

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

確 認 評 価 第 二 部 会 第 17 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 20 年 11 月 12 日（水） 13:58～17:20

2. 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3. 議 事

- （１）農薬（イソチアニル及びクロメプロップ）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）

柳井座長、今井田専門委員、大谷専門委員、高木専門委員、玉井専門委員、
津田（修）専門委員、布柴専門委員、根本専門委員、與語専門委員

（他部会からの出席委員）

鈴木調査会座長

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、本間委員

（事務局）

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

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 イソチアニル農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 3 クロメプロップ農薬評価書（案）（非公表）

6. 議 事 内 容

○ 都築課長補佐

それでは、時間が少し早いんですけれども、先生方がおそろいですので、ただいまから、
第 17 回「農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催します。

本日は現在のところ、確認評価第二部会の先生 8 名に御出席いただいております。今井
田先生から昨日御連絡がありまして、1 時間ほど遅れて到着されるということでございま

す。

確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されています。

食品安全委員会から見上委員長、長尾委員、本間委員が出席しております。

それでは、以下の進行を柳井先生にお願いしたいと思います。

○ 柳井座長

皆様こんにちは。それでは、早速ですが、議事に入りたいと思います。

本日の議題は「（１）農薬（イソチアニル及びクロメプロップ）の食品健康影響評価について」でございます。

本日御出席の鈴木先生と親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をちょうだいしたいと思います。

開催通知等で案内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。

それでは、事務局より資料確認を含めて説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料の確認をさせていただきます。お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿。

資料１「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料２「イソチアニル農薬評価書（案）（非公表）」。

資料３「クロメプロップ農薬評価書（案）（非公表）」を配付しております。

別紙といたしまして、クロメプロップについてのコメントに対する申請者の回答ということで、柳井先生からいただいていた用語の確認等について、申請者からいただいた回答を別紙として１枚お配りさせていただいております。

それから、皆様のお手元に食品安全委員会がつくりました用語集を配付させていただいております。御活用いただければと思います。以上です。

○ 柳井座長

それでは、ただいまより農薬イソチアニルの食品健康影響評価について、審議を始めたいと思います。経緯も含めて、事務局より御説明をお願いします。なお、説明へのコメントは簡潔にしていいただければ幸いです。迅速な審議に御協力のほどをよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

資料２に基づきまして、説明させていただきます。

本剤イソチアニルは殺菌剤でございます。農薬取締法に基づく新規申請がされております。2008年10月7日付けで厚生労働大臣より意見聴取がされたものでございます。

生データのフルセットは横のテーブルの方に置いてございますので、必要がありましたらお申し付けください。

剤の概要等でございます。資料２の５ページになります。

本剤は 6. に示したような構造をしております。

開発の経緯としましては、ドイツのバイエル社が開発したイソチアゾール系の殺菌剤でございます。稲のいもち病に防除効果を示しまして、ただし直接抗菌作用はなく、いわゆる防御効果を活性化するという薬剤、プラントアクチベーターでございます。日本につきましては住友化学株式会社より農薬登録申請がされております。

同じような作用機序を持った剤としましては、既に評価が終わっておりますものとして、チアジニル等がございます。

安全性の試験にまいります。「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」としまして、2 つの標識体検体を用いております。代謝物 1 の標識体も代謝試験に供しております。

「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) 血中濃度推移」です。結果としましては、表 1 の方に示しておりますとおり、吸収は速やかでございます。半減期としましては、最長で 20 時間程度というような結果となっております。

「(2) 排泄」でございます。結果の方は表 2 に示してございますけれども、いずれの投与群でも投与後の 168 時間に 93～98% 程度が排泄されております。主要排泄経路としましては糞中ではございました。

9 ページ「(3) 胆汁中排泄」でございます。胆汁中排泄試験をやりますと、主要排泄経路は胆汁中ということでございました。この試験に基づきまして、体内吸収率を求めているんですけれども、尿と胆汁中、カーカスの合計によって 72.5～85.9% TAR と算出されております。

玉井先生からの修文を反映させていただきました。

10 ページ「(4) 体内分布」でございます。結果は表 4 に示してございますとおりで、消化管の方は未吸収の検体に由来するものが残留していると考えられました。それ以外の臓器としましては、肝臓、腎臓で放射能が血漿中より高いという結果でございました。168 時間後では血球中に比較的高い放射能が認められている結果となっております。

11 ページ「(5) 代謝物同定・定量」でございます。尿、糞、胆汁、肝臓、腎臓、血漿を用いて同定定量が行われております。尿、胆汁中には親化合物は検出されておられません。糞中では親化合物が最も多いという結果となっております。

胆汁中排泄試験の糞試料中には代謝物が検出されないという結果でございました。組織の方にも尿、糞、胆汁と同じようなものが見られまして、主要なものとして、尿中では M1、M7、M7 の抱合体といったようなもの、糞中では M9 などが認められておりました。主要代謝経路としましては、フェニル基の水酸化、アミノ結合の加水分解及び抱合反応であると考えられました。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

動物体内運命試験、血中濃度推移試験、排泄のところは特にありませんので、よろしいかと思います。

「(3) 胆汁中排泄」では、玉井先生から御指摘をいただいています。玉井先生、修文の方はこれでよろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

結構です。

○ 柳井座長

あとは体内運命試験についても特に御指摘はなかったということにして、代謝物同定・定量についても特にありません。今までのところを通じて、関係の先生方から何かございますか。

○ 津田（修）専門委員

教えていただきたいんですが、8 ページの T_{max} ですが、他がみんなほとんど同じ値を示しているのに、 ^{14}C のラベルの違いによって高用量の T_{max} が片方が 10.6 で 0.9 と非常に異なっていて、全く議論も何もないんですが、これはこんなものなのでしょうか。

○ 根本専門委員

私もこれは気になったんですけれども、多分これは代謝に雌雄差があるのではないかと考えられまして、雌の方が早く分解するというので、フェニル基のラベルをされた方が遅くまで残っているということを想像したんです。

○ 津田（修）専門委員

もしそうだとすれば、次の表での尿中排泄その他が少し変わってもいいかなと思ったんです。

○ 根本専門委員

それで見ただけなんですけれども、あまり変わっていないものですから。

○ 鈴木調査会座長

全体としては雌雄差はあまりないということも論議しているところがあるので、よくわからないんですけれども、実験誤差の範囲とは思いますが、あまり合理的な説明は付かないような気がします。

○ 柳井座長

もしあれでしたら問い合わせをしますか。

○ 津田（修）専門委員

代謝の先生がよろしいと言えば結構です。

○ 柳井座長

他にはありませんでしょうか。ないようですので、14 ページの「2. 植物体内運命試験（水稻）」から説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

14 ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。水稻のみで行われております。水稻

を用いまして、土壌表面処理で試験が実施されました。収穫時の放射能はそれぞれの標識体で、0.057、0.169 mg/kg というような残留の程度でございました。

親化合物は玄米中に 1.8～5.3% 程度残留が認められました。代謝物としましては M1、M4 が存在いたしました。主要代謝経路としましては、アミド結合の開裂による M1 及び M4 の生成。この後、広範な代謝を受けて低分子の化合物またはグルコースに取り込まれて、植物構成成分に取り込まれると考えられております。與語先生からの修文を反映しております。

15 ページ「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございます。まず水の方なんですけれども、添加直後に 97% 程度残っていたんですけれども、終了時 181 日後になるんですけれども、こちらで最大で 2.1% 程度の残留でございました。

土壌の方は標識体で若干残り方が違うんですけれども、87% もしくは 80% 程度の残留が認められております。その後減少しまして、終了時には 30% 程度となっております。CO₂ が試験終了時まで 50% 程度発生しております。水相中の親化合物は添加直後より減少して、処理 40 日には検出されないという結果になりました。土壌中の方では 1～5 日後に最大で 70～70.1% に達し、その後減少が見られております。主要分解物としては M1 が認められました。

湛水土壌における主要分解経路としましては、アミド結合の開裂により M1 と M5 の生成、M1 につきましてはさらに脱塩素化されて、M2 及び M3 が生成されることが考えられました。こちらにつきましても、與語先生からの修文を反映させていただいております。

代謝物の半減期につきましては、表 7 に示してあるとおり 60 日程度となっております。

「(2) 土壌吸脱着試験」でございます。親化合物イソチアニルを用いた試験でございすけれども、吸着係数としましては 685～8,790 ということで、吸着が強いという結果となっております。

「(3) 土壌吸着試験（分解物 M1）」でございます。こちらは 12.5～29.5 ということで、移動しやすいという結果となっております。

17 ページ「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」としまして、各滅菌緩衝液で試験が実施されております。pH 4 につきましては、50℃ の 5 日間で分解で認められなかったということで、低い温度の試験は実施されておられません。

分解物としまして、10% 以上認められたものが M1、M4 でございました。半減期の方は表 8 に示してございますとおりで、酸性側では分解があまり進みません。温度が高いと分解しやすくなるという傾向でございました。

「(2) 水中光分解試験（イソチアニル）」で親化合物でございす。こちらにつきまして、結果を表 9 に示してあるんですけれども、光照射区では速やかに分解されるという結果でございました。

暗対照区の方では緩慢な分解が見られました。CO₂につきましては経時的に増加するというような状況でございます。

18 ページ。分解物としては、M1、M4 といったものが検出されております。

推定半減期としましては、いずれも最大で 9.4 日程度という半減期でございました。

「(3) 水中光分解試験 (分解物 M)」でございます。こちらにつきましても光照射区で経時的に分解が進むというような結果でございまして、半減期としましては 7.58 日という結果でございました。

こちらは與語先生からの御質問をいただいているんですけれども、M1 につきましては特に 2 つの光源を用いているわけではありません。抄録の方には測定波長が 300~400 nm と 300~800 nm という 2 つが記載されているんですけれども、特に光源を 2 つ用いたわけではなくて、通常のガイドラインで必要とされている 300~400 nm と全体としてもう一つ測定をしたという、その測定の 2 つが記載されておりました。特にこの分解物の吸収波長が違うというようなものではないそうでございます。

「5. 土壌残留試験」でございます。イソチアニルと分解物 M1、M2、M4 を対象として試験が実施されております。結果は表 10 に示してございます。圃場試験の一番下が一番長くなっているんですが、最大で半減期 30 日程度でございます。こちらは事務局から近似値とグラフで両方半減期が算出されておまして、どちらを記載すべきか質問させていただいたんですけれども、併記した方がいいということで、併記させていただいております。

「6. 作物残留試験」でございます。イソチアニルと代謝物 M1、M4 を分析対象として試験が実施されております。玄米の方でございますが、最高として 0.08 mg/kg の残留がございました。その他可食部における代謝物 M1、M4 につきましては、すべて定量限界未満でございました。

推定摂取量につきましては、玄米を用いて表 12 に計算しております。與語先生の方から、本剤の評価対象化合物としては親化合物のみでいいのではないかというようなコメントをいただいております。

20 ページ「7. 乳汁移行試験」でございます。イソチアニルと代謝物 M1、M4 を分析対象として試験が実施されておまして、いずれも検出限界未満でございました。以上でございます。

○ 柳井座長

「2. 植物体内運命試験」から進めてまいりたいと思います。14 ページでは與語先生の方から修文が 2 カ所あるんですが、これについては問題ないですか。

○ 與語専門委員

事務局の修文どおりで結構です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

「3. 土壌運命試験」の「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」につきましても、用語の訂

正が與語先生の方から 2 カ所提案されておりまして、そのとおりに直っていると思いますが、いかがですか。

○ 與語専門委員

それで結構です。

○ 柳井座長

「(2) 土壤吸脱着試験」については、與語先生の方から「火山灰土全体」を「壤土」のような記載にしてはどうかということですが、これも直っていますでしょうか。

○ 與語専門委員

これに関しては、特にこうしなければいけないというルールがあるわけではないんですが、確認なんですけれども、例えば火山灰のところだと火山灰壤土となっているんですが、例えば火山灰土という表現と壤土という表現は分類上は全く違いますので、それは分けて書くということさえしっかりしていればよいかなと思いました。

ですから、もしも最小限直すのであれば、火山灰の後に土を入れて、火山灰土とかにするだけでもよいのかもしれませんが、そのところだけをはっきりさせれば構わないと思います。

○ 柳井座長

その辺は與語先生、確認をお願いします。

「(3) 土壤中吸着試験（分解物 M1）」については特にないということで「4. 水中運命試験」についても「(1) 加水分解試験」「(2) 水中光分解試験（イソチアニル）」についても特にありません。

「(3) 水中光分解試験（分解物 M1）」で與語先生の方から御指摘があったんですが、先ほど事務局からの説明がありまして、それでよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

それで結構です。

○ 柳井座長

「5. 土壤中残留試験」については、19 ページの 4 行目で、事務局から質問があったんですが、併記するかどうかについては、與語先生の方から両方記載してくださいということで、そのようになっておりますね。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

