

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第一部会 第 15 回会合議事録

1. 日時 平成 19 年 9 月 5 日（水） 14:50～17:18

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（エトベンザニド及びチアメトキサム）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、赤池専門委員、上路専門委員、小林専門委員、高木専門委員、

津田（洋）専門委員、長尾専門委員、林専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員

(事務局)

北條評価課長、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 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 エトベンザニド農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 チアメトキサム農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから第 15 回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。

本日は、9名中8名の総合評価第一部会の専門委員に御出席いただいています。

また、親委員会から5名の先生に出席いただいております。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。それでは、本日の議事を始めたいと思います。

本日の議題は、農薬エトベンザニド及びチアメトキサム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。

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他、資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2として「エトベンザニド農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3として「チアメトキサム農薬評価書（案）（非公表）」を配付させていただいております。

なお、進行の都合から本日は、資料3のチアメトキサムの方から御審議いただければ幸いです。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。チアメトキサムがコメント対応なので、そんなには時間がかからないだろうと思いますから、チアメトキサムの方から審議を始めたいと思います。

本日は、親委員会の委員の方々にも御出席いただいております。親委員の皆様におかれましても、審議に御参加いただきまして、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。

まず、農薬チアメトキサムの食品健康影響評価について始めますが、経緯も含めて、事務局から御説明いただきたいと存じます。

○ 都築課長補佐

チアメトキサムにつきましては、2004年7月20日にレンコン、大豆、イネ等への適用拡大申請がなされまして、農林水産省から厚生労働省に適用拡大申請に関する基準設定依頼がされております。

それを受けて、8月3日に基準設定に関する食品健康影響評価の依頼がされております。

これを受けて、2004年8月から農薬専門調査会において審議を行っております。その後、追加での適用拡大申請ですとか、ポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定基準の部分の食品健康影響評価依頼等が追加でなされております。これまで、3回の審議を行っております。今回が4回目の審議となります。評価に必要な評価資料につきましては、事前に先生方に送付しております。それぞれの担当分野ごとに御確認いただいております。

先生方から事前に御意見をいただいております。その御意見につきましては、評価書のたたき台に見え消しの形で入れさせていただきます。

また、評価に必要な生データのフルセットをこちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

以上です。

○ 鈴木座長

それでは、チアメトキサムの審議を始めたいと思います。追加資料要求事項は、環境運命関連が1項目、毒性関連が1項目ございます。担当委員の方から5分ないし10分程度で簡単に御説明いただこうと思います。迅速な議事の進行のために、御協力をお願いしたいと思います。

まず、これは11ページのところで、小林専門委員のところから、抄録の修正についての要求がなされております。

小林先生、お願いします。

○ 小林専門委員

代謝マップのところなんですけれども、代謝物のFを加えるということで、回答資料の方によりますと、間違いなく追加しております。

次に行ってよろしいでしょうか。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 小林専門委員

水中加水分解試験のところの、各pHでの緩衝液名が抜けておりましたので、指摘させていただきます。それも書かれています。

水中光分解のところの単位ですけれども、液中でどのぐらい入っているかという濃度ですので、ppmではなく、mg/Lということで訂正いただきました。

以上です。

○ 鈴木座長

そうすると、適正に訂正されている、抄録の方も訂正したということで、これは了承されるということですね。

○ 小林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

そうしますと、次のところですが、どうぞ。

○ 小林専門委員

今回、代謝の経路のところを読ませていただいている、グアニジン基の加水分解とかと書かれているんですけども、グアニジン基ということはないので、グアニジノ基ということで少し訂正させていただいております。

○ 鈴木座長

9 ページの 10 行目ですね。

○ 小林専門委員

それから、そこのところはグアニジン化合物の加水分解とするか、グアニジノ基の脱離とする方が正確だと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、正確な方を取ればいいんですか。

○ 小林専門委員

グアニジン化合物の加水分解の方が、グアニジン基の加水分解の方がグアニジン部分を持っている化合物ということで、そちらの方がわかりやすいかと思います。

○ 鈴木座長

上路先生、その辺はどうですか。

○ 上路専門委員

これで結構です。それを直しますと、7 ページの方のグアニジン基の脱メチル化、これでいいんですか。ちょっと確認したらいいと思います。

○ 小林専門委員

それと、10 ページの方の 12 行目のところもグアニジン基とありますが、グアニジンというのは化合物であって、基ではないので、グアニジノ基としていただければいいです。

○ 鈴木座長

そうすると、確認しますが、7 ページ 36 行目、動物の主要代謝経路、④ですか「グアニ

ジン基の」となっているところが「グアニジノ基の」にするという意味ですね。

○ 小林専門委員

グアニジンは、何か化合物かもしれないので、これはちょっとチェックした方がよろしいと思います。脱メチル化と書いてあります。多分メチルグアニジンからメチルが取れているということかもしれないので、ちょっと調べた方がよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

そこは、再度、事務局で調べていただいて、適正などちらかの方向に直すということでもよろしいですね。

場所は、今の 9 ページのところにも幾つかあるようでございます。先ほどの 10 行目、11 行目、それから 33 行目、それから 10 ページの 12 行目のところが、いずれも関連する項目のように思います。

他にまだあれば、併せて事務局で対応していただきたいと思います。それでよろしゅうございますね。グアニジン化合物になるのか、グアニジノ基でよいのかというところでございます。

もし、よろしければ、毒性の方の話に移りますが、18 ページのところでございます。

これは、雄の腎臓の組織病変に関連する問題でございます、廣瀬委員から出されたものでございます。

廣瀬先生、恐れ入りますが、よろしく申し上げます。

○ 廣瀬委員

それでは、追加提出要求事項の回答書がありますが、その回答資料 2 に沿って説明したいと思います。

幾つか疑問点が上に書いてありますけれども、順に沿って説明したいと思います。

まず 1) の尿細管の好塩基性増生と好塩基性尿細管増生の違いということですが、これは、同一の病変ということで、ただ、英文でこれを表記すると「**basophilic proliferation of renal tubules**」となっておりますが、**proliferation**という言葉は、腫瘍の発生に関係するような病変と勘違いされるので、私自身はあまり適切な言葉遣いではないと思っています。ただ、これはコメントだけです。

次の 2) の間質の線維化が尿細管病変に分類されている理由というのは、これは 4) に書いてありますので、後でまた説明します。

3) の硝子滴変性が急性病変に分類されている理由というところですが、硝子滴沈着は、尿細管の変化であり、急性尿細管病変は腎としてとらえた変化である。この辺の説明から

して、どうもよくわかりません。

どうも他の資料を見ていくと、これは、みんなコンピュータにある所見を参考にしてどうも細かく所見を取っているみたいなので、その辺のことが反映されて、このようにわからない所見がたくさん出てきているということではないかと、今、思っています。

硝子滴沈着の定義がありますけれども、これは尿細管上皮細胞への硝子滴の沈着が進み、かつ上皮細胞の壊死等の変化が見られたもの、すみません、これは急性尿細管病変です。急性尿細管病変というのは、硝子滴変性がある、かつ尿細管上皮の壊死等が見られるものというように定義しています。

次に、このページの下から4行目に、尿細管の硝子滴沈着という定義がありますが、この硝子滴沈着は、硝子滴が沈着したもののみを示して、急性の変化がないというようなことで、非常に紛らわしい定義がされております。

次の4)ですけれども、好塩基性の再生像が慢性尿細管病変に分類され、好塩基性尿細管増生が個別に分類されているという理由です。

これについては、まず、慢性尿細管病変の定義がされておまして、その定義というのが、尿細管上皮の再生、壊死部の石灰化、尿細管腔内に円柱の出現、ヘモジデリンの沈着及び進行した場合には、損傷した領域の間質に微細な線維化が見られる。

これら再生・増殖過程の変化を再生性の好塩基性尿細管としたということで、慢性尿細管病変のことを説明しているのかと思うと、再生性の好塩基性尿細管の説明になっていて、ここは少し文章を修正しないと、意味がわからないと思います。

その下に、一方、好塩基性尿細管増生は、間質の線維化なしに好塩基性の尿細管が見られるだけであるということで、好塩基性の尿細管があっても間質の変化があるのか、あるいはないのか、その辺で随分定義が変わってくるということです。

それから、急性尿細管病変はもう説明しましたね。ですから、こういうような複雑な定義でいろいろ文章が書かれておりますので、なかなか今もって理解できにくい。

3ページ目に行きますと、一番上の行では、慢性尿細管病変となって、括弧して説明書きがあります。それから、急性尿細管病変も括弧して説明書きがありますが、この説明書きが、今、説明したところの定義に必ずしも合っていない。

例えば2行目の急性尿細管病変ですと、上皮細胞の壊死、上皮細胞の細胞内容物の脱落が見られたものと、ここには書いてありますけれども、前のページの定義では、硝子滴の沈着があるということが原則になっておりますので、こういうところも修正が必要だと思います。

それから、2段落目、129から139ページと括弧書きでなっている、3行目から4行目辺りですけれども、ここに急性尿細管病変を伴った硝子滴沈着というような言葉がありますけれども、急性尿細管病変には、硝子滴沈着が伴っているということが定義ですので、この言い方もおかしいと思います。

そういうところで、かなり言葉の問題で、まだいろいろ変えないといけないことがありますので、これは私の方からちょっと整理したものを事務局にお渡ししたいと思いますので、よろしくお願いします。

このことに関して後は特に大きな問題はなかったと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

病変の定義、それから考察の部分のところでの表記の仕方等については、廣瀬先生の方から、少しきちんと整理をしてくださるとのことなので、それを待てばよい。一応、全体としてここで書かれている流れの中で、例えば雄の場合の硝子滴沈着が $\alpha$ -2u-グロブリンの沈着であるとか、そういうような話はよいわけですね。

○ 廣瀬委員

ただ、雌でも、たしか慢性尿細管病変が有意に増えており、雄でも同様に慢性尿細管病変というのが増えております。申請者は、雄の慢性尿細管病変の原因が $\alpha$ -2uとは言っておりますけれども、雌にも同様の病変が増えていきますので、本当にすべて $\alpha$ -2uによるかどうかは、ちょっと疑問だなと思っています。

○ 鈴木座長

そうしますと、どう扱えばよろしいですかね。とりあえず、毒性所見なしというところが、雄の250 ppm以下、それから、雌の1250 ppm以下ということなんですが、それはよろしいということですか。

○ 廣瀬委員

例えば尿細管の硝子滴沈着が増加している傾向がありますけれども、250では、いずれも有意差はないということですので、NOAELとしては、250でも構わないと思います。

