食品安全委員会農薬専門調査会

幹事会 第 25 回 会合 議事録

1 . 日時 平成 19 年 8 月 24 日 (金) 14:00 ~ 14:53

2 . 場所 食品安全委員会大会議室

3 . 議事

(1) 農薬 (オキサジアルギル、クロマフェノジド及びメトキシフェノジド) 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、小澤専門委員、西川専門委員、山手専門委員、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、北條評価課長、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 25 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 オキサジアルギル農薬評価書 (案)

資料 3 クロマフェノジド農薬評価書 (案)

資料 4 メトキシフェノジド農薬評価書 (案)

参考資料 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金 食の安全・安心確保推進研究事業食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究分担研究「魚介類への残留基準の設定法」報告書

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25回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は10名のうち5名の専門委員に御出席いただいております。更に、食品安全委員会から4名の委員に御出席いただいております。

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思います。

それでは、まず事務局から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「審議農薬の概要」。

資料2として「オキサジアルギル農薬評価書(案)」。

資料3として「クロマフェノジド農薬評価書(案)」。

資料4として「メトキシフェノジド農薬評価書(案)」を配付しておりますので、御確認願います。

鈴木座長

どうもありがとうございます。本日は結構議題が多々ございます。要領よく会議を進めたいと思います。

まず、議題1の「農薬オキサジアルギルの食品健康影響評価について」ですが、事務局から御説明をお願いいたします。

都築課長補佐

それでは、オキサジアルギルについて御説明させていただきます。資料1と資料2を併せて御覧いただければと思います。

資料2の3ページを開いていただけますでしょうか。審議の経緯をこちらに書かせていただきました。オキサジアルギルは2002年に初めに芝に登録がなされまして、その後、2003年11月に移植水稻への適用拡大申請がございまして、2003年11月17日に食品健康影響評価の依頼がございました。その後、食品安全委員会農薬専門調査会にお

いて4回審議を重ねまして、2007年5月18日総合評価第二部会でADIの決定をしていただきました。その後、2007年6月22日農林水産省から厚生労働省へ魚介類に関する基準設定依頼がございまして、8月20日にこの関連の追加資料を受理いたしました。

中身でございますが、6ページを開いていただけますでしょうか。オキサジアルギルは6番のところに書かせていただいたような構造式を持ちます水田除草剤でございまして、クロロフィルの生合成阻害作用を持っております。こういった剤に非常に共通して見られることなんですけれども、ポルフィリンの代謝異常が起きて、そのせいで肝臓にポルフィリンが蓄積して腫れるというような症状が、本剤についても観察されております。

12ページを開いていただけますでしょうか。こちらの6の(2)に「魚介類における最大推定残留値」というのを書かせていただきました。これを書かせていただいた根拠なんですけれども、本日お配りしている資料の中で、一番最後の方に参考資料として厚生労働省の研究班の報告書を入れさせていただいております。「魚介類への残留基準の設定法」というものでございます。

こちらの研究班は、私ども農薬専門調査会のメンバーでもあります上路先生も入って研究されたものでございまして、こちらの報告書の6ページのところに「4 まとめ」とあります。いきなり結論からで恐縮なんですけれども、「4 まとめ」のところに、水産動植物被害予測濃度の計算式というのが書いてあります。水産PEC×生物濃縮係数×5というのが計算式でございまして。水産PECというのは、PECは、Predicted Environmental Concentrationでございまして、環境中の予測濃度。要するに、田んぼで使ったら、その後、川に流れていったときに、川の中での水中の農薬の予測濃度でございまして。

オキサジアルギルにつきまして、これを計算いたしますと「オキサジアルギル評価書(案)」の12ページにありますように、0.0056 ppbという非常に薄い濃度になっております。これ掛ける生物濃縮係数、これは実際にオキサジアルギルを含む水中で魚を飼ったときに、魚の中で608倍の農薬が検出されたということで、生物濃縮係数は実測値で求めております。この掛け算で魚介類の平均的な値が出るんですが、5をかけているのは、種差を考慮してのことだということでございまして。5倍を掛けまして、0.017 ppmというのを魚介類における最大推定残留値ということでお示しさせていただきました。

