幹事会に御報告をさせていただくというものでございます。

書きぶりなんですけれども、変わったのが 28 ページに「8. 作物残留試験」がございします。ここの表 6 の上の部分に、今回申請された作物の列挙してある中にアンダーラインを引いた「おくら」というのを追記しております。

このおくらが加わったことによりまして、表 6 の推定摂取量は小数点以下の変化でございましたので、表 6 の記述は一切直っておりません。

それ以外、53 ページにオクラの作物残留試験成績のまとめの表が追加されています。

56 ページに推定摂取量の試算をしている表があるんですけれども、この 56 ページの部分にオクラが加わってございまして、57 ページの合計値が、小数点以下が大体 0.1 ぐらい増えたということで変更されております。

ジノテフランについては、以上の修正がございまして、このたび、もう一度幹事会に上げさせていただきます。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。なかなか 1 回で済まなくて、最終的にマンゴーの後おくらのお話が出てきてということなんですけれども、何か御意見ございましたらお願いいたします。

どうぞ。

○ 上路専門委員

摂取量も少ないですし、残留量もそれほど高くないので、何ら問題がないと私は読み取りました。

○ 鈴木座長

そうですね。そのとおりですね。

実際は、ある意味で迷惑するんですけれども、基本的にここまでの経緯を見ると、ADI に関しては全然データが加わってきているわけでもないし、何も変更がなくて、前のとおりということになるわけですね。それでよろしいということになるんでしょうけれども、問題は手続の問題なんです。

一旦、マンゴーのときにパブコメまでやってあるわけですよ。それで今、上路先生から御指摘があったように、おくらが加わったからといって、摂取量のところが小数点以下の話であって、本質的には全然変わらないねということになった場合に、もう一遍ここでパブコメをやらなければならないのか。やる必要はないだろうと思っているんですけれども、どんなものでしょうか。我々3人で決めてしまっていいものなんですかね。

○ 林専門委員

私もやる必要はないと思いますが、この辺の手続に関しては、我々の決定事項というよりは、食品安全委員会の方でその辺のこういう場合にはこういうふうにしたらというようなサジェスチョンをいただいた方が、そういうルールのようなものをつくってしまった方がいいのではないかなと思うんです。

○ 鈴木座長

恐らく、今回のものはこれ1回で終わるというわけではなくて、多分幾つかこれに似たような話が出てくるんだろうと思うんです。今回のおくらというのは、そんなにたくさん食べられていないので、摂取量に対しては影響がなかったからこれでいいんですけれども、状況によっては、相当大的な変化をするものがあるかもしれない。そのようなときも、今回の準じてという話にされてしまうと、また問題かなと思ったりはしているんですよ。

○ 林専門委員

ですから、そういうルールのようなものを1つつくっておいていただいて、あとは勿論ケース・バイ・ケースでの判断になると思いますけれども、すべてここでやってしまうと、ケース・バイ・ケースの判断で非常に難しい場合が出てくると思うので、原則こうだというのがあれば、その原則にのっとって $\pm\alpha$ のところで我々サイドでもケース・バイ・ケースの判断ができるのではないかなと思うので、その辺はお願いしたいところです。

○ 鈴木座長

今のところで、食品安全委員会で原則のようなものというのができているのかなんですが、事務局いかがですか。

○ 都築課長補佐

一度安全面の評価がされたものについて、2回目の国民からの意見・情報の募集をしていない例といたしましては、遺伝子組換え作物について、1つの作物について評価を終えて、意見・情報の募集をした後、その作物を親として交配によってつくられた新たな作物については、国民からの意見・情報の募集を省略するという前例がございます。

それから、一度評価をした後、もう一度国民から意見・情報の募集をした例といたしましては、大豆イソフラボンの評価をした後に、国民の皆様から大変多くの情報が寄せられて、それを基に評価を丁寧にやり直して、もう一度作り直した評価書で国民の皆様から意見・情報の募集をしたという例がございます。

以上を踏まえますと、安全面での大きな変更がない、もしくは情報の新たな追加が非常にわずかであるといった場合に、意見・情報の募集を省略している。大きな変更があった場合には、もう一度国民の皆さんに意見・情報を寄せていただくということをやっているのが前例でございます。

