食品安全委員会農薬専門調査会

幹事会 第 34 回 会合 議事録

1. 日時 平成 20 年 1 月 18 日（金） 14:00～14:51

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 農薬（オキシリニック酸、フルベンジアミド及びベンゾピシクロン）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、大澤専門委員、小澤専門委員、西川専門委員、柳井専門委員、
山手専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(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 第 34 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 オキシリニック酸農薬評価書（案）

資料 3 フルベンジアミド農薬評価書（案）

資料 4 ベンゾピシクロン農薬評価書（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 34 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 7 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 3 名の委員に出席いただいております。

○ 鈴木座長

本年最初の会議になります。もはやおめでとうございますはなくてよろしゅうございませぬ。

本日の議事を早速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積極的に参加いただきたいと思います。事務局より資料確認をまずお願いいたします。

○ 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 34 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」。

資料 2 として「オキサリニック酸農薬評価書（案）」。

資料 3 として「フルベンジアミド農薬評価書（案）」。

資料 4 として「ベンゾピシクロン農薬評価書（案）」を配布しておりますので、御確認願います。

○ 鈴木座長

お手元に資料は整っておりますね。

それでは、まず議題 1 の「農薬（オキサリニック酸、フルベンジアミド及びベンゾピシクロン）の食品健康影響評価について」ですが、事務局から説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

本日御審議いただく 3 剤なんですけど、このうちオキサリニック酸とフルベンジアミドについては、1 度こちらの幹事会で御評価いただいて、結論が出ているものについて適用拡大申請ということで、作物が加わったものでございますので、ごく簡単に御説明させていただきたいと思っております。

まずオキサリニック酸から御説明させていただきます。資料 2 と併せて、審議農薬の概要「資料 1」も御覧ください。

まず資料 2 の 4 ページを開いてください。

このオキシロニック酸は、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るもののうち、優先評価物質として、総合評価第二部会で御審議いただいたものでございます。

第 15 回総合評価第二部会で ADI が決定いたしまして、その後農薬専門調査会幹事会、それから動物薬としても使われますので、第 86 回動物用医薬品専門調査会において審議がなされました。

その後今年の 1 月 9 日に農薬取締法に基づく適用拡大申請で「うめ」と「もも」に関する追加の意見聴取がなされましたので、ここの部分の追記をいたしまして、本日先生方に御覧いただくということになりました。

それでは、内容の変わった点を中心に御説明をさせていただきます。

20 ページ「6 . 作物残留試験」として、アンダーラインが引いてあるところなのですが、「オキシロニック酸の残留の最高値はもも（果皮）を除くと、最終散布 14 日後に収穫したうめ（果実）の 10.7 mg/kg」でした。

今回適用拡大申請された作物を加えて推定摂取量を計算したものが表 12 なのですが、若干数字は増えておりますが、後ほど出てくる ADI に比べると、十分低いということで、問題ないということが言えるかと思えます。

変更点は以上でございます。

○ 鈴木座長

既に動物用医薬品の方でも審議が終わっていて、この幹事会でも 1 回済んでいるのだが、追加で適用拡大があったものです。特段毒性とかそちらの方で追加のデータがあったわけではございません。今、説明があったように作物残留のデータが新しく出てきたんですが、各専門委員の方で御質問、御意見ある方がございましたら、どうぞ。大澤専門委員、どうですか。

○ 大澤専門委員

特にございません。

○ 鈴木座長

毒性の方はどうですか。

○ 山手専門委員

今日来るときに読んでいて、極めて子細なのですが、1 か所、29 ページの「(1) 30 日間亜急性毒性試験(ラット)」のところで、GOT /GPT という表現になっているんですが、

32 ページの 2 行目になると、AST、ALT となっているので、統一だけしておいた方がいいんじゃないかと思います。

○ 鈴木座長

どうしますか。昔は GOT / GPT だったんだけど、基本的には現在ののに合わせますかね。AST、ALT の形にしましょうか。

○ 山手専門委員

それ以外は特にありません。

○ 鈴木座長

今の件はなるべく新しい表記の仕方に直しましょうということで、事務局の方で手配していただきたいと思います。

ほかに何かございますか。西川専門委員、どうですか。

○ 西川専門委員

特にございません。

○ 鈴木座長

小澤専門委員、どうですか。

○ 小澤専門委員

私も特にございません。

○ 鈴木座長

吉田専門委員、いいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

柳井専門委員はどうですか。

○ 柳井専門委員

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、一応、専門委員の了承が取れたようでございます。そうすると、本日の審議を踏まえた上でオキシリニック酸の一日摂取許容量、ADI につきましては、最後の 53 ページ、54 ページで、農薬の方が 53 ページで、2 世代繁殖試験の部分、これが一番低い N OAEL になっていますから、2.18 mg/kg 体重/日を用いて安全係数を 100 として 0.021

