

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第 44 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 10 月 15 日（水） 14:00～17:19

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（クロルエトキシホス、ジクロスラム、スルフエントラゾン、トリブホス、プロファム、ヘキサジノン及びメフェンピルジエチル）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、上路専門委員、納屋専門委員、西川専門委員、林専門委員、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)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、高橋評価専門官、渡邊評価専門官

5. 配布資料

資料 1 第 44 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 クロルエトキシホス農薬評価書（案）

資料 3 ジクロスラム農薬評価書（案）

資料 4 スルフエントラゾン農薬評価書（案）

資料 5 トリブホス農薬評価書（案）

資料 6 プロファム農薬評価書（案）

資料 7 ヘキサジノン農薬評価書（案）

資料 8 メフェンピルジエチル農薬評価書（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 44 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。本日は 8 名のうち 6 名の専門委員の先生に御出席いただいています。また、食品安全委員会から長尾委員、廣瀬委員に御出席いただいています。

それでは、以後の進行を鈴木座長にお願いしたいと思います。

○ 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。

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「第 44 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」、
資料 2 として「クロロエトキシホス農薬評価書（案）」、
資料 3 として「ジクロスラム農薬評価書（案）」、
資料 4 として「スルフェントラゾン農薬評価書（案）」、
資料 5 として「トリブホス農薬評価書（案）」、
資料 6 として「プロファム農薬評価書（案）」、
資料 7 として「ヘキサジノン農薬評価書（案）」、
資料 8 として「メフェンピルジエチル農薬評価書（案）」、
以上でございます。御不足等ございましたら、申し付けてください。

○ 鈴木座長

お手元に資料はおそろいですね。前回と同じく、今回も 7 剤の審議ということになっております。議題 1 から始めたいと思います。農薬クロロエトキシホス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 の概要の方

も御覧ください。

まず、資料 2 の 3 ページに審議の経緯が書いてあります。本剤は、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でございまして、2008 年 3 月 11 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がされています。第 23 回農薬専門調査会総合評価第一部会で ADI が決定いたしました。

6 ページ以降を御説明させていただきます。クロロエトキシホスは、6. に書いてあるような構造を持っております、有機リン系の殺虫剤でございます。コリンエステラーゼの活性阻害によりまして、殺虫活性を示します。

7 ページの動物代謝以降、ごく簡単に御説明させていただきます。動物体内運命試験が、ラット、ヤギで行われておりまして、主な排泄経路は尿でございます。分解経路は、リン酸チオエステルの加水分解でございます。

8 ページ「2. 植物体内運命試験」、トウモロコシを使って行われているんですが、結果といたしましては、表 1 を御覧いただきますと、一番下の方、151 日後の穀粒を御覧いただきますと、検出されている放射能の多くはグルコースでございます。これは、環境中等で分解を受けまして、CO₂として植物体内に取り込まれて、グルコースとして穀粒から検出されるという経路が考えられます。

8 ページの下の方「3. 土壌中運命試験」が行われております。土壌中の分解は比較的早い剤でございます。

土壌吸着係数が 9 ページにございまして、土壌吸着係数は低い数字でございます。したがって、移行性は高いと考えられます。

「4. 水中運命試験」でございますけれども、クロロエトキシホスは pH 5 及び 7 で推定半減期 72 及び 59 日でございました。水中光分解に対しては安定でございました。

「8. 急性毒性試験」でございます。10 ページの表 2 を御覧いただきますと、急性毒性は強いということがいえるかと思えます。毒物相当でございます。

急性神経毒性試験が実施されましたが、神経病理組織学的な所見は得られなかったということでございます。

急性遅発性神経毒性試験の結果も急性遅発性神経毒性は認められなかったということでございます。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」ですけれども、毒性が強過ぎて、眼・皮膚に投与すると動物が死んでしまうんです。死なない用量でやると、影響があまり出なかったということでございます。皮膚感作性は陰性でございます。

10 ページの下の方でございますけれども、見え消しの線が書いてありまして、まず 1 ppm 投与群以外の群で振戦が認められ、5 ppm 以上で発生頻度が増加したということなんですけれども、この 1 ppm 以外のところで認められたというのは余計な表現で、後ろだけあれば確かに意味は通じると思いますので、このように見え消しで先生の御指摘を反映させていただいています。

「10 ppm 投与群の瀕死例態」と書いてあるんですが、もともと「瀕死状態」と書いてあったのを、先生から「瀕死例」と書き直すよう御指示いただいて、反映させるときに誤ってしまいまして、瀕死例の後にある「態」という漢字を削除していただければ幸いです。10 ページ、下から 5 行目のところです。

こちらで見られた所見といたしましては、振戦等で行っていました。

11 ページ、ラットを用いた亜急性毒性試験、今度は雌だけで一群 10 匹で行われています。こちらは赤血球の ChE 活性阻害等が観察されています。

(3) マウスを用いた試験でございますが、実施年も不明、匹数も不明で、下の方を見ますと飼料の均一化に不備があったということでございまして、参考データという扱いにさせていただいています。こちらでも 7.5 ppm 以上投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害が認められたというところを削除という御指示をいただいています。毒性とは考えられないということかと思えます。

それに対応する修正で、LOAEL は 7.5 ppm で取るという後ろの表現も合わせて修正させていただきます。

イヌの 90 日の試験、こちらでも赤血球、脳の ChE 活性阻害等が認められております。

慢性毒性試験にまいりまして、まず (1) 6 カ月の慢性毒性試験 (イヌ) のデータがあるんですけれども、もともとこれを ADI の設定根拠にしようとしていたんですが、こちらは眼の毒性を丁寧に見ているんですけれども、それ以外の病理所見はあまり細かく検索していないということで、これを設定根拠にするのはいかがなものかという御指摘をいただいております。

(2) 1 年間のイヌの試験、こちらはイヌの匹数が不明ということで部会では御報告させていただいたんですが、その後調べまして、1 群 5 匹ということがわかりましたので、それであればこちらの方が ADI 設定根拠としてはより適切で、安心して (1) を参考データということにしてしまっていないのではないかと、先生方のお話をいただいたところでございます。

13 ページ以降、ラットの慢性毒性試験、こちらでも赤血球の ChE 活性阻害。マウスの発が

ん試験については、ChE 活性は測定されておりません、NOAEL は 25 ppm ということ
ございます。

2 世代繁殖試験については、繁殖能に対する影響は認められませんでした。

発生毒性に関しましては、まずラットの試験では 0.5 mg/kg 体重/日投与群以上で、母動物で死亡等、胎児で一腹あたりの生存胎児数減少が認められたということ
でございます。催奇形性は認められませんでした。

ウサギの試験は、母動物では 1.38 mg/kg 体重/日以上投与群で、ChE 活性阻害を伴う死亡率の増加が認められた。胎児では、母体毒性が現われるよりは高い用量なんですけれども、一腹あたりの早期吸収胚数増加が認められたということ
でございます。しかしながら、催奇形性は認められませんでした。

「13. 遺伝毒性試験」でございますが、こちらはいずれも陰性でございます。

以上を踏まえまして、ADI の設定根拠なんです、16 ページ、イヌの 6 カ月のデータは、参考データ扱いとするということで、先生からも適切と考えるというコメントをいただいております。

17、18 ページにまたがっております表 4 を御覧いただきますと、この中で ADI 設定根拠として適切なのはイヌの 1 年間慢性毒性試験の 0.063 mg/kg 体重/日であろうということで、安全係数 100 で除した 0.00063 mg/kg 体重/日を ADI の設定根拠とさせていただきます。

その下、18 ページの中ほど、専門委員から、アメリカでも血漿のアセチルコリンエステラーゼ阻害を毒性とは取っていないと思うんですが、もし古い評価をここに書いてあるのであれば、評価年を書いておいた方がいいのではないかと
いうことで、これはアメリカでは 2006 年の評価においても、血漿 ChE 活性阻害も含めて毒性と評価しているということなんですけれども、18 ページの ADI 設定根拠資料というところを御覧いただきますと、イヌの 90 日の試験、6 カ月の試験、1 年の試験、この 3 つの試験を総合的に判断して、0.061 mg/kg 体重/日を NOAEL として取ったということですが、アメリカのイヌの 90 日、6 カ月、1 年のところを見ますと、0.061 mg/kg 体重/日という数字がないんです。NOAEL はそれぞれの試験を血漿 ChE の阻害で取ってしまっているんですけれども、ADI 設定根拠は赤血球の ChE の阻害で取っているということなんだと思います。ぱっと見わかりにくいことをやっているという印象を受けます。

クロロエトキシホスについては、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。大体専門委員からの指摘が、既に取り込まれて直っているようでございますが、一応確認します。

10 ページのところは問題ないと思います。1 ppm 以外のところは削除という形でよいと思います。

11 ページのところ、マウスの参考データですけれども、これも日本のアセチルコリンエステラーゼの毒性の考え方からすると、専門委員から申し出があったように血漿についての記載を削除するというのでよいと思います。

12 ページ、ADI 設定の根拠のところにも関連する話ですが、これは事務局から説明がありましたように、(2) の 1 年間慢性毒性試験を根拠に使ったらどうだろうという話だったんですが、一応この点について御同意がいただけるかどうかだけ意見を伺おうと思うんですが、いかがでしょうか。

吉田先生、いいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

西川先生、いいですか。

○ 西川専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは、病理の先生方から御同意いただいたので、(2) の話でいこうと思います。

残っておりますので、アメリカ EPA の評価ということなんですけれども、これも今、補佐の方から説明がございました、わけがわからないんですけれども、イヌの 6 カ月のところでは、日本の方を見ますと雄の 0.061 mg/kg 体重/日、雌の 0.62 mg/kg 体重/日という形になっていまして、それは赤血球 ChE 活性阻害に基づく NOAEL になっていまして、その値を実はアメリカも使っているという話になっていまして、結構、我々が 1 月に EPA に行ったときもいろんな話を聞いたんですけれども、中にこういう何ともわけのわからない話が事実として行われていることがあるので、これについてどうこう言っても仕方がない。我々の観点で選べれば、ADI が自動的に決まるだろうと思っているんですが、そういうことで、先ほどのイヌの 1 年を使って ADI を設定するというのでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それであれば、15 ページにありますように、イヌの 1 年間混餌投与による慢性毒性試験、NOAEL が 0.063 mg/kg 体重/日を用いて、安全係数を 100 として、ADI は 0.00063 mg/kg 体重/日というのを親委員会の方に上げさせていただこうと思います。

どうもありがとうございました。

引き続きまして、ジクロスラムの説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

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

資料 3 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。ジクロスラムは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして暫定基準値が設定されている農薬でございまして、2007 年 6 月 5 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されております。

第 10 回確認評価第三部会において ADI が決定いたしました。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。5 ページ、ジクロスラムは 6. のような構造をしている除草剤でございまして、分枝鎖アミノ酸の合成阻害をする系統のものでございます。

6 ページ、動物体内運命試験から御説明させていただきます。表 1 を御覧いただきますと、排泄経路に若干の性差がございまして、低用量側では雄では糞中排泄がメインなんですけれども、雌では尿中排泄がメインでございます。高用量投与いたしますと、いずれも糞中排泄がメインだということです。排泄は比較的速やかで、投与後 24 時間以内に 8 割～9 割近くが排泄されるということでございます。

体内分布でございましてけれども、7 ページに文章でしか書いてないので、若干わかりにくいんですが、腎臓と血液に分布が見られて、肝臓への分布に性差が見られて、特に雄の方では肝臓への分布が多かったということが、結果として出ております。

代謝物の同定・定量でございましてけれども、主要代謝経路はフェニル基の水酸化によって F ができる経路がメインであるということでございます。8 ページの表 2 を御覧いただきますと、低用量、高用量とも親化合物が相当量排泄されるんですけども、代謝物としては F が多かったという結論でございます。

畜産動物については、ヤギとニワトリの試験が行われておりまして、代謝の特徴が 9 ページの表 4 の下の方に文章で書いてあるんですけども、ヤギ、ニワトリともに、ジクロスラムでは主にエトキシ基の *o*-脱エチル化とスルホンアミド結合の加水分解によって代謝され

ていくと考えられました。ラットと若干違う代謝をすることがわかっております。

植物体内運命試験がらっかせいとだいでず、輪作作物を用いて行われております。らっかせい、だいでずにつきましては、いずれも植物体から親化合物は検出されませんでした。だいでずからの主要な代謝物はDであったということでございます。

輪作作物について、小麦、ばれいしょ、フダンソウ等を使って、いろんな投与量でやっているんですけども、いずれの後作物においても前作収穫後120日で親化合物の0.01 mg/kgを超える残留は見られなかったということでございます。

あとは、もうちょっと期間を縮めたり、用量を多くしたりしているんですけども、この剤は除草剤ですので、薬害が出てしまって、レタスについては調査できなかった、フダンソウについても矮化してしまったという影響が出ております。

10ページの下の方「3.土壤中運命試験」でございます。ここで先生から、推定半減期と推定消失半減期という言葉を使い分けているけれども、この違いは何かということをお指摘いただいております。実はこの言葉は、プロポキシカルバゾンという剤を審議したときにも話題になりまして、そのときに田村先生にお調べいただいた内容を「事務局より」ということで書かせていただいております。

すなわち推定消失半減期は、分解のみではなくて、系から出ていくものも含めて、トータルでの減衰を表したものでございます。半減期は、分解のみを表しているということで、日本語の訳はDT50は推定半減期、dissipation DT50は推定消失半減期でよいのではないかと、そのときには御説明いただいております。

11ページ「4.水中運命試験」以降でございます。この剤は、アルカリ側でのみ加水分解されていきます、光分解の速度は遅いです。好氣的、嫌氣的条件下で水中運命試験が行われておりまして、推定半減期は好氣的条件下で151日、嫌氣的条件下で61日でした。

毒性に関しましては、11ページの8.以降にあるんですけども、急性毒性の数字は大きくて、急性毒性は弱いと申し上げてよろしいかと思っております。

急性神経毒性試験でございますが、急性神経毒性は認められませんでした。

「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございますが、眼の粘膜に対するわずかな刺激性がございました。

「10.亜急性毒性試験」以降でございますが、御覧いただきますと、先ほどラットでは雄の方に肝臓に分布が多く見られたということございまして、こちらでも表5を御覧いただきますと、雄の方が低い用量で肝臓に影響が出ております。先生から、本文中に修正の指示をいただいております。見られた影響として例示するものについては、肝比重量増

加ではなくて、肝細胞肥大増加の方がいいだろうということかと思います。

イヌの影響が13ページの表6にございまして、肝臓、腎臓等に影響が見られております。

ウサギを用いた経皮毒性試験等が行われておりまして、慢性毒性試験に関しましては、イヌとラットが行われているんですが、イヌについては最高用量まで影響が出ておりません。