○ 鈴木座長

更に沈着している物質についてのものは何かといったような検討を要するのか、その辺のところについては、御見解はございますか。

○ 廣瀬委員

既にやっていませんでしたか。

○ 都築課長補佐

いや、やってあると思います。19 ページのところですよ。

○ 鈴木座長

雌の話のところをどうするかというのが、今、出されてきたわけです。18 ページの表のところを見ますと、真ん中に 2500 ppm 以上で、尿細管の慢性病変が雌の方でも見られていますよと、それで沈着もあるようだという指摘があったので、 $\alpha$ -2u だけでは説明がしづらいのかなという話だったんです。

○ 都築課長補佐

先生、雄については、確かに硝子滴の沈着というのが見られているんですけども、雌については、尿細管の慢性病変が観察されているんですけども、何かが沈着しているという書き方はございませんので、雌については問題ないと思います。

○ 鈴木座長

それでよろしいですか。

○ 廣瀬委員

雌については、 $\alpha$ -2u は関係ないですけども、慢性の尿細管病変が 2500 ppm 以上で増加しているということです。

○ 鈴木座長

先ほどちょっと沈着があるように聞こえたのでね。

○ 廣瀬委員

硝子滴の沈着はありません。

○ 鈴木座長

わかりました。それであれば、こここのところで雄で、一応沈着物質が確認されているので、全体としては言葉の定義、表現の仕方を変えれば、これでよいというふうになりますね。どうもありがとうございました。

毒性に関しては、この 1 点で済んだんですかね。ただ、先ほど事務局とお話をしていて、2 世代の繁殖試験でしょうか。25 ページのところなんですけど、ここがちょっとややこしくなるかもしれない。ここは、全体の ADI を決めるところとの関係で、ややこしくなるんですけど、今の雄の  $\alpha$ -2u-グロブリンの沈着の話というのは、これはラットの毒性という点では、勿論毒性なんですけど、ヒトの健康影響を考える上では、これは外挿しにくい、外挿には使えないというふうに考えてよろしいかと思うんですけど、廣瀬先生、その点については、20 ページの枠の中の一番最後の評価書案の、ヒトへの外挿を考えた場合に、毒性的意義は

ないと考えられるという部分があるんですが、これはそう書いてよろしゅうございますね。

○ 廣瀬委員

腎臓の変化が、すべて  $\alpha$ -2u で説明できるという条件があると思いますけれども、そういう場合には、ヒトへの外挿はできないということかと思います。

○ 鈴木座長

一番低いところの毒性のところは、どうも  $\alpha$ -2u あるいは腎臓の病変のところに関わっているようなので、それは雄ラットについての話なんですけれどもね。それを基にしてという話にはならないかと思うんですが、いずれにしても、生殖発生毒性のところは、1000 ppm の雄ですね。

○ 都築課長補佐

1000 ppm 以上投与群の雄ですね。25 ページの 16 行目なんですけど、尿細管硝子滴沈着の増加が認められたということで、これを採用するか、しないかで、全体の ADI 設定根拠が変わってしまうところがございますので、先ほど座長と打ち合わせをした段階で、このところを専門調査会の先生方に丁寧に御覧いただきたいというふうに思っておりました。

○ 鈴木座長

ややこしいんですね。やはり雄だけの話のことになってきていまして、雌の方はそうでもないということで、どうもこの場合、動物実験の結果としては、尿細管の硝子滴沈着が毒性影響であるので、この試験の NOAEL という点では、ここに書いてあるような話にはなるんですけれども、これを基にして、ヒトの ADI を決めるときの根拠にはできないなという形になるのかなと思っっているんです。

○ 廣瀬委員

1000 ppm で見られているのが、尿細管の硝子滴沈着であって、 $\alpha$ -2u が証明されているということであれば、ヒトに対しては外挿できないということで、最終的に ADI を評価する場合には、NOAEL が 1 つ高くなるということでもいいかと思いますが、ただ、これは世界的にはどういうことになっているのか、その辺の流れはわからないんですか。

○ 都築課長補佐

仮に、これが 1 ドーズ上がったとしても、他のところで、これに近い数字が出ていますので、決して 1 けた上がってしまうとか、そういうことは全然ないんですけれども、もし、これが  $\alpha$ -2u-グロブリンに起因いたしました尿細管硝子滴沈着かどうかというところで、結論が出れば、1 ドーズ上がるということなんですけど、これが 2 世代繁殖試験で出たものが確実に  $\alpha$ -2u-グロブリン腎症であったかどうかというところまでは、ちょっと先ほどの

打ち合わせの段階では確認していませんでした。

すみません、ちょっとお待ちください。

○ 鈴木座長

確かに、先ほどのコメントの付いたラットの 90 日でしょうか。あそこでは免疫染色をしてくれているので、 $\alpha$ -2u であることは確認できたんですが、繁殖試験では、そういうところまではやっていなくて、表現として尿細管に硝子滴沈着があるという形になっているんですけども、これは雄でもあることから、恐らくは、 $\alpha$ -2u と考えて差し支えないのかなと思っているんですけども、厳密には証明はされていません。部位のところ、尿細管硝子滴沈着という形しか、たしか書いていないんだね。

この 2 世代繁殖試験というのは、実は 10 ppm、30 ppm で、その次がどんと飛んで 1000 ppm になって、1000 ppm では、雌の方は体重増加抑制があるようなのですが、雄では、尿細管の硝子滴沈着ぐらいしか出てこないという話になっています。

そうすると、いずれにしても、1000 のところが LOAEL ということになると、30 ppm が NOAEL という話なんですけど、本当はドーズが飛び過ぎているので、なかなか悩ましいんですけども、いずれにしても、雌の方の場合は、1000 ppm で、尿細管以外のところに影響は出てきますから、NOAEL が 30 ppm という部分は、雌の場合は、これが生きてくる形になります。

○ 廣瀬委員

申請者は、これが  $\alpha$ -2u であって、ヒトには外挿できないということを言っているんですか。

○ 都築課長補佐

いや、 $\alpha$ -2u かどうか確認していないですね。

○ 鈴木座長

これは、コメントを出す時点で、繁殖試験のところのこの部分まで、沈着の件について、この専門調査会で、ちょっと気がつかなかった。90 日の試験のところの問題になってしまったもので、それが  $\alpha$ -2u だということになってくると、2 世代の所見を恐らく同一視しないといけないんじゃないかという話になってしまったという経緯です。

○ 都築課長補佐

これは、 $\alpha$ -2u であれば、除外してということもあり得たんですけども、確認が取れない以上、ヒトにも外挿し得る可能性があるということで、32 ページの表でいうと、1.84 という P 雄のところの NOAEL を採用せざるを得ない。

もし、今後、 $\alpha$ -2u-グロブリンでしたという確証を提出していただければ、その段階で、また、考慮ができると思います。

○ 鈴木座長

そういうふうになりますか。わかりました。今のようなかなか普通やらない部分であるんですけども、確かに、現時点では確証が取れていないので、雄のところの部分は、やはり 1000 を LOAEL として、30 を NOAEL というふうにしておこうと。コンサバティブに考えて、より安全性を担保するというようなところには、なろうかと思います。

もし、メーカーの方で、今後、これが硝子滴沈着であるという話、硝子滴沈着が  $\alpha$ -2u-グロブリンの沈着であるということになれば、また、その後でいろいろ考えればいいことなんですけど、先ほど、補佐もちょっと言っておられましたけれども、そうあったとしても、全体の ADI 設定根拠のための NOAEL は、1 けたも上に上がるということではなくて、恐らく、雌の 2.63 といったところが、次に低い NOAEL になると思われまますので、そう大きな問題にはならないかなというふうに感じております。

今、突然の話で議論が見えなかったかもしれないんですが、どなたか御意見、その他あれば、どうぞ。

○ 長尾専門委員

私も、今の考えで結構なんですけど、確かに、これは何に起因しているかは全く不明で、特に繁殖試験では、F1 雄においても、1000ppm で沈着が見られたということで、先ほどの一般毒性のラットの成績をそのままもってきて、それで考察するというのは、少し危険かなというふうにも思っていますので、先ほどの話でいいかなと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。他に御意見はございますか。

○ 津田（洋）専門委員

全然別のことでいいですか。今のことに関してですか。

○ 鈴木座長

できれば、今のことに関してお願いしたいと思います。

○ 津田（洋）専門委員

それでは、別のことを後で言います。

○ 鈴木座長

今の硝子滴沈着については、もうこれ以上議論はございませんか。高木先生、よろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

では、次の話をどうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

これを見ますと、3つの臓器にがん原性があるわけです。脳と皮下脂肪腫、これはラットです。マウスには発がん性が明らかにあるわけです。それをADIを決めるときに、本当に今まで他と同じで、100で割るだけでいいのかという、前にも私は申し上げたことがあります。私個人としては、明らかにがん原性というのに、機械的に100で割るとするのは、ちょっと問題があると思います。

○ 鈴木座長

今、がん原性の方の話が出てきたんですが、これは事務局の方では、今回、コメントとしては出てきていないので、前に議論になったのではないかなと思いますが、どんな経過でしたか。

○ 都築課長補佐

以前から、複数の先生からがんが全くないような剤と、高用量とはいえ、明らかにがんがある剤と同じような不確実係数でいいのかという疑問はいただいております。

それについては、農薬専門調査会だけで終わらない話ですので、全体としてじっくり考えてほしいというようなことで、前回はおまとめいただいたというふうに記憶しております。

その段階では、明らかに閾値が設定できるということであれば、閾値の範囲内においては、安全係数100ということで整理をさせていただいた。

ただ、これは食品安全委員会として宿題をいただいているというふうに認識しております。

○ 鈴木座長

どなたにどう伺えばよいか。一応、今の津田先生のお話のところを表で確認いたしますと、23ページの表16、これはラットの2年間慢毒発がんのところとして、脳の悪性星状膠細胞腫から皮膚皮下脂肪腫というのが少数ながら1500 ppmで有意差がある。これは対象群には発生していないというところも絡んでいるかもしれません。

24ページのところに、これはマウスの18か月間の発がん試験でございまして、肝細胞腺腫、肝細胞がん、肝細胞変異細胞巣といったようなものが、一見用量反応的に増えてい

るように見えるという話がございます。

これについては、一応、客観的に有意差もあることですし、がんが見つかったということで、それはいいと思うんですが、これについては、基本的には、がん原性について、メカニズムがどの程度やられているのかということ、当面解釈していくしかないのかなと思っているんですけども、まず、遺伝毒性の件からして、どういうふうに考えなければいけないかということ、林先生、若干解説していただけますかね。

○ 林専門委員

遺伝毒性に関しても、閾値論というのがあるわけですけども、いつまでもそれを引きずっているわけにはいかないだろうというのが、私の考えで、遺伝毒性に関しても、こういうふうな安全係数での対応というのが将来はあるのではないかとこのように思いますし、実際にそういう議論が FDA の中でもなされている場合がございます。