○ 鈴木座長

林先生、今のような一種の原則だろうと思うんですが、あまり大きな変更がない場合ということで、今回のものはパブコメにかけなくてもいいのではないかとこのところに該当するかなと思うんですが、それ以外のところはまた個別に扱うとして、今、既にそういう事例もあるようですから、改めて我々のところから何か上の委員会の方に原則をつくれという話は上げなくてもよさそうな気はするんですけれども、どんなものでしょうか。

○ 上路専門委員

その原則というのをどういう形で決めるかということだと思うんですけれども、多分農薬の適用拡大というのがどんどん入ってくると思うんです。そのとき摂取量が、一番初めに審議された時よりもものすごく重要なというか、摂取量の多いような場合にどうするかが問題ではないでしょうか。農薬摂取量自体をかなり変えなくてはいけないようなところで、目安としてどれくらい超えるものはもう一遍やるとか、そういうことも必要のように思います。一番問題なのは農薬の摂取量のところだと思います。

○ 林専門委員

その辺はあると思うんです。ですから、極端な話をすれば、逆に適用拡大でほとんど数値も変わらないよということになれば、最初からパブコメもしないし、そのまま通してしまうということもありになってしまうと思うんです。

ですから、その辺のところの、今の前例というのは前例で十分わかるんですけども、そ

れをそんなに仰々しい明文化をしてということでもないんですけれども、本当に申し送り事項的なメモのようなものでいいので、この程度のものであれば、その再度のパブコメは要りませんよということになる。何かちょっとあれば、我々としてもやりやすいなと思います。

○ 都築課長補佐

事務局としては、こういった評価についてガイドラインを設定するというのを外向きにアナウンスをしております、将来的にガイドラインをつくる過程で評価に当たってのそういった細かい取決めも文章化していくということができるのではないかと思います。

ただ、若干時間がかかるかもしれませんので、当面は過去の事例等を参考にしつつ、ケース・バイ・ケースでの対応ということもお許しいただければありがたいと思います。

○ 鈴木座長

その辺が一番プラクティカルかもしれませんね。なかなかどのぐらい摂取量が増えたらとかそこら辺、急には答えが出せない部分もあると思うので、今のようなアイデアをガイドライン設定の中で検討してもらおうような形で、上の方に要望だけ出しておこうかなと思うんですが、それでよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

例えば今まで畑使用だったものが、米などに適用になった場合には、すごく試験が増えるわけですね。そういうこともあり得るので、それはやはりケース・バイ・ケースなのかなと思いました。

○ 林専門委員

ですから、結局この幹事会の権限というか、作業割振り。ここで本当に何をどこまで決めていいのか、その辺がちょっと私は今までも不安なので、今のこれに関連して発言させていただきます。

○ 鈴木座長

混ぜ返すようなんですけれども、実際上は ADI についてそれを変更しなくてはならないような新たな毒性的な知見とかそういうものがないわけです。ADI 変更がない。その場合のところで、実は MRL を決めるのは我々の仕事ではないとなっているので、それからすると、こういう事例のときに、乱暴なことを言うと、実は我々はここでこんな議論をしなくてもいいのではないかなと思うんです。そういう話も一方でないわけではないと思うんです。

そのかわり、MRL が決まった段階でもう一遍見せてねの話で済めば、それはそれでいい

んだと思いますが、今回のところは、ADIに変更がありませんから、摂取量のところで影響がありませんという話のところを一応見たので、それでよしとして、パブコメについては本質的な変更はなしとしてかけなくてもいいだろうという話で、とりあえずこの事例に関しては御了承いただけますか。

○ 林専門委員

この事例に関しては全然問題ないと思います。

ですから、そういう意味で私も意見を申し上げているわけではないんですけども、いろいろと手続上、もし今のような話を通じるのであれば、別に幹事会にかける必要もないのではないかとということが当然考えられると思うんです。