ラットについては、先生から修文の指示をいただいております。まず、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットのわずかながら有意な減少について、これは用量相関性はないといえるのかということですが、多分、用量相関性もなくわずかな減少だったら本文中に書かないと思うので、これは推測なんですけれども、用量相関性はあったんだと思います。ただし、具体的なデータはございませんので、正確にはわかりませんでした。いずれにせよ、これらの変化は生物学的に意義がないと考えられたと書かれております。

下の方に、「これらの変化により、腎尿細管の機能変化が生じたと考えられた」ということについては、削除していいのではないかという御指摘をいただいております。

15ページ、マウスを用いた発がん性試験でございます。こちらは、囊下白内障という表現がわかりにくい。単に白内障ではいけないのかという御指摘をいただいております。

2世代繁殖試験でございますが、影響はございませんでした。

発生毒性試験、ラットを用いた試験は、母子ともに影響がなかったということです。

ウサギを用いた試験では、母動物で流産が増加いたしましたけれども、生まれた胎児には影響はございませんでした。

「13. 遺伝毒性試験」でございます。この試験、細菌を用いる復帰突然変異試験では、十分に高い濃度で試験が実施されていないということで、評価には不十分と判断されております。しかしながら、トータルでは生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと御判断をいただいております。

最終的な結論でございますけれども、19、20ページにまたがっている表10を御覧いただきますと、この中で一番低いNOAELが、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5 mg/kg 体重/日でございますので、安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日をADIと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。専門委員の先生方からいただいたコメント等は、大部

分が取り込まれているようでございますが、一応確認しながら、一部議論が必要だと思
うので、話を進めていきたいと思ひます。

まず、10 ページ、土壤中運命試験の推定消失半減期と推定半減期についての解説を事務
局の方からしていただきましたが、これについては上路先生、よろしゅうござひますか。

○ 上路専門委員

結構です。ただ、あまり日本でこういうわけ方をしてないものですから、すべて推定半
減期できているものですから、非常に違和感がありました。これはどういう実験をやった
のかよくわからないんですけれども、多分室内試験と圃場試験と両方やってこういう結果
が出たのではないかと推定されます。

そうすると、この上の推定半減期 33~65 日でくくってしまっていないかという
気がしました。

○ 鈴木座長

私も同意見です。

○ 都築課長補佐

そうしますと、11 ページの水中の方も 2 つの言葉を使っているんですけれども、こちら
も推定半減期に一本化してしまってよろしいですか。

○ 上路専門委員

そうしてくださった方がいいですね。非常に紛らわしい感じがします。

○ 鈴木座長

この定義でいくと、どう考えても推定消失半減期の方が短くなるはずですね。

○ 上路専門委員

そのとおりです。

○ 鈴木座長

そこら辺が矛盾したり、いろいろするし、先生言われるようにくくってしまう方が合理
的ですね。

○ 上路専門委員

はい。

○ 鈴木座長

合わせて、11 ページの 4 の「(3) 好氣的及び嫌氣的水中運命試験」のところは、推定
半減期をくくった形で書き直しさせていただきます。

○ 上路専門委員

でも、このときの推定消失半減期というのは、一体何を言うんでしょうね。土壌中の方はわかるんですけどもね。

○ 都築課長補佐

しかも、推定消失半減期の方が長いんです。全く不思議です。

○ 上路専門委員

不思議ですね。あまり深入りしないようにしましょう。

○ 鈴木座長

ですから、それも含めてここでは範囲で書くことにさせていただきます。

ありがとうございました。

12 ページ「10. 亜急性毒性試験」のところで、表現を肝細胞肥大、肝比重量増加のところよりは、その方が望ましかろうという御意見があつて、そのとおりに入れました。これについて、御異存のある方はございますでしょうか。なければ確認されたとして前に進みたいと思いますが、よろしゅうございますか。西川先生、いいですね。

○ 西川専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうしますと、14 ページ、11. の慢性毒性/発がん性併合試験で、(2) ラットのところで修文がございます。赤血球系の変化についてのことと、腎臓の変化についてのことでございます。これも先ほど都築補佐の方から説明があつて、赤血球については結論的に言うと、これらの変化は生物学的に意義がないと考えられたにとどめる。腎臓の方については、機能変化が生じたと考えられたという部分を省いてしまうという形でどうかということなのですが、これについても御異存のある方がいれば出していただきたいと思いますが、吉田先生、よろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

前半については、これ以上のことはわかりませんので、このままでよろしいかと思うのですが、後半の腎臓の所見につきましては、表 7 を拝見しますと、400 mg/kg 体重/日と 100 mg/kg 体重/日にその所見が組み込まれているので、ここは 1 パラグラフごと削除してもよろしいのではないのでしょうか。わざわざ発生のパーセントをここに記載する必要はないと思います。

○ 鈴木座長

その前から消すということですね。軽微な変化が、皮髄境界部の尿細管に散在性または

び慢性として認められた。その頻度は、表にはないけれども。

○ 吉田専門委員

この表現ですと、どこからが毒性であるかということがわかりませんので、そのためにこの表を付けているので、むしろこの表現がありますと、ではどこから毒性なのかということがはっきりしていないので、私は削除した方がいいと思います。

○ 鈴木座長

基本的には、5 mg/kg 体重/日で毒性所見なしとしていますから、数字の点で言うと 11%のところは毒性所見なしになるということで、よく読めばわかると思うんです。なくてもよさそうですね。確かに毒性所見の項目としては、挙げられているところもあって、表で 5 mg/kg 体重/日のところは毒性がない、それ以上のところが LOAEL になるということになっていますから。西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

どっちでもいいと思いますが、部会の決定を尊重するというものではなかったでしょうか。

○ 鈴木座長

とりあえず、データがあればより詳しく読めることは読めるという話もあるので、部会の意見を尊重すると、そこまで残したらいいんじゃないかと聞こえたんですが、吉田先生、そこも取ってしまいますか。

○ 吉田専門委員

私も最初は、前回、部会の意見ということだったのですが、今までも同様のことをずっと評価してきて、このように記載していることは今までありませんので、これは部会で殊さら強調したいという経緯がおありになったのでしたら残してもいいかと思うのですが、特にないのであれば。

○ 鈴木座長

そういうことではないです。評価書評価の場合には、なかなか一つひとつの所見についてデータがあるわけではありませんから、きちんと我々独自の見解としてどうだということまでなかなかいけないので、評価書に書いてある部分を割とそのまま引用してくる事例が多いんです。今回のもそういう形になっているんですけれども、確かにどちらでもよいという西川先生の話が本当にそのとおりで、どちらでもよいといえばよい話なので、こだわるものではありません。

○ 都築課長補佐

それでは、他の評価書との横並びで考えると。

○ 鈴木座長

ちょっと記載が詳し過ぎる。

○ 都築課長補佐

そう思います。

○ 鈴木座長

そうであれば除外しましょうという話になるのですが、西川先生、それでもよろしいですね。

○ 西川専門委員

さっき申しましたように、どちらでも結構です。

それとは別に、前半部分ですが、血液の変化におそらく用量相関性があつて、有意な変化である。にもかかわらず、結論として生物学的に意義がないというのは、何か引っかかります。

○ 鈴木座長

ただ、実際そこに書いてあるのは、わずかな有意な減少、5%よりも少ないということで、対照群に比べて大体95%以上ぐらいのところでのわずかな減少であったということですから、普通臨床数値の話からすると、意味ないねというふうにはなるんですね。

○ 都築課長補佐

これは、生物学的に意味がないというよりは、毒性学的に重要ではないという言い方でしたらどうでしょうか。

○ 鈴木座長

勿論。ここでは毒性を評価しているので、そう書いておけばその方がいいですけれども、毒性学的に意義がないということであれば、多少はやわらげますか。

○ 西川専門委員

最終評価に関わらないので、どちらでもいいと思います。

○ 鈴木座長

とりあえず毒性学的にというふうに変えさせていただきます。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

生物学的に意義がないと考えられたというのは、食品安全委員会で考えているのか、それともアメリカでそういうふうを考えているということですか。

○ 鈴木座長

もうちょっと言うと、アメリカで考えられた話を、ここの部会の方でも同意したという意味合いになります。後に似たような表現が出てくるので、そのときの話もそういう意味合いです。

○ 廣瀬委員

さっきも西川先生が言われたんですけども、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数の3つがペアで、有意に減っているというのは、わずかであっても、やはり意味があるんじゃないかと一般的には思うんです。最終的には、あまり NOAEL には関係ないのでいいんですけども、その減少が認められたというところで切るわけにはいかないですか。

○ 鈴木座長

認められた。ではこれはどうなのかということと言われる隙も出ることにはなります。

あと実際上は、こういった血液学的な検査、あるいは血液生化学的な検査のところ、統計学的な有意差が出る場合がままあるんですが、臨床的な評価の際には、これとはまた違った形で、正常範囲を基に評価するということが、慣例として行われています。特に人の方の。

○ 廣瀬委員

それは臨床的な評価であって、我々の評価とは違うわけです。

○ 鈴木座長

いや、そこでどこが問題かというところ、臨床的な評価のときにも同じことなんですが、その指標が持っている意味が、健康に対して悪影響と考えるか否かというところの指標になっているわけですから。

○ 廣瀬委員

悪影響か否かまで考えると、どこから毒性に取るかということで非常に難しくなる。ですから、この会議では有意差があれば悪影響と取るということが原則にあるわけですから、やはり。

○ 鈴木座長

必ずしもそういうわけにはいかない部分があつて。

○ 廣瀬委員

そうしますと、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数がどこまで下がったら意味があると考えるんですか。

○ 鈴木座長

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

今のところで、私も廣瀬先生の御意見に、基本的には賛成なんですけれども、事実を書くということであれば、わずかながら有意な減少が認められたが、これらの変化はEPAでは意味がないものとディスカッションしているというような、そういう書き方ではいかがですか。

我々のところの判断は書かないで、向こうのレポートとしてはそういうふうにディスカッションしているということであれば、それは間違いはない。

○ 鈴木座長

1つの御意見ですね。吉田先生、何か。

○ 吉田専門委員

私も林先生と基本的に同様で、この生データが見られれば、廣瀬先生がおっしゃったように判断できるんですけれども、ひょっとしたらこれはワンポイントのことだったかもしれませんが、その辺が全くわからない。赤血球が若干低下したことは事実だけれども、いつあったかもわからないし、ただ、EPAはこの変化があったことは認めて、かつこれは毒性とは取らなかったということなので、それを受け入れるか、受け入れないかなので、基本的には他に診断する材料がありませんから、受け入れざるを得ないということで、正確に書くならば、EPAでは毒性と取らなかったの、本調査会でもそれを受け入れたと書くしかないんじゃないでしょうか。

○ 鈴木座長

西川先生、何か御意見ございますか。

○ 西川専門委員

そうは言っても、データがないのに、EPAの評価をそのまま受け入れるというのは、やはり抵抗があります。だから、事実を書く方がいいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

納屋先生、特に御意見ありませんか。

○ 納屋専門委員

火の粉が飛んできたようですね。100 mg/kg 体重/日と 400 mg/kg 体重/日でこういう変化が見られたとだけ書いて、あとの判断はしない。NOELはここだというのは、もっと下のところになっていますので、そういう書き方をしておけば、うそは言っていないということになります、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますか。上路先生、どうぞ。

○ 上路専門委員

私もそう思います。どこまでがこの委員会として信頼できる結果なのか。あまりそれ以上のことを書くことは無責任になる感じがします。納屋先生がおっしゃったように、実験結果だけ書いておくしかないと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。一応、大体の意見がまとまってきたようでございます。いずれかの折に、我々が評価すべきは、NOEL、NOAELのどちらなんだろうという話について、また議論しなければいけないというふうには感じておりますが、本件に関しては、EPAの評価書でこうであったというところをベースに、事実関係に基づいて記載をするにとどめるという形にしたいと思います。それで御同意いただけますね。廣瀬先生もそれによろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

はい。それで結構です。

○ 鈴木座長

事務局の方で若干修文をいたしまして、これは座長預かりでよろしゅうございますね。

次は15ページになります。病理所見の話のところですが、基本的にはこれもEPAの表現を踏襲した形になっていまして、一応ここまでの変化の書きぶりになっているんですが、これについては病理の方がいかがでしょうか。囊下白内障というのがどうだったのか。一応、部会の方ではEPAの表現を尊重した形になっています。いかがですか。

○ 吉田専門委員

不勉強で囊下という意味がよくわからないものですから、もしこのタイプの白内障について御存じの先生がいれば、むしろ教えていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

評価書でもうちょっと詳しく書いてありましたね。

○ 都築課長補佐

評価書では、眼球囊下白内障と書いてありました。

○ 吉田専門委員

白内障というのは、水晶体の病変ですね。

○ 鈴木座長

できたら、若干要約をして、皆さんに御理解ができるように説明いただけないでしょうか。

○ 吉田専門委員

白内障のできる部位として、水晶体のレンズの後方、むしろ網膜に近いところからできるものを、後ろの嚢と書いて後嚢下白内障と言う。これは白内障でよろしいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

白内障としてくくってしまっても悪くはないですね。一応、議論もあったということでよいかと思うんですが、西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

白内障でいいと思います。

○ 鈴木座長

そうしますと、このところはこれで話がついた。

○ 廣瀬委員

ついでですけれども、上の表の 100 mg/kg 体重/日以上 の 3 行目に尿蛋白の減少というのがありますが、これはあまり意味がないのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

前の試験ですね。これは希釈尿だということだと思います。尿比重減少、尿量増加、尿蛋白減少、トータルで見ると希釈尿ということでしょうね。

○ 廣瀬委員

尿比重減少、尿量増加があるので、これがあると意味がよくわからない。一般的に増加を毒性に取るので。

○ 鈴木座長

必ずしもそうではないです。尿量が増加して尿比重が減少しているというのは、要するに再吸収が悪くて尿量が増えている。その結果、相対的に見ると蛋白のろ過という点では問題がないんだけど減少していますということで、そこら辺、基本的には希釈尿という病的な状態になっているということの補足的な説明と解釈できますけれども、糸球体からの蛋白の逸脱があるということはないという意味で、悪影響とは思わないというふうに言われているんだと思います。

○ 廣瀬委員

そうですか。あまりヒトではこういう所見を取らないと思うので、どうなんですか。

○ 鈴木座長

腎臓の病気のときには、この辺のところまでいろいろすることはあります。

○ 猿田評価調整官

私から言うのもおかしいかもしれませんが、腎臓内科にいたのであれですが、基本的に尿蛋白は増加を異常に入れるので、尿蛋白減少というのはなかなか。座長の言いたいことはわかるんですけども、やはり消しておいた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

いいですか。文章中にも尿蛋白の減少というのがありますから、これは基本的に再吸収がおかしい部分があつての表現なので、希釈尿とでも書けばもうちょっとはっきりするとは思うんですけども、尿比重減少、尿量増加、尿細管変性等ということで、表の方からも尿蛋白減少を除きたいと思います。一応、尿量増加というのがあるので、それで病状は記載されているものと考えます。どうもありがとうございました。