mg/kg 体重／日という形になるんだと思います。

これを親委員会の方に報告することにさせていただきたいと思います。

よろしゅうございますね。

○ 山手専門委員

53 ページの「2. 微生物学的 ADI」ですが、「ヒトの体重 60 kg」と書いてあるんですが、これは日本人の場合は 50 kg で考えておけばいいというのを何かで聞いたことがあるんですが、どうなんでしょうか。

○ 鈴木座長

農薬の作物残留のところでは、成人の体重は 53 kg で計算するんです。ここの微生物学的 ADI は私たち農薬の担当ではなくて、動物薬の方の担当の部分であって、多分 VICH とか、そちらの方の問題で計算の仕方がこうなっているので、この式を使って求めたという話になるんだと思います。

仮に 50 kg でやりますとどうなるかというのと、この数値が若干高い方に振れます。そうすると、この微生物学的 ADI と、我々が毒性の方から求めた ADI と比較すると、毒性の ADI の方が低いので、こちらを用いるという計算になるので、今、言われた問題というのは大丈夫だと思います。

○ 山手専門委員

60 kg よりも 53 kg か 50 kg を使う必要はないんでしょうかね、という疑問だけです。

○ 鈴木座長

一応こういう流れの中でこの数値を使っているよということで、どれが本当に正しいのかということになれば、恐らくは日本人に合わせて農薬で使っているような 53 kg とか、子どもの場合だとかという話でいろいろ考えなければならぬいんでしょうが、これはこれで仕方がないだろうと。

実際上は、さっきお話ししたように 50 kg という体重を使うと、微生物学的 ADI 自体は大きい方に振れますから、この場合も実際上問題ないでしょうということです。よろしゅうございますね。

○ 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。

それでは、この剤については、終わることにしまして、引き続いて「フルベンジアミド」

の問題について、事務局の方からお願いします。

○ 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。

「フルベンジアミド」について、3 ページにこれまでの審議が書いてありまして、第 1 版関係は、去年の 10 月 26 日に食品安全委員会の委員長から、厚生労働大臣宛てに食品健康影響評価の結果を通知しております。

その後、適用拡大の申請がなし、おうとう、きゅうり等に出されましたので、今回、幹事会で御審議いただくこととなりました。

これも変更点だけ御紹介させていただきます。

17 ページ「6 . 作物残留試験」に関しては、なし、ネクタリン、おうとう、ぶどう、きゅうり、なす、ピーマン、これが追加されておりまして、結果は別紙 3 、後ろの方に書いてあります。

これに基づいて推定摂取量を計算したものが表 9 で、前回よりも増えているんですが、増えたとしても、十分 ADI の範囲内に収まっているということで問題ないということが言えるかと思えます。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。この剤はダイアノジンレセプターに効いて、昆虫のカルシウムの蓄積を生じて殺菌効果がある。非常に選択性が高いということと、ビタミン K 依存性の部分にちょっと影響があって、出血傾向が出ますよという剤だったと思います。

今回は適用拡大ということで、先ほど都築課長補佐から説明があったようなデータが出されております。その他のことについては、何も付け加わったものはございません。

そのようなところで、もし御意見があれば、小澤専門委員どうですか。

○ 小澤専門委員

特にありません。

○ 鈴木座長

大澤専門委員、よろしいですか。

○ 大澤専門委員

はい。

○ 鈴木座長

毒性の方から、西川専門委員どうですか。

○ 西川専門委員

1つ確認なんですが、17ページの先ほど御説明のあった表9の摂取量データのところで、体重kgあたりに直しますと、一番高いところで4 μ gということになると思うんですが、ADIを μ gあたりに換算すると17であり、どういう基準で十分な開きがあるかよくわかりません。