「6. 作物残留試験」の中では、20 ページで與語先生の方から御提案があったんですが、これについては與語先生、説明をお願いします。

○ 與語専門委員

これは全体的議論になるんですが、よく見ますと、動物代謝が非常に複雑になっていて、植物とか環境中の代謝は、その範囲に収まっているというのがありますというのが 1 点。

あと、植物としては M4 がグルコースのことなので、10% TRR を超えているんですけども、それも最終的な作物残留の結果で、可食部においても代謝物が検出限界以下であったことを全部含めて考えると、先ほど事務局の方から御報告がありましたように、基本的には親化合物の毒性を評価すればよいのではという結論を述べた次第です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。引き続きまして「7. 乳汁移行試験」についても特に御指摘はなかったということです。

ただいまのところを通して、環境関係を含めて、何か追加の御意見等はありませんでしょうか。特にこの問題のなるような代謝、分解、残留というのはないでしょうか。

○ 與語専門委員

問題はございません。

○ 柳井座長

それでは、ないようですので「8. 一般薬理試験」から説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

21 ページ「8. 一般薬理試験」でございます。中枢神経系、呼吸循環器系、腎機能への影響が見られているんですけども、いずれも投与による影響は見られませんでした。

22 ページ「9. 急性毒性試験」でございます。経口、経皮、吸入のいずれも特段の症状、死亡等は認められておりません。代謝物の M1、M4 につきまして、急性経口毒性が実施されております。症状も死亡も若干見られているんですが、結果としましては 300～2,000 程度の LD₅₀ という結果となっております。

22 ページ「10. 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。眼・皮膚に対して刺激性は認められませんでした。皮膚感作性につきましては、陽性率 50% 程度の影響が認められました。

23 ページの「11. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」を実施しております。最高用量 20,000 ppm まで、混餌で試験が実施されております。

結果の方は表 18 に示してございますとおり、肝臓と前胃境界部に過形成が見られております。その他、肝臓の所見等が見られております。その結果、無毒性量としまして、雌雄とも 500 ppm でございました。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。こちらは 8,000 ppm まで投与しまして、混餌で試験が実施されております。結果は 24 ページの表 20 にあるんですけども、こちらにも主に肝臓の所見が見られております。高木先生から APTT の短縮を追加ということで、修文させていただいております。

亜急性までは、以上でございます。

○ 柳井座長

一般薬理試験等について、津田先生の方から何かありますか。

○ 津田（修）専門委員

全くありません。

○ 柳井座長

他の先生方はよろしいですね。あとは急性毒性で、安全性がかなり担保されているということです。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」におきましては、皮膚感作性が認められたということなのですが、それも特に大きな問題にはならないと思います。

23 ページの「11. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）」につきましては、先ほど説明がありましたように、前胃境界部の粘膜上皮過形成と肝臓で比重量の増加があるということが説明されました。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）」に関しまして、高木先生の方から、24 ページの表 20 について、ちょっと追記をしていただきました。よろしいでしょうか。

○ 高木専門委員

一応データを見ていただいた方がいいかもしれません。まず APTT の短縮から、これは抄録の 72 ページの表にあります。雄では 8 週と 13 週、雌では 4 週、8 週、13 週では減少傾向というデータが示されていて、これはおそらく下がっているととってもいいのではないかと。申請者の方は背景データを持ち出してきて、毒性とはとらないとしているんですけども、これはとった方がいいのではないかと修正しました。

トリグリセリドの増加につきましては、74 ページの表を見ていただいて、下の右の方ですけれども、2,000 ppm から雌で増加していると取った方がよいのではないかとということで、トリグリセリドの増加については雌では 2,000 ppm 以上で増加としました。したがって、表のところの 8,000 ppm のトリグリセリドの増加のところは削除していただければよいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。表 20 で御確認いただきましたように、8,000 ppm の雌雄で APTT 短縮を追加、2,000 ppm 以上では雌の方の ALT の後に、TG の増加を追加し、8,000 ppm の TG を削除ということでよろしいでしょうか。

では、そのように確定いたしました。他に亜急性毒性試験、急性毒性試験を通じて、何か追加の御意見はありませんでしょうか。

ないようですから、続きまして「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」をお願いします。

○ 高橋評価専門官

24 ページの「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

イヌを用いた慢性毒性試験でございます。最高用量 5,000 ppm は途中で状態が悪化しまして、3,000 ppm に減量しているんですけども、混餌投与で試験が実施されております。結果は表 22 になるんですけども、5,000 ppm につきましては状態の悪化があったことか

ら、かなりいろいろな所見が見られているんですけれども、その他としましては肝臓の所見、腎臓、脾臓への所見が見られております。高木先生から、表と本文の方を修文いただいております。無毒性量としましては、雌雄とも 200 ppm であると考えられました。

26 ページ「(2) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)」でございます。20,000 ppm まで混餌投与で試験が実施されております。結果としましては表 24 に示してございますけれども、甲状腺、肝臓、下の用量で前胃境界部粘膜上皮過形成が見られております。APTT の短縮等の修文を反映しております。

27 ページ「(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)」でございます。こちらにつきましては、20,000 ppm まで混餌投与で試験が実施されております。腫瘍性病変は認められておりません。全投与群で好酸性の変異細胞巢の増加が認められておりますが、この後、説明させていただきたいと思うんですけれども、追加の試験で GST-P の陽性細胞数の増加は認められないという結果となっております。

その他の一般状態につきましては、表 26 の方に示してございますけれども、肝臓、肺、腎臓といったものの他に、下の用量で前胃の境界部、粘膜上皮過形成が認められております。

無毒性量としましては、雌雄ともこれは発がん試験ですので、用量が高かったこともありまして、2,000 ppm 未満と考えられました。発がん性は特に認められておりません。

メカニズム試験の方を併せて説明をさせていただきたいと思います。

32 ページの方「15. その他の試験」の御説明をさせていただきたいと思います。ラットの試験におきまして、前胃の境界部粘膜上皮過形成が見られたということから、その検討の試験が実施されております。

まず (1) では、Ki-67 の免疫染色を行いまして、標識率の検討をいたしております。境界部でこの標識率が高く、増殖活性が高いという結果が認められました。この結果、前胃境界部粘膜上皮の細胞増殖活性が亢進したと考察されております。

(2) の方では、同じく前胃の増殖活性について、BrdU の免疫染色を実施して検討がされております。こちらにつきましても前胃境界部で 20,000 ppm 投与群で対象に比べて BrdU 標識率の増加、標識細胞数の増加が認められました。

同じこの用量につきまして、病理としまして、軽微な角化亢進が認められております。こちらにつきましても、やはり細胞増殖の活性が亢進していたということが示唆されております。

(3) はラットの肝臓で好酸性の変異細胞巢の増加が見られたということで、その検討をした試験でございます。こちらにつきましては、2 年間の発がん性試験の雄の肝臓の標本を用いまして、GST-P 陽性細胞巢の発現をさらに検討したものでございます。その結果なんですけれども、14 行目にあるとおり、GST-P 陽性細胞巢の増加は認められないという結果でございました。修文をさせていただいております。

長期試験のところは、以上でございます。

○ 柳井座長

長期試験につきまして、順に考察していきたいと思います。

24 ページの「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。これにつきましては、1 点問題になるところは、高木先生の方から御指摘いただいたように、25 ページの 6 行目「これらの色素沈着は一般状態の悪化に伴う変化と考えられた」という考察が記載されているんですが、これにつきましては、高木先生の御指摘のように、少し情報量が少ない中で断定的にするのはやはり不適切ではないかと思しますので、削除すべきだとは思いますが、その辺は高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

削除していただけるならば、それで結構です。

○ 柳井座長

他に 1 年間のイヌの試験で腹水を 26 ページの表 22 で 5,000/3,000 ppm の雌に追加していますが、これについてはよろしいですか。

○ 高木専門委員

確認するほどのことではなくて、4 例中 2 例に見られたということと、申請者の方も考察しているんですけれども、おそらくアルブミンが減少したためであろうということで、実際に有意差はないですけれども、減少傾向が見えるということで、記載した方がよいかなと思って修正しました。

○ 柳井座長

よろしいですか。他にこの追加について、特に御意見はありませんでしょうか。なければ追加させていただきます。

「(2) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)」に関しまして、26~27 ページのところにも高木先生の方から表に所見の追加がありまして、表 24 の 6,000 ppm 以上の雄で APTT 短縮というのを追加されていますが、よろしいですね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 柳井座長

あとは「(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)」でございます。これにつきましては、27 ページの 16 行目で、高木先生も後で御指摘されていることなんですが、私の方で修文させていただいたのは、この GST-P 陽性巣の件なんですけれども、発がん病変のマーカーであります GST-P の陽性細胞数の増加が認められなかったことから、変異肝細胞巣増加に毒性的な意義がないと考えられたと、拡大解釈のような印象が強かったものですから、やはり客観的に書くには、増加が認められなかったで留め置いた方がいいのではないかと考えて修文した点。

19 行目のところでは、慢性腎症の重篤化がここでは起こっているのではないかというこ

とで、重篤化を補足させていただきました。

高木先生の方から、やはり同じく 28 ページの 2 行目で御指摘がありまして、私の方の考えていたところとほとんど同じことだと思いますので、修文でよろしいでしょうか。

あとは「(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」に関しましては、29 ページにまいりまして、高木先生と私の方で肝腫瘍は毒性所見とは考えられなかったというような考察的な表現につきまして、やはり客観的に見て、そこまで言及はしない方がいいのではないかと考えましたので、削除させていただきました。特に表現の問題でございしますが、高木先生、よろしいですか。

他の先生方で、今のところでよろしいでしょうか。どうぞ。

○ 大谷専門委員

27 ページの表 24 では、近位尿細管「直腔拡張」、28 ページの表 26 では、近位尿細管「直部拡張」とありますが、抄録では「直部腔拡張」だったので、統一しておいた方がいいのではないかと思います。それだけです。

○ 柳井座長

「腔」を入れるということですね。訂正をお願いします。

他になれば、この長期試験で問題となっておりますラットの前胃境界部の粘膜上皮の過形成についての審議をしていただきたいと思います。

32 ページの「15. その他の試験」の (1) と (2) で、ラットで追加試験を行っています。

(1) と (2) はいずれも増殖マーカーであります (1) の方は Ki-67 標識率を見て、2 番目の方は別のマーカーであります BrdU 法を用いて行っているんですが、いずれも増殖活性がその境界部では高まっている結論を得られたということです。

結果的には、しかしながら、長期の試験 2 年間のラットのがん原性試験を通じて見ても、前胃あるいは胃の特に悪性腫瘍の発現はなかったということなので、そういう意味では増殖活性が亢進しても癌には至らなかったというようなことを示しているかと思いますが、今井田先生がいらっしゃらないので、その辺りは高木先生、いかがでしょうか。あるいは他の先生方。

○ 高木専門委員

よろしいのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

事務局から補足させていただきます。お配りしてある抄録の前のところに申請者が付けた別添資料 2 があるんです。このファイルにとじてあるものでございます。

こちらの中でイソチアニル投与ラットで認められた前胃境界部の粘膜上皮過形成に関する考察というのを申請者が書いてくれていまして、これを御覧いただきますと、ポイントとしては 7 ページまで行ってしまうんですが、イソチアニル自体には刺激性はないんですけれども、代謝物としてカテコールができる。このカテコールのせいでこういった角化亢進ができていないかというようなことを考察しております。

○ 柳井座長

一応癌には至っていないということで、そのメカニズムとして代謝物でありますカテコールが過形成に関与しているのではないかというところの考察があるということで、よろしいでしょうか。

もう一点のところなんですが、33 ページの追加試験の「(3) 変異肝細胞巢の検討 (ラット)」でございまして、これは GST-P 陽性細胞巢の発現を検討したところ、GST-P 陽性細胞巢の増加は認められなかったと。前癌病変であると考えられている GST-P 陽性巢の増加がなかったことと、肝臓における癌の発生はなかったということから考えますと、特に毒性上、大きな問題になる変化ではなくて、そこに修文いたしましたけれども、検体投与とは明らかな関連性はないと考えます。毒性学的意義はないという表現が多かったんですけれども、それはちょっとあいまいな表現ではないかと思って、検体投与との関連があるかないかというような客観的な表現にいたしました。よろしいでしょうか。

高木先生からもちょっと。

○ 高木専門委員

毒性学的意義がないということの削除はいいんですけれども、GST-P 陽性の増加が認められないから検体投与との関係はないという文章だと、それもまたはしよりすぎという感じがします。もうちょっと修文した方がいいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。おっしゃるとおりだと思いますので、またその辺も進めて、高木先生とも修文の案を。

○ 高橋評価専門官

後ほど御相談させていただきます。

○ 柳井座長

では、後ほどやりとりをするということで、長期試験では2つの大きな現象が起こっていましたが、それについてもすぐに説明が付くものであるということと、癌には至っていないということが確認をされましたので、特に問題はないと思いますが、よろしいでしょうか。