「オキサジアルギル評価書(案)」の12ページについて、説明を続けさせていただきます。

水稲の中での残留値は玄米中の定量したものは定量下限未満でございましたので、この玄米の残留の状況と魚介類の最大推定残留値を考慮して、食品からの推定摂取量を計算したのが表 4 にございます。魚介類の数値がございまして、欄外に注釈として「玄米のデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。」ということで書かせていただきました。このように、魚介類から推定される摂取量というのを算出させていただいております。これは後ほど出てくる ADI と比べて、十分に低い値であると言えると思います。

説明を続けさせていただきますと、15 ページのところに行って、90 日間の亜急性毒性試験。西川先生から事前に、こちらの表 9、毒性所見の表のところ、肉眼的な所見については削除した方がいいのではないかというコメントをいただいております。後ほど少し御説明いただければありがたいんですけども、先生から御指示のあったところはこのように見え消しにしてあります。もし、お許しいただければ後ほど事務局の方で個別に抄録なども見ながら、消すものははっきり消してしまうということで整理させていただいた上で、個別に病理の先生方に対応を確認させていただければありがたいです。ほかにもいろいろな毒性試験のところ、同様に削除の御指示をいただいております、見え消しにした形にしてあります。

最終的な結論なんですけれども、29 ページのところがございます。各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 0.8 mg/kg 体重/日でしたので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.008 を ADI として設定いただきました。

オキサジアルギルにつきましては以上でございます。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

幾つか議論をしておかなければならないかと思えます。まず、最初のところでは、ちょっと性格が違う部分であって、魚介類、これは参考資料の方を御覧になっていただくと、ページが振ってある 1 ページのところの「1 背景」という部分で、昨年来、滋賀県や島根県、鳥取県でシジミから一律基準を超える農薬が検出されているという話があるんですけども、この辺りのことについて、恐らく水田除草剤としては今後、類似の話がずっと出てくると思われるので、その辺を事務局から簡単に計画など説明しておいていただいた方がいいのではないかと思えます。

都築課長補佐

シジミの関係で申しますと、水田除草剤に限らず殺虫剤なども水系に流出して、生物濃縮によって検出されるという可能性はございます。そこで、厚生労働省では研究班を立ち上げまして、今年の6月22日にこの報告書を世に出しました。これは、水田で使われたものが下流に流れていって生物濃縮した場合に、シジミというか下流に住む魚介類からどの程度の農薬が検出されるかというのを、現時点の科学的な知見としておまとめいただいたものだと思います。

これを利用して、ある程度科学的な推計というのができるだろうということで、これを踏まえて、既にクミルロンなどについて、魚介類の基準値を設定するという作業を薬食審では進めております。私どものところにも今後、魚介類について基準を設定するので、意見を聞きたいというような諮問が順次上がってくるものと思われま。我々としては、これまでどおり毒性の試験ですとか、さまざまな試験からADIを設定するというのをメインにやっていたくんですけれども、作物残留試験と同じ並びで魚介類中に残留するであろう濃度というのを評価書に記載をさせていただいて、それを厚生労働省にお答えをするときには提出させていただくというようなことで進めさせていただければと思います。

今後、より精緻な魚介類中の推定摂取の考え方とか、そういうものがもし示されるのであれば、順次、新たな考え方というのは取り入れることもできるかと思うんですけれども、現時点ではこれが一番科学的な推計かと思っております。

以上です。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

今の説明で御理解いただけただけでしょうか。よろしゅうございますか。もう一度、繰り返しになるかもしれませんが、ADIがまだ決まっていなようなもの、あるいは暫定的に基準値だけが設定されたものになるんですかね。その辺のところは、この魚介類に関しての残留基準を決めるに当たっては、まずADIを決めなければいけない。それでないと決まらないということで、いわゆる作物残留のときと同じような扱いをするということ。

もう一つは環境中の濃度、濃縮係数あるいは種差といったようなものを考慮した上で、厚労省の方で、この残留する農薬の推定残留量の計算式を確定して、今後、もっと細かい話が出れば見直しますが、当面、こういう科学的な根拠を持ったものでやっていきますよという、その2つのことでしょうか。それで仕事をします。したがって、我々の方

としては仕事の内容自体は変わるわけではありませんという説明だったと思うんですが、今は間違っていますか。

都築課長補佐

いいえ。

鈴木座長

いいですね。もし、御意見がなければ、内容の方の討議に移ろうと思うんですけれども、よろしゅうございますか。

(「異議なし」と声あり)