○ 鈴木座長

ADIに占める割合がどのくらいかという話なんですが、事務局の方で細かい話をさせていただきますか。

○ 都築課長補佐

まず人当たりのADIがどれくらいになるかということなんですが、35ページのところで、0.017 mg/kg 体重/日ですので、 μ gに換算いたしますと、17 μ gになります。これに仮に体重50 kgを掛けますと、人当たり850 μ g/人/日ということになりますので、この850 μ g/人/日と、17ページの国民平均ですと200 μ g程度ですので、これを見ますと十分差が開いているということが言えるんじゃないかと思います。

○ 鈴木座長

約4分の1ですから、25%くらいが占有率になるんだろうと。これはMRLではなくて、今は推定しているだけのことでですから、あれなんですが、実質的にはADIの80%くらいにとどめようというのが原則だったと思います。それからすると、まだ十分にゆとりがあるということになると思います。

○ 西川専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

ほかに何かございますでしょうか。

なければこの形でADIを決定したいと思います。先ほどの35ページのところで、ラット2年間の発がん試験に基づいて、発がん性試験のNOAELが1.70 mg/kg 体重/日なんですが、安全係数を100として、0.017 mg/kg 体重/日と、この数値に基づいて親委員会の方へ上げさせていただきます。どうもありがとうございました。

それでは、残りの「ベンゾピシクロン」について、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、「ベンゾピシクロン」について御説明させていただきます。資料4と併せま

して、資料 1 も御覧ください。

まず「審議の経緯」が 3 ページに書いてあります。

「ベンゾビシクロン」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おりまして、平成 19 年 3 月 5 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されています。

第 8 回確認評価第二部会において ADI を決めていただいたんですが、その際に腎臓における毒性所見の判断について、部会では結論が出ませんでした。その後、病理組織の免疫染色を 1 回やっていただいて、腎臓で見られた所見がどういったものなのかというのを確認していただきました。

その結果、部会の先生に御覧いただいたところ、 α 2_u-グロブリン腎症であるということが確認できましたので、それに伴って評価書の中身と ADI の数字を変更しております。

部会の先生方にもその方向性で内容を確認いただいているところでございます。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。6 ページを御覧ください。

「ベンゾビシクロン」はこの 6 番に掲げているような構造をしております、いわゆるトリケトン系と言われるような除草剤でございます。作用機構はチロシン代謝系の中にあります 4HPPD という酵素を阻害するということが知られております。

7 ページ以降動物代謝について御説明させていただきます。

まず血漿中放射能濃度の推移が表 1 に書いてあります。 T_{max} は 3 時間から 6 時間程度。 $T_{1/2}$ が 30 時間から 50、60 時間といったような数字でございます。

主な排泄経路は糞中でございます。体内分布は主に肝臓と腎臓に高く分布するということがわかっております。

主な代謝物としては、9 ページの中ほどに書いてあるんですが、「ベンゾビシクロン」が体内に入りますと、チオフェニル基が加水分解して取れまして、代謝物 B というものが生成いたします。この代謝物 B が除草剤としての活性の本体であると言われております。

「2. 植物体内運命試験」で、9 ページの下の方に「(1) 水稲」の試験結果が出ておりまして、「ベンゾビシクロン」を散布した水田に水稲を植えますと、植物体内に比較的速やかに吸収されていくんですが、吸収移行はあるんですが、玄米中での存在はごく微量であるということが表 2 に示されております。

環境中の挙動にまいりまして、10 ページ下に「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」が書いてあります。この結果、土壌中での推定半減期は 13 日でした。

一方、11 ページの (2) に書いてありますが、畑条件下では半減期が 550 ~ 560 日と急に長くなります。これは水中に入ると「ベンゾビシクロン」が急に加水分解が進んで代

謝物 B になっていくということに起因しております。

それから、土壌吸着試験がやられているんですが、「ベンゾピシクロン」は水溶解度が非常に低いということもございまして、土壌吸着係数を測定することはできませんでした。

「加水分解試験」が行われておりますが、非常に速やかに代謝物 B に変わっていきます。

「水中光分解試験」が行われておりますが、これは光照射区と暗対照区で分解速度に差はございませんでした。いずれも代謝物 B が速やかに生じるという結果でございます。

この代謝物 B の水中光分解試験が(3)で行われております。太陽光下における推定半減期を計算いたしますと、半減期 13 日程度、田面水で試験を行いますと、更に短い 6 日程度と推定されましたので、代謝物 B も水中光分解は比較的速やかに受けているということがわかります。