(3) のところは、先ほどの白内障という形でよいかと思います。

17 ページ、表 9 の用量不足のため判定不能というところについては、林先生、何か御意見があるんじゃないでしょうか。

○ 林専門委員

これも実際のデータがないので、本当に用量不足だったのかどうかわからないところがあるんですけども、そのすぐ下の培養細胞を使った遺伝子突然変異試験でも陰性ということですので、問題となるようなものではないと思います。

○ 鈴木座長

これでよろしいということですね。

そうしますと、一応、コメントの対応というのはなさそうなので、最終的に ADI の決定のところにいきますが、これも補佐の方から説明があつたように、全体を見ますとラットの 2 年間慢毒/発がん試験、混餌投与による NOAEL が 5 mg/kg 体重/日ということでございます。安全係数は、発がん性、繁殖能、催奇形性などはないので、100 でよいと思います。そうしますと、ADI は 0.05 mg/kg 体重/日となる。よろしゅうございますか。もしこれで御承認いただければ、親委員会の方に報告させていただこうと思います。

どうもありがとうございました。

引き続き、スルフェントラゾンの御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 4 に基づきまして、スルフェントラゾンの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。

資料 4 の 3 ページ、この剤も、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剤でございまして、2007 年 6 月 5 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。第 13 回農薬専門調査会確認評価第一部会で ADI を設定していただきました。

中身の御説明をさせていただきます。5 ページを開いていただきますと、スルフェントラゾンの構造がございまして、この剤はプロトックス阻害剤でございまして、プロトポリフィリノーゲンオキシダーゼを阻害することによって、植物を枯らせるものでございます。

動物代謝のところでも代謝経路の説明が出てくるんですが、この構造式の右下の方にメチル基が付いていますけれども、このメチル基に水酸基が入って行って尿中から排泄されるというのが、動物体内でのメインの排泄経路でございます。

6 ページの動物体内運命試験以降を御説明させていただきます。投与されたスルフェントラゾンは、ほとんどが尿中から 72 時間以内に排泄されていくということでございます。主要な代謝物は、先ほど申しましたメチル基に水酸基が入りました M1 というものになって排泄されていきます。

植物体内運命試験が大豆を用いて行われております。大豆の中では、動物体内同様にメチル基の水酸化、ジフルオロメチル基の加水分解による M9 の生成、スルホンアミド基の加水分解ですとか、フェニル基とトリアゾール環の結合の開裂等々、動物に比べるとよりさまざまな代謝が行われていくことが明らかになっております。

環境中運命でございまして、まず土壌中運命試験のところでもございまして、推定半減期の数字は、いずれも長くて、土壌中では分解が遅いということがいえるかと思えます。

水中運命試験が下の方にございまして、いずれも水中光分解が早いことがわかっております。

8 ページ、毒性試験でございまして、急性毒性試験の LD₅₀ の数字が大きくて、急性毒性は低いといえるかと思えます。

急性神経毒性試験では、高用量側で自発運動能の低下ですとか、FOB への影響が見られておまして、無毒性量は 250 mg/kg 体重/日ということで書かれております。

9 ページ、刺激性等でございまして、眼に対して軽度の刺激性がございまして。皮膚感受性は陰性でした。皮膚刺激性もございません。

10. 以降、亜急性毒性試験でございまして、この剤はプロトックス阻害剤でございまして、こういった系統の剤に共通の造血系への影響が見られております。

まず表 2 を御覧いただきますと、1,000 ppm 以上でヘモグロビン等の低下、(2) のマウスでは 10 ページの 3 行目のところにございますように、体重増加抑制、赤血球、ヘモグロビン等の低下、イヌでもヘモグロビン等の低下が共通して見られております。

亜急性神経毒性試験も行われております。2,500 ppm 以上投与群で、臨床症状が認められたということで、無毒性量は 5,000 ppm と考えられました。

11 ページ、亜急性経皮毒性等も行われていますが、その下、慢性毒性試験、まずイヌでございます。二重傍線を引いておりますが、最高用量群でイヌが餌を食べなくなってしまうので、体重減少が認められたので、119 日目から缶詰をあげた。これは問題ないのかという先生からの御指摘なんですけれども、米国の資料には、このテスト自体はアクセプタブルだというふうに書いてあります。ただ、最高用量群ではさまざまな影響が出ていますので、ここは影響が出たと判断がなされております。

2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験でございます。12 ページ、ヘモグロビン等がわずかに低下したが、毒性学的意義は少ないと考えられたという表現がございます。これは統計学的に有意な低下ですかということなんです、記載はございませんでした。ただ、10%未満の変化なので、重要ではないとアメリカは判断しております。

18 カ月間、マウスを用いた発がん性試験でございますが、発がん性は認められませんでした。

2 世代繁殖試験にまいりまして、まず (1) 2 世代繁殖試験でございますが、これが ADI の候補の 1 つになるかと思えます。見られた所見といたしましては、親動物では精子への影響等、児動物では 500 ppm 以上投与群で、生存率の低下等が認められました。いずれも 200 ppm が親動物、児動物ともに NOAEL と判断しております。

1 世代繁殖試験でございます。こちら NOAEL は 200 ppm と判断しております。

14 ページ、ラットを用いた発生毒性試験ですが、こちらは当初匹数不明ということで書いていたんですが、匹数が 1 群 25 匹ということがわかりましたので書かせていただきました。

ここで催奇形性の有無については記載しないのですかというふうに御指摘をいただいているんですが、ここは部会で相当に議論がございまして、表 5 を御覧いただきますと、胎児のところでは骨格変異ですとか、全身浮腫等々、さまざまな変異が見られております。これについて、当初催奇形性は見られなかったと書いていたんですが、これは削った方がいいんじゃないでしょうかという御指摘をいただいて、催奇形性は認められなかったというところだけを削除しております。表 5 を見てわかってくださいというつもりで書いてお

ります。

(4) の②、胎児の心臓における異常の有無を確認するため、この試験を行ったと書いているのですが、特に①、③の試験で心臓に影響が出たわけではございません。ただ、この②の試験では心臓だけを丁寧に検索するというような形で試験が行われております。

(5) の③、変異の発生頻度増加が認められた。これについて催奇形性は認められなかったという結論で問題ないのかということですが、この点について後ほど御議論いただければと思います。

ウサギを用いた試験が行われておりまして、こちらも催奇形性は認められておりません。ただ、表 6 を御覧いただきますと、胎児のところで尾椎融合等がございまして、これも催奇形性が認められなかったという結論で問題ないのかということですが、これも御審議いただければと思います。

遺伝毒性試験でございまして、御覧いただきますと、前進突然変異試験、マウスのリンパ腫細胞を用いた試験等で、一部陽性が見られております。これは 2 回行った試験の 2 回目の-S9 で、かつ検体の析出がみられた濃度でのみ弱い染色体異常が誘発されたということで、トータルではこの試験は陰性ということで書かせていただいております。

全体を通じて、生体において特段の問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたという表現にさせていただいております。

ADI の設定なんですけれども、17、18 ページを御覧いただきますと、専門委員の先生からいくつか御指摘をいただいております。当初、ラットの発生毒性試験を ADI の設定根拠ということで書かせていただいていたんですが、ここの匹数が不明になっておりまして、それを踏まえて 18 ページの御指摘をいただいております。クロロエトキシホスでは、イヌのところでは 6 カ月の試験を ADI 設定根拠にするには、供試動物が不明なので問題ではないかとしたのに、ここで供試動物数を不明のまま ADI 設定根拠とするのは問題ではないかということなんです、供試動物数が判明いたしました。大変失礼いたしました。

別の先生からなんです、発生毒性試験よりも繁殖試験の方がより長期ですし、NOAEL と LOAEL のことを考えると、より適切ではないかという御指摘をいただいております。

もう一つの先生の御指摘なんですけれども、催奇形性が出たということで、安全係数をもう少し付加する必要はないのかという御指摘をいただいております。

ADI の設定根拠なんですけれども、19、20 ページにまたがって表 8 がございまして、今のところ評価書は、発生毒性試験を根拠といたしまして、10 mg/kg 体重/日というのを候補とさせていただいております。アメリカは、2 世代繁殖試験を根拠といたしまして、NOAEL

を 14 mg/kg 体重/日としております。どちらを取るか、こちらも御審議いただければと思います。

以上でございます。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。結構悩ましい問題がありますので、若干議論に時間をかけたいと思います。一応コメントいただいた点で、取り込まれている点等は確認していきたいと思います。

まず最初、土壌中運命試験、7 ページの TRR の話ですが、上路先生、御了解いただけますか。

○ 上路専門委員

はい。一般には土壌中運命試験は TRR で書かれているものですから、そういうふうにしたんですけども、評価書の方にこういう表現があったならば、これでいいと思います。

○ 鈴木座長

recovered residues だったら residues activity と考えていいから同じですね。

その下の Kd、Koc が Freundlich の式から求めたと。

○ 上路専門委員

これしか書いてないからしょうがないですね。

○ 鈴木座長

しょうがないですね。わかりました。

それ以降のところでは毒性のところに入ってきますが、簡単なもので 11 ページ、11 の慢毒/発がん性試験、1 年間慢毒のイヌ、途中で 1,800 ppm 群で缶詰の餌が与えられた。これは問題ないのかということですが、これは途中で餌を食べなくなってしまって調子が悪いので、ウェットの缶詰を与えて体調を取り戻させたという話ですけれども、ここで毒性所見も見られているし、特に問題はなかったと思うんですが、御了承いただけますでしょうか。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

ここは、餌に混ぜて、その他に缶詰の飼料もあげたということですね。

○ 鈴木座長

そうです。いいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

次の12ページのところ、赤血球系の指標がわずかに低下したが、毒性学的意義は少ないと考えられた。これも先ほどの議論とよく似ているんですが、先ほどは5%未満でどうだという議論になったんですけれども、先ほどの議論と同じで、EPAではこのように評価したということについて、部会の方では基本的に同意したという意味合いです。このままの形で悪くはないと思うんですが、御意見をいただければと思います。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

先ほどと少し違うのは、造血系への標的性があるということで、この試験でもより高い用量で同じような所見がある。問題は、これが統計学的に有意であるかどうかであって、非常に重要だと思うのですが、それがわからないので、取扱いをどうしたらいいか困っています。一番下の用量まで取ってしまうと、おそらく最終評価にも関連してくると思います。

○ 鈴木座長

プロトックス阻害剤で、ポルフィリン代謝のところ抑制されて、非常にひどい場合にはポルフィリンがたまっていくというところに関連する毒性が出てきます。ポルフィリンを含むようなさまざまな蛋白のところ、大体は合成低下につながるような話が出てくるんですけれども、悪影響をどこから見るかというのは、なかなか難しいところがあって、肝臓での所見とか、そういったようなところをベースに見ることが多いと思っています。

それからすると、EPAの判断というのは、そんなに間違えてないと思っているんですけれども、何にしても具体的な生データがない状況で評価書評価をしなければならないという状況ですから、難しい部分があるんだと思います。

一応、世界的には、権威のある機関で評価されたものということで、どうしてもこれが問題だということになれば、また別の形で折衝せざるを得ないと思うんですけれども、その辺のところ、いかがなものでしょうか。

○ 都築課長補佐

仮に、これらを毒性所見と取った場合に、雌雄ともにワンدوزずつ下がりまして、19ページの表8でいきますと、2年間慢性毒性/発がん性併合試験、今、雄のNOAELが40.0 mg/kg 体重/日となっているのが24.3 mg/kg 体重/日に、雌が36.4 mg/kg 体重/日となって

いるのが 20.0 mg/kg 体重/日にそれぞれ下がってまいります。しかしながら、ADI 設定根拠自体は変わってこないと思います。

○ 西川専門委員

それより未満になりますね。

○ 都築課長補佐

雄では 1,000 ppm のところが今、NOAEL になっているんですけども、すなわち雄で 40.0 mg/kg 体重/日、ただ、この 1,000 ppm のところでわずかな造血系への影響がみられている。

○ 西川専門委員

600 ppm 以下投与群の雌でも書いてありますね。

○ 都築課長補佐

そうです。雌は 600 ppm 投与群の下に 300 ppm という投与群を設定しています。

○ 鈴木座長

用量設定が、もう一つ下があるんです。

○ 都築課長補佐

この表 4 の書き方がわかりにくいかもしれません。

○ 鈴木座長

雌のところわかりにくいですね。実際は、用量が 600 ppm の下で 300 ppm というものも行われています。ですから、仮に 600 ppm のところを影響と取ってもという話になるんですが、これはもう一遍確認しないといけないので、600 ppm 以下でもわずかに低下したという話があって、おそらくその他の毒性所見はないという話になるんだと思うので、この 300 ppm のところが影響ではないと本当に言えればいいということなんですね。一応、毒性所見なしという書き方の中には、その他の影響はないことが伺える表にはなっているんですけども。どうでしょうか。吉田先生、何かいい知恵がありますか。

○ 吉田専門委員

確かにこの 300 ppm でどうだったかというところが問題ですが、もし何もそういうことを考えなかった場合、上のドーズでは貧血なり、同じような所見が出ていますし、ラットの 90 日でも出ているので、先ほどの最高用量群でちょっと出た 95% よりも、こちらの方が毒性である可能性はより高いのではないかと感じてしまうのですが。

○ 鈴木座長

つながっている。影響を受けているというのは、いえるんだろうと思います。作用機序

から考えてね。それが本当に悪影響なのかというところの判断、つまり NOAEL なのか NOEL なのかの話の判断を、このデータでせざるを得ないところが難しい。

○ 吉田専門委員

90%の低下だったら、一般的には毒性と取る場合も結構ありますので、ちょっと難しいです。

○ 鈴木座長

600 万ぐらいのところは 540 万ぐらいになって、さあどうなんでしょうという話にはなるんですけども、ラットの場合、普通は有意差検定などをいろいろするし、そのときの状況でいろいろ見ます。一応、その他の血液検査以外のところの問題も総合的に考えて毒性評価できるので、しやすいんですけども、何にしてもデータにアクセスできないところが難しい部分かなと思います。

おそらく EPA は、これも毒性所見として挙げているような、その他の所見がないというところから、600 ppm のところを NOAEL にしたと考えられると思います。

プロトックス阻害剤のところは、若干、性差があっても不思議はなかったんですかね。先ほど林先生が言われた話にすると、EPA ではこのように評価しているという話で、それについて我々が同意するかという話になって、部会の方では同意した話になっているんです。そういう書き方にしましょうか。

○ 都築課長補佐

1,000 ppm、2,000 ppm の投与群のところで見られているヘモグロビンとかヘマトクリットの減少については、統計的に有意であると書いてありまして、300 ppm とか 600 ppm で見られたものについては、less severe な低下であったという言い方をしているんですけども、すみません、日本語になってないんですが。