鈴木座長

どうもありがとうございました。実は今日の討議のうちの3剤ともこの点には全部関与がございます。よろしく願いしたいと思います。

では、オキサジアルギルのところでは、プロトックス阻害の除草剤であるという話のところ、比較的共通した毒性が表れてきているという話になっておりまして、4回も審議が行われたのは、それなりにメカニズムに関わる問題とか、そういうようなところで時間がかかったからであって、一応、全体としてはクリアーすべきものはクリアーしたということでございます。

結論に至る前のところで、西川先生の方からこれは全体として見るに、肉眼解剖的な所見のところの問題があるのではないかと。削除した方がいい部分があるという御提言がされております。西川先生、若干説明をお願いいたします。

西川専門委員

例えば、15ページの表9に「肝肥大及び暗色化」とありますけれども、これは組織学的には小葉中心性の肝細胞肥大と肝臓における色素沈着であることは明らかでありますので、マクロ所見は必要ない。あとは以下同様であります。

鈴木座長

どうでしょうか。病理の先生、お二人見えておられるので、御意見があればお願いします。

吉田専門委員

確かに、それに対応するような所見が得られておりますので、削除してもよろしいかと思えます。

鈴木座長

山手先生。

山手専門委員

肉眼所見もあった方がいいかなというのが、私の個人的な意見なんですけれども、今日も西川先生が言われて、組織で確認できている肉眼所見なのでという御説明でしたので、この剤に関しては除いてもいいかなと思いますけれども、基本的には私は肉眼所見はある程度の必要に応じては残すべきだと、ケース・バイ・ケースだと思います。

鈴木座長

今までの経過の中でも何が何でも肉眼所見をという話でもないし、恐らくは、先ほど事務局の方で少し検討させてほしいということと言われていたのは、今の山手先生も言われているケース・バイ・ケースで考えた方がよいのではないかという意見があるというのを承知の上で、発言されたんだろうとっております。

西川先生、大筋は不必要なものは必ずしも書かないというような話のところ、事務局の方に作業を任せて、それでまた、専門の先生方のところで御検討いただくような形の手配にさせていただいてよろしゅうございましょうか。

西川専門委員

結構でございます。

鈴木座長

全体としては、ADI設定には特に問題がないようですので、ケース・バイ・ケースで考えようという話で、事務局の対応にらせていただくとさせていただきたいと思います。

小澤先生、それは。

小澤専門委員

それで結構かと思えます。

あと、1つだけ。英語にすることをちょっと考えると、私、用語のことがよくわからないので教えていただきたいのですけれども、肉眼所見、ここに見え消しになっている日本語が英語に対応する場合に、やはり違う言葉を用いなければいけないということはないんでしょうか。欧米の評価書などと比べていかなものか。その点だけ教えていただければと思います。

鈴木座長

違う言葉というのは、要するに病理組織学的なところで言っている所見と違う言葉でという意味ですね。勿論、違う言葉だと思うんですが、その際に違う内容になったり、いろいろすることがあるのではないかという意味ですか。

小澤専門委員

違う内容とは思いませんけれども、今は見え消しになっていますから、日本語がわかる我々委員はそれを承知の上で見え消しにしますけれども、初めから消されたものを見た人がどう考えるかという、それを考えるとある程度は残しておいてもいいのではないかなと、そう思いました。

鈴木座長

西川先生に伺いますが、全部何が何でも消してしまえというわけではないですね。

西川専門委員

そういうつもりはありません。ケース・バイ・ケースで決めていただければと思います。

鈴木座長

では、大体コンセンサス取れたようですので、今後の手続として事務局の方でそれらの作業をしていただきたいと思います。

山手専門委員

ちょっと先に連絡しておけばよかったんですが、小さな点なんですけれども、15ページの上から5行目、7000 ppm 云々という文章から始まって「雄でみられた褐色色素沈着」と書いてあるんですけれども、これの頭に「肝の」というのを付けてもらいたいです。ちょっと小さな点で申し訳ないんです。

それと、17ページの表12なんですけれども「脾臓マクロファージ色素沈着」というのが10 mg/kg 体重/日のところにあるんですけれども、これは、上の文章からいくと、脾臓のリンパ節ですので、ここにもきちんと「リンパ節」を入れていただきたいと思います。脾臓と脾臓リンパ節は臓器と機能として違いますので。