13 ページに「5. 土壌残留試験」の結果がございます。推定半減期は 1 日～16 日ということで短いということが言えると思います。

作物残留試験の結果が表 4 に示されております。いずれも定量限界未満ということですので、残留性は低いと言えると思います。

毒性の方にまいりまして、15 ページに急性毒性試験が示されております。いずれも最高用量まで死亡例がないということで、急性毒性は弱いということが言えるかと思えます。

「眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」結果はすべて陰性ということで、影響はございませんでした。

それから亜急性毒性試験がラットとイヌを用いて行われております。このトリケトン系の剤は雄のラットで特異的に強い毒性が出るという剤が多いんですが、この剤についても雌よりも雄の方が比較的低い用量で作用が出ております。

このところで雄のラットだけに腎臓のいろいろな影響が出ていたんですが、このところを表 8 から削りまして、表 8 の下に注書きとして「400 ppm 投与群雄で腎退色」云々と書いてあって、要するに、 α 2U-グロブリン腎症に関する部分の記述は表からは削除して、注書きで毒性所見から除外した旨を書いております。

(2) のイヌについては、最高用量まで毒性所見が認められませんでした。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」ですが、イヌについては、最高用量まで影響はございませんでした。

17 ページ、ラットの試験でございますが、ラットについては、ここも雄で α 2U-グロブリン腎症が認められたんですが、これについては毒性所見から除外しております。

したがって、雌は NOAEL が 1,000 ppm、雄で 100 ppm ということにしております。

す。

マウスの発がん性試験では、最高用量で小葉中心性肝細胞肥大が観察されております。

2 世代繁殖試験では、最高用量で肝比重量増加、同群の雌で肝臓、副腎、腎臓の絶対重量及び比重量の増加が見られております。

ここでも同じく雄のラットで腎臓に影響が出ていたんですが、これも $\alpha 2\mu$ -グロブリン腎症に起因するということで、毒性所見から除外しております。

ここで下垂体の好塩基性細胞水腫性変化とか、精巣と精巣上体の絶対重量及び比重量増加、こういったものも併せて除いてしまったんですが、後ほど御意見をいただければと思います。

(2)(3)に発生毒性試験が行われておりますが、催奇形性は認められておりません。

遺伝毒性試験ですが、表 9 のチャイニーズハムスター肺由来線維細胞を用いました染色体異常試験で陽性が出ているんですが、それ以外は陰性ということでございます。限界用量まで小核試験でネガティブが出ているということから、生体にとって問題のある遺伝毒性はないものと考えられました。

以上を踏まえまして、22 ページに各試験における無毒性量の一覧がございまして、やはりラットの雄で低い数字が出ておりまして、ラット 2 年間の混餌投与で得られました 3.43 mg/kg 体重/日という無毒性量を採用して、安全係数 100 を考慮して、ADI を 0.034 としております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。全体としてトリケトン系で 4HPPD 阻害という話のところから、ラットの雄に比較的強い毒性が見られるのが多いという事例に基づいているものであるというふうに思います。

ただ、先ほど説明があったように、ラットの雄で見られていた腎臓の病変について、 $\alpha 2\mu$ -グロブリン腎症というには必ずしも証拠が十分ではない、という話があって、証拠を提出してもらうことを含めて、こちらの幹事会の方に回されてきたという事情でございます。

まず代謝関係の話のところ、動物と植物の方はこの記載でよろしゅうございましょうか。

○ 小澤専門委員

動物に関しては問題ないと思います。

○ 大澤専門委員

植物も問題ないです。

○ 鈴木座長

そうしますと、毒性の方の $\alpha 2\text{u}$ -グロブリンに係る問題のところだけ集中的に審議すればよさそうに思います。それでよろしゅうございますね。

そうすると、ページで言いますと、最初のところからだ、16ページの表8「90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見」のところですが、これは以前に審議した剤にフロニカミドというのがありまして、 $\alpha 2\text{u}$ -グロブリン沈着というのは、ラットにとっては確かに毒性なんで、それを書くというのは、ラットについては当てはまるんだが、ヒトに外挿するとき大して役に立たないという議論があって、どう書きますかという話が一応議論された上で、ここにあるように表の下の方に影響を書いておこうという話にして、そうすると割とヒトに外挿できるNOAELというのがわかりやすくなるからという話で、こういう形式にした経緯がございます。今回もそれを基本的には踏襲しているということで、その記載の仕方については御了承いただきたいと思います。