引き続きまして「13. 生殖発生毒性」の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

戻りまして、29 ページ「13. 生殖発生毒性試験」でございまして。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」を実施しております。10,000 ppm まで混餌で試験が実施されておまして、結果は表 29 の方に出ているんですけれども、体重に関わる所見以外は認められておりません。

この結果、無毒性量としまして、親動物の雄で 50 ppm、雌の方で 1,000 ppm、児動物の方で雌雄とも 50 ppm という結果でございました。繁殖能に対する影響は認められませんでした。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。1,000 mg/kg 体重/日まで強制経口で試験が実施されております。胎児では 100 mg/kg 体重/日以上で骨化亢進と相反する骨化遅延が見られております。こちらにつきましては後ほど説明させていただく補足試験の方でも再現性が認められました。そちらと併せた考察としまして、生後 21 日後までには回復というか、骨の状態が正常になったということと、生後 70 日までの児動物の生育に影響が認められなかったことから、影響ではあるんですけども、悪影響ではないと考えられました。

補足試験は他にやっております、こちらと併せまして、骨の変化に対する無影響量としましては 1 mg/kg 体重/日であると考えられました。本試験自体における無毒性としましては母動物、胎児とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったという結論でございます。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。1,000 mg/kg 体重/日まで強制経口で試験が実施されております。母動物におきましては 1,000 mg/kg 体重/日で体重増加抑制、胎盤重量の減少、肝腫大等が認められております。また、同じ群で流産が 3 例認められました。こちらにつきましては摂餌量減少の二次的影響ではないかと考えられました。胎児につきましては、1,000 mg/kg 体重/日で体重が認められております。

その他、全投与群で過剰肋骨の発生増加が認められておりますが、こちらにつきましてはこの試験施設の背景データの範囲内に収まるものであったので、偶発的なものと考えられました。したがって、本剤の無毒性量は母動物、胎児とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられました。

こちらに補足試験をしておりますので、併せて説明させていただきます。33 ページ「(4) 発生毒性試験補足試験 (ラット) ①」で 1 つ目の補足試験でございます。胎児の頭蓋骨に骨化変化が見られましたので、その再現性を確認するために試験が実施されました。こちらにつきましては、妊娠 20 日で帝王切開を行った群と、分娩をさせてその後の生育を見る群とを設けております。

その結果としまして、まず分娩群では体重減少、今回は分娩遅延が認められたという結果になっております。分娩遅延が認められた群では、出産日に全胎児が死亡しております。帝王切開群では骨化変化が再現されたという結果がございました。分娩群のその後の生育なんですけれども、生後 21 日の頭部骨格検査で形態的な異常はなく、骨化状態に对照群との差は認められなかったという結果になっております。

骨の変化につきましては、生後 21 日には正常になっているという結果で、生後 70 日までの生存や生育にも影響が認められなかったので、悪影響ではないというように考えられました。

今の試験で分娩遅延が認められたということで、それに関する補足試験が (5) で実施されております。こちらにつきましては、同じ用量で実施しているんですけども、体重に影響が認められず、著しい分娩遅延は認められなかったということで、結果は再現されな

いという結果でございました。

(6) の頭蓋骨の骨化変化につきまして、無影響量がとれなかったということから、その検討のための試験が実施されております。この結果、100 mg/kg 体重/日では頭蓋骨の不完全骨化の発現頻度の減少が認められ、10 mg/kg 体重/日では骨化不全の発生頻度の増加が認められております。したがって、骨の変化の無影響量としましては、1 mg/kg 体重/日であると考えられました。以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。29 ページの「13. 生殖発生毒性試験」から順に審議したいと思います。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」では、いくつかの毒性所見があったのですが、特に御指摘もないんですけれども「(2) 発生毒性試験 (ラット)」 「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」のいずれについても特に御指摘はなかったんですが、大谷先生、いかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

結論としては、御説明があったとおりで結構ではないかと思います。ただ、やや気になりましたのが、この剤についてはいいんですけれども、臓器の絶対重量、比重量が増えたとか減ったとかいうときに、ここでは関連する病理的な所見がなかったので、有意差はあるけれども、所見としてとらないという記載があったり、ところによってはそういうことが特に書いていなくて、絶対重量が多いとか少ないということが所見として取り上げてあったり、その辺の足場がやや不確定な感じがしました。この剤については記載がありますので、それを信用するというで結構ではないかという印象を持ちました。

化骨が遅くなる、早くなるというのは再現性があるということで、何らかの意味があるんだとは思いますが、中に入っている脳も重量は特に変わっていないみたいですし、その後に追いかけていくと、早い遅いがあると全体的な形が変わる可能性もあると思うんですが、この段階では形も変わっていないし、骨も追い付いているということであれば、毒性ととらなくてもいいのではないかと。何らかが起こっているんだろうとは思いますが、理由づけはわからないと思います。以上です。

○ 柳井座長

あと追加の補足の試験についてはいかがですか。

○ 大谷専門委員

御説明のとおり解釈でいいのではないかと思います。以上です。

○ 柳井座長

他の先生方、何か追加の御発言はないでしょうか。

それでは、ないようですから、31 ページの「14. 遺伝毒性試験」の説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

「14. 遺伝毒性試験」でございます。原体を用いまして、復帰変異試験、染色体異常試

験、小核試験が実施されております。結果は表 30 に示すとおり、すべて陰性の結果でございました。布柴先生からの表中の修正を反映させていただいております。

その他、代謝物 M1 と M4 を用いて、復帰変異試験が実施されております。結果の方は 32 ページの表 31 に示しておりますとおりで、こちらにつきましても、いずれも陰性の結果でございました。以上でございます。

○ 柳井座長

布柴先生、いかがでしょうか。

○ 布柴専門委員

特にありません。これで結構です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。その他の試験についてもすべて審議が終わっていますので、今までの審議を通じまして、本剤につきましては ADI 設定にあたって何ら問題ないと考えますので、ADI 設定の審議に入りたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、事務局の方で食品健康影響評価について説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

35 ページの「Ⅲ．食品健康影響評価」でございます。

動物体内運命試験の結果、イソチアニルの吸収排泄は速やかでございました。分布としましては肝臓、腎臓に分布しております。代謝物としましては、M1、6、7、8、9、10 といったものが、またその抱合体が認められております。主要代謝経路としましては、フェニル基の水酸化、アミド結合の加水分解、抱合反応であると考えられました。

水稻を用いた植物体内運命試験の結果、主要代謝物は M1、M4 でございました。主要代謝経路としましては、アミド結合の開裂によって M1、M4 が生成するというような経路が考えられております。

水稻を用いてイソチアニル、代謝物で M1、M4 を分析対象とした作物残留試験の結果、可食部の最大残留量は玄米中の 0.08 mg/kg、可食部における代謝物の M1、M4 は、いずれの試験区においても定量限界未満でございました。

各種毒性試験の結果から、イソチアニル投与による影響は主に胃、肝臓、腎臓に認められました。ラットでは雌雄とも投与に関連して前胃境界部粘膜上皮過形成が認められ、細胞増殖活性の亢進が確認されたが、長期の飼育においても胃の腫瘍発生の増加は認められなかったということで、柳井先生から修文をいただいております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。

各種試験の結果から、農産物中の暴露評価対象化合物をイソチアニル（親化合物のみ）で設定いたしました。

無毒性量の結果でございますが、表 33 の方に示してございます。この中で最小の無毒性量というのがラットの 1 年間慢性毒性試験、ラットの上から 2 つ目のカラムになるんですけども、雄の 2.83 mg/kg 体重/日というのが最小の無毒性量でございました。

ADI としまして、このラット慢性毒性の無毒性量 2.83 mg/kg 体重/日に基づきまして、安全係数を 100 で除した 0.028 mg/kg 体重/日を ADI として設定いたしました。以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ただいまの食品健康影響評価の記載について、何か御意見はありませんでしょうか。ADI については説明のあったように、一番小さな無毒性量につきましては、ラットの 1 年間混餌投与の 2.83 mg/kg 体重/日ということで、安全係数についても特に通常の 100 で問題ないと考えますが、この点についても御意見をちょうだいしたいと思います。よろしいでしょうか。

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

問題ないと思います。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。今までの審議の内容を踏まえまして、ADI 設定につきましては、先ほど提案のありましたように、ラットの 1 年間混餌投与で無毒性量の 2.83 mg/kg 体重/日、安全係数は 100 といたしまして、ADI につきましては 0.028 mg/kg 体重/日ということを本委員会では提案させていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 柳井座長

では、これで幹事会の方に提案したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

これからのこの剤の進め方について、事務局からお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしますと、本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果として、農薬専門調査会幹事に報告する予定でございます。何点か修文をいただいておりますので、御指摘を踏まえて修文させていただきたいと思います。以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。どうぞ。

○ 與語専門委員

1 点だけよろしいでしょうか。評価書の 41 ページの参照のところなんですけれども、4～9 まですら括弧が付いているんですが、括弧の中が入っていないことと、14 番目の年とあるんですけれども、何年かわからないので、そこのところがもしかしたら中途半端になっているので、入れていただければと思います。

○ 柳井座長

そうですね。他にはないでしょうか。どうぞ。

○ 玉井専門委員

最初に津田先生から質問をいただいた $T_{\max}$ の件ですけれども、多分これは尿中排泄中に

については非常に長時間の結果ですので、多分その差が出なかったんだらうということで説明できると思うんです。高投与量というのは通常、これはよくわからないんですけども、懸濁で投与しているので、結構ばらつく可能性があるんです。さっき鈴木先生がおっしゃったように、高投与量ときは吸収のばらつきが出てくるということと、血中濃度推移はそんなに細かくとっていないので、1点ずれると結構長くなってしまったのではないかと想像しています。

結局、回収としては十分されているので、問題ないという判断と、一応その指摘だけはあるので、それでいいのではないかという判断でいかがでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

よくわかりました。

○ 柳井座長

ありがとうございました。高木先生。

○ 高木専門委員

この剤の毒性のことではないんですけども、作用機序として抗菌タンパクができていて、それでいもち病の防除効果を示すということなんですが、抗菌タンパクとはどんなものなのかということと、それを食べても大丈夫なのか。類似薬が既に出ているということなので、そういった情報とかがあれば、あるいはなければ仕方ありませんが、そういった情報を集めておくのとよいのではないかというコメントです。

○ 柳井座長

ありがとうございました。今後のためにもそういう情報が必要だということで、抗菌タンパクについて、これはどこに問い合わせればいいんですか。

○ 都築課長補佐

教科書を読むと、この手の剤は植物が本来菌に感染すると、感染部位の周辺の細胞を壊死させて、感染が広がらないようにするとか、細胞壁を厚くして、感染のその後の広がりを防ぐとか、いろんな生体防御機構、一連のものを発現させるんだそうです。

これを見ると、抗菌タンパクとは書いていなくて、感染したときに特異的に発現するタンパクが増えるということで、おそらく一連のシグナル伝達とかで起きてくる、同時並行的に細胞壁を厚くするとかいろんなことが起きるみたいなんですけれども、そのときに発現するタンパクが多分特定されていないと思うんですけども、何かしら増えているようだと。その程度くらいしか多分わかっていないのではないかと思います。

○ 與語専門委員

都築さんがおっしゃったとおり、現在その作用機構の解明の研究がまさに今、進行しているところですので、その回答で結構だと思います。

○ 柳井座長

よろしいですね。それでは、ここで休憩を入れたいと思います。10分からスタートします。

(休 憩)

○ 柳井座長

それでは、再開したいと思います。次の剤は農薬クロメプロップなのですが、これは過去に私の方で担当しました確認評価第三部会の方で、去年だったと思うんですが、既に2回審議をいたしまして、そのときに問題になったのが、ラットの腎臓の尿細管で色素沈着が起こるということで、いろいろと突っ込んだ議論をしました。今回もその件につきまして、改めて皆さんの御意見をちょうだいして、ADI 設定に向けて審議を進めたいと思います。

それでは、事務局の方から御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

お手元の資料3に基づきまして、クロメプロップの説明をさせていただきます。

本剤は除草剤でございます。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴いまして、まず2007年3月8日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされております。さらに魚介類に対して残留農薬基準設定に関連いたしまして、本年10月7日付けで厚生労働大臣より追加で意見聴取されているものでございます。

先ほど、柳井座長の方から御説明がございましたとおり、既に本剤につきましては、過去2回、確認評価第三部会の方で審議をいただいております。これまでの審議を踏まえて、本年10月に追加資料が提出されたところでございます。今回が3回目の審議となります。

追加資料等につきましては、事前に送付しております。担当分野ごとに御確認をいただいているところでございます。農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。本日はテーブルに評価書の他に参考といたしまして、ガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

では、資料3に基づきまして、中身の説明をさせていただきます。既に3回目の審議ということで、前回の審議で出されました抄録修正要求事項と今回新たにいただきました先生方のコメントを中心に話を進めさせていただきます。