もう一点申し訳ございません。20ページの、19ページから続いています表16の20ページの方の雌の上から4行目のところです。「肝小葉中心性毛細管色素沈着」は、同じ用語が2つありますので、1つ削除願います。ちょっと事前にお伝えすればよかったんですけれども。

以上です。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

吉田専門委員

よろしいでしょうか。

鈴木座長

どうぞ。

吉田専門委員

これに関しましては、私もちょっと確認していないんですが、恐らく小葉中心部には毛細胆管はないので、ひょっとしたら「小葉中心性肝細胞色素沈着及び毛細胆管色素沈着」だったかもしれないので、もう一度抄録を確認していただいてからの方がよろしいかと思います。

鈴木座長

それは実は雄の方も同じ言葉が使われているので、そこをちょっと事務局と協力して、確認の上で修正すべきは修正していただきたいと思います。

その前のところの脾臓のリンパ節の話と、それから肝の褐色色素沈着。これについてはそのとおりだと思います。どうもありがとうございました。

よろしければ ADI の設定のところに行こうと思うのですが、よろしゅうございますでしょうか。この剤は、発がん性についてはどういうことになっていますか。

都築課長補佐

発がん性については、マウスの 18 か月間発がん性試験で、肝細胞腺腫が有意に増加しているというのがございますけれども、メカニズム試験からプロモーター作用であるだろうという結論をいただいております。

鈴木座長

そうですね。今のが、20 ページのところの表 17 で腫瘍の増加があって、それ以降、その他の試験のところでもさまざまな実験が行われております。それによると、恐らくはプロモーターであろう。それから、遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性ということで、そういうことだそうでございます。催奇形性とかそういうのもない。

その上で、28 ページ以降のところの全体の毒性の結果を見ていただきますと、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験、2 年間の混餌というのが、雄で 0.8 mg/kg 体重/日というのが一番低い NOAEL になっているので、これを基にして安全係数 100 で ADI を決めたいと思うんですが、いかがでございましょうか。よろしゅうございますか。西川先生。

西川専門委員

結構です。

鈴木座長

吉田先生、山手先生、よろしゅうございますか。

吉田専門委員

はい。

山手専門委員

はい。

鈴木座長

どうもありがとうございました。廣瀬先生、何かありますか。

廣瀬委員

特にありません。

鈴木座長

どうもありがとうございます。

それでは、この剤につきましては、ADIを0.008 mg/kg 体重/日と定めて、親委員会の方に送ろうと思います。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、クロマフェノジドの方に移りたいと思います。事務局の方で、御説明ください。

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けますでしょうか。審議の経緯を書かせていただきました。本剤はいわゆるポジティブリスト制度の導入に伴いまして、暫定基準が設定された農薬でございまして、その件に関しましては、2007年3月5日に意見聴取をされております。その後、適用拡大申請が2007年4月2日になされまして、以上踏まえまして、農薬専門調査会で審議をさせていただきました。2007年6月4日の確認評価第二部会で、山手先生のところでADIを設定していただきました。その後、2007年6月22日に先ほどのオキサジアルギルと同様に魚介類に関する基準設定依頼がなされまして、追加の資料を受理いたしました。

中身の説明をさせていただきます。6ページを開いていただきますと、6番に構造式が書いてあるんですが、こういう形をした殺虫剤でございまして、作用といたしましては昆虫の脱皮ホルモンと似た形をしていて、これは昆虫に触れると、鱗翅目昆虫の異常脱皮を促して虫を殺してしまうという剤でございます。

主な毒性としては、肝臓ですとか血液、脾臓といったようなところに影響が出るんですけども、13ページに、作物残留試験のところでは先ほどと同様に、「魚介類における最大推定残留値」というのを計算させていただきました。この剤については、最大推定

残留値は 0.0594 ppm という数字で、これも一律基準を超えるような最大推定残留値が見られます。

それで、毒性の中の方に行きますと、16 ページを開いていただきますと、御覧のように肝臓ですとか脾臓、血液にさまざまな所見が出ているんですけども、見え消しで「脾暗調化増加」というのがございまして、これも西川先生から御指示いただいたところを見え消しにさせていただいております。先ほどと同様に個別に精査した上で、また御連絡をさせていただきたいと思います。