急に変わるということも大変だろうと思うので、今までのラインは堅持するにしても、今後、その辺の議論というのは、やはり続けてしていかないといけないだろうと思っております。

ですから、今の津田先生のがんの場合だけではなくて、発がん性はないけれども、遺伝毒性がきちんと認められるようなものについても、何かこういうふうな安全係数のような概念を取り入れる必要があるのではないかとこのように、考えています。

○ 鈴木座長

全体の話としては、わかるんですが、このチアメトキサムという剤の話のところ、少し具体的にお話ししていただくとありがたかったのですが、遺伝毒性試験として考えると。

○ 林専門委員

このチアメトキサムに関する遺伝毒性はないものと考えていいと思います。

○ 鈴木座長

そうしますと、*in vivo* の試験で、若干細胞の種類が違うけれども、がん原性が認められているよということ。

それから、この遺伝毒性試験がネガティブということを受けて、その後のところで、通常の考え方でいかせていただきますと、閾値がある反応と考えてよいのかということになるのかと思うんですが、その辺はいかがですか。

高木先生、何かありますか。

○ 高木専門委員

そういうことでいいんだと思いますけれども、先ほどの津田先生のお話でよいのかとい

う話で、この剤に関しましては、悪性の星状膠細胞腫と皮膚、皮下脂肪腫については、背景データ範囲前後ということを考えて、ここでの結論は投与に関連したものではないというふうに結論してあるので、純粹に肝臓だけのことを考えて、100で設定してもいいんではないかと思います。

○ 津田（洋）専門委員

脳腫瘍は、普通ではつくろうと思ってもつukれないんです。非常に難しいです。唯一可能なのは、trans placentalにがん原物質を親に入れると、出てきた子どもにできるというようにつくり方でやって、あとは実験者がつくろうと思ったら、脳にダイレクトに carcinogenを入れないとつukれないぐらいなんです。

それで、ここに500と1000で出てくるというのは、非常に普通ではあり得ない、バックグラウンドと言っていますけれども、私は、どういうバックグラウンドか見せてくれと言いたいぐらいでして、ほとんどないんです。何万匹やってもほとんどない、それぐらいの珍しい腫瘍なんです。それがここに出てくるというのは、かなり十分に注目していいと思います。

○ 鈴木座長

一応、データを示しているというふうに考えられます。悪性の星状膠細胞腫あるいは皮膚、皮下脂肪腫の背景データというのが、報告の中に示されておりまして、前者が0ないし3.3%、それから後者が0ないし6.7%ということでございますから、そんなにたくさん出てくるわけではないけれども、そういう低頻度の話のことになりますと、たまたまある用量分に、この程度の発現があるというのは、確率論的には、私はあり得る話だと考えております。誘発されたものではないという結論が、割と合理的には見えます。

一応、背景データ等々も示した上で、考察をしておって、それらから考えると、投与とは関係がないという結論になっているんですが、その辺のところはどうか。

高木先生、何か更に補強するような意見はございますか。

非常に正直なことを申しますと、動物での発がん実験で、偶発性のものと、誘発性のものを区別する科学的な方法論が、まだ、私はないのだというふうに思っております。

催奇形性物質のところでは、特に遺伝性の根拠のある奇形と、それから統計学的にですが、誘発の奇形のところを見分ける方法というのは、かなり定着してきたように思うんですが、がんの場合というのはなかなか難しく、コンカレントな対照とだけ比較をしていますが、対照そのものが、実はしょっちゅう変動するという性格のものでありますから、それが均等に投与群の方に割り付けられるという、そういう証拠もない。非常に悩ましいところで

はあるんですが、いずれにしても、こういう低頻度でポピュレーションの中で起こっているものが混じっているというようなところについて、これを群分けする際に、かなり不均一な格好でばらまかれるという話からの説明の方が、当面は合理的なのかなということを常々考えております。

いずれにしても、今後、本格的な研究がされないと、決着がつかないのではないかなというふうに思っています。

試験ですから、何とも根拠のある話とも言いかねる部分があって、このままいきますと、ちょっと決着をつけにくいですが。

○ 津田（洋）専門委員

委員長、3つの臓器に出るというのは、かなり重視する必要があると思うんです。マウスの肝臓はかなりよく出るので、それはある程度ここに書いてあるようなメカニズムで出ることがわかっていますけれども、ほとんど出ないような臓器、ここではバックグラウンドを出してきていますけれども、この物質が3つの臓器に違う腫瘍をつくるというのは、かなり重要な所見だと思います。

都築補佐は、将来課題としてとって、そのまま宿題に持ち込みのようではけれども、やはりどうするかということを実際に考えていただきたいと思います。

○ 見上委員長

SDラットでの背景データを見ると、パーセンテージが0~3.3、または0~6.7ということで、確かに3種類の腫瘍が出ていることは事実なんです。そうかといって、安全係数100以外にどうやって考える、その根拠はどうかと言われると、また困ったことになります。とりあえず、それはどこで考えなければいけないのか。3つの専門調査会である程度食品安全委員会として統一的な方法を考えないといけないと思うんですけれども、先生、知識というか、科学的に、それが考えられる根拠というか、証拠はありますか。

○ 津田（洋）専門委員

根拠ではないんですけれども、IARCの評価会に出ていますと、複数の臓器にわたってできている場合は、かなり重視する。恐らく、これが関われば、2Bに入ると思います。1つの実験だけではなかなか採択されないんですけれども、1つの実験でも複数の臓器にわたって出ている場合は、かなり重視される傾向があります。ですから、私は、それに当てはまると思っています。

それぞれのバックグラウンドに入るかもしれませんが、3つ一遍に起こるバックグラウンドというのは、かなりないのではないかと思っています。

○ 見上委員長

だけれども、その場合、ゼロから何%と書いてあるので、コントロールにおいても3つ一遍に起きているはずですね。

○ 津田（洋）専門委員

ここでヒストリカルコントロールは、それぞれを取って幾つかというのが普通の個体の作り方というか、それぞれ、3つ一遍に起こっていると取ったら、非常に低いことになってしまうと思います。

○ 鈴木座長

とりあえず、もう少し説明しないといけないと思うんですが、特にラットについてのがん原性についての部分ですが、ここで背景データ0~3.3%というのは、実験としてやってきた時の、そのときどきの発生率を書いているので、こうなっているんですけども、推定して、全ポピュレーションで考えると、もっと非常に低い頻度で自然発生で起こるものだというふうに認識するのが正しいんだろうと思います。

そういう状況下で考えたときに、表16にある成績を、とりあえず、Fisherの直接確率計算法でやりますと、この成績というのは、差がないという成績になっているわけで、これをもってPetoの傾向検定ですかね。差があるから、非常に重要なものだというふうに言うのも、ちょっと根拠がないのではないかというふうに考えています。

実際上は、ポピュレーションの中で、非常に低頻度のものがあつた場合に、特にがんの話というのも、最近では遺伝的な根拠というのが、大分言われるようになってきておりました。父、母からのそういった遺伝的な問題が出てきますと、ちょうどその時期に繁殖した子どもが何ぼかいて、ある腹からのものが固まって、どこかに動くというようなところから考えますと、ある群で1例あるいはある群で2例といったような出現の仕方をするというのは、十分にあり得ると、私は考えています。

誘発であるという根拠のところは、私は、このデータからは見にくいと思っております。外国の方でいろいろやっていることは無視するわけにはいかないと思いますけれども、とりあえず数値から見て、エビデンスベースで考えた時に、非常に強い発がん性があつて、問題にしなければならないものかということになると、そうは見えないんですけどもというふうに思っていますが、さていかがなものでしょうか。どういうふうになれば、よろしいですかね。

○ 廣瀬委員

私も鈴木先生と大体同じ意見です。脳の膠細胞腫は、今まで2年間のがん原性のデータ

を随分見てきましたけれども、やはりときどき見られますね。そんなに珍しいという腫瘍ではなかったと思います。

この場合にも、雌でも1例中用量で見られているというようなことも考えると、これが実際にインデュースされたと考えるのは、非常に難しいと思います。

それから、皮下の脂肪腫でも、やはり自然発生で出るものでありますし、また、これは悪性でもありませんので、これについても、これをインデュースされたと考えるのは、かなり難しいかなと思います。

ですから、私自身としては、この剤の発がん性というのは、ほぼ肝臓に絞っていいと思っています。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。どうされますか。

○ 津田（洋）専門委員

私は、ここで決めろと言ったわけではないのですが、こういう場合には、もう少し議論していただきたいと思います。

○ 鈴木座長

一応、ある限界までは議論した上で、誘発とは必ずしも決め難いという方向に流れているようですが、それでよろしゅうございますか。

○ 津田（洋）専門委員

それを決める根拠がないので、誘発でないと断定するような根拠は何もないわけです。例えばコントロール群に出れば別ですけれども、この試験ではそうですから、誘発とは考えられないということ、ここの委員会で結論づけるのは言い過ぎだと思います。現状では、検討課題ということぐらいなら話はわかります。

○ 鈴木座長

検討課題と云って、最終的にはどちらで扱うかというところは決めなければならないので、そんないいかげんなことはできない。

現実には、先ほど言ったように、集団の中で非常に低頻度の問題が自然発生で起こるときに、コントロール群だけと云って、いつも出るとは限らない。その程度の話のことであれば、今の話のところは、先ほど廣瀬先生も言っておられましたけれども、雌の中間用量で一例だけ出ているというようなことからしても、なかなか誘発というふうに決め付けるのは、難しいのではないかという話にしておかないと、最終的にもっと、例えば

ペンディングにして、先行きの話にするとしたって、どうにもしようがないじゃないですか。安全係数をどうするんですかとか、発がん性はあると書くんですかとか、そのところの話は、ちょっと具合が悪い話になるので、当面、どこかでこう書いていいよというところを納得していただかないと、先に進めない。

○ 津田（洋）専門委員

そう詰められても、ここで結論が出るわけではないんですけども、私が申し上げたのは、最初に申しあげました、がん原性のあるものについては、単純に100で割るということだけでよろしいですかということから、更にこれは肝臓だけではなく、現にこのデータで見る限り、ラットで他の臓器にありますと申し上げたんです。

○ 鈴木座長

事務局、何かいい知恵がありますか。

○ 都築課長補佐

津田先生が先ほどおっしゃったとおりで、個別論ではなくて、複数の臓器に強いがん原性が見られるようなものについては、別の扱いでということかと思っておりますので、それについては、どうすればいいか、ここの場では結論が出せませんし、農薬だけにとどまる話ではございませんので、これを誘発性のものであるかというのは、また置いておいて、強いがんが複数臓器に見られるものについて不確実係数を100以外のものについて検討してほしいというお話で、これは以前からいただいていたと思っておりますので、これはどこかで考えていかないといけないだろうと思っております。