追加資料要求につきましては、前回8つ提出がなされております。

まず1つ目は6ページでございます。評価書6ページにございますとおり、クロメプロップにはキラルカーボンが存在するんですけれども、このR,Sの存在比率を農薬抄録の方に記述せよというような内容で出させていただいております。この点につきましては、抄録の方も修正がなされておまして、評価書の方にも原体中組成 R 体 : S 体 = 50 : 50 というような記述をさせていただいています。

8ページでございます。こちらは6~7行目で、今回新たに1項移行諮問ということで魚介類の残留基準値の設定が申請されたということが新たに付け加えられておりますので、この部分についても加筆いたしております。

9 ページにまいりまして、こちらは柳井先生の方から出された事項でございます。こちらは農薬抄録全体にわたって誤字、脱字が多数見られるということで、回答といたしましては、適宜修正をいたしましたというような回答が出されております。

動物代謝の方にまいりまして、20 行目以降、玉井先生から修文案をいただいております。

同じく 10 ページと 11 ページの下線部分につきまして、玉井先生から修文をいただいております。

植物体内運命試験、土壌中運命、水中運命、15 ページの「(1) 作物残留試験」までは特にコメントをいただいております。

16 ページでございます。(2) といたしまして、新たに追加いたしました。「魚介類における最大推定残留値」という項目でございます。ここではクロメプロップと代謝物 B につきまして、最大推定残留値がそれぞれ算出されております。クロメプロップの方でございますが、本剤の水産 PEC としては 0.0034 $\mu\text{g/L}$ 、BCF は試験魚種といたしまして、コイを使ったデータでございますが、130 を使って残留値としては 0.002 mg/kg 。一方で代謝物 B につきましての水産 PEC は 0.63 $\mu\text{g/L}$ 、BCF は計算値でございますが 76。これらの値を使いまして出された値として、0.239 mg/kg という値となっております。

なお、代謝物 B というものはイネ体での主要代謝物でございます、土壌中における主要分解物ということと、17 ページの表 4 の急性毒性試験の方に代謝物 B についての LD_{50} が書かれているんですけれども、普通物相当ではあるんですけれども、原体に比べますと急性毒性が若干強いというような性質を持った代謝物でございます。

18 ページでございます。3 点目の追加資料要求事項として、林先生から出されたものでございます。ラット、マウスの亜急性毒及びラット、マウスの慢性毒性/発がん性試験における血液生化学的検査のデータと臓器重量データについて、多重性を考慮した検定を実施して再考察せよというコメントをいただいております。

これに対して回答といたしましては、多重性を考慮したダネット検定によって統計解析を実施しておりまして、それによって得られた所見に関しての考察を記載しているところでございます。

「事務局より」ということで書かせていただいたとおり、それに基づきまして、新しい抄録を基に毒性所見の表をこのたたき台に新たに反映させていただいております。

「10. 亜急性毒性試験」にまいります。19 ページにございまして、まずラットの方で柳井先生からコメントをいただいております。このコメントに対しての申請者からの回答といたしましては、皆様方にお配りの別紙の方にございまして、1. のような回答を申請者からいただいております。これも後ほど、柳井先生からコメントをいただければと思います。

マウスにつきましても、柳井先生から修文案をいただいております。

20 ページのイヌの試験につきましては、21 ページにございまして、高木先生よりコメントをいただいております、このコメントにつきましては、20 ページの 13 行目の下

線部分にお示しいたしましたとおり、反映をしているところでございます。

ここまでは以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、かなり分量が多いんですけれども、順に確認していきたいと思います。

6 ページ目の 26 行目にあります R : S の存在比率を農薬抄録に記載するということなんですが、これは與語先生から指摘があったかと思うんですが、よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

これで結構だと思います。

○ 柳井座長

8 ページ目の追加の記載ということはよろしいかと思います。

9 ページの 11 行目の私の方から要求させていただきました農薬抄録における誤字、脱字の修正をすることということですが、これは対応していただきましたので、問題はないと思います。

その下の動物体内運命試験、血中濃度推移のところでは玉井先生の方から修文をかなりしていただきました。玉井先生の方からよろしいですか。

○ 玉井専門委員

23 行目の非線形という表現で、非線形は濃度が低くなる場合と高くなる場合がありますので、この場合はクリアランスが変化している場合は濃度が高くなりますので、それがわかるような修文にさせていただきました。

○ 柳井座長

では、続きまして、10 ページの 16 行目に修文があります。

○ 渡邊評価専門官

すみません。10 ページの 16 行目につきましては、事務局の方で追加させていただいております。

○ 柳井座長

追加ということですのでよろしいですね。

11 ページでは 1 カ所ほど、14 行目の体内分布のところでは、放射能濃度を分布率に訂正するというようによろしいですね。

12～13 ページは特に問題がなくて、14 ページの真ん中辺り「(3) 土壌吸着試験」で、「クロメブロップの水溶解度が低いため」という表現にわかりやすく変更していただいたということで、これは表現の変更で問題ないと思います。

16 ページの 5 行目のところは、魚介類における最大推定残留値を追記したということですのでよろしいと思います。

急性毒性試験も特になかったですね。

18 ページの「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作試験」については特に問題はないんですが、その下にあります前回の林先生の御指摘につきまして、データ解析、Studen

t's T test に変えて、Dunnett 検討についてやり直したということなのですが、これはすべてに関係しておりまして、有意差の変化が出てきますが、それについては事務局の方で対応していただいています。

「10. 亜急性毒性試験」についても表 5 でかなり動いていますが、それは直していただいたということで、1 点ほど私から指摘しました、副腎束状顆粒肥大という所見があったのですが、これについては束状帯細胞そのものが肥大しているのか、顆粒が大きくなっているのかというような不明瞭な表現だったものですから、申請者に問い合わせさせていただきましたところ、説明がありますように、束状帯細胞肥大ということで答えてきました。

その下なのですが「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」につきましては、腎臓については比重量のみの変化となったわけですね。絶対重量に変化がないことから、他の試験においても、あるいは病理組織学的な所見においても関連する所見が認められなかったために、毒性的な意義はないと考えられたと書いてあるのですね。これは指摘が適切ではなかったかもしれませんので、取り消させていただきます。失礼いたしました。

20 ページにいくつかの変更があります。1 行目で検定をやり直したということで、いろんな変化が出ております。

表 6 につきましても、2,500 ppm で雄では RBC が消えてしまったり、腎臓の重量が追加されたりという変化があります。

「(3) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」に関しましては、高木専門委員の方から、病理組織学的検査を実施しないことも記載しておいた方がよろしいということで、20 ページ目の 13 行目に追記していただきました。これはよろしいでしょうか。

今までいろんな検定のやり直しで細かいところがあるんですが、それをすべてチェックすることは時間的にも難しいので、事務局に直していただいたということで提示していただきました。何かお気づきの点はないでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

マウスの 90 日間の試験で、雌の NOAEL がとれなくなっているんですね。これはより長期の実験がありますから、そちらの方と併せて見ればと思います。その確認だけしておいてください。

○ 柳井座長

マウスの方で NOAEL がとれなくなっているということなのですが、ガイドライン上でも特に問題はないということですね。

○ 鈴木調査会座長

より長期の実験で NOAEL は設定できるようですから、90 日のところで NOAEL が設定できていなくても、特に問題はありません。

○ 柳井座長

よろしいと思います。他にないでしょうか。

○ 津田 (修) 専門委員

教えてほしいんですが、6 ページのホルモン吸収移行型の除草剤というのは、こういう表現でいいんですか。作用機序の説明はわかるんですが、これをもってホルモン吸収移行型だと一般的に除草剤の方では言うんでしょうか。

○ 奥語専門委員

これは確かに正確に言うとは違っているかもしれませんが、いわゆる植物ホルモン作用を持っているということと、吸収移行の性質を持っているということを一気に書いてしまったんだと思います。これで正しいかと言われると難しいところではあるんですけども、特に間違っているということでもない表現だと思います。

○ 津田（修）専門委員

わかりました。それならば大丈夫です。あと気づいたところを言っていていいですか。一般薬理の 17 ページの表なんですが、呼吸循環系の血圧、血液と書いてあるんですが、これは血流の間違いです。直してくれたときも抄録が中と違って、表題が血液ですが、中は血流です。

あと一つだけ。私もわからないのは急性毒性試験。これは今までやった先生に聞いた方がいいかもしれませんが、白いラットが退色すると。被毛退色とはどういう状態になるんですか。被毛の光沢はわかるんですが、色が白から退色しているんですよ。

○ 渡邊評価専門官

確認します。

○ 津田（修）専門委員

私は切ってもいいと思います。吸入毒性の場合は、被毛は全身暴露したときにはいろいろ変わりますから、毒性でないことがほとんどですので切りましょう。

○ 柳井座長

御配慮により削除ということでお願いします。他にはありませんでしょうか。

○ 根本専門委員

20 ページの（3）なんですけれども、このデータは一群雌雄各 1 匹でやっていて、病理組織学的な検査も実施していないということであるのですが、それをここでいろいろ書いてありますけれども、これを評価できるデータとするのかどうかということです。かなり本質的な御質問ですが、高木先生、こういう場合はどういうふうに。

○ 高木専門委員

参考データ程度かなと思ったんです。

○ 柳井座長

28 日間というのは非常に必要なデータだと思うんですけども、それを参考データに移すことはできるんですか。

○ 都築課長補佐

これはおそらく農林水産省が登録申請を受け付けたときに、テストガイドラインで求めている供試動物、げっ歯類 1 種類と非げっ歯類 1 種類について実施することというのを満

たしていないので、便宜的に予備試験でやったものを、しっかりと亜急性毒性試験をやったように抄録の様式をつくらせたんだらうと思います。ここで評価しなくてもいいと思います。

○ 柳井座長

参考データとするということです。

○ 鈴木調査会座長

よけいなことですけれども、似たようなことが過去にもありまして、もっとひどかったんです。実際上は長期毒性しかやっていなくて、長期のところで途中の3カ月くらいのところで検査をしました。だけれども、全然殺してありませんというものを、その群のところだけ亜急性毒性として出してきている。これは何だと大もめにもめたことがあります。それから比べると形式上はまだこちらの方がいいのかなということで、問題は問題なんですけれども、ガイドラインを満たすための便法だったということだと思います。

○ 柳井座長

わかりました。参考データとするということです。他にはありませんでしょうか。

それでは、引き続きまして、慢性毒性試験及び発がん性試験以降をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

(1) にイヌの慢性毒性試験でございます。26行目にございますとおり、高木先生より、尿細管の硝子滴沈着についてのコメントが出されております。

22ページにまいりまして「事務局より」と書かせていただいたところでございますが、雄と雌ともにNOAELが肝臓の比重量の増加のみでとっているわけですが、この肝臓の比重量の増加について、これを毒性としてみなすべきなのかどうかというコメントを出させていただきました。このコメントに対しまして、柳井先生の方から回答がございますとおり、さまざまな変化が出ているのであってよいのではないかという回答をいただいております。

(2) のラットの慢性毒性/発がん性併合試験でございます。まず1点目として、高木先生より、骨硬化症と嚢胞性グラブ卵胞を毒性としないことについての考察が不十分であるというコメントをいただいております。

23ページにまいりまして、柳井先生から4つ目の抄録修正要求事項をいただいております。内容といたしましては、本試験に関して腎臓の尿細管上皮細胞に見られた色素沈着の毒性学的な意義を明らかにした上で、無毒性量を含めて再考察せよというようなコメントでございまして、これにつきましてはいくつか議論を必要とする部分もありますので、後ほど、特に病理の先生方を中心に御議論をいただければと思います。

NOAEL等も申請者の方からも出されておりますが、表8につきましては、前回の評価結果に基づいて書かせていただいております。この試験のNOAELの出方によりましては、ADIの設定も変わってきますので、後ほど詳細な御議論をいただければと思います。

(3) のマウスの試験でございます。高木先生より25ページにございますとおり、血管

内皮腫についての背景データとの比較が必要だというコメントが出ているんですけれども、この点につきましては既に前回の調査会でコンセンサスが得られているところでございます。

25 ページの 11 行目の下にありますとおり、鈴木先生より抄録の修正要求事項が出されておりました。抄録の修正に当たっては報告書と異なる考察等を記載するときは、申請者による加筆であることを明記して、報告書と異なることがわかるように修文することというような内容のコメントが出されております。回答といたしましては、先生の御指摘どおり直されているかと思えます。

12 行目でございます。柳井先生よりコメントが出されておりました。雄の全投与群で認められた胃の粘膜角化亢進についてはどう考えるのかというようなコメントが出されております。これにつきましては、お配りいたしました別紙の方に申請者の回答が出されております。

ここまでは以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、順に審議したいと思います。21 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」、「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」に関して審議したいと思います。高木委員の方から尿細管の硝子滴沈着については、抄録 73 ページで、軽微な変化であるからといって、検体の影響ではないとは言えないと思われますというような御意見をちょうだいしております。