問題はその内容のところなんですけど、これは病理の先生にお聞きした方がいいのかな。 $\alpha 2\text{u}$ -グロブリン腎症として、ここにまとめてある話、全部言えるんですねという話のところですよ。

○ 山手専門委員

この剤の審議に携った委員であるんですが、あのときにも出ましたように、HEの染色所見と免疫染色をもう一度提出してくださいということで、当初は1例ずつだったんですが、複数例出してくださいということで、私もその写真を見せていただきました。基本的には確かに尿細管上皮の硝子滴変性に基づいて二次的に、ここに書いてあるような変化が好塩基性化の増加とか、円柱の形成とか、更には乳頭部の石灰沈着も起きたかなというのはある程度想像できるというか、確かに言えるかなと思いますので、しかもこれが雄ラットに特異的に出ていますので、 $\alpha 2\text{u}$ -グロブリンの腎症に起因する腎臓の所見という形で私は理解しました。

○ 鈴木座長

それについては、御異論はございませんか。

○ 廣瀬委員

私も写真を見せていただきまして、コントロール群に比べると、400 ppmで陽性像が確実に増えておりますので、 $\alpha 2\text{u}$ -グロブリンが沈着しているということは間違いはないんです

が、 $\alpha 2\text{U}$ -グロブリン沈着による二次的な影響と判断されている乳頭部の石灰沈着は、果たしてそうかなと思っています。これは自然発生でも出ますし、石灰沈着まで $\alpha 2\text{U}$ が原因なのかということ。

もう一つ、100 ppm で尿細管の好塩基化のグレードが増えているんですが、これは $\alpha 2\text{U}$ の沈着なしに増えていますので、本剤による一次的な変化と考えられます。それを毒性所見と取らなくもいいのかという2点が疑問として残っています。

○ 鈴木座長

病理の先生、今の2点、端的に言うと400 ppmの腎乳頭部石灰沈着の増加というのは、本当に $\alpha 2\text{U}$ -グロブリン沈着と密接に関係するのか。

100 ppmのところ、雄で塩基性の尿細管の部分が増えているように見えるが、 $\alpha 2\text{U}$ -グロブリンの沈着がないので、その分を毒性所見と取らなくてよいかという話なんです。

○ 西川専門委員

乳頭部の石灰沈着については、私も全く同意見で、必ずしも $\alpha 2\text{U}$ -グロブリン腎症が関連しているとは言い切れないので、これは外した方がいいと思います。

もう一つの、尿細管好塩基性の程度の増加ですが、これはこういった腎症によく随伴する所見なので、実際に $\alpha 2\text{U}$ -グロブリンの沈着がないということですが、これは含めてもいいんじゃないかと思っています。

○ 鈴木座長

今日は病理の方はほかに3名おられますが、まず山手専門委員、審議に関係していますのでお願いします。

○ 山手専門委員

テキストレベルですが、 $\alpha 2\text{U}$ -グロブリン腎症のところは私も読んでみたんですが、代表的なDリモレンというのがありますが、それなどでは最初にイソゾーム内に $\alpha 2\text{U}$ -グロブリンがたまって行って、だんだん尿細管が障害される。

それと同時に、いわゆる加齢性の慢性腎症とは違って、薬物誘発による慢性腎症の像として、障害された尿細管から再生尿細管、これは私は好塩基性の変化と理解しました。

私も先ほどの意見で濁したんですが、乳頭部の石灰沈着なんですが、これをどう結び付けるのかというときに、ダイレクトなものがないので、ただ、漫然と慢性腎症が起きて尿細管が障害されていけば、そこら辺もカルシウムがたまっただのかなというぐらいの判断だったんです。

2人の先生から意見がありましたように、そういう漫然とする意見では確かに科学的ではないので、乳頭部の石灰沈着は論議してもいいかなという気はいたします。

○ 鈴木座長

吉田専門委員、お願いします。

○ 吉田専門委員

私も山手専門委員と同意見です。やはり乳頭部石灰沈着増加は表に残しておいた方がよろしいんじゃないかなというふうに思います。100 ppmのことは恐らく関連したものだと思います。

○ 柳井専門委員

全く皆様と同意見なんですが、特に乳頭部の石灰沈着に変性とか壊死という変化が加わっているようだと問題だと思いますし、その辺がこの表現からではくみ取れなかったものです。

○ 鈴木座長

石灰沈着というのがどの程度のものか。ただ単に非常に粗く、ヘマトキシリン-エオジンでブルーにそまる程度のものなのか。それとも本当に言われたように障害があって沈着があるのか、その辺ははっきりしません。