ただ、統計的に有意だったのは、1,000 ppm と 2,000 ppm だったと書いてあるので、600 ppm 以下のところについては、統計的な有意差はついてないというふうに読めます。また、それ以外の用量相関性についても若干疑問を呈しているような表現もございますので、明らかに 1,000 ppm 以上のところとは影響が違うんだろうと解釈できると思います。

○ 鈴木座長

紛らわしい書き方をするなよという感じもあるんですけども、今のようところで御了解いただければ、多少書き換えますか。林先生流の EPA でこういうふうに評価していて、我々もそれに同意したという形にしますか。

○ 林専門委員

それより、今、補佐がおっしゃったように、有意差があるところはこことここというのははっきり明記して、それが事実なので、それ以下のところは別に less severa という言葉を入れなくても、ここでは有意差があったところだけを取りましょうというのが原則だから、その有意差があったところだけを書いておけば、それ以下のところは毒性的に意味のある変化はなかったと解釈できるということで、いいんじゃないかと思います。

○ 鈴木座長

御同意いただけますか。

○ 吉田専門委員

私は文章を拝見しまして、毒性学的に意義がなかったという表現の中に入る範疇だと思います。

○ 鈴木座長

決着が着いたようでございます。統計的な有意差があった、なかったの話で、若干修文をしますという形にさせていただきたいと思います。

発生毒性のところは、ちょっとややこしゅうございます。これは部会の方でかなり議論がありまして、例えば 14 ページ、(3) 発生毒性①のところ、特に 50 mg/kg 体重/日のところの全身浮腫、橈骨、尺骨及び腓骨の弯曲等といったようなものが奇形ではないかという話があって、それはどうかというところでいろいろもめたんですけども、最終的に催奇形性がないと書くのは、もしかしたら奇形かもしれないのに、しかもそれが薬によって誘発されたのかどうかもわからないのに書けないじゃないかということが議論されまして、最終的には都築補佐がこの辺りはもう一度修文をしてお諮りすることでよろしいかという話にしたんです。それで今回こういう形になってきたんですが、実はその分は後ろの(5)(6)の話についても、この催奇形性云々の話は生きているんだと理解していたんですが、そちらはそのまま残ってきていたので、今回御覧になった委員の先生方から疑問符が付いたものと思います。

これについて、つまり奇形があったのか、それとも変異の範囲なのかというのが第一点、仮にそれが奇形だとした場合に、これが本剤によって引き起こされたのか否かという点が第2点、まずその2点について、納屋先生、解説していただけますか。

○ 納屋専門委員

発生毒性試験が3つありまして、③が一番投与量が高いです。これは 250 mg/kg 体重/日までやっています。

○ 鈴木座長

ただ、それは経皮です。

○ 納屋専門委員

すみません。勘違いです。役に立ちません。訂正いたします。

そうすると、今、少し安心していたんですが、全く安心できないという話になりまして、発生毒性試験①と②で、②は唐突に心臓における異常の有無を見るのが目的で、2用量での確認試験をやっている。そうすると、申請者は何らかの催奇性を念頭に置いて実験をやっているんだと思うんですが、どうして心臓にターゲットを置いたのかということが、EP Aの資料からもわからないというお話のようですので、そうなるともうちょっとシビアな目で見なければならぬのかなと思います。

①につきましては、全身浮腫というのは奇形ではありません。胎児の循環不全が起こったために出てくるものであって、催奇性の指標ではありません。ただ、外表異常としてとらえているからここには出てまいります。これは奇形の指標とはなりません。

橈骨、尺骨、腓骨の弯曲、この弯曲そのものは、骨格異常ではありません。いわゆる骨格変異といわれるものでありまして、将来生まれてきたら、それが元に戻るようなものであって、子どもの生存性に影響を与えるような変化ではありません。ですから、この①だけで見ると、催奇性はないと言ってしまってもいいと思っています。

○ 鈴木座長

部会で私はそう主張したんだけど、そうではないのではないかという議論があって、そこで私が妥協した形になっているんです。

今のような考え方が、一応催奇形性をやっている人の常識だとは思いますが、催奇形性をやっている方とは違うところから、そういう疑問が出されて、説得ができなかったという事情があります。

もしそうであればということなんですが、仮に経皮毒性のところに出てきているようなものも、用量 250 mg/kg 体重/日ということですから 5 倍ぐらい高い用量なんです。代謝の関係から考えると、経皮であれば下手すると大体 5 倍から 10 倍ぐらいのところをやっておけば最高用量に近いかとは思いますが、それからすると出てきているものはやはり変異の方が多くて、奇形というふうには言えない。ウサギについても、種は違うんですが、この辺のところは奇形だと明瞭に言える変化はないように思います。

○ 納屋専門委員

ウサギに関しましては、最高用量の 375 mg/kg 体重/日で流産が出ている。そういうお母さんに非常に重篤な毒性が発現しているようなところで、しっぽの骨がちょっと融合して

ただけでありまして、これをもって催奇性というには厳し過ぎるかなという感じはいたします。

尾骨の部分融合、中指骨等の骨化遅延というのは、これはまさに骨格変異といわれる変化でありまして、体重が低いとか、そういったことがあった場合には、しばしば見られるものであります。

生まれてきたら、普通の正常動物と同じように発達していくものであって、特に重篤な変化ではないと考えておりまして、このウサギに関しましても、催奇性はあるんだという判断をするのは、ちょっと不当に厳し過ぎるかなと思います。

○ 鈴木座長

私もそういう判断でおるんですけれども、多分そういう変異等々を奇形というふうには、この表現から誤解されるような話があると、奇形は見られるのに催奇形性がないというのは問題じゃないかという表現になるのかと思うので、ここの催奇形性というのを、これらの骨格の変異等は、本薬物によって誘発されたとは考えられないという形に平易に書き直す。つまり催奇形性がないと書いたので、混乱を来たす可能性があるということで、そういう書き方にしたらいかがかなと思うんですが、それだと問題はまだありますでしょうか。

○ 都築課長補佐

できましたら、例えば①の試験ですと、お母さんの方に体重低下等の影響が出ていますので、こういったものとの関連についても若干言及した表現にできるといいと思うんですが、例えば母体への影響に伴う二次的な影響として、こういうものが見られたけれども、これらは薬物によって誘発された奇形とは考えなかったとか、そういう表現。また相談して、案をつくった上で御相談させていただければありがたいんですけれども。

○ 鈴木座長

ウサギについては割と言いやすいんですけれども、①の試験について、納屋先生、いかがですか。今の母体に明瞭な毒性が出るというような話との関係で、体重の低下というところをとらえて。

○ 納屋専門委員

表5に膈周囲の鮮血とかがありますので、おそらく母体に対する影響があったんだと私は考えたんです。

ですから、母体に対する毒性に起因した、それに関連した変化であるという言い方はできると思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そうであれば、ちょっと事務局で表現を考えていただきたいと思います。

もう一点ございます。それは②の発生毒性試験が、目的として心臓に奇形があるかどうかを確認するための実験であるという話で、非常に悩ましいんですが、これは明らかに①の試験とか、③の試験とかで心臓に奇形が出るようなたぐいのものではなかったんです。おそらくは①の試験のところに出てきている水腫性の変化のところなどで、心臓循環系に何か影響があったのではないかということ考えたのではないかと思います。だけれども、それらは全然書いてありません。やってみたら心臓には影響がなかったという話で、前後の試験との関連性というのはあまり考えなくてよいんだと理解できます。

もしそれで御了解いただければ、議論しなくてもよいと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

現資料からは、もうこれ以上確認ができませんので、座長の御提案どおりでよろしいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうすると、繁殖発生毒性関係については終わったと思いますが、若干修文をしなければなりませんので、この辺のところ、座長と事務局で相談して変えさせていただきたいと思います。御了承ください。

遺伝毒性の話ですけれども、先ほど林先生の方から疑問があるという話でしたが、いかがでしょうか。

○ 林専門委員

この遺伝毒性の表7のところなんですけれども、*in vitro*の方の、下の前進突然変異試験というところに、マウスリンパ腫細胞というのと、チャイニーズハムスターのCHOという2つがあって、1回目、2回目という仕切りで、陰性というふうに書かれてあるんですけども、その陰性のところの脚注を見ますと弱い染色体異常誘発というふうに書かれてまして、全身突然変異と染色体異常というのは全く別の指標ですので、少しこの表自身がこんがらがっているように思います。もう部会の方で議論されているので、特に内容的な問題はなかったんだと思いますけれども、一度確認させていただきたいと思います。

もしこれに関連のある文章を見せていただければ判断できると思います。

○ 都築課長補佐

ちょっと探させていただいて、その間、別の議論を進めておいていただければありがた

と思います。

○ 鈴木座長

それでは、来るまでお待ちください。

最後のところで、18 ページの四角の中に、大体が済んでいる話があって、イヌの件については例数がわかったので御了解いただけたと思います。

2 番目のところは後にしまして、3 のところで、発生毒性試験で催奇形性がとりあえずはないと考えていいという形に落ち着いたとは思いますが、もしあったという話のときに、安全係数に追加の係数を足す必要があるんじゃないかという話があったんですけども、この点については、納屋先生、何か情報を持っていますか。

○ 納屋専門委員

いいえ、全然。

○ 鈴木座長

催奇形性があった。その場合に、閾値が取れないタイプのものなのかどうなのかということが、非常に大きい問題になると思います。

今回は催奇形性がなかったのが全然問題ないんですが、仮に催奇形性があった場合というところで、大体、今まで処してきたのは、例えば母動物に非常に強い毒性影響があるようなところで催奇形性があったという書き方があるって、それはもう明らかに、それより低い用量では催奇形性がないということを物語っているんですけども、そういう場合には追加の安全係数はかけていません。

ですから、催奇形性に関していうならば、やはり閾値のある・なしという形のところで、安全係数の問題が考えられてよいのだと思っております。結構ややこしいんですね。人に対する外挿性の問題とか、いろんなことはなかなか確定できないことはあるんですが、今までの経験からすると、もし仮に催奇形性があった場合、閾値があれば問題ない。具体的には、例えばシメコナゾールの中には、発生毒性試験では全く影響はありませんでした。ところが、繁殖毒性のところ、繁殖期になって投与すると腎臓に水腎症が生じてくるという話があって、これはレニンアンギオテンシン系の抑制によるものだということを証明していただきました。明らかに異常な発生に閾値があるということを確認したので、繁殖毒性のところの問題でも追加の安全係数をかけずに 100 という形で ADI を設定しております。そういったようなところからすると問題ないと思います。

もし何か御意見があれば伺いたいと思います。御質問等々。

なければ、2 の問題に移りたいと思います。現在の評価書（案）では、発生毒性試験の

ところが形式的に考えて最も低い NOAEL なのではないかということになっているのですけれども、繁殖毒性試験の場合が長期間にも使われているし、発生毒性試験より繁殖毒性の NOAEL を使う方がよいのではないかという御意見です。

これは見ますと、実は EPA も同じ考え方を取っているようです。今から見直してみますと、繁殖毒性の方を取った方が合理的かなと思うんですが、どなたか御意見をいただきたいと思います。

これは、吉田先生からですか。

○ 吉田専門委員

私が申し上げたのはどれだったかと思うんですが、発生毒性試験というのは、投与期間からいいますと、10 日間ですので、ある意味では予備試験にも満たない期間での結果ですので、私はそれでものすごくセンシティブな影響が出ていればいいのですが、同じような数だとすると、もう少し投与期間の長いもので判断した方がいいのではないかと思います。このようにしました。

○ 鈴木座長

納屋先生、いかがですか。

○ 納屋専門委員

私は、部会の決定を尊重しようかなと思ったので、これでもいいかと思いました。ただ、そのときに気になったのは、やはり投与期間が短過ぎることが非常に気になったんですけれども、おっしゃるように繁殖試験を見ると 14 という数字が出てきますね。その 14 mg/kg 体重/日と 10 mg/kg 体重/日というのはほぼ一緒だから、安全係数 100 をかけたらほぼ一緒になるから、まあいいかということで、これでもいいかと思いましたが、やはりそういう意味では吉田先生御提案のように、繁殖試験の 14 mg/kg 体重/日という方が、より説得力は高いと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。大体がその辺のところに行くと思います。細かい話をいろいろしていきますと、いうなればイヌで NOAEL が 24.9 mg/kg 体重/日という話になっていますから、ラットの方にどちらかといえばそれよりも低い NOAEL が出ている試験が多いので、イヌを使うよりはラットに行くんだらうと。ではラットの NOAEL は、どこが合理的なんだろうかというところで、LOAEL と NOAEL を比較しつつずっと見ていくと、おそらくこの投与量の範囲からすると、繁殖試験のところは LOAEL が比較的小さい。

○ 都築課長補佐

33 mg/kg 体重/日ですね。

○ 鈴木座長

その下が 14 mg/kg 体重/日になっていまして、発生毒性の LOAEL が 25 mg/kg 体重/日で NOAEL が 10 mg/kg 体重/日、それからすると 14 mg/kg 体重/日辺りの方が合理的ではないかと言えそうなので、より長期間の方が慢性の参照用量を決めるにはふさわしいだろうということもありますし、もし妊娠期間中の高感受性ということを基に決めなければならないとすると問題なんです、今回はそれも同等ぐらいだということになりますから、部会のお話を変えて、2 世代繁殖試験を基にして、NOAEL が 14 mg/kg 体重/日で、安全係数が 100 として 0.014 mg/kg 体重/日というのを ADI にしたいと思います。よろしゅうございますでしょうか。

○ 西川専門委員

今、0.014 と言われたのですが、正しくは 0.14 ですね。

○ 鈴木座長

間違いです。0.14 mg/kg 体重/日でございます。

先に話が進んでしまいましたが、林先生、いかがでしょうか。

○ 林専門委員

これは元の文章がおかしくて、きちっと評価されてないようです。どうもこのチャイニーズハムスターの CHO というのは、実際にはやってないんじゃないかというような気がします。この本文だけ見てみますと、マウスリンフォーマの方だけで評価していまして、その 1 回だけで、weak positive の response が見られたが、それは再現性もなかったということなので、このマウスリンフォーマアッセイの場合は、そういう cytotoxic な部分での陽性というのは、気を付けて評価しなさいという alert が出ているようなものなので、その部分についてはそれほど心配することはないだろうと思います。

したがって、ここの書き方だけちょっと相談させてください。おそらく染色体異常誘発性が見られたというのは、この表現はおそらく間違いだと思います。こちらの英語の方にも clastogenic という単語が使われているんですけども、マウスリンフォーマアッセイで clastogenic ということが書かれておりまして、理論的にそういう染色体異常を見ることも可能は可能なんですけれども、それは非常に特殊な場合で、一般的には mutagenicity を見るアッセイ系ですので、それを見たものだと思います。