○ 鈴木座長

いやらしい話で、去年の11月にマンゴーの話が出て、この3月になってまたおくらでしょう。その辺りのところというのは、実は開発するとかいろんな話のところで、相当前に見えていたはずだろうと。それを細切れにして何回も何回も出してくるというのは、迷惑してしまうよという意味がありますね。

○ 林専門委員

ですから、その判断をこの幹事会だけに背負わせられるというのは、ちょっと大変だなと思うんです。何事もなければ勿論いいですし、今回の場合などはそれは構わないと思うんですけども、本当にもっと微妙な話、これでもっとこれが上がった途端にまた適用拡大でまた幾つかどんどん出てくるという可能性はゼロではないわけですね。

○ 鈴木座長

全くそのとおりですね。

○ 林専門委員

それは一体いつまで我々がここで判断していかないといけないのかなというのは、非常に不安なんです。

○ 鈴木座長

我々が出てきたものについて審議をしている立場なので、その辺りは、恐らく事務局側がいろいろな事態を把握しているんだと思うので、事務局にきちんとやるようにという形で対応をゆだねたいなとは思っているんです。

どうぞ。

○ 日野事務局次長

それでは、農薬だけと限らないことがありますので、先ほど都築補佐からお話があった

ように、他の調査会のガイドライン等のことも含めまして、こういった本体自体変わらないような場合、こういった基本的な考え方にするか、どこを調査会に御判断願うかということも少し整理させていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

○ 見上委員長

それと、今この場でディスカッションされたようなことを踏まえて、まさに日野次長が言ったように事務局の方はもう少し整理しないと、本当に次から次へと適用拡大を3～4回やっているんですよ。大体そういうものを受け付けるというのがおかしいですよ。その辺、事務局もきちとした態度をしないと、管理官庁から受け取ったら、オートマティクに食品安全委員会に投げてくるということがよくないことであり、それをきちんとやってもらわないと、食品安全委員会は幾ら仕事をやったって終わらないですよ。特に農薬は800近いものを抱えながら、こういうことで時間を費やしていたら、本当にもったいないし、事務局、整理の方よろしくをお願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。今後、管理機関ともしっかり調整をして、こういう事例がもうないように対応したいと思います。すみませんでした。

○ 鈴木座長

一応、結論としては、ジノテフランについてはここに掲げたように、前回と同様で、イヌの1年間慢毒混餌投与による22mg/kg体重/日をADI設定の根拠として、安全係数100でADIを0.22とするということによろしいということになるかと思います。

それでよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、次にフルオピコリドについてです。

○ 都築課長補佐

もう時間も過ぎておりますので、手短に説明させていただきたいと思います。

フルオピコリドについて、まず資料4と資料1を御覧ください。

フルオピコリドは、農薬取締法に基づく適用拡大申請がされていまして、平成17年12月13日に厚生労働大臣より意見聴取されまして、その後、ぶどうのインポートトレラン

ス申請がございましたので、その情報も加えまして、このように評価書をまとめたものでございます。

前回、審議のときに少し問題になったところで、記述を改めてあるのが 24 ページにございます。

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でグルコースの有意な増加が認められたということで、この増加は検体投与の影響である可能性は否定できないんですが、毒性学的に重要とは考えられなかったといったまとめ方をさせていただいております。

毒性の特徴でございますけれども、26 ページを御覧いただきますと、マウスの 18 か月間発がん性試験で肝細胞の腺腫が若干増えているということがございまして、それを受けてだと思っておりますけれども、29 ページ以降、マウス、ラットで肝薬物代謝酵素誘導試験というのが行われまして、本剤の肝臓に対する影響というのを丁寧に追加試験をやっていると思います。

最終的に ADI なんですけれども、表 34 を御覧いただきますと、この中で最も低い無毒性量はラットの 90 日間亜急性毒性試験の雄 7.4 なんですけれども、ラットの無毒性量を見ますと、これより長期間の試験で慢性毒性/発がん性併合試験で 8.4 という NOAEL がございまして、この違いは投与量の設定の違いによるものであって、8.4 の方が真の NOAEL に近いだろうということで、ラットの NOAEL は 8.4 と判断をいたしました。

