

食品安全委員会 農薬専門調査会

幹事会 第 50 回 合 議 事 録

1. 日時 平成 21 年 4 月 22 日（水） 14:00～17:04

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（アルジカルブ、アルドキシカルブ、~~ピリミノバックメチル、ベンダイオカルブ~~
~~及びメトラクロール~~）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、林専門委員、柳井専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、

佐藤課長補佐、高橋評価専門官

5. 配布資料

資料 1 第 50 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 アルジカルブ農薬評価書（案）

資料 3 アルドキシカルブ農薬評価書（案）

資料 4 ピリミノバックメチル農薬評価書（案）

資料 5 ベンダイオカルブ農薬評価書（案）

資料 6 メトラクロール農薬評価書（案）

資料 7 ピメトロジン農薬評価書（案）

資料 8 ピメトロジンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）について
の御意見・情報の募集結果について

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

本間委員がお見えになっていないのですが、遅れるという連絡を受けておりますので、ただいまから、第 50 回「食品安全委員会委員会農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は幹事会専門委員の 6 名の先生方に出席していただいております。

食品安全委員会からは 6 名の先生方が出席されております。

事務的な連絡なのですが、4 月 1 日付けで人事異動がございまして、私、都築の後任で参りました佐藤と申します。よろしくお願いいたします。

評価専門官の渡邊も異動しまして、農水省の方の研究所の方に異動されております。

では、以後の進行を鈴木座長にお任せしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 鈴木座長

人事異動があった後の初めての開催ということで、今日は審議する議題も多く、後ほどまた追加の議題など出てくるかもしれませんので、多少もたつくことがあるかもしれませんが、あらかじめお断り申し上げておきます。

本日の議題を始めたいと思います。本日御出席の親委員会の先生方におかれましては、審議に御参加いただいて、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。

開催通知等で御連絡申し上げましたように、本日の会議につきましては公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

まず事務局から、資料確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、手元の資料をお願いいたします。上から順に議事次第で 1 枚紙。

座席表が 1 枚紙。農薬専門調査会専門委員名簿 1 枚。

その下にホチキス止めで資料 1「第 50 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」に 5 剤が掲載されております。

資料 2「アルジカルブ農薬評価書(案)」。

資料 3「アルドキシカルブ農薬評価書（案）」。

資料 4「ピリミノバックメチル農薬評価書（案）」。

資料 5「ベンダイオカルブ農薬評価書（案）」。

資料 6「メトラクロール農薬評価書（案）」。

ここまでが本日審議予定されております 5 剤です。

そのほかに参考資料といたしまして、資料 7 が「ピメトロジン農薬評価書案」。

資料 8「ピメトロジンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について」を配付しております。

以上です。足りない方、いらっしゃいますか。

いらっしゃらないということでして、座長、議事をよろしく願いいたします。

○ 鈴木座長

5 剤の資料と、パブリックコメント関係のもの、それから前回の幹事会での審議された剤の資料があると思います。

議題 1 のところに移りたいと思います。

アルジカルブということになっておりますが、恐らく説明があると思いますけれども、アルドキシカルブと併せて説明をしていただきたいと思います。

○ 佐藤評価課長

アルドキシカルブの 14 ページ目に、納屋専門委員からコメントを書いておりますが、ここでは納屋専門委員の方からはアルドキシカルブとアルジカルブについて一緒に評価された方がいいのではないかというコメントがありますので、この 2 剤についてはまとめて説明させていただきます。

まず、アルジカルブ、資料 2 です。

4 ページ目に「審議の経緯」がまとめられております。

これは、ポジティブリスト制度に基づいて暫定の残留基準値が設定されている剤でございます、2007 年 8 月に諮問という形で受けております。

2009 年 2 月に第 29 回農薬専門調査会総合評価第一部会で審議されております。

7 ページに評価書（案）の要約が書いてございます。ここで西川専門委員の方から修文を受けております。

ADI の根拠となったデータに間違いがございましたので、それを受けて修文しております。

8 ページの 6. に構造式が記載されております。これはアルジカルブの構造式なのですが、39 ページ目の方に代謝物のリストが書いてございます。39 ページ目に、B、C、D とあるのですが、D が次の剤のアルドキシカルブになっております。そういうことで、D のアルドキシカルブはアルジカルブの酸化された代謝物ということになります。