○ 鈴木座長

この剤について、当面どうしますか。

○ 都築課長補佐

この剤については、事務局からのお願いなんですけれども、従来どおりの考え方で整理していただければ助かります。

○ 鈴木座長

事務局からそういう要望が出されたんですが、それでよろしゅうございますか。今の形で、強い腫瘍が何種類か他の種類でも見られるような場合には、安全係数等々も含めて、今後検討しなければいけない。それは、農薬専門調査会だけでは決められないことなので、ペンディングにして先送りにしたいということなんですけれども。

○ 津田（洋）専門委員

前進したと解釈しています。

○ 鈴木座長

では、御了解いただけただけということで、従来どおりの解釈で、今回は ADI を決める作業に行ってもよいと思います。

その場合、先ほどの遺伝毒性試験のところでは、この剤について言えば、ネガティブであるというところ、それからマウスの肝毒性あるいは肝腫瘍の話のところ、増殖性の検討とか、アポトーシスの問題とか、酸化ストレス関連の問題等々からすると、酵素誘導の試験もあるんですが、一応、従来型の話であれば、プロモーションに起因する、閾値のある変化というふうに考えることができそうです。

全体で、今のようなまとめになるかと思うんですが、どうぞ。

○ 林専門委員

素人があまり口を出すべきではないのかもわからないですけども、先ほどのところ、23 ページの 7 行目から 8 行目にかけて何ですけども、以上より、これらの所見は投与に関連したものではないと考えたという、その文章だけを削ってしまうというのは、いかがなものでしょうか。上の部分は、その文章として残しておいて、今の津田先生の御意見を取り入れたような形で、結論としては、少しぼやかしてしまうということ。

○ 鈴木座長

どちらとも決められないという形のところで、ここはこうとは書かない、消してしまおうということ、それで従来型という話も何なんだという話で、おかしい話なんです。

いずれにしても、ここは意見もあるところでございますから、誘発型とも書かないし、自然発生型とも書かないという意味で、この部分を削除するという提案をされたんですが、いかがでしょうか。そうしましょうか。

○ 廣瀬委員

削除すると、かえってどうしてそういうことが書いていないかということが、今度問題になってきますので、やはりちゃんとどっちか書いた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

そうしますと、こういう場合は両論併記になるんですか。

○ 見上委員長

180 ページぐらいつと発がん試験群の腫瘍性病変というところで、今、ずっとコントロールのところをさっと上から目を流しているんですけども、結構コントロールでいろんなところに、M と書いてある、悪性腫瘍ですね。いっぱいあるので、今、廣瀬委員が言ったように、これを取ってしまうと、また何か別の疑問が出てくるような気がして、この

ままでいいのではないかという気がするんですけども、結構 SD ラットは腫瘍をつくりやすいラットなんですね。

○ 鈴木座長

2年間かけていますと、自然発生として、非常にたくさんの腫瘍がいろんな臓器で出てくるのは当然なんです。それで、通常は対照群と比較するということになるんですけども、まれにしか出てこないような自然発生腫瘍の場合のところなどは、これは相当でかい母集団の実験群をつくって比較しないとできないですね。

○ 見上委員長

この表からは、当然のことながら、1匹のラットが3種類以上のM腫瘍をつくったと読めませんから、そういう点においても問題ですね。

○ 鈴木座長

先ほど通常の形を評価するという御了解をいただいたので、通常の形であれば、この所見は投与には関連しなかったと書いてもよさそうに思っているんですね、林先生。どうしましょうか。それで御了解いただければ、今回のところはそういう形にさせていただいて、この問題については、今後の問題に委ねましょう。この検討に委ねましょうというところで、それが前進であると評価いただけるのであれば、そうしたいなと思っているんですが、よろしゅうございますか。

○ 林専門委員

私は了解です。

○ 鈴木座長

津田先生もよろしゅうございますね。

○ 津田（洋）専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

そうしますと、今回の話は、代謝関連の話のところと、腎毒性に関連する話、これは廣瀬先生が後ほどもう少し正確な形の記載を事務局の方にくださるということなんです、NOAELには影響しないであろう。

もう一つは、生殖発生毒性の2世代のところ、1000 ppmで見られている腎病変については、これは必ずしも一般毒性のところと同じというわけにはいかない、雄の1000 ppmのところのLOAELというのは、そのまま生かしますという形の同意が取れて、な

おかつ発がん性のところについても、とりあえず従来どおりの話で評価してよろしいと、閾値がある反応であろうということで、ラットについては、なかなか決着がつけ難いんですが、マウスについては、非常によく見られるがん腫瘍でもあるし、遺伝毒性のない、それからその他の実験で閾値があると考えているというところまで来たんだと思います。

そうしますと、全体として総合評価から ADI に行こうと思っているんですが、事務局の方で、もう一つクロチアニジンとの関連の話。

○ 都築課長補佐

申し上げます。前回まで、この評価書の中で、暴露評価対象化合物として、チアメトキサム以外にクロチアニジンがチアメトキサムの分解によってできますので、これも含めた形で暴露評価を行うというようなことを提案していたんですけども、クロチアニジンについては、別途基準が定められていて、そちらで管理がされるということが明らかになりましたので、チアメトキサムの暴露評価対象化合物に、クロチアニジンも含めてしまうと、クロチアニジンは、ダブルで評価をされてしまう。クロチアニジンそのもので評価をされ、かつチアメトキサムとしても評価をされるということになってしまいますので、ここは分けまして、ここでの暴露評価対象化合物は、チアメトキサム、親化合物のみ、ここで分解によって生じたクロチアニジンは、クロチアニジンの ADI と比較して評価をするのが妥当であるという形に改めさせていただきました。

○ 鈴木座長

私としては理解できるんですが、上路先生、小林先生、その辺はちょっと何かございますか。

○ 上路専門委員

そのとおりだと思います。確かに他のクロチアニジンそのものも薬剤として使っていますから、それはそちらの方で試験をやるということですので、ダブル評価をしてしまう。ですから、ここは別々にして評価していただければと思います。

○ 鈴木座長

クロチアニジンが使われる作物と、本剤が使われる作物がどの程度共通しているのか、別々のものがあつた場合に、どうでしょうかね。

○ 都築課長補佐

作物は、ほとんど重なっているんですけども、一部重なっていない部分がございます。これについては、厚生労働省が、例えばチアメトキサムで使われていて、クロチアニジンで登録がないような作物、そのような場合、クロチアニジンについても、登録はないんで

すが残留基準値の設定をして、チアメトキサムの分解でできるクロチアニジンは、クロチアニジンとしてちゃんとマネージメントするという形で対処されると思います。

○ 鈴木座長

心配していたのは、その辺のところは、チアメトキサムだけの作物の時に、クロチアニジンを使っていないから、これは一律基準で行くなんて話になると大変だと思って、よけいな心配だったんですけども、その辺は大丈夫なんですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

ということだそうでございます。ですから、今回のところでは、チアメトキサム関連だけのところで ADI を考えるということで、仕事を進めてよいと思います。

総合評価のところは、いろんな話がまとめられておりますが、それぞれの担当の先生方のところで、この書き方で問題があるというようなところがあれば、御指摘いただきたいと思っております。

30 ページのところは、21 行目から土壌のところの話で、細かい、例えば火山灰・壤土（岩手）というような話のところを省略いたしましたけれども、これはどうですか。

○ 上路専門委員

これは私が消していただいたものですが、これほどまで細かくする必要はないというふうに思いましたので、切っていただきたいと思っております。

○ 鈴木座長

各論のところは載っているわけですね。

○ 上路専門委員

そうです。

○ 鈴木座長

そうしますと、毒性の関連のところでは、これでよろしゅうございましょうか。

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

31 ページの 1～10 行目までですけども、同じことがくどくどと書いてあるので、ここまで書く必要はないので、少なくとも 8、9、10 は蛇足ですので要らないと思っております。

○ 鈴木座長

前の段落の最後の辺りのところと、8、9、10 の辺りが重なっているという御指摘ですね。

○ 津田（洋） 専門委員

そうです。

○ 鈴木座長

そうすると、これは省いたとしても特に問題は生じないと思います。

○ 津田（洋） 専門委員

わかりやすく言えば、この剤による肝障害が起こって、細胞回転が上がって、そしてかなりマウスに特有な肝発がんが起こったということであるので、何か同じことが書いてあるし、もう一つは、アポトーシスが本来はプログラムデスであって、傷害作用によって起こるのは、いわゆるネクローシスなり細胞腫であるわけですね。ですから、アポトーシスというのは、普通は毒作用による反応ではないんです。その辺をうまくまぶして書いてある気がしますので、安易にアポトーシス、アポトーシスと使うべきではないと思います。

6行目の「アポトーシスを含む細胞傷害が起こり」というのは、全く意味が通じないので、細胞傷害による細胞腫が起こったわけであって、わざわざアポトーシスと書くことはないと思います。

○ 鈴木座長

アポトーシスに関連した実験が行われていたので、これを生かそうという意図だとは思いますが。修文が必要であるという御指摘であれば、できれば津田先生の方から事務局の方にこういうふう書き直してくださいという話をお示しいただけるとありがたいと思います。

では、よろしく願いいたします。

8行目～10行目に関して、これは確かに重なっている部分もあるので、省きましょうか。高木先生、どうですか、省いてよさそうですか。よさそうですね。

では、事務局の方で、今の形の対応をお願いいたします。

繁殖試験、発生毒性試験は大丈夫ですか。

○ 長尾専門委員

12行目、13行目の児動物というのは、これは胎児に変えた方がわかりやすいかなと思います。

○ 鈴木座長

これは発生毒性だから、催奇形性ですものね。児動物ではなくて、胎児にする。

林先生、遺伝毒性は、よろしいですか。

○ 林専門委員

はい、特に問題ないと思います。

○ 鈴木座長

そうしますと、表 24 を御覧いただいて、最も低い NOAEL というのは、2 世代繁殖試験の親世代の雄、1.84 ということになります。

備考のところに親動物、尿細管硝子滴沈着増加というのも、これも生かしておいていいわけですね。

そうしますと、今の話のところで、従来どおりの見解ということで、安全係数 100 で A DI は 0.0018 mg/kg 体重/日という形になるかと思えます。もし、これで御承認いただければ、幹事会の方に報告したいなと思っております。

よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。事務局からお願いします。

○ 都築課長補佐

本日、ADI の御評価をいただきましたので、これを当部会の案といたしまして、幹事会に報告させていただきたいと思えます。

本日、いろいろな御指摘をいただきましたので、御指摘を踏まえて、評価書を修正した上で、また、先生方に御覧いただきたいと思えます。

○ 鈴木座長

次のところですが、どうしましょうか。少し頭を冷やしますか、大分ホットな議論をしてしまったので、5 分か 10 分か、そのぐらいとりますか。

次は新規剤なんですね。

○ 都築課長補佐

新規ではございませんで、魚介類の関係で審議する剤です。

○ 鈴木座長

初めての議論ではなかったですか。

○ 都築課長補佐

審議自体は、初めてです。5 分ぐらい休みましょうか。

○ 鈴木座長

トイレ休憩ぐらいとりましょう。

(休 憩)

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。2～3分過ぎたように思いますが、次の剤に移りたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、経緯も含めまして、エトベンザニドについて御説明させていただきたいと思っています。

資料2のエトベンザニドの評価書たたき台を御覧いただけますでしょうか。3ページを開いていただけるとありがたいです。エトベンザニドにつきましては、暫定基準値が設定されていない農薬です。海外では基準が設定されておりませんので、我が国だけで使われている剤でして、暫定基準はございません。

魚介類に対する残留農薬基準の設定に関して、厚生労働省から意見聴取がなされておりました、これで2007年8月6日に要請を受けております。今回は初めての審議になります。

評価資料につきましては、事前に先生方にお送りしております、担当分野ごとに御意見をいただいております、いただいた御意見はたたき台に見え消しの形で入れております。審議に必要な予備の生データはあちらのテーブルがございますので、必要なファイルがございましたから、お申し付けください。

○ 鈴木座長

今のような事情でございまして、1995年に初回農薬登録があつて、その後のところで日本の国内だけで残留基準等々は決まって動いていたということでございます。シジミの件で要請があつたと考えればいいと思います。

いずれにしても最初の審議になりますので、それなりの時間を費やさなければならないかと思っております。各専門の先生方に簡単に説明をしていただきたいと思います。1つの部分について、およそ10分程度を目安に説明いただくとありがたいと思います。残りの時間もあまりないことですので、迅速な議事進行のために御協力いただきたいと思います。

動物の代謝試験のことなんですが、これはすみませんが、事務局の方からお願いします。

○ 都築課長補佐

では、事務局から簡単に御紹介をさせていただいた後で、先生から補足していただければと思います。

動物体内運命試験でございます。用いました標識化合物は6番の構造式のところを御覧

いただきますと、まずアニリン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものを ani- $^{14}\text{C}$ -エトベンザニド、フェノキシ環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものを phe- $^{14}\text{C}$ -エトベンザニドとここでは使い分けをさせていただきますと思います。

それでは「(1) 薬物動態」から御説明いたします。SD ラットを用いまして、試験を行いました。標識化合物としては ani- $^{14}\text{C}$ -エトベンザニドを用いております。低用量の群は 25 mg/kg 体重、高用量は 500 mg/kg 体重で試験が行われております。

結果としては表 1 に書かせていただいているんですが、雌雄で若干  $T_{\max}$  に差が出ておりました。雄の方がやや長めの時間がかかっております。 $C_{\max}$  につきましても雄の方がやや高い濃度になっております。 $T_{1/2}$  につきましては、雌の方が長い時間がかかっているということでございます。

低用量と高用量の比較なんですけれども、投与している濃度差が 20 倍あるんですが、 $C_{\max}$  の濃度が 20 倍に達していないということで、線形性が保たれていないということが言え、どこかで飽和していると思います。

「(2) 排泄 (単回経口)」にまいります。こちらは ani- $^{14}\text{C}$ -エトベンザニドと phe- $^{14}\text{C}$ -エトベンザニドを用いて行っております。

まず低用量群の試験でございますけれども、120 時間以内にほぼ 100% が排泄されております。このうち尿中の排泄が約 6 割、糞中の排泄が 3~4 割程度でございました。高用量群でも 120 時間以内におよそ 100% が排泄されております。尿中からの排泄が 2~3 割程度、糞中から 7~8 割程度が排泄されているということから、恐らくそれほど吸収されずに排泄、糞中に直接出ているものがあるのではないかと考えられます。以上が表 2 のところにまとめられております。標識位置、雌雄による排泄パターンの差は認められませんでした。

「(3) 排泄 (反復経口)」を行った場合の排泄試験でございます。結果は表 3 にまとめられておりました。投与 48 時間後と 120 時間後で、それほど大きな差は出ていないんですが、やはり先ほど来と同じように尿中から約 6 割程度、糞中から 3~4 割程度排泄されております。

「(4) 胆汁排泄」でございますけれども、投与後 48 時間以内に胆汁中に低用量群で 2~4 割程度、高用量群では 13.8~14.7% が排泄されております。胆汁への排泄は個体差が大きいということで、標識位置ですとか雌雄による差は明確にはわかりませんでした。

「(5) 体内分布」でございます。表 5 を御覧いただきますと、 $T_{\max}$  付近では腎臓、肝臓、血漿中、48 時間後には脂肪、腎、肝といったところに主に蓄積している様子がわかる

かと思えます。

「(6) 代謝物の同定・定量」の試験でございます。これまで用いました試験の排泄物等から代謝物を定量分析しております。まず尿中では主要な代謝物は M2、M7、M8。この M7 は抄録の記載によっては、試験のものによっては F と書いたりしております。ここでは M7/F と書かせていただいております。M8 は試験によっては C と書いてある部分もございますので、ここでは M8/C と書かせていただきました。これが主要なものでございます。

phe-<sup>14</sup>C-エトベンザニド投与群の主要な代謝物は、M8/C の抱合体、M10 及び M14 でございます。両標識体とも親化合物は検出されておられません。

糞中の代謝物でございますけれども、主要な成分は親化合物でございます。同定された代謝物としましては、M8 のみでありました。標識位置の違いですとか反復投与した場合でも代謝物ですとか、パターンの影響は認められませんでした。

胆汁中からの検出された代謝物でございますけれども、主として M8 が検出されました。他の少量の M17 のグリシン抱合体が phe-<sup>14</sup>C-エトベンザニドのみで検出されました。

腎、肝及び血漿では主要な代謝物として、M8 抱合体、M17 がそれぞれ各組織中放射能の 7.7～45.5%、8.4～70.3% 検出されました。

代謝経路でございますけれども、エトベンザニドはラット体内において、親化合物のエトキシメチル基の脱離による M8 の生成と、それに続く芳香環の水酸化で M3 ですとか M4 ができる。それから、M6 が生成する。

親化合物のアミド結合が加水分解することによりまして、M7、M17 が生成して、それぞれが酸化を受けている。以上、2 つの経路が主要な代謝経路と考えられました。

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。

これはまず最初に代謝関連ということで、植物の先生方から御覧になった時に、動物のところでは何かコメント等がおありになれば。

○ 上路専門委員

事務局の方から 9 ページの方に書いてありますけれども、M3、M4 というものが載っていない。代謝マップが抄録の 251 ページに載っていますけれども、多分水酸化 M8 から芳香環の水酸化による M3、M4 というので、左側の真ん中に M8 があり、3、4 というのが多分上の 2 つだと思います。これは植物の方には記載されておられませんので、ここは確認

していただければと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。これはやはり確認するしかないし、全体として抄録が極めて古いままになっているので、これはたくさん修正要求が出てくるのではないかと思います。そのうちのひとつと考えたいと思います。

毒性の関係の先生方で、ここまでの動物代謝に関連しまして、御意見はございますでしょうか。

○ 赤池専門委員

特にございません。

○ 鈴木座長

尿中もしくは糞中によく排泄されてしまうという話になっていますし、肝、腎といったようなところに比較的とどまる剤という話だということになるかと思えます。

それでは、もし御意見がなければ、植物代謝の方に移りたいと思います。

○ 上路専門委員

それでは、10 ページ以降の植物代謝についての説明をさせていただきます。

先ほどから動物代謝の方に出ていたんですけれども、代謝物の記号が抄録と評価書、あるいは抄録の 251 ページの代謝マップのところがそれぞれ違った書き方をしていますので、正直、非常に苦しかったです。それほどたくさん代謝物がないので、あえて直す必要はないのかなと思っていますが、できれば修正をお願いしたい。

植物代謝の方から入っていきますけれども、植物については水稻の幼苗と収穫期の大きくなってからと 2 通りの試験が行われたということです。幼苗の方についてはフェノキシの方のラベル化したもの、収穫期に試験したものはアニリンとフェノキシと両方を使っているということです。

幼苗に関しては、水耕液に添加してアイソトープの行方を見ている。多くは水耕液に残っていたんですけれども、根に 72 時間のところで 30% TAR が見ついているということになります。

代謝物は親化合物がだんだん分解してくるんですけれども、251 ページに M17 というものが右側の方に出ているアミノ結合の加水分解していますね。これがメインに見つかっている。ただし、量的にも 10% 以下ということで、もしも根に付いていたとしても非常に分解が早いということ。それと茎の方に上がっていくのは 0.6% とかということで、非常に少ないと言えらると思います。

収穫期の水稻に関しても、これはワグネルポットに栽培して、そこにある田面水に処理しているんですけれども、その場合も80%以上が土壌に残っていますので植物体の方には少ない。その中でも玄米に0.4%ですので、ほとんど可食部の方には動かないと思います。

代謝物は量的に非常に少ないので、必ずしも全部特定されていないんですけれども、その中でも真ん中のところのM8というベンゼン環に付いたエトキシメチルが切れたものが見つかっている。M8とM17というのが見つかっていますが、いずれも0.04% TARというところで、非常に少ないという結果が出ています。ということで、水稻に対しての可食部への移行が少ないし、行ったとしても非常に簡単に分解してしまうという結論になると思います。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。小林先生、追加はございますか。

○ 小林専門委員

追加はございません。

○ 鈴木座長

そうすると、先ほど動物の方でも言われたんですが、代謝物の記号等々は後でまた考えようと思っていたんですが、この評価書の記載等々が今日の会議で了承されれば、この評価書の方に基づいて抄録を大幅に書き直せというような指示にせざるを得ないのかなと思っています。植物の方の話もそういう形でよろしいですか。

○ 上路専門委員

はい。そうしていただければ、統一が取れていいと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、動物の方の問題と植物の方の問題で略称が違っているよといったようなことも、当然統一を取れというような話になってくるのだらうと思います。

12ページのところで、小林先生の方から0.1% TAR未満を0.1として総回収率に加算したのとしなかったのが混在しているので、これについても統一を取れというような話の指示になるのだと思います。そうですね。

○ 小林専門委員

はい。ちょっと細かかったんですけれども、計算すると合わないなと思ったものですか。

○ 鈴木座長

事務局からは既にそこら辺が波線部で直してありますという意味ですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、やはり評価書に基づいて抄録を直せという話になるのかなと思います。