最後の結論でございますが、24 ページ開いていただけますでしょうか。各試験で得られました無毒性量の最小値が、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 27.2 mg/kg 体重/日でしたので、これを安全係数 100 で除した 0.27 を ADI と設定いただきました。

以上でございます。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

今、魚介類に関する問題が、これは殺虫剤なので一般の作物残留のところに加えて、魚介類における最大推定残留というのが加わってきていますという話になっております。

それから、毒性試験のところ、先ほどと同じく西川先生から肉眼解剖所見的なところについての削除の提案が出されてございまして、これについても、同じく事務局の方でケース・バイ・ケースで今後、修正するということでございます。いずれも ADI 設定には関係なさそうでございます。

全体として御意見、その他ございますでしょうか。西川先生、最初にどうぞ。

西川専門委員

特にありません。

鈴木座長

山手先生。よろしいですね。

山手専門委員

はい。

鈴木座長

吉田先生。

吉田専門委員

すみません。特になのですが、肉眼所見によっては、25 ページ表 17 ですが、一番

下のイヌの 90 日の亜急性毒性試験ですが、この根拠が雌雄の脾臓調化となっております。こちらはそのほかにも所見がありますので、そちらへ変更していただくということをお願いいたします。

鈴木座長

これも事務局に作業を任せてよろしゅうございますね。後ほどということですか。

小澤先生。

小澤専門委員

それで結構です。

鈴木座長

そうしますと、ADI の設定作業に移ろうと思うのですが、これはがんに関する問題もなさそうですし、それから催奇形性についても認められていないので、安全係数は 100 倍でよさそうでございます。それで、一番低い NOAEL はイヌの 1 年間の慢性毒性試験のところ、27.2 mg/kg 体重/日というのがありますので、それを基にしますと、0.27 mg/kg 体重/日。比較的高い ADI が得られたということになります。これをお認めいただけますでしょうか。よろしゅうございますか。

(「異議なし」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、今のを根拠にいたしまして、安全係数 100 で ADI を 0.27 mg/kg 体重/日として

親委員会の方に送ろうと思います。どうもありがとうございました。

それでは、次にもう一つ、メトキシフェノジド。

都築課長補佐

御説明させていただきます。資料 4 と併せて、資料 1 を御覧いただきながら御説明を聞いていただければと思います。

まず、資料 4 の 3 ページを開いていただきますと、メトキシフェノジドの審議の経緯が書かれています。こちらの剤も 2007 年 2 月 5 日に暫定基準の設定に関する食品健康影響評価依頼がなされておりまして、それを受けて 2007 年 6 月 4 日に、やはり山手先生のところの部会で ADI を決定していただきました。その後、今年の 6 月 22 日に魚介類の基準設定の依頼が厚生労働省にありまして、それを受けて、今度は魚介類についての基準設定に係る食品健康影響評価依頼が追加で来ております。2 月 5 日の方は、24 条

2 項に基づく諮問で、こちらの方は 24 条 1 項に基づく諮問になっております。それを踏まえた今回の幹事会の審議になります。

次に、6 ページを開いていただけますでしょうか。これも先ほどのクロマフェノジドと構造が非常によく似ておりまして、同様に昆虫ホルモンの作用を持って異常脱皮を引き起こす殺虫剤でございます。

15 ページを開いていただきますと、こちらに部会の審議のときにはなかった「魚介類における最大推定残留値」の記載がございます。推定されました最大残留値は 0.017 ppm ということで、これも一律基準を超える数字になっております。

毒性所見なんですけれども、17 ページ以降に書いてありますけれども、赤血球の減少ですとか、肝臓の細胞肥大等が検出されるということです。

19 ページに、こちらも西川先生から御指示をいただきまして、下から 7 行目ぐらいのところ。「20000 ppm 投与群雄で肝細胞腺種の発生頻度が有意に増加した」云々と書いてあって、これは発生頻度が増加したんですが、背景データの範囲内でしたと、言葉だけで書いてあったんですけれども、西川先生からちゃんと数字を入れて説明した方がいいだろうということで、数字で発生頻度と、背景データでの肝細胞腺種の発生頻度を入れさせていただきます。非常に具体的でわかりやすい表記になったのではないかなと思います。それから、その下、アンダーラインを引かせていただきました。200 ppm、8000 ppm で乳腺腺癌が対照群に比べて有意に増加した。これについては、偶発的な変化と考えられたとのみ書いてあったんですが、もう少し詳しくということでしたので、抄録を精査いたしましたところ、用量相関性に一貫性がなかったということで、そういった記述を入れさせていただきます。