これについて、高木先生の方から。抄録の 73 ページを御参照ください。

○ 高木専門委員

データは 72 ページの表に出ています。雌では 200 mg/kg 体重/日のところで、4 例中 2 例に硝子滴沈着が出ていて、雄では 200 mg/kg 体重/日、最高用量のところでは 3 例中 1 例ですが、49 週の死亡動物でも 1 例、硝子滴沈着がいずれも最高用量のところに見られています。

それについて、変化が軽微だからという理由だけでそれを排除するのもおかしいのではないかと。その影響ととって、表 7 に加えておくべきではないかということで、コメントを出しました。

○ 柳井座長

影響量とすると、どこからとなりますか。

○ 高木専門委員

200 mg/kg 体重/日で最高用量です。

○ 柳井座長

雌ですか。

○ 鈴木調査会座長

雌雄です。

○ 津田（修）専門委員

これは雄は一番下から出るんじゃないですか。

○ 高木専門委員

雄は出ていない。こちらは色素沈着です。

○ 都築課長補佐

死亡動物も入れると雄も2匹、雌も2匹です。

○ 柳井座長

雌雄とも200 mg/kg 体重/日を入れるかどうかということですが、確かに例数がトータルで4例しか使っていないものですから、そのうち2例となると無視はできないところですが、いかがでしょうか。何か御意見はありませんでしょうか。津田先生、何か。

○ 津田（修）専門委員

高木先生のおっしゃるとおりだと思います。

○ 柳井座長

今井田先生、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

4例中2例の変化ですし、最高用量群だけしか出ていない変化です。とっておいた方がいいのではないのでしょうか。

○ 柳井座長

NOAEL等については大きな変化はないということなんですが、追加ということで。

22ページを開いてください。3行目の「肝重量のみの増加を毒性としてよろしいでしょうか」と事務局からの方で、私の方で、肝臓には、特に雌にはいろんな変化で出ているので、とるべきかと思ってアドバイスをしたんですが、それについては皆様の御意見をちょうだいして、どうするかということを決めたいと思います。

通常は肝臓を含めた臓器重量の場合には、実重量と比体重値が両方動いているものを採用するというような共通認識はあるんですけども、そういう意味では微妙なことですね。

雄の200 mg/kg 体重/日の方は、その変化だけがありますので、雄のあるいは無影響量がなくなってしまうのかな。

○ 鈴木調査会座長

尿細管の硝子滴沈着が加わるので。

○ 柳井座長

そうですね。尿細管の硝子滴沈着を追加していただくと特に変わりはないということなんですが、いかがでしょうか。高木先生。

○ 高木専門委員

肝臓は毒性ととっていいと思います。柳井先生の意見に同意します。

○ 柳井座長

他の先生方、いかがでしょうか。厳しくとれば比体重値だけでもとらざるを得ないかも

しれないんですけれども、通常は両方が動いているときにどうかととっているんですけれども、津田先生、いかがですか。

○ 津田（修）専門委員

例えば絶対的な量がどのくらい動いているのであるとか、そういうデータがこれにないですから、私はコメントできません。

○ 柳井座長

そうですね。その辺はデータがあれば、何%かというのがあれば参考にはなるといいます。ここはとっておくということによろしいでしょうか。データがないということで。

○ 都築課長補佐

では、もう一回、変動が実際にどれくらいあったのかを確認した上で、最終的に最高用量のところでの変化になるかと思いますので、ADI、NOAEL は変わらないということであればいいのですが、雌の NOAEL が動いてしまうんですかね。

でも、最終的に ADI 設定根拠になる試験でもございませぬし、幹事会までに確認させていただくということによろしいですか。

○ 柳井座長

わかりました。

○ 津田（修）専門委員

ちょっと見ますと、これでいいんですね。この場合は農薬抄録だけに基づいて、評価している。ですけれども、ここに関しては基のデータをいただくということですね。

○ 都築課長補佐

おっしゃるとおりです。もう少し詳しいデータを申請者に求めたいと思います。

○ 津田（修）専門委員

それは是非。もしできれば、全体のトータルに対して、実際にどのくらい動いて、重量が全部のところに行っているかというデータと体重と併せて。

○ 大谷専門委員

この絶対重量、比重量の議論というのは、体重がこれだけであれば、肝臓の重量はこれくらいであるという、それを 100% で、スタンダライズされたものであるという議論に基づいていると思うんですけれども、ある個体がこの薬を食べたために減ったとか増えたとか、一個体について連続的に見ているものではなくて、部分として比べていますね。

そうしますと、10 kg なら 10 kg の犬の肝臓が本当に 1 kg なら 1 kg というものなのか。どれくらいバリエーションがあるのかというしっかりデータがどれくらいあるんでしょうか。前から疑問で、実は今、私の研究室でヒトの胎児を使って、臓器の大きなバリエーションを見ているんですが、同じくらいの体重でも、下手をすると 2 倍、3 倍と臓器の大きさに違いがあるんです。これは大変なことなんですけれども、イヌとかマウスとか、特にマウスとかラットとかはジェネティックにバックグラウンドがそろえてあれば、もっと幅は狭いとは思いますが、イヌとかくらいになると、結構ばらつきがあるのではない

か。このイヌは4匹を使って、絶対重量、比重量が多いだの少ないだのというのが組織所見なしに議論するというのは、どれくらい意味があるのか。

先ほども言ったんですけれども、いずれにしても、バックになるデータというのがどれくらいしっかりあるのか。バリエーションがどれくらいあるのかというのは、どの程度あるんでしょうか。あるいはどれに基づいて。

単にそのグループを比べて、平均を出して比べたら有意に下がったと。それは数字的には出てくるんですけれども、その根拠になるデータをどれくらい意識しておられるのかというのが常々に疑問だったので、この際、質問させていただきました。

○ 都築課長補佐

背景データは聞けばある程度の範囲では出てくると思うんですけれども、あくまで先生がおっしゃるようにイヌですので、遺伝的なばらつきも結構ある中での話になると思いますので、たとえ生データが出てきたとして、どこから毒性と切るのかというのは、先生のおっしゃるようにやはり難しいかもしれないですね。

○ 鈴木調査会座長

若干補足します。抄録のところでこの実験に限って言うと、66ページ辺りのところにスタートの時点でどのくらいの体重のばらつきがあったのかというのを伺うことができるような数値が載っています。そうすると開始時の体重が雄で6.8～9.2 kg、雌で6.3～8.4 kgというような6カ月齢の体重が出ているわけです。

最終的に67ページのところで52週齢時の体重は平均値だけしか書いていないんですけれども、どのくらいの幅があったのかというのは、この数値からはわからない。

まさしく大谷先生の言われるとおりでして、この辺のところのばらつきの問題をいろいろ含めて考えると、確実にいつでも絶対重量とか、あるいは相対重量の話毒性の指標とするというようなことはなかなかできなくて、その他のもろもろの機能的な指標であるとか、病理学的な指標であるとか、そういったものと併せて見ないと、なかなか評価できないというのが一般的なコンセンサスだろうと思います。

一応、相対重量だけ変動したというときは、従来はあまり問題にしない形にしております。絶対重量と相対重量が共に動いた場合というのは、可能性が高まるねという意味合いで毒性ととるという形を今までできていたんですが、それも厳密にさまざまな指標を見た上で評価しないとわからないということだろうと思います。いずれにしても、現状ではそんなに物すごく役に立つような背景データがあるわけではなくて、ケース・バイ・ケースで考えなければいけない話だと思っております。

この試験がやられた食品農医薬品安全性評価センターの方では、過去のビーグル犬の背景データというのを本にされていて、私も贈呈されたことがあるんですけれども、非常にしっかりと内容で、臓器重量も含めて、あるいは生化学データも含めて整理されているみたいなんです。

○ 柳井座長

他によろしいでしょうか。結論としては、とりあえず調べなくてはわからないということで、幹事会に向けてよろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

あとは次の 23 ページの表 8 につきましては、検定の変更により若干動いていますが、特に問題となっていますのは、腎皮質の尿細管上皮細胞の色素沈着症です。これについては前回の追加情報の要求をいたしまして、④ということなのですが、ラットを用いた 2 年間の慢性毒性/発がん性試験に関して、腎皮質、尿細管上細胞の色素沈着の毒性学的な意義を明らかにした上で、無毒性量を含めて再考察するという事を申請者に求めましたところ、非常に長い回答をいただきました。

問題になったのは、この試験は 1989 年とかなり古い試験で行われた長期試験でありまして、契約上もう既に標本等が廃棄されているので、取り寄せて再チェックをすることができなかったということですが、この所見についてはレポートが出ていて、その写真が載っているということで、それにつきまして、病理の先生に見ていただいて、この色素沈着がどのような程度、性格のものであるかというようなことも含めて、実際に見ていただいて、論議する必要があるのではないかと思います。

おそらく申請者の方では、背景データも含めて、褐色色素でありますリポフスチン、加齢とともに出てくるリポフスチンか、あるいは溶血等でしばしば出てきます血鉄素のヘモジデリンの可能性があるということを述べております。

○ 柳井座長

前回のときも委員の先生の中から指摘があったんですけれども、要するに一番下の方に書いてありますように、52 週のと殺時には 17 ppm 並びに 90 ppm 以上の投与群で有意差が付いている。最終と殺では 90 及び 150 ppm 群で統計学的に有意に増加したというようなことに着目されて、3 及び 17 ppm の変化についても毒性量ととるべきだというような意見もちょうだいしたんですが、廣瀬先生にもコンサルタントいただきまして、詳細に検討していただいたんですが、これは毒性学的な変化としても、かなり軽微な変化であって、わずかな変化を拾っている可能性があるというコメントをいただいたんですが、廣瀬先生は今日いらっしゃらないので、その辺は事務局の方から。

○ 都築課長補佐

事前に廣瀬先生に伺っていたことなんですけれども、廣瀬先生自身も非常に悩まれました、その写真も御覧いただいて、どう解釈したらいいのかと、かなり時間をかけて考えていただいたんですけれども、結論といたしましては、投与の影響として考えるべきである。ただ、腎機能に影響がなさそうなので、毒性学的意義は低いだろうと解釈をくださいました。以上です。

○ 柳井座長

今井田先生、見ていただいて、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

写真だけなので、判定が難しい面があります。確かに申請者が言っているように、色素沈着があることは間違いなくて、それも用量依存的なようです。色素として考えられるのはリポフスチンや、ヘモジデリン系のものであると言っています。申請者は色素の同定はできないと言っていますが、特殊染色などすればわからないことはないと思います。

ですので、先ほど廣瀬先生が言われたのがすべてを現しているのではないかと思います。要するにこの色素が何であるのかは特定できない、ですけれども、少なくとも被験物質の投与に関連しているものであるらしいし、何かはわからないけれども、色素沈着はあることは間違いないと。これは投与による影響だととらざるを得ない。ただし、だからと言って腎毒性を表しているかどうかということに関しては何とも言えない。そういうことになるのではないかと思います。確認なのですが、病理標本自体をもう廃棄しているということなんでしょうか。

○ 都築課長補佐

そのとおりです。

○ 今井田専門委員

通常、ブロックなどは廃棄するというのはわかりますが、標本は残しておくというのが普通だと思いますが、そうではないということですね。

○ 都築課長補佐

スライド自身が残っていないくて、写真しかないということです。しかもその写真もそこにあるものしかない。私がなくしてしまったら、もう何もなくなってしまう。

○ 今井田専門委員

残念ですね。標本だけでも残っておれば、解決の方法はあったと思いますが。

○ 柳井座長

他の先生からはよろしいですか。これは前回も ADI の設定に絡むので、かなり慎重に審議したんですが、申請者の答えはほとんど変わらなくて、前は 16 ppm が無毒性響量だという表現があったんですが、今回はさらに 1 つ上がりまして、90 ppm 以上が無毒性量だというような変更がありました。

先生方に見ていただきたいのは、農薬抄録の毒-43 のところに表があるんですが。

○ 都築課長補佐

46～47 ページの抜粋がこの 43 ページに載っているかと思います。

○ 柳井座長

43 ページの方がわかりやすいですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 柳井座長

下の表 2 つがかなり関係してまして、52 週の間と殺時における雄ラットの変化なんですけれども、これを見ても 1% の有意水準で 17 ppm。いずれも軽微なんですけれど

も、合計で差が付いているんです。

下の方は最終と殺の雄における部分ですけれども、下の方は投与量依存性が完全には確認できないということなのですが、それでも 3 ppm にも 5% という、かなりはっきりと差が出ているんです。

ですから、これをどう考えるのかということになると、52 週を評価したときに、17 ppm を毒性量としてとると、無毒性量 3 ppm ということになってしまうというのが考えていたところなんです。

そして、先ほどの写真を見ていただいて、影響であるけれども毒性ではないと、ある程度割り切ってしまうと、他の変化もありますし、上の肝細胞肥大などもありますので、5% を有意水準としてとれば、肝細胞肥大は 90 ppm が毒性量で、17 ppm が無毒性量ということになりますので、17 ppm が無毒性量と考えますと、17 ppm の検体摂取量はどれくらいになるんですか。