○ 小林専門委員

もしかしたら、これは抄録ではなくて、この 0.1 のところは評価書だけの問題かもしれません。事務局の方で多分加算して、ここに書いてあるんだろうと思うんです。抄録の方はそのままの形だったような気がします。

○ 都築課長補佐

後でまた確認しますが、多分抄録の方も直さなくてはならないと思います。

○ 鈴木座長

恐らく私もそんな理解で見えていました。ですから、評価書の方は抄録だけではなくて、いろんな形のことをもう一度再計算したり、別の資料から見たりというようなことで、相当苦労したように見受けられます。

さて、それはそれとして、次は土壌の方に移りたいと思います。

○ 上路専門委員

次は土壌のところですか。抄録で 225 ページ以降、評価書で 12 ページ以降です。

土壌中運命試験が好氣的湛水、嫌氣的湛水、畑土壌、滅菌湛水というような 4 種類の条件で試験をされています。好氣的湛水、嫌氣的湛水、畑土壌でいずれも半減期が 6.5～18.7 日と非常に早く土壌中で速やかに分解するということがわかりました。

滅菌ですと微生物分解が抑えられると半減期が 60～70 日ぐらいということで、いずれにしても土壌中で非常に分解しやすいものであるということがわかりました。何ができてくるのかということですが、これも先ほどの植物などと同じように M8 あるいは M17、下の方の左の M8 からアミド結合が切れた M7 ですね。こういうものが見つかってきているということになります。いずれも最終的に炭酸ガスなり土壌中に吸着していくということになります。

土壌吸着試験ですけれども、700～13,000 の吸着係数ですから、ほどほど中ぐらいの吸着性かなと思います。ということで、土壌中でも比較的分解しやすいんだということの結果だと思います。

水中運命試験の結果が評価書の 14 ページに加水分解試験と水中光分解試験が載ってい

ます。加水分解の方につきましては、pHが酸性側ですと半減期が23分、あるいはpH4ですと25℃で66日ということですが、pH5以上になると半減期が1年以上ということですので、pH依存性であるということです。

水中光分解性試験の結果ですが、いわゆるアセトン水で分解が半減期235日ということで、光増感作用のあるアセトン水でやるとその程度分解すると言っています。ただし、抄録の方が少し不備というか、光の236ページの結果のところでもそうですけれども、試験の照射試験の条件などが、今日ペーパーでいただいていますけれども、そういう条件などをきちんと入れていただきたいということがあります。

脱クロル体、236ページのHWのMCのGというのが書いてありますけれども、これ自体は251ページの分解経路図の方にも載っていませんし、多分評価書の方からHと直されているんですけれども、H自体も脱クロル体も代謝マップの中に載っていません。ということで、この代謝分解経路図が完璧なものでないということで、もう一遍、分解経路図を見直して、整備をしていただきたいと思います。これがお願いです。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。小林先生、御追加をお願いします。

○ 小林専門委員

私の方が気づいたことは、この251ページのマップのところなんですけれども、緩衝液ということで、水中運命試験がバッファーでBとなっているんですけれども、水中運命試験の中には加水分解と光分解があるので、その区別をしてほしいということ。

それから、確かに上路先生がおっしゃったように、Gというのは二酸化炭素なので、Hの間違いだとは思いますが、それが代謝経路の中に入っていない。

いろいろと気づいたことがあったものですから、報告書の光分解の8ページのところの図5の液クロのクロマトグラムがあったんですね。そうしますと、そこには脱クロル体のピークが検出されているんですけれども、どのくらい出ているのかというのが抄録の方には反映されていない。

○ 鈴木座長

最後のは、どこの数字になるんですか。

○ 小林専門委員

Fig.5のクロマトで、オリジナルの報告書です。

○ 鈴木座長

わかりました。いずれにしても、非常にたくさんの修正せざるを得ない部分があるのだというのわかりました。これは水田の除草剤ということだと思うんですが、後で土壤残留の話が出てきたりするんでしょうけれども、これは結構安定で残ってしまうんですか。その辺はあまり気にしなくてもよさそうですか。

その辺はまた後で土壤残留のところは出てきますから、それでいいんですけども、水中光分解試験のところで条件の話で、たしか新しく資料が付いてきていたようなんですけども、これについてはどうしましょうか。要するに換算式があって、それで  $167.2W/m^2$  という話が、後ろは波長だと思うんですが、そういうふうになるんだよということで、これは間違いないんですね。

○ 上路専門委員

実はこの抄録の前の方に、抄録の 3 ページの有効成分の物理的、化学的性状の中に水中光分解性の試験が  $167.2W/m^2$  というのが出てきているんです。だから、この値がこの数字として一致しているので、多分この条件ではないかなと思っているんです。

○ 鈴木座長

換算しないと、40,000ルクスだという話のところですね。

○ 上路専門委員

この波長範囲を示すということが今までのやり方でしたので、これを入れていただきたいということになります。

○ 鈴木座長

わかりました。一応確認ができたということで、よろしいのだと思います。

その他に特に特記する、あるいは議論をコメントしておかなければならないことがあればお願いします、なければ土壤残留、作物残留の話に移りたいと思います。

○ 上路専門委員

土壤残留試験が親化合物エトベンザニドと分解物 M8、M7、M17、TCAB というものを加えてやっているんですけども、この TCAB というのが一体何のためにやったのか、わからないんです。それと TCAB 自体が全部、検出下限、定量限界以下でしたので、加えたにしても、この TCAB をこの評価書の代謝物分解物略称の中に入れておいた方がいいのではないかと思います。それが 1 つです。いずれにしても、土壤残留試験の結果は非常に短いということです。

作物残留試験も定量限界未満でした。稲わらでちょっと代謝物が見つかってはいますが、それも  $0.02 \text{ mg/kg}$  ということで非常に少ない値ですので、それも問題ないと思い

ます。

○ 鈴木座長

そうすると、TCABを分析対象にした理由というのを特別にコメントして答えをもらわないと前に進めないという性格ではなくて、抄録のところで修正する際にそういうことは書きなさいということですね。

○ 上路専門委員

もしここで評価書の中に入れるんだったら、それなりに後ろの別表の一覧に書いておいてくださいということだと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。ありがとうございました。

作物残留で植物、稲についてはほとんど定量限界未満だということで問題はないということなんですが、魚介類の話が実はございます。これについてはどちらで説明していただけますか。

○ 上路専門委員

これはつい最近から始まったんですけれども、 $PEC \times BCF$ 、それに魚介類での種の幅があるので、それを5倍かけるということで、単純に言えば $0.087 \times 26 \times 5$ が計算式です。

このBCFの求め方なんですけれども、実験をやっている場合には、その実験の数字を入れるということで、今回は242ページに生物濃縮性試験ということで、コイを使ってやっております。コイで243ページの一番下の方に、平均26というのがあります。この数字を使って、安全性を見込んで一番高い方の数値を入れたということで、26を使ったということですので、 $0.087 \times 26 \times 5$ でいいと思います。ということで、問題はありません。

○ 鈴木座長

多分、今の生物濃縮のところは、平均値は26になるんですけれども、測定値の幅として、18~41という数値が出てきているんです。こういう場合、一番ワーストケースを取った方がいいのではないかという気もするんですけども、そうではなくて、平均値で大丈夫なんですか。

○ 上路専門委員

そこまでは検討していなかったんです。魚介類での濃縮性の結果はすごく振れがあるものですから、これは平均でいいのかなと思いました。この数字の出し方は、今まであまりやったことがないものですからね。

○ 鈴木座長

実際上は最大推定残留値が 0.011 でわずかに一律基準を超える程度の話というところではあるんですけども、それだけに逆に問題になってしまうかな。とりあえずは平均値をもって計算するところになりますという話ですね。

○ 上路専門委員

5 倍の安全係数をかけるということにしてあります。

○ 鈴木座長

41 ということで 2 倍ぐらいですから、大丈夫だろうということですね。

○ 上路専門委員

はい。

○ 鈴木座長

したがって、表 10 のところでは従来、定量限界未満だったので、こういう推定摂取量の話はしなくてよかったんだけど、魚介類の話が出てきたのでこの表が出ましたという話になるんだと思います。これは特に説明をする必要はないですね。

それであれば、以下、毒性関連ということで、一般薬理試験から説明をしていただこうと思います。

○ 赤池専門委員

16 ページの一般薬理試験です。マウス、ラット、イヌ、ウサギ及びモルモットを用いて行われております。その結果は表 11 に全部書かれておりますが、基本的にはほとんどの試験で検討された最大用量でも影響がなかったということです。

影響があった項目というのは 2 つありまして、1 つが 16 ページの方の中樞神経系、2 つ目の睡眠増強。これはヘキソバルビタールの催眠作用の増強作用ということで、これが 200 mg/kg 体重で作用が延長されているという結果が出ておりますので、無作用量はその下の 600 mg/kg 体重、経口ということになっております。

17 ページになりますけれども、こちらの方も *in vitro* も含めまして、ほとんどの項目で影響がないということで、一番下の血液凝固試験のところでは作用が出ておりまして、200 mg/kg 体重でプロトロンビン時間の延長が見られておりまして、これも無作用量は 600 mg/kg 体重、経口という結果になっております。

○ 鈴木座長

ほとんど問題はないということですね。

○ 赤池専門委員

ほとんどございません。

○ 鈴木座長

その後、急性毒性の方に移ろうと思います。

○ 高木専門委員

急性毒性試験が SD ラット、ICR マウスを用いて実施されております。経口投与ではマウス、ラットとも LD<sub>50</sub> は雌雄とも 5000 mg/kg 体重超となっております。死亡、症状は見られておりません。

SD ラットを用いて経皮の急性毒性試験が実施されておまして、LD<sub>50</sub> は 2000 mg/kg 体重超で、同じく症状、死亡は認められておりません。

SD ラットを用いた吸入毒性試験が実施されておまして、LC<sub>50</sub> は 1.5 mg/kg 体重超ということで、暴露可能な最大量ということになっております。死亡例は見られませんでした。あと、暴露中にうずくまりが観察をされております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。いずれも限界用量以上のところになっているんですが、ほとんど影響はありませんということでございます。今よけいなことをしていたので聞き漏らしたかもしれないんですが、眼、皮膚の話はまだやっていないですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

急性のところは特に問題がなければ、眼、皮膚に対するお話をしてください。

○ 高木専門委員

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施されておまして、眼に対しては中程度の刺激性、皮膚に対しては非常に軽微な刺激性が認められております。