以上、踏まえまして、25 ページに最終的な結論を書かせていただきました。各試験の無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 9.8 mg/kg 体重/日でしたので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.098 mg/kg 体重/日を ADI と設定していただきました。以上でございます。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

この剤もエクジソンもしくはエクダイソンのレセプターにくっついて、エクダイソンのアゴニストとして作用するという殺虫効果を持った剤でございます。全体として見ますと、これは JMPR とかアメリカ、カナダ、オーストラリアの評価書があったんですが、これについてはどういう評価の違いがありましたか。

都築課長補佐

これはすべて踏まえた上で、評価をさせていただいたんですけれども、各国の評価の結果が珍しくすべて一致しております、有効数字の取り方とか摂餌量の計算の仕方で細かい違いは出ているんですけれども、ほぼ我々と同じ結論に至っております。

鈴木座長

よかったですね。ということは、基本的には日本の農薬抄録に基づく話のところに戻ってよいということだと思います。この問題に関しては、表記上の問題については、肉眼解剖所見云々の話は、今回ののはなかったと思うんです。

鈴木座長

それで、19ページの2年のラットの慢性毒性と発がん性試験のところの書きぶりが若干変わっております、これは先ほど説明があったとおりのことでして、自然発生頻度の範囲内というところを具体的に数値を入れるというのが肝細胞腺種の話。それから、乳腺癌の話については、用量相関性が認められず、つまり最高用量の20000では対照と同じ程度しか出ていないというようなことです。

山手専門委員

その乳腺癌の件についてですけれども、この剤を私のところの部会で審議したんですけれども、実は200、800で明らかに対照群と比べて乳腺腺癌が高いんです。用量相関性がなかったということなんですけれども、実はその上の20000ppmなんですけれども、この19ページの「20000ppm投与群雄では」というところを、読んでいただくとわかるんですけれども、ほとんど死んでいるんです。そういう意味で、私の部会で審議したときに、これは、20000ppmは十分評価できる数がないのではないかと。そういう意味では、この低用量と中間用量で増えていたというのは、やはり考慮すべき問題ではないかということで審議しました。それで、背景データがどうであったかということ、まず審査者の方にデータをいただきましょうということになったんですけれども、そういう意味で、私はここの「用量相関性が認められず」という言葉がどうも引っ掛かるんです。背景データの範囲内で、括弧して提示されたこの追加資料の発生頻度を書いておけばいいかなという気がするんですけれども、いかがでしょうか。

鈴木座長

なかなか微妙なところですね。

山手専門委員

確かにおっしゃるとおり、微妙というか20000ppmが評価できる数がないというのが

大前提になる問題だと思うんです。

鈴木座長

恐らくは、死ぬ前までに相当体重が低下したり、いろいろするようなこともあったでしょうから、やはり 20000 のところはあまり評価しにくいですね。そうすると、それを数字だけ見て、用量相関性がないというのはちょっと言い過ぎかなと。

山手専門委員

ちょっと科学的には言えないと私は思います。評価する数がないわけですから。

鈴木座長

代わりの提案としては、自然発生のところの肝臓のがんと同じような書きぶりにしてということですね。

山手専門委員

背景データのところで、提示されてきた数字を入れておくというのはいかがかと思えます。

鈴木座長

今すぐ、そのパーセンテージ、その他の値を出せますか。

山手専門委員

これが来ていますね。申請者から例示されたというのが来ていました。この数字でいいと思うんです。ゼロから 32% になりますね、これで行くと。

鈴木座長

わかりました。病理の先生方、今の提案でよろしゅうございますか。どうぞ。

西川専門委員

事前にいただいた回答書によりますと、その試験動物数が対照群から投与群にわたって 68~69 匹と書いてあります。そうすると、死亡率について、全く考慮されていませんが、もしそういう事実があるのであれば、それを書かないと、正確な理解はできないのではないかと思います。

鈴木座長

一応、2 つ目のパラグラフのところに 20000 ppm の投与群の雄の生存率の低下というようなことが書いていて、それは慢性進行性腎症によるという話になっていて、その時点でこの群の生存動物を 89 週なんですけれども、殺した。