以上を踏まえまして、全体を見ますと、最も低い NOAEL は、マウスの 7.9mg/kg 体重/日であるということで、これを安全係数 100 で除しました 0.079 を ADI として定めていただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

18 ページのぶどうの作残の話がちょっと抜けてしまったのかなと思うんですが、これは外国でやったデータが出てきましたということで、特に問題はないですね。

そうしますと、毒性試験関連のところですが、どなたか御意見ございましたらお願いいたします。

24 ページのラットの 2 年間慢毒のグルコースの問題は、審議の中では、このグルコースの上昇を毒性学的に重要な問題と考えないということについては、7 点ぐらい理由が挙げられていたのですけれども、それをいちいち挙げるのではあまりにも冗長だということで、ここに挙げてあるような検体投与の影響である可能性は否定できないものの、毒性学的に

重要とは考えられなかったという表現にとどめたというところでございます。

この点については、林先生いかがでしょうか。よろしいですか。

○ 林専門委員

これは、この間十分討議した結果ですので、それでこういうふうにまとめられたんだっ
たら、これ以上言うことはないと思います。

○ 鈴木座長

廣瀬先生、この点で何かございますか。

○ 廣瀬委員

一応、検体投与の影響である可能性は否定できないと書いてあるので、これで了承しま
す。

○ 鈴木座長

そうしますと、同意が得られたようなので、がん関係の話なんですけど、遺伝毒性につい
て、林先生、これはいずれも陰性と考えていいわけですね。

○ 林専門委員

はい、問題ありません。

○ 鈴木座長

そうしますと、マウスで見られた肝臓の腫瘍に関しては、遺伝毒性の機序にはよらない
と考えてよろしい。併せて、この肝臓での薬物代謝酵素誘導がマウスとラットの両方でや
ってあるということから、肝臓の肥大の件と腫瘍の件の両方の安全性を担保していると考え
てよろしいですね。

よろしければ、これで ADI を決めるというところで、少しややこしい話が、ラットの N
OAEL、90 日間の亜急性試験と慢性毒性/発がん性試験のところの関係から、実際は 90 日
の方が数値上は低いんですけども、具体的に用量の問題を考えますと、慢性毒性の長期
のところでの 8.4 というのが真の NOAEL であると考えられるという結論ですが、これも
よろしゅうございますね。

そうしますと、全体を通じて、マウスの NOAEL が一番低いので、これに基づいて、安
全係数 100 として ADI を決めることになるんですが、御了承いただけますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

そうしますと、35 ページにあるように、マウス 18 か月間混餌経口投与の発がん試験で

7.9mg/kg 体重/日というのが NOAEL として求められておりまして、安全係数を 100 とし
て、ADI0.079mg/kg 体重/日となります。

以上を親委員会の方に報告したいと思います。よろしゅうございますか。

どうもありがとうございました。

それでは、その他の件についてお願いいたします。

○ 都築課長補佐

実は、本日審議していただきました 3 つの剤につきまして、本日御欠席の西川先生から、
ADI については問題ないんですが、評価書の記述ぶりについて、用語の使い方も含めて幾
つか御意見をいただいております。

ただ、西川先生御自身、それほど大きな問題ではございませんがということわりを付け
ていただいていたので、できましたら、座長の指示をいただきながら、評価書の修正
ということですので、事務局の方で作業をさせていただくということで御了解いただけれ
ばと思います。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますね。

○ 林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、この件に関して、西川専門委員からの意見については、事務局と私の方で少
し検討させていただくことにいたします。

ほかにはございませんか。

○ 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。

本日この後、総合評価第一部会を隣の中会議室で非公開で開催。

来週月曜日の 7 月 9 日に、第 6 回確認評価第二部会を非公開で開催。

7 月 23 日に第 7 回確認評価第三部会を非公開で開催。

7 月 27 日に第 23 回幹事会を公開で開催。

第 13 回総合評価第二部会を非公開で予定しております。

なお、次回の本部会につきましては、7 月 27 日を予定しております。

以上です。

○ 鈴木座長

ほかに何もなかったら、本日のこの幹事会を終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。