8 ページに戻っていただきますと、7. に「開発の経緯」が書いてございます。

アルジカルブはコリンエステラーゼ活性阻害作用を有するカーバメイト系の殺虫剤ということです。国内での登録はございません。

ポジティブリスト制度に伴う暫定基準値が設定されている剤でございます。

9 ページから安全性に係る試験の概要を取りまとめております。元になった資料は評価書評価ということでして、JMPR の資料、米国資料及び豪州資料を基にして、毒性に関する科学的知見を整理してございます。

9 ページ「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) ラット」について行われております。

ここでの結果の概要を説明いたしますと、アルジカルブの投与後 4 日における総回収放射能は、それぞれ総投与放射能の 95% 及び 96% ということです。そのうち約 90% が投与後 24 時間で回収されております。非常に代謝が早く、蓄積しないという性質が見て取れるかと思えます。

主要排泄経路は、尿中でございます。

主要代謝物は B 及び E でございます。

10 ページ「(2) ラット」で、別の試験が行われております。

ここでも主要代謝物は B そのほかに少量、1% 未満なのですが、親化合物 C、D、F、H という代謝物が検出されております。

(3) のラット③につきましても、主要代謝物は B という傾向が見て取れます。ほかのイヌ、ヤギについても同じように尿中に、主要代謝物は B という傾向でございます。

(6) 乳牛①と (7) 乳牛②について見ますと、尿中のほかに乳汁中に若干代謝物が検出されております。

13 ページ「(9) 代謝物 B」というものを用いまして、ラットの試験を行っております。

「(10) 代謝物 B 及び D の混合物」について試験を行っております。

いずれにおいても主要な排出経路は尿中ということでして、主要な代謝物は、B がほとんどでございます。

14 ページ「2. 植物体内運命試験」です。

「(1) ばれいしょ」が行われております。親化合物は検出されておらず、主要代謝物として、B のほかに動物と違うのですが、D が検出されております。ほかに F が認められております。

「(2) てんさい」ですが、これも主要代謝物は B と D ということであります。

「(3) わた」についても主要代謝物は B と D が検出されております。

15 ページ「(4) 落花生」でございますが、これも主要成分は B、D、K ということです。

15 ページ「3. 土壌中運命試験」です。

ここでの試験は「(2) 好氣的土壤運命試験②」が行われておりますが、ここで半減期のことが書いてございまして、親化合物の半減期は 15℃、湿度 15% で 1 日以内でありました。

16 ページ (4) の試験につきましても半減期のことが書いてございまして、総カーバメイト系残留物、これはアルジカルブと、分解物 B と D をまとめたの総称です。

これについては非滅菌土壌ではアルジカルブの推定半減期が 2.5 日、総カーバメイト系残留物は、推定半減期が 10 日となっております。

16 ページ下の方「(7) 土壌吸着試験」を見てみますと、吸着係数の値が小さいので、非常に移動しやすいという性質が見て取れます。

17 ページ「4. 水中運命試験」です。

(1) の加水分解試験のところで、上路先生の方からコメントをいただいております。それを踏まえて修文を見え消しで直してございます。

18 ページの土壌残留試験、作物残留試験、一般薬理試験について、5. で行われております。推定半減期は、冬季の砂質土壌及び壤質砂土で 3.5 か月、春季の同土壌で 1.5～2.5 か月、夏季の土壌で 2～3 週間という結果が得られております。

6. と 7. については記載はございません。

18 ページ「8. 急性毒性試験」です。

「(1) 急性毒性試験」が行われておりまして、アルジカルブの原体を用いまして、ラット、マウス、ウサギ、モルモットを対象に試験が行われております。その結果は 19 ページ目の表 6 に掲載されております。LD₅₀ が小さいので、毒物扱いになります。