西川専門委員

ですから、発がん性試験の評価は死亡動物も含めたトータルで評価するわけですから、

その辺は誤解のないように書かないといけないと思うんです。

鈴木座長

どうですか。

山手専門委員

失礼しました。これは、雄の方でかなり死亡数が多かったということなので、乳腺の腺がこれ雌ですので、雌の死亡率、ちょっと忘れまして、一度事務局で確認していただいて。

鈴木座長

これが生きる可能性もある。

山手専門委員

そうですね。たしか、海外の評価書には用量相関がなく、しかも背景データの範囲内であったという言葉があったというのを記憶していますので、申し訳ありません。もう一度、生データを確認していただいて、死亡率に問題がなければ、この文章を出していただくという形。ただし、背景データの範囲内のところに、その具体的な数字は入れておいていただきたいと思います。

都築課長補佐

わかりました。

鈴木座長

基本的に発がん性はないという形の評価になるようでございますから、書きぶりだけのことのようなので、事務局の方にそれでは作業をお願いしたいと思います。

廣瀬委員

いいですか。私、いつも言っているんですけども、背景データの範囲内であるから、有意差があっても意味がないというような言い方は、あまりサイエンティフィックではないんです。だから、例えば、この肝細胞腺種が増加しているというようなところでは、変異細胞巢の増加がないとか、そういうようなことを入れておかないと、やはりよくないのではないかと思うんです。何でも背景データと比べてしまったら、コントロールをとっている意味がないわけですから。

西川専門委員

全くそのとおりで、そういうデータがあれば、非常にサポートイブだと思いますが、ただ、そういうデータが見当たらなかったのもので、こういう回答しかできなかったのだと思います。

廣瀬委員

これは一番最高用量で増えているわけですね。違うんですか。

山手専門委員

低用量と中間用量です。

廣瀬委員

20000 ppm の雄で増加しているということ。

山手専門委員

肝臓ですか。

廣瀬委員

肝臓です。乳腺ではないです。

山手専門委員

失礼しました。

廣瀬委員

最高用量で増えているということ。それから、よく所見を見てみると、一応肝細胞肥大がありますので、結局酵素誘導があると考えられます。甲状腺のろ胞細胞の肥大も恐らく酵素誘導のためだと思うんです。酵素誘導がありそうだということを考えると、腫瘍が出てもおかしくないようなバックグラウンドだと思うんです。だから、何かやはり科学的な根拠で否定しないといけない。

鈴木座長

なかなか難しい問題でいつも議論になるところなんですけど、この件というのは、要するに自然発生性にある程度の腫瘍の発生がある。それを母集団の中で何%ぐらいというような話になるんですが、これが絶えず動物を飼育して、世代を更新して、それを買ってくるというような形で実験するんですが、絶えず変動があるものですから、それらをまた実験の割り付けのときに、対照群と実験群に割り付けてという形で実験していった場合に、その変動の問題をどういうふうに扱うかという確率論的な問題が出てくるんです。それで、一番本質的な問題が、自然発生性の腫瘍と、それから誘発性の腫瘍というのがはっきり明確に区別が付けばいいんですけども、現状ではそれはまだ区別が付いていないんだと思います。

そういったところからすると、コンカレントな対照というのにしても、実験を幾つか比較してみればわかるんですが、いつもと同じ発生率になるとは限らないといったようなことから考えて、やはり母集団のところと比較をするという考え方を一部、導入せざ

るを得ないというのが現状だろうと思います。今、廣瀬先生が御懸念されているように、そのほかのがんに関連するエンドポイントが幾つか動いておりますから、その辺では慎重に審議しなければいけない。あと、取り扱わなければいけない問題だと思うんですが、なかなかよい知恵がないですねというところです。

どうぞ。

吉田専門委員

よろしいでしょうか。乳腺の腺癌の増加につきましては、私は、この修文していただいたものでよろしいかと思います。それで、かつそこにデータの範囲を入れるということでもよろしいかと思うんですが、肝臓につきましては、まず見られたのが周辺性の肝細胞肥大だということで、実際の酵素誘導が、これらの酵素誘導がかかっているものは小葉中心部に分布する酵素でございますので、必ずしも酵素誘導はありますけれども、これが本当に腫瘍に結び付いているのかどうかというのはわからない。UDPGTが上がっていることも確かで、甲状腺に変化があることも確かですけれども、これはいわゆる小葉中心部が腫れてというようなパターンとは違うので、必ずしも廣瀬先生が御懸念なされたことはそのままではないではないかということが1点。