○ 柳井専門委員

球状の石灰化というのは脾髄境界部などにしばしば出てくるものですから、そういうものと乳頭部の壊死の後に起こった石灰化なのかというのは見極めなければいけない変化だと思います。

○ 鈴木座長

とりあえず $\alpha 2\text{u}$ -グロブリン腎症というカテゴリーからは外しておいた方がいいだろうということですね。

○ 柳井専門委員

そう思います。

○ 鈴木座長

廣瀬委員、今のような意見が幹事会の大体の意見なんですが、御了承いただけますでしょうか。

○ 廣瀬委員

乳頭部の石灰沈着はそれでいいかなと思います。私自身 $\alpha 2\text{u}$ -グロブリンの沈着に先立って尿細管の塩基性が強くなるということをおそらく経験したことがなかったものから、

疑問に思っただけです。

それから、400 ppmになりますと、尿細管の好塩基化は12例全部にあつて、硝子滴の沈着がそのうち6例と、必ずしもパラレリティーがないので、そういうところも少し疑問になったので、お聞きしただけです。皆さんがそうだと言うならそれで構いません。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。全部が全部全く同じような病態を示すというわけではなくて、多少のバリエーションは個体ごとにあると思いますから、全体の評価としては、今言ったような話でよいのではないかと思います。

○ 山手専門委員

この所見の議論は先ほどの形でいいと思うんですが、確かに雄ラット特有の $\alpha 2\text{u}$ -グロブリン腎症に関して、これが本当に $\alpha 2\text{u}$ -グロブリン腎症であるか否かというのを判断する上で、基本的には今回免疫染色で確かにたまっているというのを確認させていただきましたが、本来ならば被験物質、検体とこのグロブリンがくっ付いているという証拠が必要だと思ふんです。

テキストなどを見ると、 $\alpha 2\text{u}$ -グロブリンと検体がくっ付く、あるいは代謝物がくっ付いて尿細管上皮のライソゾームの中で蓄積して、通常ならライソゾーム酵素で消化されるのが消化されない状態でたまっていって、腎症になるという形で書かれています。確かに今回は雄ラット特有なんで、結合しているということは十分考えられると思うんですが、これは今後の問題なんですが、そういうレベルのくっ付き方も、ひょっとしたら今後申請者の方には投げかけていく必要があるんじゃないと個人的には思つたんです。今後の問題だと思ふんです。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。実際上は $\alpha 2\text{u}$ -グロブリンに関しては、こんな厚いモノグラフがあつて、いろいろ書かれているのは承知はしているんですが、今のような薬物の分布との関連というのも、出てくればよりはっきりするとは思ふますので、そういう証拠等々も要求されるような場合があるかもしれませんね。

逆にこの沈着が局在する場所も限られているし、ある意味で言えば慣れてくると、HEであったとしても見分けがつくので、ものすごく厳密に証明しないと $\alpha 2\text{u}$ -グロブリン腎症だと言えないということでもない。

○ 山手専門委員

HEレベルでしたら、これは硝子滴変性でとどまる所見だと思ふんです。これはやはり

きちっと免疫染色までやって証明する。

もう一つ、この剤とは関係ないんですが、今後もし硝子滴変性というものが毒性所見としてある剤で出てきたときには、免疫染色をやって確認してくださいというのが今後の課題としては必要かなという気がします。

○ 鈴木座長

あり得ると思います。そういうふうなことは状況証拠としてラットの雄に非常に強いという話ではなくて、全体的にもっと出てしまうとか、そのときに果たして本当に $\alpha 2\mu$ なのか、それ以外なのか。 $\alpha 2\mu$ でなければその所見は毒性としてヒトの方にも外挿するということになってきますから、そこは非常に大きな分かれ目になるので、申請者の側としてもその辺恐らく慎重にやると思うし、我々も慎重にやらなければいけないところです。そんな流れになると思います。

よろしければ、ここの記載の中で乳頭部石灰沈着増加を表の方に戻していただくという形にさせていただこうと思います。よろしゅうございますか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

次に移ります。17 ページに 2 か所あります。

「(2) 2 年間慢性毒性試験／発がん性併合試験(ラット)」のところで、硝子滴変性が $\alpha 2\mu$ -グロブリン沈着であるという表現だけなので、これはいいですね。