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておまして、皮膚感作性は陰性という結果でした。

以上です。

○ 鈴木座長

これも問題ないと考えてよろしゅうございますね。

それでは、亜急性毒性試験、ラットとマウスとあります。

○ 高木専門委員

Fischer ラットを用いた 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。投与量は 0、

500、2000、8000、32,000 ppmということになっております。死亡は見られておりません。毒性所見としては表 14 に示されているとおりで、特徴的なのは脾臓の髓外造血亢進、雄では 32,000 ppm 最高用量、雌では 8000 ppm 以上の群で見られております。その他としては、肝細胞の小葉中心性肝細胞肥大が雌雄とも 8000 ppm 以上の群で見られております。

その他、血球系においてはレティキュロサイトの増加が雄で 8000 ppm 以上の群で見られております。その他、コレステロールにも若干変化が見られています。

これらの結果から、無毒性量は雄では 2000 ppm、雌では 500 ppm ということですので、以上です。

○ 鈴木座長

これについては毒性の先生方で御意見がございましたら、御意見を伺いたいと思います。赤池先生はいかがですか。

○ 赤池専門委員

今、説明されたとおりでいいと思います。

○ 鈴木座長

津田先生はいかがですか。

○ 津田（洋）専門委員

いいです。

○ 鈴木座長

問題は、18 ページの中ほどに事務局からいろんなことが書かれています。

どうも過去に安評から出されたコメントに従って再評価しているにもかかわらず、抄録にそれが反映されていないという指摘があります。苦勞して回答書一式の中の回答抄録 1 を参考にして、この評価書のこの部分が書かれているということにして、更に雄雌ごとの NOAEL という話とも事務局側でこうだという形の素案をつくってくれたようでございます。

その意味で、この形でよろしいかというのがまず一番大きい問題になるんですけども、高木先生からは今、説明をいただいたんですが、特に違和感とかそういうようなものはなくて、事務局が拾い上げてくれた部分はこれでよろしいですか。

○ 高木専門委員

それで結構かと思いました。後、言い忘れたんですけども、赤血球の減少が雌雄とも 8000 ppm 以上で見られております。

○ 鈴木座長

赤血球系の話がたしかに動いているようでもありますし、網状赤血球が出現するといったようなところも関連している話だと思います。

これは別の部会との関連もあって、レティキュロサイトの話で網状赤血球と書き直してきているのがあったので、これは「レティキュロサイト」と「レティキュロサイトの率」というような形で書いているところがあって、後ろの率の方を網状赤血球という形で書いていて、何だこれはという話になってびっくりしたので、レティキュロサイトは retic よりは網状赤血球というふうに書きますか。

それぐらいのところでもよろしゅうございましょうか。もしこれでよいということになると、抄録の方をこの評価書の記載に従って直せと、先ほど言っていた指示の中に、この部分が含まれてくることになります。よろしゅうございましょうか。

もしこれでよいということになると、抄録の方をこの評価書の記載に従って直せと、先ほど言っていた指示の中にこの部分が含まれてくることになります。よろしゅうございましょうか。

それであれば、次のマウスの話に移ります。マウスの方をよろしくお願いします。

○ 高木専門委員

ICR マウスを用いた 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。投与量は 0、150、600、2400、9600 ppm です。

毒性所見については表 16 に示されているとおりで、最高用量の 9600 ppm で、これは小葉中心性血管洞内大食細胞及びクッパー細胞の色素沈着が雌雄とも見られております。雌では更に、小葉中心性の肝細胞壊死が見られております。

2400 ppm 以上の雄で PLT の減少が、雌では肝比重量の増加が見られております。600 ppm 以上の雄では BUN 及び Cre 増加、脳 ChE 増加、雌では TP、Glob 低下等が見られております。

以上の結果、無毒性量は雌雄とも 150 ppm ということになっております。以上です。

○ 鈴木座長

御意見、コメントはございますでしょうか。これもやはり先ほどのラットと同じでして、抄録そのものが相当不備なところがあるようでございます。

一例が言葉がおかしい話と、70 ページの無有害作用量、最大無作用量というような話で、それが 48 ページの表とどうもうまく対応が取れていないというようなことがあって、それらについては事務局で統一を取ってくれたということになっております。その点は高木

先生、今のを確認されているわけですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そうすると、これについても評価書案に基づいて、きちんと抄録を直せということになると思います。NOAELに関しては、この形で問題ないと思います。

それでは、慢性毒性試験の話になると思いますが、これは津田先生ですか。

○ 津田（洋）専門委員

イヌの方ですか。

○ 鈴木座長

イヌとラットとマウスがございますので、イヌから。

○ 津田（洋）専門委員

イヌの方はここにあるとおりで、125 mg では特に毒性は出ていないので問題ないと思いますけれども、この雌雄の面で事務局から 1250、雄はなくて雌はあるというようなことですけれども、これもいいですね。

○ 鈴木座長

事務局の見解でよろしいということですね。ありがとうございました。

○ 津田（洋）専門委員

ラットの方に移ります。ラットの方は若干問題がありまして、21 ページの文章が引っかかるんですけれども、3 行目から、100 及び 1400 の投与の雄、20,000 ppm 投与の雌で、好酸性変異肝細胞巢が有意に増加した。これは抄録にあるとおりであります。その後に加齢に伴い自然発生する変化は、このデータには全く関係ない記述であります。腫瘍病変への発展は示さない変化であるというのも、どこかの創作めいていまして、このところにおかしなことが書いてあります。

一言で言うと、データから見ると用量変化を伴った好酸性変異肝細胞巢が増えているということであって、これは経時的に見て増えている、減っているということを持ってきて、変化がないと無理にこじつけている文章だと思います。

○ 鈴木座長

若干議論が必要ですね。今の好酸性変異肝細胞巢は、抄録で言うと何ページの表になるんですか。

○ 津田（洋）専門委員

108 ページの下の方で、肝臓のところの肝細胞好酸性変性と書いてあるんですけども、この辺はちょっとわからないんですが、これは単なる単細胞の変性なのか、好酸性変異肝細胞巢なのかかわからないんです。いわゆる *foci* ですね。変異細胞巢だったら、これはある意味では前癌病変として増えているわけですね。それがちょっとわからないんです。もしそれを指すんだったら、この表現が合わなくておかしい。細胞好酸性変性というのと、肝細胞好塩基性変性というのは、どうも私は *foci* のような気がします。

その後、またここにも書いてありますが、バルーン細胞というのがあって、更にクリアー肝細胞というのがあるので、ここに書いてあるように、事務局から「『クリアー細胞』は『明細胞性変異肝細胞巢』としました」と言うんですけども、これもよくわからない。いわゆる変異細胞巢と1個の細胞のことを言っているのかかわからないので、ここをもう少しきちんと書き直していただかないと、ここに書いてある文章も何を言っているかわからないということになります。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。先生、これは何かどういうふう書き換えたらよいですかということころなんだけれども、それをやるためには、もう決定的に欠けているとかいうことでもあれば、また考えなければならぬんですが、わかるような話はございますか。一応、本文の方でも幾つか言っている話はあるのだとは思っています。

○ 津田（洋）専門委員

わかる人に書き直させるということではないですか。原文の方は *foci eosinophilic* ですから、誤訳というか全くわからない人が訳している。

○ 鈴木座長

そういうことですね。だから、原文の方を見れば、もうちょっと。

○ 津田（洋）専門委員

訳したからには正確を期してほしいと思います。

○ 鈴木座長

この抄録自体が非常に不備が多い。

○ 津田（洋）専門委員

他で指摘されたとおりですね。肝細胞好酸性変性を *eosinophilic foci* としますと、このところの好酸性変異細胞巢に当てはまります。確かに有意に増加しています。

「加齢に伴い自然発生する変化があるとともに、腫瘍性病変への発展は示さない変化で

あり」というのは、別にそんなことは定説でもないし、これはもう少しはっきり言うと事実ではありません。「用量相関性がない」とありますが、*eosino-philic foci* は増えていきますので、これも正しくない。したがって「毒性学的意義がないと考えられた」というのも正しくないということになります。

○ 鈴木座長

そうすると、ここは今、御指摘のあった「加齢に伴い」から「毒性学的意義がない」まで消去ですか。

○ 津田（洋）専門委員

そうですね。増加したということでもいいと思います。

○ 都築課長補佐

先生、すみません。雄については最高用量群で有意差がなくなっているんですが、こちらについてはどうでしょうか。

○ 高木専門委員

それについては、農薬抄録の 87 ページに出ているんですけども、雄の 20,000 ppm のところでは肝細胞好酸性細胞巢は有意差が付いていないんですけども、その上のクリアー肝細胞巢というところで雄の 20,000 ppm のところで増加しているので、恐らくはこのクリアー肝細胞巢が増えたために見かけ上、好酸性細胞巢が減っているように見えているのではないかと推測できるのではないかと思います。

○ 鈴木座長

その両方を併せて見るようなことをしないといけないということになるのかな。

○ 津田（洋）専門委員

ここでは雌しか書いていないので、雄雌ときちんと書いていただきたいです。

○ 鈴木座長

今の話ですね。若干この評価書案の文言を正確にしないといけないのかな。

○ 津田（洋）専門委員

*eosino-philic foci* は雄にはたくさん出ていて、雌には少ないです。それは一般的なことなんですけれども、ここでは雄のことを書かないで、返って少ない方の雌が書いてあります。

○ 鈴木座長

100 及び 1400 の雄と 20,000 の雌となっていますから、そうでもないのではないですか。

○ 津田（洋）専門委員

増えていることは間違いないです。

○ 鈴木座長

20,000のは有意差がないけれども、今の高木先生の話だと、clear cell fociが増えているので、それに相殺された可能性があるということで、どちらも基本的に影響だということですね。その辺を足す話にする。

ここの肺泡マクロファージの影響も書かれているんですが、これも挙げていてよろしいですか。これも用量相関がないからということを書いていますけれども、これもそうではないですか。

○ 津田（洋）専門委員

今、気が付いたんですけれども、統計がコントロール群が対照群が4、4ですね。雄の肝細胞の好酸性変性と書いてあるfociの話です。その次が100で4で、私はあまり統計は詳しくないので、足したのかな。ちょっとわかりません。足せば出るかもしれませんね。これは死んだものですから、両方を8とすれば、その次の上は22ですから、そういう意味かもしれません。

○ 鈴木座長

もう一回やり直してもらえますか。わかるように説明を求めますか。

○ 林専門委員

腺腫を足し合わせているんですよ。

○ 津田（洋）専門委員

多分足していると思います。今、言ったように足せば多分出ると思います。

○ 鈴木座長

それはそういう形で見ると、いずれにしても、雄は一番低用量のところから影響が出てしまっていますよということですね。

○ 津田（洋）専門委員

そういうことです。

○ 鈴木座長

ややこしいですね。実際上は100を無毒性量だとしているんだけど、今の話だと雄の100というのは無毒性量にできないですね。

○ 都築課長補佐

安評での議論なんですけれども、やはり100 ppm以上で出ているということについては議論があったようなんです。その時には、この回答資料の中で肝細胞の好酸性細胞巢の