○ 渡邊評価専門官

0.62 mg/kg 体重/日です。

○ 柳井座長

前回出ていましたね。それも含めて、あとから出てくるのは 2 世代の方がもっと低いわけですね。というようなことでどうでしょうか。かなり軽微な変化であるという立場に立てば、肝臓の細胞肥大を雄ラットの方で拾うことになるんですが、そちらの方は非常にきれいなドーズレスポンスがあるように思います。廣瀬先生も非常に悩まれたという点です。

前回言われていたような 90 ppm を影響として、17 ppm を肝臓と腎臓の尿細管上皮細胞色素沈着ということとって、ラットの 2 年間の試験では、雄の 17 ppm が無毒性量とするということも考えられるんですが、確かに今回はそのような表現があったんですけれども、提案にありますように、表 8 のような形になると思いますが、一応これでよろしいでしょうか。かなりあいまいな点もあるんですが、表 8 で 17 ppm 以下は毒性所見なしと。90 ppm 以上で雄の方。

雌も脾のヘモジデリン沈着がありますし、雄の方は尿タンパク濃度の減少と小葉中心性の肝細胞肥大、52 週ですね。そして、腎皮質の尿細管上皮の色素沈着を拾うということで、妥協的なところもあるんですけれども、これが妥当な線ではないかと思いますので、何か御意見がなければ、これで。

○ 高木専門委員

腎臓、肝臓については今のでもいいんですけれども、その評価書の 22 ページのところにコメントを書いたんですが、抄録の 44 ページの骨硬化症は前回の会議でもディスカッションしたと思うんですけれども、この増加は毒性ではないというところの考察も判然としない。

例えばフッ素中毒などの場合は骨硬化症というのはよく知られていて、これを毒性ととらえるべきではないかと思いました。

○ 柳井座長

確かにドーズレスポンスがあるんですけども、そうすると NOAEL はないというふうになるんですが、今の高木先生の御意見に何かないでしょうか。抄録の 47 ページの胸骨の変化ですね。これは申請者もほとんどコメントをしていないんですか。

○ 都築課長補佐

抄録の 45 ページで、背景値が最高で 81 例中 15 例であるということで、90 日以下の用量群における発生頻度はこの範囲をわずかに外れるということを行っているんですけども、偶発的な変動だという可能性は大きい。

ただ、500 ppm のところは明らかに高いので、投与の影響だろうとした上で、以下に述べるとおり、毒性学的意義は不明であると言っております。

○ 柳井座長

津田先生、いかがですか。

○ 津田（修）専門委員

微妙なそういった全体のいろいろなパラメーターの判断は非常に難しいと思うんですが、これだけいろいろと出ていますと、どうして切ったのかという明確な根拠がないんです。だから、やはり作用はあったとして、私は全部載せておいていいのではないかと思います。

ただ、これを評価するのは極めて軽微であるということを考えて、可能であればいうか、安全性評価においてはそれを考慮するという方が説明はしやすいのかもしれない。私も何とも難しくて結論的には言いにくいんですが、理由を言われたときに、ないと言い切れればいいんですけどもね。

○ 柳井座長

他の先生方、いかがですか。NOAEL がなくなってしまう。高木先生としては、どこから影響量に。

○ 高木専門委員

背景データを考えれば、少なくとも背景データを越えたところは毒性ととってもいいのではないかと思います。

○ 津田（修）専門委員

1 つだけ。私は経過を知らないのですが、さっきも課長補佐にお聞きしたことなんですが、これに関しては、なぜ今、聞くとデータが出てくるとかいろいろ言っているが、なぜ抄録のみでやったんでしょうか。

○ 都築課長補佐

これはもともとポジティブリスト制度が始まったときに、評価の実施手順というのを定めまして、その中で過去に 1 度日本国内で評価を終えたものについては、作業の重複を避ける観点から、安評で出された結論をある程度尊重しつつ、抄録を見ながら作業の重複を省いて、生データまでさかのぼらずに ADI を設定していこうと。

ただ、その際に疑問点があって、抄録では確認できない部分については生データまでさ

かのぼってやっていこうではないかというという実施手順を定めて、それに基づく評価をやってきたということでございます。

○ 津田（修）専門委員

そうすると安評の評価というのは、きちんとされているんですね。それは例えばこれに対してはどのような評価をしたんですか。それが参考になるんじゃないんですか。

○ 都築課長補佐

残念ながら安評のデータというのは、細かい議事録ですとか、そのときに出了た資料というのはほとんど廃棄されてしまった存在しないんです。ただ、結果といたしましては、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験で得られました NOAEL 0.62 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を考慮して、0.0062 mg/kg 体重/日を ADI ということで決めていたようです。

○ 津田（修）専門委員

それは大きな根拠になると思います。いろいろなデータがないところで極めて微妙ですけども、フルのデータを判断して、既に日本でもってこうしていたということで、これを尊重するという立場から今、考えますと軽微な変化であるけれども、ここであるとか、それを踏まえて、前の安評のデータに基づき、このデータにするということになるのではないですか。

○ 柳井座長

胸骨の硬化症に関しては、抄録の 45 ページにありますように、確かに背景データと比較して 500 ppm の雌がやはり影響であろうというのが申請者も認めておりますし、これにつきましても、高木先生の方の御指摘では、500 ppm は拾わなくてははいけないと思いますので、あとは安評での審議もあったと思いますので、500 ppm のところに胸骨硬化症を追加していただくということで、生データまでさかのぼることができない状況です。

○ 都築課長補佐

それでは、グラフ卵胞の変化についても、最高用量で有意差が付いて増えておりますので、これも 500 ppm のところを所見ととるということでよろしいですか。

○ 柳井座長

はい。そうしますと、8 の表の 500 ppm の雌のところ、グラフ卵胞の変化と胸骨硬化症を追記するというので、90 ppm 以上を毒性量として、無毒性量は 17 ppm 以下ということで、0.62 mg/kg 体重/日が無毒性量と考えます。

その他につきましては、これでラットの 2 年間は収めさせていただきたいと思ひますし、2 年間の (3) の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のマウスに関しては 25 ページなんですけれども、高木専門委員の方から、血管の変化ですか。高木先生の方から説明をお願いします。

○ 高木専門委員

抄録の 62 ページの表で、肝臓の血管内皮腫というのが真ん中辺りにあるんですけども、コントロールが 2 例に対して、500 ppm のところで有意差が付いて 10 例に増えているんで

すけれども、それについて、こちらの評価書の方では用量相関性がなくて、悪性腫瘍である肉腫がないから投与による影響とは考えられなかったという文章なんです。最高用量の変化なので、用量依存云々もおかしいですし、血管肉腫と比較して書くのもおかしいので、そこを削除して、血管内皮腫については上がっているから、上がったとして表に入れておいたらよろしいのではないかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。それでは、よろしいですね。

あとは続きまして、表 9 のところで若干追記、削除がありました。

11 行目で、鈴木調査会座長の方から申請者に要求がありまして、報告書と異なる考察等を記載するときは加筆である旨を明記するということが要求されました。

○ 渡邊評価専門官

雄の最高用量群の血管内皮腫というのを毒性ととるということで考えますと、最後の発がん性は認められなかったというところが完全に否定されるということですね。発がん性ありということに。

○ 柳井座長

今井田先生、血管内皮腫なんですけれども。

○ 今井田専門委員

発がん性としてとるかどうかということですか。微妙ですね。

質問をいいですか。先ほどたしか説明のときに、この肝臓の血管内皮腫のことに関しては、前回の議事のときにコンセンサスが得られているということを言われたと思うんですけれども、具体的にはどういうコンセンサスですか。

○ 渡邊評価専門官

高木先生がこの 25 ページの 1～2 行目の「増加した」以降のところを削られているんですけれども、この文章はそもそも第三部会の先生が新たに修文していただいたところだったので。

○ 都築課長補佐

25 ページの 1～2 行目で消してある部分というのが、前回の審議で先生方が書き加えた部分だということです。

○ 今井田専門委員

前回コンセンサスが得られましたと言われたのは、この部分を消しましたよということですね。

○ 渡邊評価専門官

この「用量依存性の増加はなく」以降で、血管内皮腫については投与による影響とは考えられなかったという部分についてまでが、消されたのは今回なので、消される前までの文章の内容について、前回の調査会でコンセンサスが得られたということです。

○ 都築課長補佐

そのときのメモがあるんですけれども、廣瀬先生が血管腫と血管内皮腫を合計してやっても有意差が付かないし、合わせても用量相関性が見られないし、この所見はマウスでは普通に見られることなので、この程度の書き方でいいのではないかと。

○ 今井田専門委員

なるほど。

○ 柳井座長

ということなんですが、特に前回着目したのは、血管肉腫がほとんど認められていないということで、このぐらいの有意差なんですけれども、5%くらいで変動というのはあり得るのではないかという印象だったと思うんですが、確かに用量依存性の増加はないということに関しては、若干用量依存性は否定できないようなところもあるんですけれども、文章についてはきちんともう一回考える必要があるかとは思いますが。

ただ、全部消してしまうと、発がん性があったかどうかという点で、外部の方には、発がん性があるのではないかというような誤解を生じるのではないかと思いますので、ここをもう少しきちんと書くということで詰めたいと思いますので、今井田先生、よろしくお願いいたします。

時間が押してきましたので、先に進ませていただきます。鈴木調査会座長からありましたようなことについては、加筆であることを明記するということは申請者が対応してくれています。

12行目は、私の方で新たに確認を申し入れたんですが、5 ppmの雄でマウスで認められました粘膜の角化亢進というのは、別紙の申請者の回答の2.で、背景データを要求したんですが、対象背景データは入手できませんでしたが、検体投与による刺激に対する反応性の変化で毒性変化ではないと抄録の方で考察しているということを申請者が返答してきました。

確かにこれにつきましては、抄録の毒-59の一番下のところなんですけど、これもまた微妙な所見かもしれないんですが、よろしいでしょうか。対象が2例で、あとは18、15、13例となって、明らかなドーズレスポンスはありませんが、確かに対象と比べたら非常に高い。それについては刺激性があるのではないかということなんですけど、こういうような化合物については、今井田先生、いかがでしょうか。まだ癌はないということですね。

○ 今井田専門委員

そうですね。ただ、もし単なる刺激性の変化だけだとしたら、これは雄だけしか変化がないですね。雌には全く変化がないことと、この被験物質そのものによる影響ではなくて、単なる刺激によってもこのような変化が起こり得ると思いますが、雌に全く変化がないということが引っかかります。

○ 柳井座長

変化がないというよりも、雌の方はコントロールが多いですね。

○ 今井田専門委員

これはそういうことですか。

○ 柳井座長

差が付いていないということです。

○ 今井田専門委員

わかりました。

○ 津田（修）専門委員

でも、これは皮膚の刺激性がなくて、眼粘膜にわずかな刺激性しかないものはそう言えるんですか。

○ 都築課長補佐

これは雌のコントロールで 50 匹中 35 例で粘膜角化亢進が出ているのに、雄のコントロールは 2 例しか出ていないんですね。わからないんですけども、ひょっとしたら、たまたま雄のコントロールのところが低かったのかなと。逆に上皮化生のところを見ますと、雄は胃の上皮化生は 30 例もとっていて、雌の方は 4 例しかコントロールは付いていない。この辺の診断の仕方ですれが出ているのかもしれないかなと思います。

○ 柳井座長

変ですね。

○ 今井田専門委員

化生とか粘膜の拡張というのは、コントロール群の方が頻度が高くて、投与群はむしろ頻度が低いのです。発生頻度が低いということで有意差が付いていますが、角化亢進は投与群で発生頻度が高く、統計学的にも有意差が付いている。少し奇妙に感じます。

○ 柳井座長

診断しているうちにずれてしまったような印象がとれますが、確かにそうですね。ただ、そういう意味では腫瘍発生に結び付いていないところで、申請者の方の言い分も確かにあるんですけども、ちょっと難しいですね。

○ 今井田専門委員

回答で「背景データは入手できませんでした」とありますが、第 5 回の指摘事項 3 に対する回答で記載しましたように、とあります。これは結局どういう理由なんですか。

○ 都築課長補佐

前回も同じ指摘をして、そのときも背景データを出せと言っていて、背景データはありませんでしたと。

○ 今井田専門委員

その理由は。

○ 都築課長補佐

存在しなかったんだろうと思います。見つけることができなかった。ヒストリカルバックグラウンドデータを探ることができなかったということかと思います。

○ 今井田専門委員

ヒストリカルデータというのは、その施設の過去行われたいろいろな試験のコントロール群を集めたものです。それを見つけられないということは、過去のデータが全部なくなっているという解釈になってしまうんですね。データの管理に関して不自然な感じがします。