「12. 生殖発生毒性試験」のところでは、先ほど補佐の方から下垂体と精巣と精巣上体の話が $\alpha 2\mu$ -グロブリン沈着のせいできているという記載になっているんだけどもという話、これはどなたか、山手専門委員ですか。

○ 山手専門委員

この試験で私も議論に加わったんですが、この下垂体の好塩基性細胞と精巣の重量云々というのが、 $\alpha 2\mu$ -グロブリンとどのように関係しているのか、全く想像がつかないんです。そういう記述があったかなと思っているんです。

もう一点、これは生殖試験に関しては、確かに雄にも特異的に硝子滴と書いてありますが、免疫染色ではこの生殖試験では証明していないんですね。HE だけで判断していた所見だと私は理解していたんです。広げて考えれば、亜急性の方で出ていますので、問題ないと思うんですが、ただ、この下垂体と精巣の件を入れるのは、私はちょっと疑問です。

○ 西川専門委員

全く同感で、下垂体と精巣、精巣上体の変化は $\alpha 2\text{u}$ -グロブリンと関係ないと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。

○ 廣瀬委員

これは文献を調べてみると、確かにラットに1日2回 $\alpha 2\text{u}$ -グロブリンを皮下注射2週間すると、FSH、LHが増加して、プロラクチンが低下、テストステロンが増加して、精巣重量が増えるという論文があるんです。

ただ、それはあくまでも血中の $\alpha 2\text{u}$ が増えているということで、この場合には血中の $\alpha 2\text{u}$ がどうかということは全くわからないんです。それにFSH、あるいはLHも測定していませんし、もし、FSH、LHが増加するのであれば、下垂体の好塩基性細胞の水腫性変化ではなくて、肥大が起こると思うんです。

そういうことを考えると、そうかもしれないが、確実にそう判断するのは難しいかなと思っています。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。確かに証拠不十分というところはありますね。

吉田専門委員、どうですか。

○ 吉田専門委員

私も今、廣瀬委員がおっしゃっていただいたので、特にごさいません。これは下垂体と精巣の所見はとりあえず元に戻した方がよろしいかと思います。これについて $\alpha 2\text{u}$ をもしやっていたなかったとしましても、短い試験と長い試験の両方で確認されているので、特によろしいかなと思います。

○ 鈴木座長

柳井専門委員、どうですか。

○ 柳井専門委員

同感です。

○ 鈴木座長

全体の意見をまとめますと、 $\alpha 2\text{u}$ は内分泌攪乱のときにも問題になって、今、廣瀬委員が紹介されたような外部投与によると、こういう下垂体などに機能性の変化が出てくるよという話なんです、これはそういうホルモンを測ってあるわけではないしということで、 $\alpha 2\text{u}$ -グロブリン沈着のせいでは起きたことと言うのはちょっと言い過ぎであろうということで、これは除外しないとして、文章中に復活させる方向で考えたいと思います。

17 ページの「12. 生殖発生毒性試験」「(1) 2 世代繁殖試験」の 2 パラグラフのところ、「本試験において、親動物では 20,000 ppm 投与群の P 及び F1 雄で肝比重量増加、同群雌で」となっているんですが、その「雄での肝比重量増加」を除外して、代わりに先ほどの下垂体の変化、精巣の変化というのを復活させるという形にしたいと思うのですが、よろしゅうございましょうか。

○ 吉田専門委員

別にこの肝比重量増加はあえて削る必要はないと思います。と申しますのは、繁殖試験において血液検査はいたしませんので、その上の「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」を拝見しますと、コレステロールの増加及び、肝絶対及び比重量が上がっています。

○ 鈴木座長

20,000 ppm であれば、それを超える量だから、肝比重量だけでやったとしても。

○ 吉田専門委員

ひょっとしたら、ほかに生化学値が動いていないとは限りませんので、これを残しておくということで、確かに組織的变化はないので、重篤な変化ではないと思いますが、残しておいてもよろしいんじゃないでしょうか。

○ 鈴木座長

全体の毒性のプロフィールから考えると、肝臓に影響があることは確実であるし、ここでこの記載をあえて落とす必要もないだろうということですね。

そうすると、下の方の表現を復活させるだけで構わない。そういう形のコンセンサスが得られたと思ってよろしゅうございますね。

では、事務局の方でよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 鈴木座長

一応今の点が確認されますと、ADI を設定することができるのだと思います。これについては、21 ページ、ここの全体の食品健康影響評価のところをもう一度読み直す必要はないと思います。表 11 で一番低いのはラットの雄の 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験で、3.43 mg/kg 体重／日というのが求められておりまして、これは図抜けて低いということで、これを基に ADI を設定することになると思います。

したがって、根拠となる NOAEL が 3.43 mg/kg 体重／日、安全係数 100、ADI は 0.