代謝物 B、C、E～K についてもウサギを用いまして、急性毒性試験が実施がされ、結果は表 7 に取りまとめられております。

20 ページ「(2) 急性神経毒性試験」がラットを対象に行われております。コリンエステラーゼ活性阻害による臨床症状が認められておりまして、無毒性量は雌雄ともに 0.05 mg/kg 体重/日ということになっております。

「(3) 急性毒性試験」をヒトで行っております。これは男性 4 名に対して行っておりまして、全血コリンエステラーゼ活性阻害が認められておりますので、無毒性量を 0.025 mg/kg 体重/日未満が得られております。

「(4) 急性毒性試験 (ヒト) ②」ですが、これは男性と女性両方に行われております。この試験が ADI 根拠の試験になっております。

21 ページ、無毒性量は男性では 0.025 mg/kg 体重/日、女性では 0.025 mg/kg 体重/日未満ということで、女性については無毒性量がとられておりません。これは部会の方でこのことから、安全係

数についてどのような数字を追加するかということが議論されております。

21 ページ「10. 亜急性毒性試験」です。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験」がラットを用いまして行われております。これは死亡率上昇、体重増加量抑制というような所見が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 0.1 mg/kg 体重/日ということが得られております。

22 ページ、「(2) 5 週間亜急性毒性試験」がイヌを対象に行われております。

いずれの投与群においても毒性所見がなかったということで、最高用量の 2 ppm が無毒性量となっております。

「(3) 100 日間亜急性毒性試験」がイヌを対象に行われておりまして、雄では軽度な臓器重量変化が見られたのですが、雌ではいずれの投与群でも毒性所見はなかったということでして、雄では無毒性量は 0.3 mg/kg 体重/日、雌では最高用量の 0.7 mg/kg 体重/日になっております。

「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験」がラットを用いまして行われており、結果については表 10 にまとめてございます。

コリンエステラーゼ活性阻害があったということでして、無毒性量は雌雄ともに 0.05 mg/kg 体重/日が得られております。いずれの投与群においても、神経病理学的な変化は見られなかったということになっております。

23 ページ、「(5) 30 日間亜急性遅発性神経毒性試験」がニワトリを用いて行われております。

遅発性神経毒性症状は認められておりません。

「(6) 代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験」がラットを対象に行われておりまして、コリンエステラーゼ活性阻害が認められておりますので、無毒性量は雄で 0.125 mg/kg 体重/日、雌で 0.25 mg/kg 体重/日が得られております。

「(7) 代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験」がイヌを対象に行われております。

無毒性量は雌雄ともに 0.25 mg/kg 体重/日という値が得られております。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の結果です。

「(1) が 1 年間慢性毒性試験」がイヌを対象に行われておりまして、2 ppm 以上投与群のところでは軟便及び粘液便の発生頻度が増加したとありますが、有意差が認められなかったということになっております。

コリンエステラーゼ活性阻害ということでして、無毒性量は雌雄ともに、5 ppm と得られております。

24 ページ、「(2) 2 年間慢性毒性試験」がラットを対象に行われておりまして、いずれの投与群にも毒性所見は見られなかったため、無毒性量は最高用量を取っております。0.1 mg/kg 体重/日で

す。

「(3) 2 年間慢性毒性試験」がラットを対象に行っておりまして、いずれの投与群も、毒性所見は見られなかったため、投与用量の 0.3 mg/kg 体重/日を取っております。

「(4) 2 年間慢性毒性試験」をイヌを対象に行っておりますが、コリンエステラーゼ測定の時期が不明ということと、個体間のばらつきが大きく、統計学的な有意差はなかったということで、参考データ扱いになっております。

「(5) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験」をラットを対象に行っておりまして、赤血球、コリンエステラーゼ活性阻害が認められておりますので、無毒性量は雌雄ともに 10 ppm です。発がん性は認められておりません。

25 ページ、「(6) 2 年間発がん性試験」がラットを用いて行っております。

ここで西川専門委員の方からコメントをいただいておりますが、濃度ではなく絶対値の換算ということです。ここを調べますと、ベンダイオカルブでも同じように換算をしておりまして、ベンダイオカルブの評価書の 14 ページに書いてございますが、その一番下の脚注のところに参考にした文献を掲載しております。それを用いまして同じように計算したところ、25 ページ目の (6) のアンダーラインが引いてあります濃度 6 ppm については 0.3 mg/kg 体重/日という値が得られます。