したがって、ここの脚注のところも少し修正しておいた方がいいと思いますし、テーブルの中も、この中で理解できる範囲をまとめておくのがいいんじゃないかと思います。

○ 鈴木座長

修正が必要だということなのですが、結論としては。

○ 林専門委員

結論としては、特に問題になるような所見はありません。

○ 鈴木座長

そうすると、ADIが設定できますということで、実は先に決めてしまったんですね。それでよろしゅうございますか。一応修正のところは、結構大変なことだと思いますので、林先生と事務局等々で少し検討させていただきたいと思います。

それも含めて御了承いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

どうぞ。

○ 西川専門委員

最終結論はいいのですが、細かいことをコメントさせていただきますと、11ページの表3の2,500 ppm以上のところで、「臨床症状」とだけ書いてあります。これはあまりにも漠然とした表現であるので、括弧して「何とか等」という記載にすべきではないかと思えます。さもないと、どんな毒性所見があったのかわかりませんので。

○ 鈴木座長

これは、亜急性神経毒性試験にまつわる話でございまして、たしかこういう書き方になっていたんですね。いずれにしても、ちょっと調べていただいて、もう少しわかりやすい話になればよいと思います。

○ 西川専門委員

それと9ページの表2の3,000 ppmのところ、「体重低下」とありますが、スタートから低下し続けて、90日後まで生きているとはとても思えないので、おそらく「体重増加抑制」ではないかと思われます。それを確認していただきたいと思います。

○ 鈴木座長

この辺は確認した上で修正させていただこうと思います。先ほどの亜急性神経毒性試験のところも同様です。今の部分を含めて、手続的にはADIを決めてしまったんですが、その辺、御了解いただけますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それでは、どうもありがとうございました。

1 回休みましょうか。この時計で 45 分から再開いたします。

(休 憩)

○ 鈴木座長

次の剤は、トリブホスからになります。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 5 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 の方も御覧くださいませ。

トリブホスは、有機リン系の植物成長調整剤なんですけれども、申し訳ございませんが、資料 1 の方が除草剤と書いてあるので直しておいていただけたらと思います。

この剤は、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている剤でございます。3 ページのところを御覧いただきますと、2008 年 3 月 11 日付けで、厚生労働大臣より、意見聴取がなされております。第 23 回総合評価第一部会において ADI が決定いたしました。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。6 ページを御覧いただきますと、トリブホスは、このような構造を持っております剤でございます。リンのところ、ノルマルブチルメルカプタンがくっついたような形をしております。代謝はエステル結合が加水分解していくというような形で、動物でも植物でも代謝が進んでいく剤でございます。

それでは、動物体内運命試験以降、7 ページのところから御説明をさせていただきます。

ラット、サルを用いて動物体内運命試験が行われております。

まず(1)の試験でございますが、排泄経路は主に尿中排泄でございます。残留性はほとんどないと思われました。

分布に関しましては、肝、脂肪、肺にそれぞれ分布が見られました。同定された代謝物は、C のみでございます。主要な代謝経路は、先ほど申しましたように、チオエステルの加水分解でございます。ノルマルブチルメルカプタンが生成するような経路でございます。

8 ページにまいりまして、ラットを用いた経皮吸収試験が行われております。

経皮吸収の一番下に書いてあるように、経皮吸収率が 33.9～47.9% ということで、そこそこ吸収されるということがわかります。

サルを用いた経皮吸収試験も行われております。こちらは経皮吸収率 7.1% でした。

それから、畜産動物がヤギとニワトリを用いて行われております。ヤギでは肝に分布、乳汁にも移行しております。ニワトリも肝に分布、代謝物としては、ノルマルブチルメルカプタンが生成している。ラットと同じでございます。

植物体内運命試験が、ワタ用いて行われております。ワタでは残留しているものは、親化合物がメインでございました。

環境中運命でございますが、9 ページの上の方、土壌中運命試験、好氣的条件下では分解が遅いんですが、嫌氣的条件下で若干これが早くなるということでございます。

それから、圃場試験が行われておまして、半減期が2カ所で、それぞれ15.3日、それから47.7日というふうに算出されました。

土壌吸着試験が行われております。土壌吸着係数は高いということで、移行性は低いというふうに想定されます。

(4)番、カラムリーチング試験で、ほとんど土壌カラムの上の方から、水を流しても動かなかったということで、(3)の結果と整合が取れているというふうに思います。

水中運命試験、有機リン剤は全部そうなんですけれども、アルカリ側で加水分解が進むということでございます。

この剤は酸性、中性では安定で分解いたしませんでした。10 ページの上の方、水中光分解試験、推定半減期は44日と算出されました。

急性毒性なんですけれども、表1を御覧いただきますと、SDラットの雌でLD₅₀が234 mg/kg体重ということですので、劇物相当ということが言えるかと思えます。

11 ページ、代謝物の毒性なんですけれども、いずれも親よりは、毒性が弱いというふうに申し上げてよろしいかと思えます。

それから、刺激性等なんですけど、ウサギの眼・皮膚に中等度の刺激性が認められました。皮膚感作性は陰性でした。ノルマルブチルメルカプタンにつきましては、眼に対して軽度の刺激性がありました。

亜急性毒性試験、(1)がウサギの経皮毒性で、(2)がラットの吸入毒性、(3)がニワトリの経皮投与ということで、一般的な経口投与試験が行われていないということについて、いいのですかという指摘が専門委員からなされております。

いずれの試験も、コリンエステラーゼの活性阻害というところに影響が見られております。

13 ページまでまいりまして、専門委員よりの指摘、通常の経口投与試験が行われていないが、これでいいというふうに理解してよろしいのか。

これは、部会での審議の際に、亜急性毒性試験が混餌投与で行われていないんですけれども、慢性毒性試験で担保されているという考え方でよいだろうということで合意しております。

それから、全血コリンエステラーゼ活性阻害というのは、血漿プラス血球ということですかということなんですけれども、EPAの資料は、whole bloodのコリンエステラーゼとありましたので、血漿プラス血球という御理解でよろしいかと思えます。

それから慢性毒性試験にまいりまして、まず、イヌなんですけど、最高用量 64 ppm までの混餌投与で行っているんですけれども、雄では 64 ppm で、雌で 16 ppm で脳や赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が起きております。

(2)ラットでございます。こちらも LOAEL で認められた所見といたしまして、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害、それから、血液系への影響でございます、こちらで眼球混濁というのは肉眼所見でございます、組織所見とダブっているので削除したらどうかいう御指摘をいただいております。見え消しの形ですが、削除させていただきました。

また、水晶体混濁は白内障と同じ意味ではないのかということなんですけれども、EPAの評価書の中では、使い分けておりまして、cataract と opacity ということで、別々に所見のカウントを行なっておりますので、それを踏まえて、ここでは別々に書かせていただいております。後で御審議いただければと思います。

15 ページ、90 週間発がん性試験でございます。小腸の腺癌、それから肝の血管肉腫が傾向検定で有意に増加したというところで、削除の指示をいただいていたんですけれども、先生のとおり削除してしまうと、傾向検定で有意であったというところが消えてしまうので、とりあえず原文のままここは書かせていただいております。

16 ページ、四角囲みのところ、小腸粘膜過形成は増殖性病変に入らないのかという御指摘をいただきましたので、表 7 に小腸の粘膜過形成の数字を併せて入れさせていただきました。

肺の癌は対照群と変わらないのに、あえて合計も増加したと本文中に書く意味はあるのかということなんですけれども、確かに肺のところを御覧いただきますと、肺胞/細気管枝腺腫、これが有意に増加しております、肺胞/細気管枝癌のところについて、雄は雌と同じ発生数、それから雌の方もコントロール 1 例のところ、最高用量群で 2 例。これで腺腫と癌を合わせると、当然のことながら腺腫で有意差が付いているので、合計も有意差が付いているんですけど、殊更に言うようなことかと言われると、確かに言わなくてもいいのかなという気もいたします。これも後ほど先生方でお話しいただければと思います。

2世代繁殖試験に関しましては、高用量側で、児動物のコリンエステラーゼ阻害等が見られておりまして、親が確か子どもをかんでしまうというようなことがございまして、繁殖能に対する無毒性量は32 ppmというふうに考えられております。

(1)で見られました、親が子どもをかんでしまうというところ、これが親のせいなのか子どものせいなのかを確認するために交差哺育というものを行っております。これは全部で4つの群を設けまして、それぞれ投与した群と投与しなかった群の子どもを入れ替えて、投与された子どもがかまれるのか、それとも子どもが健全でも親が投与されていれば、子どもをかむのかというのを見たんですが、結論といたしましては、子どもの影響ではなくて、親が投与されていればどんな子どもでもかんでしまうということが明らかになりました。

(3)ラットの発生毒性試験が行われまして、こちらもコリンエステラーゼの活性阻害が親で見られております。胎児では影響が見られませんでした。

それから、発生毒性試験が、ウサギを用いて行われておりまして、こちらも母動物ではNOAELが取れなかったんですが、胎児では検体投与の影響は認められなかったという結論になっております。

遺伝毒性はすべて陰性でございました。

以上を踏まえまして、ADIの設定なんですけれども、ウサギでNOAELは取れていないんですけれども、ラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験の0.2 mg/kg体重/日を設定根拠とすることができるだろうということで、安全係数100で除した0.002 mg/kg体重/日をADIということで設定いただきました。

以上です。

○ 鈴木調査会座長

どうもありがとうございます。若干議論しなければならないことがあるようで、時間が少し不安なんですけれども、仕方がありません。一応全部確認をしていきます。

最初のところが、13ページでしょうか、四角で囲まれたところの話になると思います。

投与ルートについて、経口の話がないのでということなんだけれども、これは部会の方で、慢性毒性が経口で行われているので、これでいいではないかということで合意されているということなんですが、これについてはいかがでしょうか。よろしゅうございますね。

次の全血のコリンエステラーゼという話なんですけれども、これは今も説明がありました whole blood cholinesterase というのを訳しているということで、おそらく赤血球等から血液の、これはどうやったのでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

分離せずに、そのままコリンエステラーゼの活性測定を行ったということだと思います。

○ 鈴木調査会座長

普通、赤血球のコリンエステラーゼと言ったとき、溶血させなかったね、そうであれば全部分離せずにやれば、はかれるので問題はないと思います。

いずれにしても、血球のものと血漿中のものを全部混ぜた格好で測定しているということで、それ以上のことはちょっとわからないということなんですが、よろしゅうございましょうか。しょうがないですね。

14 ページ、2 年慢毒/発がんのラットの眼球混濁という所見について、これは剖検の所見であるからということで、組織所見の方で保証されているので、眼球混濁の方は表から外します。

それから、組織所見の中の白内障、水晶体混濁については、分けて取っていたので、それをそのまま書いてありますということだったんですが、これが御了解いただけますでしょうか。

よいかなと思います。大勢に影響はないと思います。

15 ページ、(3)90 週間発がんマウス、ここで少しややこしい表現がいろいろあって、傾向検定等々をいろいろしてあるので、それをとりあえず EPA の評価書に基づいて、ある程度簡略化して書いたということなんですが、もっと簡略化できるんじゃないという話もあって、どうしましょうということになってきています。

その辺のところ、いくつか分けなければいけないんだろうけれども、関係するのは肺の病理所見のところだと思います。癌と腺腫を合わせた話というのを、ここに挙げてあるように丁寧に書いておきますか、それとも簡略化して腺腫だけでいきますかということが傾向検定等の関係で出てくるんじゃないかと思います。

この辺のところを少し御議論いただきたいと思います。また、解説等をしていただいてもいいと思います。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

私は特に傾向検定とか、そういうことで申し上げたのではなくて、表はそのまま癌のところも確認できますからいいと思うんですが、肺の腺腫は増えたてよろしいのではないかと思ったんですが、ただそれだけです。

○ 鈴木座長

それだけですか、西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

ごもっともな御意見だと思います。別に癌を強調する必要はないので、腺腫が傾向検定で有意に増加した」でいいと思います。

○ 鈴木座長

なるほど、そうすると、今日はこのままでいいんですね。

○ 西川専門委員

いいと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。そうすると残っているのが、粘膜の過形成というものがあっただけけれども、これも表に入れたから、これは特に問題なくなると解釈してよろしいのでしょうか。

よろしければ、今の修文、合計が云々のところを削除という形で、どうぞ。

○ 林専門委員

1つだけ確認していただきたいんですけども、表7の脚注のところの2行目で、 χ^2 傾向検定と書いてあるんですけども、これはどういう意味なんですか。

確かに、aというのは、p値が0.05以下ということなんだけれども、上の方でaを探してしまったら、小腸の異型細胞巢のところに50分の0、50分の0、50分の0、50分の1で0.05以下の有意差が付いているんですけども、何かこの辺の傾向検定自身が少しおかしいかなという気がします。

○ 鈴木座長

気になってちょっと見たんですが、pの傾向検定となっていたような気がしたけれども、違うんですか。別の話ですか。いずれにしても調べていただいて。

○ 都築課長補佐

もう一回原文に当たって修正したいと思います。

○ 鈴木座長

内容的には今の異型細胞のところは、0、0、0と続いている、250だけで少し増えているように見えますよということなので、そう大きな問題はないかなと思います。癌関連の話だけです。

結論的には、記載のところでよろしゅうございますね。手続き上の問題で、今のところを調べることにさせていただきたいと思います。

それだけですか。ここがクリアできれば、ADI 設定に行っていんだと思います。

慢性毒性/発がん併合試験、ラット 2 年混餌で、0.2 mg/kg 体重/日が一番低い NOAEL になっているので、安全係数 100 として、0.002 mg/kg 体重/日、これを ADI として親委員会の方に報告させていただこうと思います。

先ほどの若干の修正については、事務局と私の方で対処させていただきたいと思います。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。それでは、次の剤のプロファムに移りたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 6 に基づきまして、プロファムの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。

資料 6 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。

この剤も、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値、基準値といっても不検出という基準が設定されておりまして、2007 年 6 月 5 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされておりまして、第 23 回農薬専門調査会総合評価第一部会において審議されまして、JMPR と同様の結論なんですけれども ADI を設定しないということで結論をいただいております。

中身の御説明をさせていただきます。6 ページ、こちらにあるとおり 6. のような構造をしております除草剤及び植物成長調整剤として一部の国で使われている剤でございます。

プロファムはカーバメート系の除草剤または植物成長調整剤ということでございます。日本では農薬として登録されておりませんで、ポジティブリスト制度の中では、不検出とされている剤の一つでございます。

7 ページ、ここで御指摘をいただいているんですけれども、1992 年の JMPR の評価書でもデータ不足を理由に ADI が決定されていない。ただ、この評価書を見ても、そういうのははっきり出てこないの、どこかに明示したらどうでしょうかということでございます。