034 mg/kg 体重／日ということになると思います。よろしゅうございますね。

それで了承が得られれば、親委員会の方に回そうと思います。

○ 西川専門委員

座長が説明されたように、ラットの 2 年間の試験で NOAEL が図抜けて低い。その試験の雄と雌との用量を見ますと、要するに、最高用量で 100 倍違っている。したがって、本来はもっと NOAEL が高いであろうということが想定されます。それはそれで安全サイドに立った評価としてはいいとは思いますが、その点、考慮する必要がないかどうかです。

○ 鈴木座長

どうしますか。今の点についてどなたかありますか。

○ 本間委員

変な質問をしますが、お許してください。

実は今後の我々の委員会で、農薬というものを 700 幾つやっていくわけですが、こうやって毎週上がってきますね。そうすると、今の議論の中で、今、先生は大変数値が低いとおっしゃいましたね。そうすると、素人目には怖い薬かねと思う。要するに、農薬というのは怖いものだと一括して、農薬というのはよくないものだと思われながら、何が怖いんだと実際に聞いていくと、具体的なレスポンスがないんです。

こうやって上がってくるときに、私たちが適用拡大というのはわかるんですが、最小値をもって並べていけば、それが怖い順かということ、必ずしもそれも言えない。あるいは半減期の速さをもって言ったらいいのかということ、これも言えない。

要するに、そんな簡単に言えることではないよと言えばそれっきりなんですけど、もし、この 3 つの農薬を並べたときに、私が感ずるとしたら、最後のものが一番扱いに気を付けなければいけないかなというふうな受け取り方をしているのか。素人目に農薬は怖いんじゃないよということをもし仮にアピールするとしたら、どういう着眼点があるのかということ、急にこんなことに答えろということをお願いするつもりはありませんが、ときどきお尋ねしたいという気は持っております。

○ 鈴木座長

非常に重要な点であることは間違いなくて、ただ、今日のところでお話を詰めるというのは勘弁していただきたいなと思っているんですが、どこかでじっくり、LOAEL なり NOAEL が低いということについての意味をお話しないといけないと思います。ADI は一番低い NOAEL の更に 100 分の 1 に設定されていまして、それを基にして、残留レベルがもっと低いところにあるわけです。食べる量と兼ね合わせたときに、今の NOAEL より

も 100 分の 1 低いところを超えないというところで規制するわけですから、現実には何も怖いものはないんですよということなんです。

○ 本間委員

そうやって、地方に行ったときに質問されたら、そういう絵を出すわけです。これだけ安全なものを、しかも微量しか使っていないんだよと、我々はそういうふうには言い得ると思うんだけど、世の中に出るときに、そういうのがくっついて出てこないようにお見受けしましたもので、ときどき質問しますが、悪く思わないでください。

○ 鈴木座長

表現とか説明の仕方について、先生とも十分に連絡を取りながら検討させていただきたいと思います。

この剤については、もう一つは、実際上は人間への影響がどうなるかというところを想定する部分がありまして、そうしますと、ラットの雄のようなパターンで影響が出るわけではない。どちらかというところ、イヌとかマウスとかここにある実験データからすれば、そちらの方に近いものですよ。

それからすると、先ほど西川専門委員が指摘したように、ラットの雄が幾ら弱いからと言って、100 ppm というのは、用量設定からするとあまりにも飛び過ぎていないかと。その意味で安全性のサイドに立てばこの値を使うのは悪くないが、実際はヒトはこんな低い用量で中毒になるはずはないよということを指摘されたんだと思います。

その辺のところも勘案していただくと、たまたま実験的にはこういう数値が出てくるんですが、全体を勘案するともっと高いところまで人間は影響を受けませんという説明になるんだと思います。この剤に限って言えばね。西川専門委員、そういうことですね。

○ 西川専門委員

そうです。

○ 本間委員

そういう説明というのはすごく説得力があると私は思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。もしよろしければ、これでこの剤は終わろうと思いますが、ほかに事務局からありますか。

○ 都築課長補佐

特にありません。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ないようでしたら、本日の会議をこれで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。