あと、たしかこれにつきましては、altered fociは増えてこなかったと思いますので、ある意味では、この偶発的なというのは5.7%という頻度があまり高いものとは思えませんので、このままで私は今回につきましてはよろしいのかな。いつも悩むところなんです。

廣瀬委員

そういうことだったら、ここにそういう説明をちょっと一言ぐらい入れておいてもらえればと思います。

鈴木座長

今ので、恐らく、そうするとポイントになるのは、変異細胞巣が増加していないようなところでしょうか。その辺をもう一度確認の上で、この文章の中に加えるということでもよろしゅうございますか。

西川専門委員

はい。それで結構です。

鈴木座長

廣瀬先生、それでよろしゅうございますか。

廣瀬委員

はい。

鈴木座長

どうもありがとうございました。一応、決着がついたようでございます。

事務局の方で、それでは作業をお願いいたします。

都築課長補佐

はい。

鈴木座長

そうしますと、発がんについての話というのは決着がついたようで、遺伝毒性試験のところも陰性。それから、繁殖試験のところでも特段の影響はないということになっていきますし、珍しく各国の評価が一致しているというようなこともありまして、イヌの1年間の慢性毒性試験の9.8 mg/kg 体重/日というのが、一番低いNOAELのようでございますから、これを基にして安全係数100でADIを設定したいと思います。0.098 mg/kg 体重/日というのがADIになるかと思えます。これを親委員会の方に報告させていただこうと思えます。

よろしゅうございますね。

(「異議なし」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、ほかに事務局の方で何かございますでしょうか。

都築課長補佐

すみません。時間も過ぎているんですけども、ちょっと評価ガイドラインの進め方について、報告と確認をさせていただきたいと思えます。

以前から何度か申し上げておりますけれども、食品安全委員会では今年度の運営計画の中で、評価ガイドラインを定めるというのを着手するとしております。既に、肥料・飼料等専門調査会の方で審議を進めているんですけども、去る7月25日の第23回肥料・飼料等専門調査会の中で、唐木座長の方から審議を進めていく上で、肥料・飼料専門調査会だけでやるのではなくて、動物用医薬とか農薬とか同じ時期に評価ガイドラインをつくらうとしているところで、全体の構成とか用語とかそろえられるところについてはそろえた方がいいだろうということで、事務局の方で、もしよければ骨格になる部分をつくって、それをつくった後、それぞれの専門調査会で肉付けをしていくという形で進めた方がいいのではないかという御提案がございました。

これを受けまして、8月2日の第201回食品安全委員会の中で、唐木座長のおっしゃることがもっともだろうということでしたので、併せて各専門調査会でもそういう進め方でいいだろうかという確認依頼が来ております。この進め方について、まず事務局で先生方に御相談しながら骨格をつくった上で、その骨格に肉付けをしていく形で、評価ガイドラインをつくるという進め方でよろしいかどうか、ちょっとこの場で確認をさせていただきたいと思います。

鈴木座長

ということだそうでございます。出席の委員の方で、今のガイドラインに関する事務局からの提案あるいは説明のところ、質問とか御意見ございましたら何か。

小澤先生。

小澤専門委員

特に農薬専門調査会での評価法に影響を及ぼすとも思えないような気がします。

鈴木座長

ざっくり言えば、農薬のデータセットが一番多いわけですし、非常にたくさんの剤をこれまで審議してきていて、我々としては評価ガイドラインがもう既にあるようなものなんですけれども、明文化するというような点では必要があるのかと思うんですが、西川先生あるいは病理の先生方はよろしいですか。

西川専門委員

結構でございます。

鈴木座長

事務局からの提案に沿って、まず評価ガイドラインの基本的な考え方とか構成を調整していただいて、その上で、またこちらで審議をするという形にしたいと思います。よろしゅうございましょうか。

(「異議なし」と声あり)

鈴木座長

どうもありがとうございました。

では、事務局の方で作業をしていただくようお願いいたします。ほかに何かございますか。

都築課長補佐

特にございません。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、本日の第 25 回幹事会をこれで終了したいと思います。