「(7) 18 か月間発がん性試験」です。

この試験については、混合飼料の調整方法に不適切な点があったということで、参考データ扱いになっております。一部、西川専門委員の方から修文をいただいておりますので、評価書（案）の方には反映しております。

「(8) 18 ヶ月間発がん性試験」です。

マウスを対象に行っておりまして、いずれの投与群でも毒性所見がなかったということで、無毒性量は最高用量の 0.7 mg/kg 体重/日を取っております。

この試験では (7) で見られたような肝細胞性腫瘍及びリンパ腫の発生頻度増加が認められていなかったということです。(7) の試験と (9) の試験を受けまして、(9) で統計学的手法を用いまして再評価を行っております。

その結果は、表 12 にまとめてございますが、いずれの腫瘍の発生頻度にも用量相関性は見られず、試験の (7) における発生頻度は、試験の (8) の対照群の値と同程度であったということが書いてございます。

「(10) 2 年間発がん性試験」でございまして、マウスを対象にして行っております。

ここでも西川専門委員より 6 ppm の濃度について絶対値に換算ということで、これも同じように計算したところ 6 ppm については、0.9 mg/kg 体重/日という値が得られております。

「(12) 代謝物 B を用いた 6 か月間慢性毒性試験」が行われております。
これはラットが対象でして、コリンエステラーゼ活性阻害が認められたということでした、無毒性量は雄で 0.125 mg/kg 体重/日、雌で 0.125 mg/kg 体重/日未満という値が得られております。

「(13) 代謝物 B を用いた 2 年間慢性毒性試験」をラットを対象に行っております。
雄 1 例、雌 3 例に肝細胞性腫瘍が認められておりますが、その発生頻度については統計学的有意差はなかったということです。

「(14) 代謝物 B 及び D の混合物を用いた 2 年間発生毒性試験」がラットを対象に行われてます。
これも (13) と同じように肝細胞性腫瘍が認められておりますが、統計学的な有意差はなかったということです。

27 ページ、最後の方 12. 生殖発生毒性試験です。

「(1) 3 世代繁殖試験 (ラット) ①」が行われておりますが、データ自体が古いということで参考データ扱いになっております。

28 ページ「(2) 3 世代繁殖試験 (ラット) ②」です。
これについては、体重増加抑制が見られたということで、無毒性量を取っております。親動物の雄で 0.3 mg/kg 体重/日、雌で 0.2 mg/kg 体重/日、児動物で 0.3 mg/kg 体重/日を取っております。
繁殖能に対する影響は認められておりません。

「(3) 2 世代繁殖試験」がラットを対象に行われております。
第 2 パラグラフ目にアンダーラインのところがございますが、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害について、17%の値が出ております。これは毒性所見の扱いではないということでまとめの表から外してありまして、微妙な値ですので文中に追記ということで、ここに掲載しております。

無毒性量は、親動物の雌と雄で 10 ppm が得られております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

29 ページ「(4) 発生毒性試験」でございますが、ラットを対象に行われてありまして、低体重が認められておりますので、無毒性量は、母動物で 0.125 mg/kg 体重/日、胎児で 0.25 mg/kg 体重/日が得られております。

「(5) 発生毒性試験」です。

これは分割投与という試験設計でしたので、イレギュラー扱いということで参考データになっております。

30 ページ、「(6) 発生毒性試験」で、ウサギを対象に行っておりまして、胎児にはいずれの投与群でも影響はなかったということで、無毒性量については母動物では 0.1 mg/kg 体重/日未満、胎児では最高用量の 0.5 mg/kg 体重/日が得られております。