○ 都築課長補佐

マウスは最近もう 18 カ月間しかやらないんですけれども、2 年間の試験などはデータが本当に少ないんだと思います。

○ 今井田専門委員

でも、これは国内の信頼される施設で行われた実験ですよ。

○ 柳井座長

その施設なら過去のデータを持っているはずなんですけれども、本当に確認していただいたのでしょうか。

この点については疑問がわいているので、事務局でもう一度確認をお願いします。

○ 今井田専門委員

1 点コメントですけれども、例えばマウスで 2 年の長期動物実験を最近やらないから、ということであれば、マウスの 18 カ月のデータが多分あると思うので、それを参考に出していただくとか、2 年でなくてもいいので、その施設で行われた長期データのヒストリカルコントロールは少なくとも出せると思うので、確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

では、続けて行きます。イヌの件につきましては了解しましたので、あとは「12. 生殖発生毒性試験」について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「12. 生殖発生毒性試験」の方にまいりたいと思います。

27 ページでございますが、抄録修正要求事項といたしまして、これは語句の訂正ということで回答が出されておりました、こちらは原文の方を確認して適正に修正しておりました。

また、柳井先生よりコメントが出されておりました、そのコメントについての申請者からの回答につきましては、別紙の 3 番の方にその回答が示されております。

発生毒性試験にまいりますと、27 ページの一番下の方でございます、代田先生より修正事項が出されております。「子宮内出血の動物が増加しているが、実際の発生頻度を確認すること」ということで、28 ページにまいりまして、申請者からの回答が出されております。検定を実施いたしましたところ、統計学的な有意差はないというような回答が得られております。

続きまして、ウサギの方でございます。28 ページの一番下にございますとおり、代田先

生から修正要求事項が出されております。「試験に選択した媒体の妥当性と試験への影響について考察せよ」という内容のコメントでございます。

申請者の回答は 29 ページの方に書いてございます。媒体として使ったコーンオイルについての影響、果たして本当に妥当なのかどうかということと、試験に対して影響がなかったのかどうかというような回答がなされておりました、ウサギに対してのコーンオイルの影響というのは、申請者側も十分把握しているということと、ウサギに対しての影響を最小限にするための配慮がなされて、試験が実施されているということが書かれております。

また、試験への影響としては、特異的な臨床所見、摂餌量や体重変化の比較などもしております、特段問題はないであろうということが書かれているかと思います。

ここまでは以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、生殖関係なんです、まず問題になりましたのは、27 ページの抄録修正要求の⑤のところについては、適切に修正されているということで、了承したということですね。

あとは 2 行目のところで、私の方から指摘しました雄の方で、尿細管上皮の色素沈着がなかったかということですが、申請者からの返答では、ほとんど発生がなかったということでございます。

「(2) 発生毒性試験(ラット)」これは前回の代田専門委員の方からの子宮内出血の発生頻度という修正事項⑥につきましても回答がありまして、有意な増加がなかったということでございます。

「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」に関しては、媒体の妥当性についての考察なんです、これはかなり長い考察をしていただいて、特に結論としては影響がなかったということは説明がありました。

生殖関係の先生方で、何か追加あるいは御意見はありますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは「13. 遺伝毒性試験」について説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」にまいりまして、原体と代謝物の本文の書きぶりで一部、布柴先生より修文案をいただいております。表 12 でございますが、若干修正が入っております。以上です。

○ 柳井座長

布柴先生、いかがですか。

○ 布柴専門委員

これでいいと思います。原体の方ですけれども、染色体異常試験で擬陽性というのが出てはいるんですが、これに関しては構造異常ではなくて数的異常ですので、問題ないと思います。

代謝物の方ですけれども、DNA 修復試験と染色体異常試験で陽性ということですが、染色体異常試験の方は最高濃度でのみ出ているという感じで、評価書案にも文章を書き込みましたが、陽性であったけれども、*in vivo* の小核で陰性ということもあるし、適用作物である水稻の作物残留試験においていずれも定量限界未満という結果があるので、おそらく遺伝毒性として影響が出てくるようなことはないだろうと考えています。以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。そうしますと、結構いろんなところで前回の指摘を確認して、申請者の回答も確認して、新たなる問題点も指摘していただいた審議内容を通じて、本剤についても発がん性はなかったということは確認されますし、NOAEL もそれぞれの試験で設定可能であろうということで、ADI 設定については特に問題ないと考えますがよろしいでしょうか。

では、事務局から食品健康影響評価についての総括をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

32 ページでございます。本文につきましては、前回の調査会とほとんど変わってはいないんですけれども、下線部分につきましては今回新たに諮問を受けました魚介類の基準値設定についての内容を改めて追加させていただいております。

一方で、ADI の設定でございますが、こちらは前回の調査会の案と同様でございます、33 ページの方に無毒性量をまとめた表がございますが、こちらの表を見ていただきますと、2 世代繁殖試験の親動物の P の雄で得られた 0.43 という NOAEL が最も小さいということで、この値を用いて安全係数としては 100 を使いまして、0.0043 mg/kg 体重/日という値を ADI として提案させていただいております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。食品健康影響評価の総括部分については前回と変わっていないということと、魚介類におけるという文面を追記したということですね。一番下にある私からの前回からの指摘で、2 年間の発がん性試験のラットで腎臓の尿細管上皮の色素沈着の件が前回でも何人かの先生から指摘されていたのでどうかという、その無毒性量がどれになるかということだったんですが、先ほどの議論の中で表 13 のラットの 2 年間慢性毒性試験というのは、前回と同じような雄 0.62 mg/kg 体重/日、雌 0.86 mg/kg 体重/日ということでお認めいただいておりますので、特に問題ないということですね。最小の無毒性量としては、2 世代繁殖試験の親動物の雄で 0.43 ということになりますし、マウスでは先ほどありましたように、90 日間亜急性毒性試験で雌の方で NOAEL が得られなかったことは問題ないということをお認めいただいております。

ということからしますと、この席での ADI につきましては、先ほど説明していただきましたように、ラットの 2 世代混餌の雄の方の無毒性量である 0.43 mg/kg 体重/日を基にして、安全係数は 100 でよろしいと思いますので、0.0043 mg/kg 体重/日を提案させていた

だきたいんですけれども、よろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

このところ幹事会で西川先生からいつも同じようなコメントをいただいております、NOAEL と LOAEL の間の用量の開きが 10 倍以上ということになると、ちょっと開き過ぎているのではないかということから、特に同じ種、ラットの中でいろいろ考えたときに、どの NOAEL が ADI 設定にとって一番ふさわしいだろうかということをご提案されて、このところ、部会の意見が覆されることが多くなっております。

このところは若干御説明いたしますと、2 年間の慢毒と今の 2 世代繁殖試験のところを比較しますと、投与期間はあからさまに 2 年間の方が長い期間になってきますというのが 1 つあって、用量比といったようなところは LOAEL と NOAEL の話を仮に考えますと、2 年間慢毒のところだとその方を取るとして、NOAEL が 0.62 mg/kg 体重/日、LOAEL が 3.22 mg/kg 体重/日ということになっています。

繁殖試験の方ですと、NOAEL が 0.43 mg/kg 体重/日で LOAEL が 4.22 mg/kg 体重/日ということになりますから、より低い LOAEL で、より高い NOAEL ということになると、2 年の慢毒の 0.62 mg/kg 体重/日をとる方がより正確な NOAEL になるのではないかということが考えられるんです。もし皆さんの了解をいただければ、そちらを取った方がよいのかなと。

この値はマウスの先ほどの話になるんですが、一番低い NOAEL 0.66 mg/kg 体重/日より低いという形になりますから、十分に一番低い量、つまり感受性の最も高いところをとっているというふうにはなると思います。

○ 柳井座長

鈴木調査会座長からの提案なんですけれども、いかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

私も今の鈴木先生からのお話と同様の印象といいますか、繁殖試験とか発生毒性の親については、生殖に関係したものを除けば、臓器の重量がどうのというのは、親に対する影響を見ているものなので、そこで NOAEL、LOAEL が引っかかってくるものについては、他の大人のものと同じではないかと。同列に論ずるべきではないか。より長いところで、より高いところが設定できるなら、それは現実的だろうとは思っていました。胎児の方で出てくるものは、しっかりととらえるべきだとは思いましたがけれども、以上です。

○ 柳井座長

他の先生方、いかがでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

教えていただきたいんですけれども、親といっても妊娠していますね。その妊娠した状態というもので強く出てきているということも考えられるのではないかなと思うんです。単にその期間だけではない。

同種のものでドーズのとり方だけで、その NOAEL、LOAEL が変わるような場合には、それを使うことができますが、確かに親動物ではあるけれども、子どもがいるときの状態はち

がって強く出るのであれば。

それは先生の補足でして、そのあたりは先生はいかがですか。

○ 大谷専門委員

おっしゃるとおりだと思います。違うということは確かだと思います。しかし、そうするともうちょっと詳細に、そういうものがより影響を与えるような臓器に所見が出ているのか。これはあまり関係ないのではないかということの詳細に議論した上で論ずるべきであろうと思います。確かに違うことは違うと思います。

○ 鈴木調査会座長

今回の場合は、雌ではなくて雄の影響のところを基に NOAEL を決めますから、雄の場合は妊娠というのはないので、ほぼ一般の毒性の話だけの範疇に収まることだと思います。

○ 高木専門委員

ドーズのスペースの問題については、JMPR でも同じようなことをやっているんですけども、今回の件についてはよく見てみると、同じラットとはいえ、繁殖の方は SD ラットで、慢毒発がんの方は Fischer ラットで系統が違っているので、それを単純に同じラットだからということの評価するというのも、実験に関しては問題があるのではないかと思います。

○ 柳井座長

前回の確認評価第三部会では、2 年間の慢性毒性試験の雄の 0.62 mg/kg 体重/日というのが無毒性量としてありまして、同時に 3 世代の繁殖試験の 0.62 mg/kg 体重/日と全く同じ値だったんですけども、これはどういうことで今回 0.43 mg/kg 体重/日になったんですか。

○ 都築課長補佐

昨年の評価書ですか。

○ 柳井座長

はい。3 世代ですね。

○ 都築課長補佐

これは以前出されていた摂餌量のデータというのが、P 世代、F₁ 世代、F₂ 世代と全部平均してしまって、平均すると摂餌量 0.62 mg/kg 体重/日ですと言われていて、それをとって 0.62 mg/kg 体重/日と言っていたんですけども、世代ごとに検体摂取量がわかりますということでしたので、それをより詳しくやっていただいたら、P 世代については 0.43 mg/kg 体重/日であったということでしたので、より詳しく書かせていただいた結果、こういう違いが出てまいります。

○ 鈴木調査会座長

今、気が付いたんですけども、試験のタイトルが 2 世代ではなくて 3 世代ですね。

○ 柳井座長

同じ投与量なのですが、別の試験かな思いました。3 世代ですね。わかりました。実は前回議論したところでは、0.62 mg/kg 体重/日の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験と 3 世

代繁殖試験の両方を持って ADI 設定の根拠にしようとしていたんですけれども。

時間が押してきましたので、確かに鈴木調査会座長の御指摘と原体の 10 倍ということは結構幹事会でも問題になっているというのは伺っていますので、確かにこれともう一つ、今までの流れからすると、できるだけ長期の試験で ADI を設定をするというのが非常に信頼できるデータに基づいて ADI が決められるということで、その大きな差がなければ、長期の試験を優先するようにしていたものですから、そういう意味ではある程度の議論を通じますと、0.62 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠とすることも妥当かと思いますので、いかがでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

高木先生の御意見に対しては。

○ 高木専門委員

系統差がある場合は、どちらを採用するとかはなかなか言えないのではないかと。それを言うには、毒性の感受性に対して系統差がないということを証明した上で、2つの試験からどちらかを決めるというふうにしないといけないのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

そこまで厳密に感受性といったようなところを論ずるかということになるんだと思います。ここで実際上の LOAEL、2 年慢毒のところの Fischer で LOAEL が 3.22 mg/kg 体重/日、2 世代繁殖試験が SD で 4.22 mg/kg 体重/日というところをもって、感受性に大きな違いがあるとはあまり考えていなかったんですけれども、これは用量設定の関係もあって、NOAEL のところが 0.43 mg/kg 体重/日と 0.62 mg/kg 体重/日という幅のところもそれほど大きな差ではない。加えてマウスの方も見た場合に、若干幅は違いますが、0.66 mg/kg 体重/日と 6.58 mg/kg 体重/日ということになりますから、種差というような点で見ても、10 倍というような大きな差があるようには見えないんです。

それからすると、同じラットという種の中の strain が若干違うというところは、これはほぼ同じと考えても、この際はいいのではないかと思っております。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

勿論いろんな経験を持った先生方がいろいろおっしゃって、それから最終的に決めるのは構わないんですが、原則は予測をするよりは、エビデンスベースでここに出たもので、実際にここでやったこの試験で NOAEL が 0.43 mg/kg 体重/日と出ていますと。まずそうやって考えて、それを否定する十分な根拠があるというときで、他を考えた方がいいのではないかと。その方が議論はしやすいと思います。幹事会でそういうふうに議論して下さるのであれば、結構だと思います。