書くとすれば、6 ページの開発の経緯の辺りに書くことになるのかなと思います。後ほどまた文案を考えたいと思います。

動物体内運命試験がラット、ヤギ等で行われております。植物体内運命試験はだいずを用いて行われております。土壌中運命試験もここに書いてあるとおり、比較的分解が早いという結論が出ております。水中運命試験は行われていません。

9 ページにまいりまして、急性毒性は比較的低いとっていいと思います。

皮膚感作性の試験が行われているんですが、皮膚刺激性、眼刺激性は行われておりません。

亜急性毒性試験は、ラットのみで行われています。

10 ページ、慢性毒性ですけれども、1年間のラットの慢性毒性試験、一群 20 匹で行われております。これについてこれらの所見は毒性所見と認められなかったということについて、どうして認められなかったのかということです。これは JMPR の評価書が、よくわからなくて、100 ppm で赤血球の減少等が認められた。NOAEL は 100 ppm だったと書いてあったので、どう解釈していいものか。事務局も迷いまして、間にこれらの所見は、毒性所見と認められなかったという一文を事務局側で書き足したんですけれども、原文では、「At certain time during treatment ...」ということで、投与期間中の一時期において、これらの所見が認められたと書いてあるので、その辺を考えると一過性だったのではということなのかなという気もいたします。

ただ、一過性だから問題がないとも言えないので、ここはいつそ所見と取ってしまうというのも、1つの解決策かなと思います。

(2)で、ラットの慢性毒性／発がん性併合試験が行われておりまして、こちらの無毒性量は 100 ppm となっております。

2 世代繁殖試験がラットで行われておりまして、いずれも高用量側で若干の影響が出ているんですけれども、NOAEL は取れております。

1 世代繁殖試験がラットを用いて行われておりますが、発生毒性試験がハムスターを用いて行われておりまして、評価に適さないというふうに JMPR は判断しております。

それから、遺伝毒性試験、こちらにあるとおり行われた範囲内では陰性ということになっております。

以上を踏まえまして、トータルでの結論なんですけれどもデータギャップがあつて、ADI は設定できないという結論になっております。

ただ、部会の中では ADI を設定できない理由というのをもう少し書き足しなさいと言われてましたので、13 ページのアンダーラインを引いてあるところ、ラット以外の実験動物で、実験された適切な試験が報告されていないこと。それから発生毒性試験については、適切な試験が実施されていないということで、ADI を設定しなかったというふうに書いております。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。結論的に ADI を設定しないという話の中でのことでして、いくつか決めておかなければいけないことがあるんです。一つ JMPR でも ADI を決めていないということについて、書く場所はちょっと問題があるかもしれませんが、それは事務局と相談して適切な場所にかきたい。

現状では 14 ページの表 4 のところに、JMPR の成績が載っていますし、一番下に設定できずという形で書いてはあるんですけども、わかりにくいので、どこかで文言で書き足したいと思っております。

御了承いただけますでしょうか。

10 ページのところ、今となっては関係ないんですが、ラットの 1 年間慢毒試験のところ、これらの所見は毒性所見と認められなかったという話なんですが、これは、簡単に対処するのであれば「脾のヘモジデリン沈着が認められた。」として以下を取ってしまうという対応が一番簡単ななと思っているんですけども、もし、御了承をいただければそれで対処したいと思います。

よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

その他のところでは、13 ページのところに、データギャップの意味合いを少し足したということなんですが、ラット以外のという下線が引いてあるところ、他にこういうことを言った方がいいという意見があれば、林先生何かありますか。

○ 林専門委員

遺伝毒性と言おうかと思ったんですけども、等が入っているから、等で全部読み込めるかなと思います。

○ 鈴木座長

基本的にそうするとデータギャップもあって、ガイドラインには全然適していないし、評価できないという話で、ADI は設定しない。

そうすると、これはよけいなことではあるんですが、ポジティブリストのところを決めている不検出という話がサポートされたというコメントになるわけですね。そういうことだそうでございます。

もし御了承をいただければ、この結果を親委員会の方に報告させていただこうと思います。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、ヘキサジノンに移りたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料7に基づきまして、ヘキサジノンの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。

資料7の3ページを開いていただけますでしょうか。この剤も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剤でございます、平成19年3月5日付けで、厚生労働大臣より意見聴取がなされております。第4回確認評価第二部会においてADIが決定いたしました。

この剤はADIの決定のときに、代謝物の扱いについて非常に悩みがございまして、私と鈴木先生と一緒にアメリカEPAに行ったときにも、この剤を引き合いに出しながら代謝物の扱いについて詳しく意見を聞いてまいりました。その結果、かなり明らかになったところもございましたので、それも踏まえて幹事会での御審議ということにさせていただきます。

それでは、6ページ以降を御説明させていただきます。

ヘキサジノンは、6.のところに書いてあるような構造を持っておりますトリアジン系の除草剤でございます。アメリカ、オーストラリアで、アルファルファ、ブルーベリー、パイナップル等を対象に登録されている剤でございますが、日本国内では登録されておりません、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す。

中身の御説明をさせていただきます。

7ページ、動物体内運命試験以降でございますが、この試験では、ラット、ヤギ、家禽類を用いて試験が行われております。主要な排泄経路は尿中でございます、排泄は比較的速やかでございました。

代謝物といたしましては、A、Cといったようなものが排泄されております。

8ページ、泌乳期のヤギでございますけれども、乳汁移行が若干認められているということが明らかになっております。

家禽類につきましては、ほとんどが排泄されたと思われるんですけども、代謝物は検出されておりません、未同定の代謝物も $0.05\mu\text{g/g}$ 以下でした。

植物体内運命試験がアルファルファ、パイナップル、さとうきびを用いて行われており

ます。

こちらに数字がいろいろと書いてあるんですけども、結論といたしましては A、B、C、D、E といったような代謝物が、植物ごとに親化合物よりも多く 10% を超えて検出されるということで、この辺の結果を EPA もどう評価すべきか迷ったようで、代謝物に関する検討は、異例なんですけれども 2 回会議を開いて、評価を行っております。

結果といたしましては、全部規制対象にしようということに落ち着いたようでございます。

8 ページの下の方、土壌中及び水中運命試験でございます。まず、好氣的土壌中運命試験において、分解物 A-1 及び 1 がそれぞれ 19% 及び 11% 検出された。嫌氣的水中運命試験において、主要分解物としては D 及び 2 が検出されました。

それから、好氣的、嫌氣的土壌及び水中におけるヘキサジノンの推定半減期は 60~230 日であった。分解が比較的されにくく、移動性が高いということであったということでございます。

9 ページ、毒性でございます。急性毒性の LD_{50} は、比較的大きな数字でございます、急性毒性は弱いと申し上げてよろしいかと思えます。

刺激性等でございますが、8. のところ、眼に対して角膜混濁を誘発いたしまして、皮膚に対して軽度の刺激性がある。皮膚感作性は陰性だったということでございます。

亜急性毒性試験でございます。文章で書いてあるとおりでございますけれども、高用量側で体重増加抑制が出たということでございます。NOAEL は 1,000 ppm でございます。

10 ページにまいりまして、二重下線部のところ、ややこしいので削除してはということなんですけれども、要するに、200 ppm から肝臓の実重量の増加が認められて、5,000 ppm から実重量、比重量ともに有意差がついたということをお願いんですが、EPA の評価書に書いてあることをそのまま直訳したので、少しややこしい文章になっているんですが、もう少しすっきり書くことはできるかと思えます。

経皮毒性試験が行われているんですが、最高用量まで影響はございませんでした。慢性毒性試験でございます。

影響が 11 ページの表 1 に書いてあるとおりでございまして、高用量側で体重増加抑制等が見られております。

(2) ラットの試験でございます。甲状腺腫瘍を評価した 2 名の学者のうち 1 人が、用量相関性ありと報告したけれども、最終的に影響と判断しなかった。これは書く必要があるのかと言われると、確かに要らない気がいたします。

12 ページ、マウスの発がん性試験でございます。こちらは、肝臓の過形成結節というのをもともと評価書に書いてあったんですけれども、今、病理の先生に、英語の評価書をお配りさせていただいたんですけれども、先生方から過形成結節という言葉がよくわからないと御指摘をいただいたんですが、EPA 自身も hyperplastic nodule という表現を使っていたけれども、これはクリアではないので、再評価を行って、腺腫と foci とそれぞれカウントし直しましたということが書いてありましたので、それを踏まえて再評価後の結論をこちらの表 2 に反映をさせていただきました。

本文もそれに合わせて適合修正をさせていただいております。腫瘍性病変について別表をつくるべきという御指摘をいただいているんですけれども、こちらの文章を御覧いただいてわかるとおり、別表をつくるほどの情報が手元にございませぬ。

結論といたしましては、表 2 のところを御覧いただきますと、雌のところ、アンダーラインを引いて、肝細胞腺腫、それから肝細胞腫瘍、腫瘍については、腺腫、肉腫、癌、白血病及びリンパ腫を含むということで、このような形で書かせていただいて、私の感覚では、肝細胞の腫瘍なのに、白血病等も入ってきてしまうというのは大丈夫なのかなという気がするんですが、アメリカの評価書を直訳で書かせていただいております。後ほど御意見をいただければと思います。

生殖発生毒性試験にまいりまして、まず、ラットの 1 世代繁殖試験については、参考データということで書かせていただいております。

それから、2 世代繁殖試験につきましては、最高用量 5,000 ppm まで行っておりまして、繁殖能に対する影響は認められなかったとしております。

発生毒性試験がラットとウサギを用いて行われております。まず、ラットの方の試験でございますけれども、母動物では最高用量群で死亡等が認められております。NOAEL は 100 mg/kg 体重/日、胎児では、最高用量で低体重等が認められております。NOAEL は 400 mg/kg 体重/日、ただ、催奇形性が認められなかったと結論しております。

ウサギにつきましては、最高用量 175 mg/kg 体重/日までの経口投与で行っているんですが、母動物では、高用量側で体重増加抑制と流産等が認められております。

胎児では、投与に関連した影響は認められなかったということなんですけれども、175 mg/kg 体重/日投与群では、母動物 1 例とその胎児しか生存しなかったもので、ここの部分は評価に用いることはできなかったとしております。

無毒性量は母動物、胎児で 50 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性が認められなかったとしております。

遺伝毒性でございます。染色体異常試験で、陽性が出ておりますけれども、トータルでは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられたと結論を出していただいております。

また、復帰突然変異試験については unacceptable と、しておりますので、この表からは削除しております。部会において評価に用いるのは不相当だと判断されました。

その他でございます。ヘキサジノンの植物体内運命試験において、代謝物 A、B、C、D、E、F が認められた。A から E に関しては圃場試験においても認められている。

化学構造、基本骨格が親化合物と共通であるということから、これら A、B、C、D、E を暴露評価対象化合物としております。通常日本では暴露評価対象化合物とするときに、毒性試験を行うんですけれども、アメリカでは毒性試験を行っておりません。この点も不思議だったんですけれども、アメリカに行って聞いてみましたら、構造活性相関から、親化合物と同等の毒性があると判断したということで、規制対象にしたそうでございます。

以上を踏まえまして ADI でございますが、17 ページの表 5 を御覧いただきますと、この中で最も低い NOAEL を示しましたのがイヌの 1 年間慢性毒性試験で、4.97 mg/kg 体重/日という数字がございますので、これを ADI 設定根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.049 mg/kg 体重/日を ADI ということで設定していただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。結構ややこしくて、一番最後のところで植物代謝上、規制対象化合物 A~E で毒性試験がないという話のところ、EPA では、QSAR で決めましたということであせんとしたんですけれども、実際に説明を受けてみますと、非常に膨大なデータの蓄積がございまして、十分に合理的だなということを感じて帰ってきたと思います。

その辺は都築さんも似たような印象だったですね。

○ 都築課長補佐

はい。ただ、構造活性相関で似たような毒性があるというのは、私も思うんですけれども、定量性について、程度が若干違う場合もございますので、完全に毒性試験を排除してしまうというところについて若干の抵抗を覚えました。

ただ、ここについては A、B、C、D、E を規制対象にするということで、安全側への配慮がなされていますので、いいのかなと思います。

○ 鈴木座長

ということが一つあると思います。これは議論の中では、植物体内運命試験、8 ページ

の部分で、親化合物よりも多い代謝物が A~E まであって、しかも、それは作物ごとに違っているということでどう規制するかという、ところがややこしかったという話のところとつながる話でございます。

この件に関して、上路先生お願いします。

○ 上路専門委員

私も後ろの方の略称を見ながらやっていたんですけども、構造的に、N についているメチルが 1 つ取れるとか、あるいは CH メチルが OH 水酸基になるとか、基本骨格としては、毒性的にはほとんど同じなんだろうなというふうに思いました。

ただ、植物体内運命試験しかきちんとした代謝物を追いかけていないこういうこともありますし、植物体内も 3 つぐらいやっているんですけども、必ずしもたくさん網羅していないんです。普通だったら代謝物が 10% を超えたら必ず評価対象としなさいという約束事があるわけです。

ずっと見ると、A、B、C、D、E の中で、B だけが少し少ないみたいなどころもあって、毒性的にはほとんど同じであったり、もしかすると、分析自体が比較的同じようなことで分析できたりするのかなと思いましたが毒性データがないというのは納得がいかないんですけども、仕方がないのかなと思いました。

私もここでコメントを書いて B を消したんですけども、しょうがない、入れるかなという感じで元に戻しました。

○ 鈴木座長

QSAR について、林先生何かございますか。

○ 林専門委員

ちょっと質問なんですけれども、QSAR という言い方をされたんですけども、今、世界的に見て本当に反復投与毒性試験を QSAR で評価するシステムというのはないと思うんです。

それで、カテゴリカルアプローチのようなものを使っておられるのであれば、まだ納得できるんですけども、QSAR と言われると、何ということ、要するに、単に構造が似ているから、というだけの話なのかなということなので、その辺のところをどういうふうに考えておいたらいいか、表現しておいたらいいかというのがよく納得できなかった。

○ 鈴木座長

そのとおりで、何種類かのシステムを使っているようでしたね。その中で、代謝物の基本骨格などを含めて、毒性試験のところからどんどん登録をしていって、日進月歩で情報

が集まっているというような話をされておりました。

細かにどういうデータベースを参照して、どうのこうのというのは、今、名前とかそういうものは思い出せないんですけれども、何種類かあるというようなことで言っておられました。

ですから、毒性試験をやらなくてもいいのという話は、ちょっと問題があるというのは、補佐と似たような感覚で、私も考えています。

○ 林専門委員

この話をここでしても、仕方ないと思うんですけれども、これを評価対象物質とするということにしておけば、それでいいのかなと思います。

でも、将来的にこの辺のデータというのは、取れる限り取っていくというのが基本的な姿勢だろうと思います。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 本間委員

構造活性相関で結論を出すというのは今回初めての例ですか。それともう既に何遍も行っていることですか。

○ 鈴木座長

初めてです。国内に登録されるものについて、この論理を使われた場合に、おそらく我々としては受け入れないと思います。まだそれだけの整備、環境が整っていないと思っています。一番進んでいるのは、産総研ですか。