「(7) 発達神経毒性試験」でラットを対象に行われております。

ここにつきましては、まとめが 3 パラグラフ目ですが、0.3 mg/kg 体重/日投与群の母動物で、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害等が、0.1 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で体重増加抑制が認められたということです。一般毒性に関する無毒性量は母動物で 0.1 mg/kg 体重/日、児動物で 0.05 mg/kg 体重/日という結果が得られております。また FOB において、0.1 mg/kg 体重/日投与群の児動物で自発運動低下が認められておりますので、発達神経毒性に関する無毒性量は 0.05 mg/kg 体重/日が得られております。

31 ページ「13. 遺伝毒性試験」です。

ここでは表 19 に結果が取りまとめられております。陽性が一部ありますが、そのほかの *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験では、結果はすべて陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられております。

ここまでがこのデータの説明でございまして、33 ページに「Ⅲ. 食品健康影響評価」をまとめてございます。

ここでのまとめですが、各種毒性試験結果から、アルジカルブ投与における影響は主にコリンエステラーゼ活性阻害であるということです。

各種試験の結果から、農産物中の暴露評価対照物質はアルジカルブ親化合物そのものと代謝物の B と D と設定されております。

ADI のところですが、34 ページ表 21、横表になって見づらくて申しわけありませんが、37 ページ目の一番下のところの「ヒト急性毒性試験②」の女性の LOAEL 0.025 mg/kg 体重/日を根拠としております。

女性のところで最小毒性量しか取れなかったということでした、安全係数について追加の議論を部会の方で行っております。

その結果、ヒトの試験ということですが、最終毒性量に基づきまして、追加係数 10 が必要ではないかということでした、安全係数は 100、最小毒性量は 0.025 mg/kg 体重/日で、その ADI については 0.00025 mg/kg 体重/日と設定しております。

引き続いてアルドキシカルブも説明いたします。資料 3 をお願いいたします。

アルドキシカルブにつきましては、3 ページ目に「審議の経緯」が書いております。これもポジティブリスト制度に基づきまして、暫定基準値が設定されている剤でございます。

農薬専門調査会の方では今年の 2 月に総合評価第一部会で審議が行われております。

6 ページに構造式が書いてございます。これは先ほど説明したように、アルジカルブの酸化代謝物でございます。

「7. 開発の経緯」のところですが、コリンエステラーゼ活性阻害作用を有するカーバメイト系殺虫剤でございます。

7 ページ、評価書評価ということでして、安全性に係る試験については、JMPR と豪州の資料を基に、知見を整理してございます。

「1. 動物体内運命試験」です。

ラット、イヌ、乳牛を対象に行われておりまして、まとめますと尿中に排出される。代謝が早いということが見て取れます。

「2. 植物体内運命試験」については記載がなかったということです。

「3. 土壌中運命試験」ですが、(1) のところで上路専門委員よりコメントをいただいております。インキュベートの条件下が暗条件下ということではないかということで確認したのですが、参照とした資料にはそこまで記載されておりましたので、本文中の括弧の「暗条件下？」というのは、取る方向で修正したいと思います。

8 ページ「(2) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験」です。

ここでも各種の半減期が得られておりまして、9 ページに表 2 に取りまとめられております。

「(3) 土壌吸着試験」です。

吸着係数が低いので移動する傾向があるということが見てとれます。

「5. 土壌残留試験」は記載がなかったということです。

「6. 作物残留試験」は国内の試験は実施されておられません。

「7. 一般薬理試験」については参照した資料には記載がございませんでした。

「8. 急性毒性試験」ですが、「(1) 急性毒性試験」については、ラットとウサギを用いて行われております。

10 ページの表 3 に結果が取りまとめられておりまして、LD₅₀ が小さいので毒物扱いになります。

「(2) 急性遅発性発達神経毒性試験」で、ニワトリを対象に行われ、遅発性神経毒性症状は認められておりません。

「10. 亜急性毒性試験」です。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験」がラットを対象に実施されております。

コリンエステラーゼ活性素材が認められておりますので、無毒性量については雌雄ともに 1.8 mg/kg 体重/日が得られております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験」です。イヌを対象に行われております。

いずれの投与群にも毒性所見はなかったということで、最高用量 5.4 mg/kg 体重/日を、雌雄ともに無毒性量に設定しております。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