○ 柳井座長

他の先生方、いかがですか。

○ 猿田評価調整官

素人なんですけれども、この SD ラットで 3 世代繁殖試験の P の雄の無毒性量が 0.43 mg/kg 体重/日になっていきますけれども、この 0.43 mg/kg 体重/日から 0.62 mg/kg 体重/日の間に絶対に真の NOAEL がないんだという根拠はどこなんですか。だから 0.62 mg/kg 体重/日の別の Fischer の方がいいのではないかという話だと思うんです。そうですね。

○ 鈴木調査会座長

そうです。

○ 猿田評価調整官

これは 3 世代の SD ラットの雄の P の 0.43 は公比が大きいから、真の NOAEL ではないのではないかというような話で、0.62 mg/kg 体重/日の Fischer の値をとみましょうと私は理解したんですけども、たればですが、両方 SD でやった場合、真の NOAEL が 0.43 mg/kg 体重/日と 0.62 mg/kg 体重/日の間には絶対にないんだという根拠はどこにあるのかなと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

これは同じ系統でやったとしても、今のような形で絶対に大丈夫かと言われると、必ずしもそうではないですね。

○ 猿田評価調整官

そうすると今、津田先生の言われた、エビデンスはここに 0.43 mg/kg 体重/日があるんだというのが唯一のエビデンスだと思うので、それは NOAEL の最低量をとみましょうという従前の立場から言うと、それがいいのではないか。これが同じ種であればわかりますけれども。

○ 鈴木調査会座長

種は同じです。

○ 猿田評価調整官

その点は私は勉強不足でわからないんですけども、絶対にないというのはどういうところで、種が似ているからということなんですか。

○ 鈴木調査会座長

種が似ているのではなくて、種は同じです。ですから、その辺りのところで、しかも実際上の毒性のプロフィールとかいろんなものを見た場合に、この剤については、さほど大きな変化はないと、毒性を見る場合にはそう読んでいいと思います。

つまりこれは毒性がどこで出ているのかというときに、LOAEL の話は一番低いところでどういう特徴が出るかということを見てくるので、それからすると 3.22 mg/kg 体重/日と 4.22 mg/kg 体重/日というような量に、さほど大きな差はないよというのが通常の毒性をやっている人たちの考え方だろうとは思っています。

それからすると、その下のところは実際は、真の NOAEL と真の LOAEL は極めて近い。逆に真の LOAEL は真の NOAEL に極めて近い。その意味では、実際上は実験上は決めてい

ないんです。実験の用量でここだよという話をしているだけなので、決めかねるんですけども、一応そういうところを同じ種の中での実験であれば、これらを従来は横並びにして比較していいよというコンセンサスで今まで仕事をしてきました。ここらについて証拠がないというわけではないと思います。

○ 柳井座長

実は前回のところの ADI 設定根拠となったのは 2 つの試験がありまして、1 つはラット 2 年間の慢性毒性試験/発がん性併合試験、1 つはラット 3 世代の繁殖試験で、いずれもそのときは 0.62 で収まっていたんです。

今回はその辺が 3 世代の算定の方が新しく算定し直して、もっと下がってしまったということで、私としても前回の流れからすると、前回はなぜ 2 年間を採用しているかという、非常に長期の試験であって、非常にデータとして安定したデータであると考えたので、2 つを ADI 設定の根拠にしていたわけですけども、今回は前回と状況が変わってしまったんですが、新しい 3 世代のデータというのは先ほど鈴木先生がおっしゃったように、非常に近似しているものですから、どちらのデータをとるかということからすると、やはり長期のデータを採用して、ADI の設定の根拠にしたいというのは非常に強い希望はあるんですが、その辺が 3 回目なんですけれども、いろんな状況が変わってしましまして。

○ 猿田評価調整官

ADI 設定をそこまで頑張るといえるのか、強く言われているのかがよくわかっていないんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

幹事会の議論をもう一度参考にさせていただきたいと思います。やはりなるべく正確なところがどこだろうという推測をしたいという思いからだけです。実際には種差があるとか個体差があるとかいう話は、明確な毒性学的な差というと、例えばセーフティーファクターのところにかけているような 10 とかいう話のところは普通はファクターになってくるので、10 倍くらいに開いていれば、これはまた問題だということになるんですけれども、今回のような 3.22 と 4.22 ですか。LOAEL の話をしているんですけれども、その辺りは極めて近似した値であるにとらえてよいと今までは議論をしておりました。

○ 柳井座長

あと、より長期の試験がデータとして、より科学的に再現性が得られると考えています。

○ 猿田評価調整官

あくまで私は事務局なので、先生方が真の LOAEL がどこかというふうに判断されて、その上でやられるなら全然構わないんですけれども。

○ 柳井座長

そういう慢性毒性のしっかりとしたメニューを持った試験からのデータがやはり信頼性があると思いますし、繁殖試験というのは繁殖毒性があるかどうかはかなりメインになっ

ていて、その中で調べた毒性所見よりも毒性ということに関して見れば、長い慢性毒性試験の方が信頼性があるのではないかと、私個人としては考えているんです。

ですから、先ほどの議論になるのは、0.62 mg/kg 体重/日と 0.43 mg/kg 体重/日はどれくらいの差があるかということなんですね。非常に近似している、あるいは差があるんだと見たときに、総合的に判断した場合に、より信頼性がある。

○ 猿田評価調整官

ちょっとさめた目で見ると、企業側で別に 0.43 mg/kg 体重/日でも構いませんよというデータならば、この公比のデータを提出して、この結果で 0.43 mg/kg 体重/日でも構いませんよとは思っているんですが、真の LOAEL はもっと高いところにあるにしろ、ADI をこれで困らなければ、今の unknown なままで何でいけないのかなとも思うんです。

○ 柳井座長

この席は申請者のことは全然関係ないと思います。要するに国民が不利益を得ないということが。

○ 猿田評価調整官

真の LOAEL はこれより上があって、どのくらいの蓋然性をもって言えるのかなと。

○ 津田（修）専門委員

私もうろ覚えですけれども、大分昔に EPA が 3 カ月の亜急性と慢性毒性試験の発現をやったときに、私はちょっと勘違いしているかもしれませんが、二百いくつかをやったうちで、慢性であったものが 3 例ですか。逆に亜急性のよく出たものがもっと多くて、結局その臓器毒性であるとか、そういうものを見るときに、あまり長くやっても意味がない。むしろ見るものは発がんとか加齢に対する影響であるので、併合性試験をしましょうよということがかなり前に。

例えば典型的なここに議論でもありましたけれども、鈴木座長はよく覚えておられると思いますが、アルフォスの変化も途中ではちゃんと出ているんだけど、後半になるとばらつきが多くなって出なくなるとか、そのようなこともたくさんありますので、いろいろな 3 カ月なりをして、そしてエビデンスベースでやって決めましょうというのが大体国際的な感覚だと思っています。

ただ、ここの農業専門調査会だけがそういうことをとるのであって、先生方や皆さんがそうであれば、これは合意によるものですが、私は国際的な一般的な動きに乗る。ただ、かなりの部分が強く出ていることは事実です。それは私もわかっています。

○ 鈴木調査会座長

誤解のないようにしていただきたいんですが、私が言っている主張というのは、エビデンスベースで考えて、こういう話をしているわけで、実際上はケース・バイ・ケースでいろいろ考えないと、すべてのところで例えば長期毒性の話だと、もう 6 カ月まででないの評価にならないんだというふうにも言えない部分があるので、それで見えていくと、今回の場合のは一応 2 年慢毒のところのデータと 3 世代の繁殖のデータを比較したという

形のことになっています。同じ種の中からです。

問題は strain difference という話で、系統差というところが果たしてどのくらい厳密に考えなければいけないんでしょうかというような流れの話だったと思います。いずれにしても、それらについては一度どこかでお話をしなくてはいけないと思うんですけども、とりあえずはケース・バイ・ケースの話で、今回の場合については、私はここで Fischer と SD の話は、この剤に限っては影響がない、系統差はそんなに大きくないと見て間違いないかなろうと思っています。

よく知られていることで、例えば Wistar 系の中でハノーバーなどは AHR のレセプターが壊れているので、ダイオキシンに関して非常に感受性が鈍くなっているということがあります。こういうようなところで AHR を絡めて毒性が発現するようなものについて、ハノーバーと SD と比較ということになってくると、これはまた考えなければいけないと思うんですけども、今回の場合はそういうことでもなさそうなので、同じ土俵に乗っけていいのではないかなと思っています。

○ 津田（修）専門委員

ケース・バイ・ケースについて、今度は私が一般論でなくて話をしますと、最初に今の発がん性の試験を決めたときには、ここではかなりいろんな議論があって、柳井座長が最初に 0.11 をすべきくらい書いているような状況です。

ただ、私も初めてなんですけど、今までの経緯を聞いたところ、安評でしたものがあると。だから、それについては基本的にそれを尊重して、これでやりましょうということを全体を見て、さっきのような変化、微妙な動きについてはこれを信じましょうということで切ったと思う。

私がそれはいいなと思ったのは、今度はこちらの 3 世代の繁殖では、我々が評価できるところにおいて明確な NOAEL があったと。この特殊例で言いますと、私はそれでちょっとよかったなと思っていた部分があったものですから、少し強く言っているんです。

○ 長尾委員

これは設定のドーズを見ると、3 世代の方は非常に単純にとっています。たまたまその真ん中が低かった。上の方がもっと細かくとっていて、数字としては上にはなるけれども、サイエンティフィックな議論をすると悪くはない。4 点とっているうちから 1 つ選んで、7.5、75、750 で、たまたま真ん中だったからという。そちらの方が低いんだけど、より長期だし、結論的にはこの場の皆さんにお任せはしますが、私の意見は、これは悪くはないかなと思います。

○ 柳井座長

いろいろと議論が尽きないんですけども、非常に重要なところで、確かに ADI 設定についての詰めが変則的でありまして、誤解を生じるようなことがあるかもしれませんが、そういう意味でいろんな意見を出して、最終的には結論を確認するということで、例えばたたき台として案がないといけなくて、そういう意味では鈴木調査会座長の御意見もその

中の過程であると解釈していただいて、最終的に決めたいと思います。

とりあえず幹事に提案しなくてはならないし、そういう意味で、今までの議論は非常に重要な議論でありまして、総合的に判断するんですが、やはり前回の流れの中にいた者としては、長期の試験を前回 ADI 設定のために設けていたというのは、その長期の試験が信頼性のあるデータを提供してくれて、生殖試験は信頼性がないというわけではないんですが、より長期の方が科学的に再現性があるのではないかと印象を持っていましたので、今までの議論を踏まえまして、0.062 mg/kg 体重/日をこの席では提案させていただきたいと思います。

したがって、安全係数は 100 で、ADI につきましてはラットの 2 年間混餌投与を基にして、0.0062 mg/kg 体重/日ということで幹事に提案していただいて、そこでもう一度議論していただく。

そういう意味では 0.43 mg/kg 体重/日が妥当だという御意見もあるかもしれませんが、今までの流れからすると、長期の試験を前回までは根拠にしていたものですから、そういう意味ではその流れとして採用するというのも、むしろ妥当ではないかと考えています。すみませんが、よろしくお願いします。

○ 大谷専門委員

私は今回については、それでサイエンティフィックにある程度議論ができるのではないかと思います。と言いますのは、根拠になっている所見が腎臓と脾臓の同じ所見であって、雄雌という話もありましたけれども、雄雌についても同じことが出ている。ですから、そういう所見的にも統一性がある。性差にもあまり関係がない。だったら長い方がよりサイエンティフィックではないか。そういう個々のものについて議論もすべきではないかと。

私は生殖毒生のところを見ていますと、これは前の方で病理的に指摘されたものが親に出ているなと感じるものが非常に多かったわけですので、先ほどのようなコメントをさせていただいたわけです。しかし、違う所見が出てきた場合には、親だとしてもそれは違う所見なわけです。でも、今回の場合はやはり同じものですから、系統差というのは微妙にあるかもしれませんが、2 年というのと 3 世代で親自身については何カ月でしょうがはるかに短い期間ということを考えると、サイエンティフィックに見ても今回は 0.62 mg/kg 体重/日をとってもいいのではないかと考えたということです。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、よろしいですね。この剤についての進め方を事務局から説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

本日 ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案として、農薬専門調査会幹事会の方に報告する予定でございます。評価書案につきましては、本日御指摘のあった事項を踏まえまして、修正させていただきます。

○ 柳井座長

では、他にありませんでしょうか。事務局の方から説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールの案だけ御紹介させていただきます。今後の専門調査会の開催予定でございます。11月18日に幹事会。11月28日に総合評価第二部会。12月2日に総合評価第一部会。12月9日に幹事会。12月12日に確認評価第二部会。12月17日に確認評価第一部会。12月22日に総合評価第二部会を予定しております。

本部会の今後の開催予定につきましては、次回が12月12日。以降、1月は飛ばしまして、2月3日、3月2日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○ 柳井座長

お陰様で何とか終わることができました。どうもありがとうございました。