○ 林専門委員

反復投与毒性に関しては、おそらく今、NEDOさんの予算をもらってやっている我々のグループだと思うんですけれども、まだまだ使いものになるところまでは行っていません。

一つ言えるのは、先ほど言ったように、カテゴリカルアプローチとして同じ骨格のもので、いろんなデリバティブを並べてみて、マトリックスをつくって、毒性の出方等が一定の傾向を示しているというようなものであれば、それを外挿して、ある程度の予測をするということであれば、それは認めるというか、考えることはできるとは思います。

一般毒性の方は、本当に肝毒性等が、やっとなし土俵に上ってきたところぐらい。

あと、癌原性については、いろんなシステムがあるので、発がんとか遺伝毒性についてはそれなりに使えるとは思いますが。

○ 鈴木座長

いずれにしても、国内の状況でまだとても実用には供せないという状況だそうです。よろしゅうございましょうか。

どうぞ。

○ 長尾委員

他の A、B、C、D、E、F の構造というのはわかっているわけですね。後ろに載っているんですね。

○ 鈴木座長

これは、いつも言うんですけれども、できれば、親化合物だけではなくて、こういう分解物、代謝物についても、構造式が入ってきてくれるとわかりやすいんだけどもという話はしているんですけれども、何が非常に生臭いといいますか、多分的財産権等々が絡むような問題が一部あるんだと思います。ここまでの公表しか今のところされていないんです。

専門家にはこれで十分理解されることだと思います。よろしゅうございましょうか。

では、少し前の方に移らせていただきますが、10 ページ、90 日間亜急性毒性試験のイヌの話なんですけど、肝臓の比重量と実重量の表現になります。これは先ほど補佐が説明されたように、200 ppm から実重量が増加します。5,000 ppm で比重量も増加しますという形で、簡明に書き改めたいと思います。それでよろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

そうすると、5,000 ppm のところが実重量と比重量がともに上がっていますから、そこが毒性の用量ということになります。

次、11 ページ、これも似たような話なんですけれども、2 年間慢毒/発がん、ラットの話で、甲状腺腺腫の評価について非常に細かい経過が書いてあるんですが、これは要りませんね。御同意いただいたものと思います。

12 ページ、ここも何やらややこしくて、hyperplastic nodule という話では、定義がいまいなので、adenoma と foci、focus という形で再評価されたということで、それに従って別表の方も書き換えましたという説明でございました。

この中ではおそらく雌のところ、10,000 ppm の肝細胞腺腫という項目と、肝細胞腫瘍で括弧書きが入っていて、中に腺腫があるというようなややこしい話になっているんですが、この辺のところについて、若干、病理の先生方から御指導をいただきたいと思います。

西川先生、お願いします。

○ 西川専門委員

もとの英文の記載を見ますと、日本語訳と同じ記載がありまして、いかにも病理を知らない人が書いているなという印象を受けました。

直すとしたら、3つ目の段落の10,000 ppm投与群の雌で肝変異細胞巣、そこまではいいのですが、「肝細胞腺腫及び癌、肝細胞腫瘍性病変」を取ってしまって、「白血病及びリンパ腫」を並べればいいと思います。問題は肉腫で、これが肝臓のいわゆる組織性肉腫なのか、あるいはその他のいわゆる軟部組織の肉腫なのか全くわかりませんので、単純に白血病、リンパ腫と一緒に並べておいてもいいのかなと思います。

○ 鈴木座長

事務局、よろしいですか。

その前に、吉田先生は、今のはいかがですか。よろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、後でまた西川先生から指導をいただきながら、今のよう形に直すということにしたいと思います。

NOAELのところには特に問題ございませんね。

○ 西川専門委員

大丈夫だと思います。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 都築課長補佐

確認なんですけれども、これは表の中も「肝細胞腫瘍（ ）」というような書き方ではなくて、それぞれ単独の所見として書いていた方が、よろしいんですか。

○ 西川専門委員

肝細胞性腫瘍に該当するのは、腺腫と癌だけであり、肉腫、白血病、リンパ腫は別にしないといけないと思います。

○ 鈴木座長

よろしゅうございますね。そうしますと、先ほどのその他の話が、先に進んでおりますので、特に遺伝毒性のところは、林先生よろしゅうございましょうか。

○ 林専門委員

遺伝毒性のところは、やはり Ames 試験のデータが全くないというのは、やはりちょっと問題があるのではないかと思います。

先ほどのジクロスラムのときも同じように、表の中にデータが書かれていて、用量不足のため、判定不能というようなりマーク数があったんですけども、それに似たようなとか、それをならった書き方をしておくのがいいのかなと思います。

やはり、一応をしてはあるということは示しておいた方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

確かにその部分は、表に復活させましょう。注意書きで使いませんという話をするという形になると思います。よろしゅうございましょうか。

○ 都築課長補佐

了解いたしました。

○ 鈴木座長

そうしますと、ADI の決定に行くと思うんですが、表 5 のところで、私がよくわからないのが、我々の話のところがないんです。

○ 都築課長補佐

これは古い形式ですので、本日の審議を踏まえて、我々の評価の結果というのを一列書き足したいと思います。

○ 鈴木座長

非常に古くに合意されていたのに今までかかって、できたという経緯もあって、少し形式が整っておりません。いずれにつきましても、全体として慢性毒性試験イヌの 1 年間混餌のところを最も低い NOAEL になっておりまして、NOAEL が 4.97 mg/kg 体重/日ということになります。これは、癌等はあるものの、遺伝毒性が認められないということから、安全係数 100 でよいだろうという話になっておりまして、ADI は 0.49 mg/kg 体重/日となります。

もし、御了解いただければ、親委員会の方に挙げたいと思います。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。そうしますと、その次に、最後の剤ですが、メフェンピルジエチルについてよろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは資料 8 に基づきまして、メフェンピルジエチルの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。

資料 8 の 3 ページを御覧いただきますと、この剤の審議の経緯がございます。この剤もいわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている剤でございます。2007 年 6 月 5 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

第 12 回農薬専門調査会確認評価第三部会において ADI が決定しております。

それでは資料 8 の 5 ページ以降を御説明させていただきたいと思っております。

この剤は 6. のような構造をしております。薬害軽減剤でございます。除草剤フェノキサプロップですとか、スルホニルウレア系の除草剤と合わせてまくことによって、作物の薬害を軽減するといった目的で使うものでございます。

代謝のメカニズムといたしましては 6. の構造を御覧いただきますと、窒素を含む 5 員環のところに、 $-CO_2CH_2CH_3$ というのがあるんですけども、こちらのエステル結合のところが加水分解していくというのが主な代謝経路でございます。

それでは、6 ページの動物体内運命試験以降の御説明をさせていただきます。

まず、ラットを用いた試験の①でございます。これで排泄を見ております。表 1 を御覧いただきますと、尿中の排泄がメインであるということがわかるかと思っております。

排泄は早くて、48 時間でほぼ全量が体内から排泄されていくということでございます。代謝経路は先ほど申しましたとおり、2 つのカルボン酸エステル基の加水分解が進んでいくというものでございます。

②の試験でございます。排泄と体内分布でございます。先ほどと同様に尿中排泄がメインでございます。排泄は二相性であったということが書いてあります。

体内分布でございますが、血漿中が最も高い濃度であったということで、血漿よりも高く分布した臓器がなかったということです。

③の試験でございます。除草剤フェノキサプロップと合わせて経口投与することによって影響を見ておりますが、合わせて投与しても、メフェンピルジエチルの代謝にあまり大きな影響がなかったということでございます。

8 ページ、経皮投与で排泄がどうなるかということなんですが、49%～84.3%が吸収されなかった。最大で半分ぐらい吸収されたということも逆に言えると思うんですが、投与部位の皮膚における放射能が最も高く、体に入りはしても浸透していくというような状況にはあまりなかったようでございます。

吸収された放射能は、主に尿中に排泄されていきました。この場合に最も高い放射能濃

度を示した臓器は腎臓であったということでございます。

植物体内運命試験の大麦とカラスムギを用いて、比較するような形で試験が行われております。

投与いたしますと速やかに植物に吸収されて、1日後には親化合物が検出されないというようなことで、この剤は薬害軽減剤ですので植物の中に入って作用しないことには仕事をしたことにはなりませんので、そういった意味では非常にいい挙動を示しているということが言えるかと思えます。

この剤も先ほどの試験と同様に除草剤フェノキサプロップと併用して試験が行われているんですが、大麦については、メフェンピルジエチルを併用することによってフェノキサプロップの代謝が早くなった、活性化されたというような結果が出ております。

9ページ、(2)大麦を用いた試験でございますが、この結果、葉ではM1、M2、M3というような代謝物、これは、いずれも先ほど申し上げたエステルのところ加水分解していったものですけれども、こういったものができて、穀粒中ではM3がメインであったということでございます。

環境中運命でございます。まず土壌中運命試験、分解は速やかでございました。できるものはやはりM1、M2、M3でありました。

土壌中の光分解でございます。メフェンピルジエチルの性質として、あまり光を吸収しないということがあるので、光を当てたときに土経由で何か影響があるのかということを見るために試験をしたということでございます。

分解率はあまり変わらなかったんですが、M3があまりできなくて、M8など、動物や植物ではできないようなものができてきたという結果が出ております。

水中運命試験でございます。結果は11ページの方にございまして、こちらにも構造中にエステル構造を含んでいますので、アルカリ側で加水分解が速やかに進んでおります。pH 7で、25日～40日ですが、pH 9にいたしますと、0.35日で半減していくということございました。

水中光分解試験、pH 5.1の条件で試験を行っております。先ほどpH 5だとほとんど分解しなかったんですが、光を当てると推定半減期16～17日ということ、光を当てることによって分解が早くなっているということが言えるかと思えます。

12ページにまいりまして、急性毒性試験、結果が表4にございましており、LD₅₀の数字は非常に大きくて、急性毒性は弱いということが言えるかと思えます。

刺激性等でございますが、9.にございましており、眼に対して弱い刺激性、それから皮

膚感作性が認められたということでございます。

90日の亜急性毒性試験が、ラット、マウス、イヌを用いて行われております。

ラットの試験では結果が13ページの表5にあるとおり、血液系に影響が出ているようです。

マウスについても同じく血液、それから肝、腎への影響が見られております。こちらは本文中、先生から御指摘をいただいております。白血球については用量相関性がないということを書いておくべき、それから、髄外造血ヘモジリン沈着の増加については、赤血球のターンオーバーに関連した変化というふうに書いたんですが、それよりも毒性学的意義が乏しい変化というふうに書いた方がわかりやすいのではないかという御指摘です。

表6の中なんですけれども、肝腫大及び暗褐色化、これも肉眼所見なんですけれども、それに対応するような、小葉中心性肝細胞肥大等の病理組織学的な変化がございますので、省略していいのではないかという御指摘かと思えます。

雄の2,500 ppm投与群のところ、2,500 ppmのみで認められた肝絶対重量増加があるんですが、これは削除していいのではないかという御指摘でございます。

重量増加は、絶対重量か、比重量かという確認なんです、用いた資料からは確認することができませんでした。

14ページにまいりまして、イヌの亜急性毒性試験でございます。こちら肝臓等に影響が見られております。

それから、慢性毒性試験にまいりまして、まず、イヌの試験でございますが、こちらは結果は表8にあるような毒性が出ておまして、主に肝臓等に影響が見られております。

15ページにまいりまして、124週間のラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験が行われております。こちらは血液系等に影響が出ております。

マウスを用いました87週間の発がん性試験でございます。こちら腫瘍性病変の所見なんですけれども、2,500 ppm投与群の雌雄1匹ずつに膀胱の癌肉腫及び脳の上皮細胞腫が認められたが、これらの腫瘍の発生は米国において毒性学的に意味がないと判断されたと書いてあるんですが、米国においては書かなくてもいいのではないか。

これらの腫瘍の発生は偶発的と判断されたといえるかということなんですけれども、これは70匹中の1匹で見られた所見ですので、おそらく統計学的有意差はなかったと思われるので、偶発と書いてもいいのかなと私は思います。

それから、2世代繁殖試験、16ページにまいりまして、2世代繁殖試験なんです、親動物で見られた所見というのは、一般毒性で見られた所見と同じでございました。児動物

につきましては、低体重等が見られました。

発生毒性試験につきましては、0と1,000 mg/kg 体重/日の1用量でしか試験をしておりませんので、そこで所見が出てしまうと、NOAELが取れないということでございまして、母動物につきましては、NOAELが取れておりません。胎児につきましては影響が見られませんでした。

17ページにまいりまして、②の試験でございます。これは自然分娩後21日間哺育させるという試験を行っております、こちらは母動物、児動物ともに影響が出てしまって、NOAELが取れなかったという結果になっております。

(4)ウサギを用いた試験でございます。母動物で流産が認められましたが、胎児には影響が見られませんでした。催奇形性はいずれも認められておりません。

遺伝毒性試験が行われております。すべての試験で陰性であったということで、遺伝毒性はないものと考えられたと結論しております。

その他の試験といたしましては、光刺激性と光感作性、いずれもモルモットを用いた試験が行われております。本剤を塗布いたしまして光を当てると、光によって刺激性が増すというような結果が出ております。光感作性はございませんでした。

以上を踏まえましてADIの設定なんですけれども、20ページ、21ページにまたがっております表13を御覧いただきますと、最も低いNOAELが、マウスを用いた18カ月間発がん性試験で得られましたNOAEL 2.8 mg/kg 体重/日でございますので、これを100で除しました0.028 mg/kg 体重/日をADIということ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。特に大きなコメントはなかったようでございますが、一応確認をさせていただきます。

動物代謝、植物代謝についてはございませんでしたが、毒性の方の話で、問題が出てきたのは、13ページ、90日間亜急性毒性試験（マウス）の話のところの表現でございます。

これは指摘が合理的であろうと、私も考えているので、ここで修文されたような形、つまり、血液系の検査において、白血球、雌雄の全投与群で有意に減少したが、「用量相関性はなく」というのを挿入することと、それから、髄外造血やヘモジデリン沈着については、「毒性学的意義の乏しい変化である」というふうに書いてよいのではないかと思うんですけれども、赤血球のターンオーバーに関連した変化などというふうに書いてわからなくするよりは、毒性学的意義が乏しいにしたいと思うんですが、いかがでしょうか。御了

解いただきますでしょうか。

○ 吉田専門委員

後半なんですけれども、そのまま毒性的意義を残すのですが、プラスして例えばこれは溶血性貧血等の指標にもなるのですが、この用量には何も赤血球系の変化がないというのが前提になっているので、赤血球系の変化への毒性がこの用量ではなくというのがあると、毒性学的意義というのはすんなり入るように私は思うのですが、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