所見は4種類の好酸性肝細胞巣、風船細胞を伴う好酸性肝細胞、好酸性と空胞化肝細胞、類洞拡張を伴う好酸性肝細胞、これらを合わせたものである。背景データに示すように、試験実施施設において、加齢に関連して自然発生する。本試験では雌にのみ高用量群に発生し、雄では低用量及び中間用量群に認められたが、高用量群では認められなかったことから、用量相関はないと考えたということをお答えして、安評の段階では了解されたということになっています。

○ 津田（洋）専門委員

ここの肝細胞の話は foci ではないのではないですか。ちょっとよくわからない。

○ 都築課長補佐

多分、同じ試験をやっているのだから、出方も中間用量で雄は出ていて、雌は高用量側で出ているというので、指している部分は同じだと思うんですが、安評のときに違うのは、クリアー細胞と併せて見るというようなことはしていないです。足し合わせて有意差を検定するというようなことはやっていないので、そこの違いだと思います。

○ 鈴木座長

すごく評価しにくいですね。今の回答書の話のところは確かに全然こちらに反映されていないわけだから、勿論データを書き換えるわけにはいかないのだから、表はこのままになっているんだと思うんだけど、今のような説明をどこかに入れてくれないと、どの用量の話から影響があったのかというのは見えないですね。

言葉の問題として、英語の方の話からすると、好酸性細胞変性ではなくて細胞巣であると先生は言われているわけですね。

○ 津田（洋）専門委員

これを見ますと、変性と書いてある4つの部類ですね。好酸性、好塩基性、類洞拡張というのはよくわかりませんが、後、空胞変性。これは全部 foci なのか、上の2つだけなのか。これは英語の方はどうなっていますか。教えてください。

○ 鈴木座長

どうでしょうか。都築補佐、ものは相談なんですけれども、これはここで打ち切って、次のときにもう一遍というわけにはいかないですか。

○ 都築課長補佐

できません。

○ 鈴木座長

ちょっと今のような話のところが多過ぎるのではないですか。回答書の話のことと原文の

英語の話のところを付け合わせしないと、この記載でいいかどうかもわからないし、自信が持てない。この場でこういう作業をしなくてはならないというのと、ちょっと難しいです。

○ 廣瀬委員

私も今、見ていたんですけれども、この 109 ページなどは同じような所見が幾つも出てくるんですよ。例えば肝細胞壊死、小葉中心部肝細胞壊死、小葉中間帯肝細胞壊死、肝細胞消耗だとか、何かよくわからない所見がたくさん出てきますので、これはやはり病理所見を一度整理してもらった方がいいですね。

○ 都築課長補佐

わかりました。確かに時間ばかりがかかって、先生方にはお忙しい中を来ていただいているのに申し訳ないので、これは 1 回再整理をしていただいた上で。

○ 津田（洋）専門委員

英語の方を見ても合わないですね。好塩基性と書いてありますね。これは foci と思って見ると、それに相当するものがないんです。

○ 鈴木座長

だから、全体として抄録のできが悪いという話があって、合わせ技で見なくてはならない状況の中で評価書をつくった。評価書の側からまた抄録を直せというのは話が変わるですね。やはり抄録をきちんとするというのがメーカーの仕事だろう。

○ 津田（洋）専門委員

一言で言えば、真面目にやって、もう一遍出してもらいたいです。

○ 鈴木座長

いつだったか、長尾先生が類似の話を指摘されたことがありましたね。我々の仕事ではないのではないかという話があって、それに類したものを感じるので、大急ぎでメーカーの方にそれをやれと。

指示する項目のところをどうしましょう。時間もあまりないのですが、もう既に討議したことは一応入れるとして、今後のところは事務局からいろんなコメントが出ているんですが、これらはざっと見ていただいて、あるいは委員から出てきているところもあるんですけども、これを加味した上で農薬抄録をつくり直してくれという話をして、よろしければそういうふうにさせてもらおうかなと思います。

○ 津田（洋）専門委員

もう 2~3、指摘したいところがあります。次に出てきた時に忘れてしまったら困るので。次のマウスのところですか。ここの 6~8 行目「同群では肝の色素沈着マクロファージの

出現も有意に増加したが、肝細胞変性と関連性のあるものの、毒性学的意義はないと考えられた」というのは、もうセルフコントラディクションでありまして、こんな文章はおかしい。

その次の表 22 は事務局の勘定間違えだと思うんです。表 22 の雄のところの一番下の悪性肝細胞腫瘍のところの 1 とありますが、抄録では 2 となっていますので、2 だと思います。

ここでは問題ないとなっていますけれども、これを 2 にして、良性と悪性腫瘍を持っている動物を合わせますと、上の 10,000 ppm の 21 は Fischer の片側検定をやりますと有意差が出ます。

10 行目ですが、10,000 ppm で「悪性肝細胞腫瘍の発現はいずれの群にも認められなかった」とありますが、これはいいんですか。悪性肝細胞腫瘍で見ると雌では、恐らく傾向検定は出たけれども、Fischer の検定をきちんとやらないと有意差が認められないということで、これをどうするかということも少し再考を要すると思います。私の言った Fischer 片側をやれば出るわけですから、完全に否定することはできないと思います。

○ 鈴木座長

影響がなかったというような形で否定はできないし、実際に客観的に有意差が出てくれば、それはがん原性は *in vivo* ではあるという形になりますね。

○ 津田（洋）専門委員

等の問題があります。

○ 廣瀬委員

それと表 21 の 1000 ppm 以上の雄で肝臓の腫瘍、隆起が増えているというようなことになっておりますけれども、これに対応する病理所見が何であるかということを確認しておいた方がいいですね。ひょっとしたら、ここでも肉眼的な所見では明らかに腫瘍が増えているんだけど、そこを全部切り出してこなかったために、ここでの有意差がなくなっているということは考えられますので、これはちゃんと確認しておいた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

これはちょっと変な話になってしまいそうな気がします。いずれにしても、都築補佐、これをやっていって、もう一度提出してくださいとやったときに、どのくらいまでに作業をすれば間に合うんですか。

○ 都築課長補佐

先生のおっしゃるのは、これがシジミに影響があって使えないというようなことが。

○ 鈴木座長

そうです。

○ 都築課長補佐

そこはあまりお考えいただかなくて結構だと思うんですけども、12月ぐらいまでに再評価できれば、来シーズンの水田除草には間に合うのではないかと思います。ただ、まずは安全性をしっかりと確認するというのが我々の仕事だと思いますので、あまり時間的なことは重要ではないと思います。

○ 鈴木座長

頑張ってくださいと言うしかないということですね。発がん性/慢性の話のところでは津田先生の方から追加の話をされたので、かなり事務局からのもの以外に直す、あるいはコメントを出さなければいけないことが増えてしまったんですけども、他には気づかれた点はございますか。どうぞ。

○ 高木専門委員

1つはラットの2年間の慢性試験で、抄録の81ページのところに血液学的検査のデータが出ているんですけども、それを見ると雌の20,000 ppmのところでは比較的コンスタントにヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数の減少が見られているので、それを付け加えた方がいいのではないかと思います。

評価書21ページの表19の1400 ppm以上のところで、ケージトレイペーパーの暗色化という項目があるんですけども、それ自体を毒性所見として取るのはどうかなと思います。

これは書き方なんですけれども、評価書22ページの良性肝細胞腫瘍と悪性肝細胞腫瘍が、抄録ではそう書いてあるので、そう書いたんだと思うんですけども、他の評価書では肝細胞癌とか肝細胞腺腫というような表記をしているので、統一した表記にした方がいいのではないかと思います。

後、一点、マウスの発がん性試験で、評価書22ページの5~6行目のところで、肺胞のところ、他の炎症性変化がないと表記しているんですけども、マウスの組織の表を見ると、peri vascular inflammatory cellというところの項目が増加している。50例中コントロールが2匹に対して、50例中最高用量で8例と増加しているようなので、そのところを統計的に上がっているかどうかを再度確認していただきたいと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。毒性の関係のところは、今の病理関係のところですね。もうなければこの辺で閉じますが、よろしゅうございますか。

生殖発生のところについては、長尾先生からの指摘があるし、事務局からの話もあって、この辺を参考の上で抄録を直せという形にしたいと思います。26 ページまででございます。

遺伝毒性に関しては、林先生、特に注文はございませんか。

○ 林専門委員

特に注文はないんですけども、抄録をこれだけ直すのであれば、抄録の中の *Salmonella typhimurium* とか、そういう種名をイタリックにするとか、その辺の細かいところは、やるのであれば、それも統一して訂正してもらえればと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。データの信頼性というか評価の問題のところ、これは実験が比較的小さいんですけども、この辺はどうしますか。まさか今からというのもちょっとね。

○ 林専門委員

一応これは標準的なバッテリーはしてあるので、これで評価はできると思います。

○ 鈴木座長

がんの関係のところはどうも今の議論のところからすると、客観的にはがん原性があると考えなければならないよというところで、恐らくそういう意識がなかったからなんでしょうけれども、その他の試験というところがマウスの薬物代謝酵素誘導試験と細胞増殖の活性を確認する試験が2つあるのかな。これで足りるという形になりますか。

一応大まかに見ると、染色体試験では若干陽性ではあるものの、小核試験で陰性なのでというところで見るとどうですか。

○ 林専門委員

これは *in vitro* の方の染色体異常もほとんど無視してもいい程度の反応ですから、これはもう問題はないと思います。

○ 鈴木座長

とりあえず従来どおりの評価ということですね。

そうしますと大筋、事務局の方で言われていたことと、今、議論の中で御指摘されたことといったようなところで、抄録を急いでつくり直せという形にして、その上でなるべく急いで評価をする。若干順番等々がまた変わるかもしれませんが、それでよろしいですか。

そうしますと、今日のところはこのエトベンザニドについては ADI を決めるところまではいきませんでした。急いで事務局の方で抄録を訂正させるような手続をしていただきたいと思います。

本日予定されていた食品健康影響評価についてはこれで終わるんですが、その他について。

○ 都築課長補佐

それでは、今後の審議予定だけ御紹介させていただきます。

この後、来週 9 月 10 日に、第 7 回確認評価第二部会、

9 月 12 日に、第 7 回確認評価第三部会、

9 月 21 日に、第 27 回幹事会、第 15 回総合評価第二部会、

9 月 25 日に、第 9 回確認評価第一部会を予定しております。

次回の本部会につきましては、10 月 3 日を予定しております。よろしく願いいたします。

○ 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 15 回総合評価第一部会を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。