なるほど、「ヘモジデリン沈着増加は」の後に今のような、赤血球系の指標に影響がないので、毒性学的意義が乏しい変化であると考えたということですね。

よろしゅうございましょうか。西川先生もいいですか。

○ 西川専門委員

いいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

これは、上の用量で貧血があるんです。

○ 鈴木座長

はい、明瞭に出てきます。

○ 都築課長補佐

そうですね。7,500 ppmまでいくと。

○ 廣瀬委員

そうすると、100 ppmでは、はっきりと貧血の指標は動いていないけれども、病理学的には、貧血の指標である髄外造血及びヘモジデリンの沈着の増加が見られるということですね。

以前もこういう場合は、病理学的な変化があった場合、毒性と取っている場合が多かったと思うんですけれども、このように、上の用量に貧血が明らかに見られて、その流れとして、こういう病理組織学的な変化があった場合は、一般的には毒性と取るのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

西川先生、何かございいますか。

○ 西川専門委員

貧血に明らかに関連している変化であれば、髄外造血とか、ヘモジデリンの沈着は当然とるわけですがけれども、明らかに貧血がない場合は、とらないことが多いと認識しております。

○ 廣瀬委員

明らかに貧血があったから、こういう変化が出たと考えるのが普通ではないのかと思います。

○ 鈴木座長

普通ではなくて、赤血球の破壊がということなんでしょうね。

○ 廣瀬委員

溶血性の貧血があった。

○ 鈴木座長

いや、貧血とは言えない。

○ 廣瀬委員

どうしてですか。

○ 鈴木座長

血液の方の細胞が補償されているからです。だからそれでターンオーバーという言葉を使っているんだと思います。

○ 廣瀬委員

ターンオーバーが亢進するということは、結局赤血球が壊れているということですね。

○ 鈴木座長

壊れたけれども、生体の補償作用みたいなものがあって。

○ 廣瀬委員

いや、その補償作用というのはあまり使わないでほしいんです。先生は先ほども貧血があっても他の臓器には影響がない場合には、それを毒性ととらないというようなことをおっしゃっていましたがけれども、貧血というのは、あれば毒性なんです。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 西川専門委員

貧血があった可能性はあるのですが、反応として髄外造血が起こっているわけですから、そういう意味で、いわゆる適応という考えもできると思います。

ですから、非常に難しいジャッジになると思いますが、こういう場合は、おそらく明らかな、貧血の所見がない場合は、先ほども申し上げましたようにとらないことが多いのではないかと思います。

○ 廣瀬委員

反対ですね。あとからまたこの辺をディスカッションすればいいと思いますけれども、今まではどちらかと言えば、こういう病理学的な所見として貧血を示唆する変化があれば、それは毒性ととっていました。また、これは後でその辺をディスカスする必要があると思います。この場合は、もう進めてください。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

1つ詭弁なのかもしれませんが、表6のマウスの雌につきましては、7,500 ppmでも認められているのは、ヘモグロビンの減少だけで、白血球が下がっていないということは、重篤なそういったような貧血の指標はなかったようには、この表からは見受けられるんですけども、そう思いますと、最高用量の7,500 ppmでもそうなのに、さらに100 ppmまでにあったというのが、どの程度のそういった貧血に関連する髄外造血とか、例えば溶血に関するヘモジデリンだったのかなという気はしますので、この場合に関しては500 ppm以下で明らかにWBC、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少といったようなもの有意な差がない状況においては、これについては、貧血ではなかったら何らかの影響なのかもしれませんが、明らかな影響とできない範囲かなという玉虫色の言い方しか、もごもご言ってすみません。

○ 鈴木座長

林先生どうぞ。

○ 林専門委員

少し専門外なんですけれども、この100 ppm以上で認められた髄外造血、ヘモジデリン沈着等というのは、これは統計学的に有意なんですか。ですから、もし有意であるんだしたら、ちゃんと表にも書かないといけないんですけども、表にも書いていないということは、こういうことが認められるのは認められたんですけども、有意差までは付いていないというような解釈ができるのであれば、この辺のところはぱっさり切ってしまうのかなというふうに思います。

○ 鈴木座長

対照群にもこういった変化が間々出てくることはあるので、対照に出てきた変化までも悪影響だとはなかなか論じられない部分がある。

それらとの比較の上で、多分それなりの専門家が、しかも赤血球のターンオーバーという言葉を使いつつ説明をしたということからすると、悪影響とまでは言わなくてもいいのではないかなというふうに感じているんですけども、事務局の方は何かございますか。

○ 廣瀬委員

これは、100 ppmをNOAELにしたいから、こういう言い方をしているのではないかと思うんです。

○ 鈴木座長

いや、NOAELは100 ppmではなくて500 ppmです。

○ 廣瀬委員

そうですね。NOAELを100 ppmにしたから、こういうことを言っているということです。

○ 鈴木座長

NOAELは500 ppmでしょう。

○ 吉田専門委員

発がん性試験ではない。

○ 鈴木座長

先ほど西川先生も言っておられる、あるいは吉田先生も言っておられるように、非常に激しい貧血を伴った病理的な所見というわけではなさそうだという表現のところは、常識的なところだなと思っているんです。

さらに、西川先生、もし何かあれば。

○ 西川専門委員

特になのですが、今まで所見としてとってきたのであれば、以前から加わっておられる委員の方に決めていただければよいと思います。今まで取っているとしたら、やはり取るべきかもしれませんね。

○ 鈴木座長

いや、いつもとっていたというわけではないですよ。取っていた例は、ケース・バイ・ケースでありますよという話だと、私は承知しております。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

これがその補足になるかどうかわかりませんが、18カ月間の同じ系統を使ったマウスの

試験で、最高用量 2,500 ですから、90 日の中間用量をハイドーズとして行った試験では、おそらく血液学的検査だけでもおそらくマウスでやっていると、血小板を測っていますから、行っていると思うんですけれども、それでは貧血は出てきていないので、もし、貧血が明らかなものであれば、期間が長くなれば顕在化してくると思いますので、そういう意味では低い用量の変化というのは、持続しないのかもしれない。

それも一言記載しておいたらどうでしょうか。より長期では同様の傾向は認められていないと、長いですけれどもね。

○ 鈴木座長

いいですよ。その方が理解しやすいということであれば、より長期の試験でも影響が赤血球系に見られていないのでというので、毒性学的に意義の乏しい変化であったのところにつなげればよいかと思います。

今ので御了解いただきますか。よろしいですね。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは、13 ページの 90 日間亜急性マウスの血液毒性はこれでよいかと思います。

15 ページに、今の NMRI マウスの話の 18 カ月発がん試験がありまして、1 例ずつ膀胱の癌肉腫、それから、脳の上位細胞腫があって、これについて米国において云々という話があるんですけども、こんなことは言わなくてもいいんじゃないか。1 例ずつだし、腫瘍の発生は偶発的であったといえるんじゃないのという話なんですけど、これについては、西川先生いかがでしょう。それでいいですか。

○ 西川専門委員

いいと思います。

○ 鈴木座長

吉田先生もいいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

では、これは偶発性であったという形に書けば非常にすっきりすると思いますので、そうさせていただきますと思います。

その他のところで、遺伝毒性はよろしゅうございますか。

○ 林専門委員

特に問題ないと思います。

○ 鈴木座長

生殖も納屋先生、いいですか。問題はないような気がするんですけども。

○ 納屋専門委員

ラットの発生毒性試験が 1,000 mg しかやっていなくて、とても乱暴な試験だという気はします。ウサギの方は 3 用量取っているのに、どうしてラットだけはこういうふうな不規則なことをやったのか。

○ 鈴木座長

2 世代で 1,000 ppm のところが NOAEL になっているから、それで 5,000 ppm までやってあって、でも、どう考えても高過ぎますね。よくわからない。

これで NOAEL が取れないと、どうなるんですか。

○ 納屋専門委員

感覚的なものですが、例えば、せめてラットの試験で 100 でも置いていけば、間違いなくそこは NOAEL になっていますので、ADI を決めることに関しては、全く支障はないんですが、どうしてラットの発生試験だけ、こんなに乱暴な実験をやったんだろうというのが、非常に目立つ。

でも、科学的にはちゃんと ADI は求められる。そのことに支障になるようなことではないと考えております。

○ 鈴木座長

そういう形でとりあえず ADI は決められますよということによろしゅうございますね。

その他に御意見は、ございますか。

西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

細かいことですが、13 ページと 14 ページの表 7 にもあるのですが、ここにも「体重低下」と書いてあります。90 日の試験ですから、体重増加抑制であると思われるので、確認をお願いします。

○ 鈴木座長

表 6 と表 7 でございます。本間先生、どうぞ。

○ 本間委員

ちょっとわからないことで、薬害軽減剤というのが、このものの用途ですね。これは単

独に用いられることはなくて、早い話が、他の農薬を使った後、様子を見てこいつをかけるということなんですか。

○ 鈴木座長

これは上路先生、お願いします。

○ 上路専門委員

日本で登録が取れていないし、日本では使っていないようではすけれども、ある特定の薬剤を除草剤として使ったときに、植物体内でその植物が非常に分解しない、代謝しにくいということがあって、この剤と一緒に加えることによって、もっと剤の代謝を促進するというような働きだと思います。

ですから、ここに書いてあるアリルプロピオン酸とか、これは日本で使われていますけれども、よりもっと使用の範囲を広げて使おうとするときに、こういう薬害軽減剤というものと一緒にまけば効果的ですよということだと思います。

○ 本間委員

なるほど、というと、これは要するに植物ですね。相手の植物に対して、この剤が作用するのであって、要するに間接的に植物が元気になるということで効果が出るわけですね。

薬害が軽減するから。

○ 上路専門委員

薬害が軽減するというか、除草剤が、あまり植物の中で長く存在していると、その植物の方がここは麦類ですけれども、麦類がその除草剤によって、枯れてしまう可能性がある。それを抑えるためにやっている。

○ 鈴木座長

雑草を枯らす話が、状況によって麦まで枯れてしまうという話があるので、その麦を救うため。

○ 本間委員

そうすると、本来、これは他の農薬等の相互作用がないんです。要するに、先に主目的でかけた除草剤があって、それに対して、これを後からかけて、そういうふうな状況になったときに、先にまいた剤と、あとからまいたこのものは、何か植物の中で何か相互作用するとか、そういうことはありますか。

○ 上路専門委員

他の剤についてはどういう試験をやっているか私は、よくわかりませんが、多分この薬害を軽減させたいようなもともとの剤とは混合と一緒に使うと思います。

○ 都築課長補佐

通常、製剤中に補助成分として含めた形で販売をしていることが多いようです。もしくはタンク内で農家さん自身が混合して混ぜる。

○ 本間委員

そういう場合でも、それぞれ効果そのものがあるためによくなるのに、実際の植物の中では何ら無関係なものとして、2つが存在している。

○ 都築課長補佐

通常、この剤もそうなんですけれども、おそらく植物の解毒代謝系を活性化させるんです。この剤が入ることによって、酵素誘導等が起きて、薬物が入ったときに、解毒して代謝しやすくなる。そういう状態になることによって、除草剤がかかっても、植物体内にとどまることなく、解毒されて代謝されて、無毒化されていく。

したがって、除草剤がその作物について効かなくなるという効果があるんだと思います。

○ 鈴木座長

だけれども、雑草には効くんでしょう。

○ 上路専門委員

雑草には勿論効きます。そこの選択性をねらっている。

○ 本間委員

何かいいことづくめのような、そんなうまい話があるのかなと、別にこことは関係ないだろうと思いますから、勉強いたしました。

○ 上路専門委員

前にもありましたね。

○ 本間委員

前にもありましたか。

○ 鈴木座長

ときどき出てきます。

○ 本間委員

ありがとうございます。

○ 鈴木座長

よろしければ、一応 ADI の決定のところに行きたいと思います。よろしゅうございませうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

一応、先ほどの説明にあったとおりなのですが、マウスの発がん性試験、18カ月の混餌経口投与試験で、NOAELが2.8 mg/kg 体重/日というのが得られておりまして、これが一番低い話になっております。

これについては、発がん性、催奇性、遺伝毒性がないので、安全係数100としてよろしいかと思えます。ADIは0.028 mg/kg 体重/日ということになりますが、もし御了承いただければ、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。一応これで、本日用意していた審議剤はすべて終わったと思えます。

事務局の方からお願いします。

○ 都築課長補佐

今後の予定だけ御紹介させていただきます。まず10月は、今週金曜日に、10月17日ですけれども、第24回総合評価第二部会、来週にまいりまして10月22日に第20回確認評価第一部会を予定しております。

11月以降の予定ですが、11月4日に総合評価第一部会、11月12日に確認評価第二部会、11月17日に確認評価第一部会、11月28日に総合評価第二部会を予定しております。

なお、幹事会につきましては、次回は11月18日、12月19日を予定しております。

1月～3月の予定につきましては、現在、先生方の予定を伺いながら調整中でございますけれども、決まり次第またメール等で御連絡をさせていただきます。

よろしく申し上げます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。他にDDVPの話をしておいた方がよろしいんじゃないですか。

○ 都築課長補佐

インゲンからDDVPジクロロボスという殺虫剤がかなり高用量で検出されたということでございます。先生方のメールアドレスあてに、随時私どもに入りました情報を提供させていただきますので、御覧いただければと思えます。

○ 鈴木座長

どこですか。

○ 都築課長補佐

栽培は中国です。事故が起きたものが販売されていたのは八王子と、今日になって、柏でで見つかっています。

○ 鈴木座長

八王子の方では、残留レベルが 1,000 ppm から 6,900 ppm ということで MRL が 0.2 ppm ですから、大体 30,000 倍と高いような濃度が、検出されたというようなことになっております。今後も、事態の進行を見守りたいと思います。

他にはございませんね。

どうぞ。

○ 北條評価課長

長い時間ありがとうございました。1点だけ少しお願いをさせていただきたいと思うんですが、本日は資料4のスルフェントラゾンの御審議の中で、特に発生毒性のところの評価の仕方というか、評価書の書きぶりでございますけれども、先日親委員会の方から催奇形性がないという判断について、なぜないのかという根拠などやはりできるだけ丁寧に書いてほしいというような要望がありまして、リスク担当のいわゆる文系の委員の方からも、やはり一般の方が見ると、いろいろ所見が出ていて、催奇形性がないというふうに判断をしているところについては、なぜそういう評価なのかということについて知りたいということもあるので、できるだけ丁寧に、評価書の書きぶりなんですけど、していただきたいというような御意見がありました。

それにつきまして、農薬専門調査会の方に伝えてほしいということがありましたので、今後とも、今日もいろいろと具体的に書き込みを丁寧にするという方向でまとめていただきましたけれども、他の剤につきましても、そういう評価を各部会においても、お願いをしたいところでございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。今、アドバイスをいただきまして、なるべく丁寧に記載をするように努めたいと思います。

他にないようでしたら、本日の会議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。