最初の「(1) 6 か月間慢性毒性試験」です。ラットを対象に行っておりまして、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害があったということで、無毒性量を 0.6 mg/kg 体重/日で取っております。

「(2) 2 年間慢性毒性試験」です。

いずれの投与群にも毒性所見は認められておらず、無毒性量については最高用量の 2.4 mg/kg 体重/日を得ております。

12 ページ、「(3) 1 年間慢性毒性試験」です。

イヌを対象に行っております。赤血球コリンエステラーゼ活性阻害が認められておりまして、毒性量は雄で 25ppm、雌で 5ppm が得られております。

「(4) 18 カ月間発がん性試験」です。

マウスを対象に行っておりまして、最高用量の 9.6 mg/kg 体重/日を無毒性量にしております。

(5) ではアルドキシカルブ及びアルジカルブスルホキシド、後者の方はアルジカルブの別の代謝物ですが、この 2 つの混合物を用いまして、2 年間の慢性毒性試験を行っております。

13 ページ、上の方に結論が書いてございますが、肝細胞性腫瘍が認められたが統計学的有意差はなかったということです。

「12. 生殖発生毒性試験」です。

「(1) 3 世代代繁殖試験」がラットを対象に行われております。

無毒性量につきましては、親動物の雄で 2.4 mg/kg 体重/日、雌で最高用量の 9.6 mg/kg 体重/日です。児動物では、最高用量の 9.6 mg/kg 体重/日が同じように得られております。繁殖能に対する影響はなかったということです。

「(2) 発生毒性試験」はラットを対象に行っておりまして、催奇形性はなかったということです。

「13. 遺伝毒性試験」です。

結果の方は表 7 にまとめられておりまして、すべて陰性でございました。

14 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」です。

これにつきましては、納屋専門委員の方からコメント 2 ついただいております。最初の方はアルジカルブと一緒に評価した方がよろしいのではないのでしょうかというコメントです。

後段の方は、ウサギ発生毒性試験がないということと、小核試験がないために追加の安全係数が 3 でよいのか、その理由を明記する必要があるということでしたので、それを受けて 14 ページ真ん中辺りに、アンダーラインで書いてある部分ですが、修文を行っております。

ADI ですが、15 ページの表 8 の最後のところのイヌの 1 年間慢性毒性試験の雌の 0.11 mg/kg 体重/日を根拠に取っておりまして、14 ページに戻りまして、安全係数については、追加係数 3 があ

りますので 300、無毒性量については 0.1 mg/kg 体重/日ということで ADI は 0.00036 mg/kg 体重/日と設定しております。

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。やや原則的ではないのですが、このアルドキシカルブがアルジカルブの代謝物であって、なおかつ独自の農薬であるとして開発された経緯があり、厚生労働省の方から別々に ADI 設定をして欲しいと頼まれたという経緯もあって、納屋専門委員の方からは一緒に考えられないかという話があって、その辺のところは上路専門委員のところの部会でも多少お話があったと思いますので、後ほどどういう状況かというお話をさせていただこうと思っておりますが、まず一緒にするという話でいいのか。それとも別々でないと困るのかというその辺の事情について、事務局の方から何か追加の説明はございますか。

○ 佐藤課長補佐

厚生労働省の方から諮問を受けた際には 2 剤別々に諮問されておりますので、やはりそこがベースになるのかと思います。アセフェートとメタミドホスのような関係の剤がございしますが、アルドキシカルブについては、日本では使われてはいなく、国内登録がないということですが、将来これが単独で農薬として使われる可能性もございしますので、やはり別々に設定した方がよいのではないかとございます。

以上です。

○ 鈴木座長

本当はややこしい話があるのだろーと思います。納屋専門委員がこういうふうに感じられた一番大きい理由は、今、説明があったように、アルドキシカルブの方では若干データギャップがある。十分に全部の毒性が評価されているとは思えない。だけれども、これがアルジカルブの代謝物であるということであって、なおかつアルジカルブの動物代謝の中でも、アルドキシカルブが出てくることがありますから、その意味ではアルジカルブである意味で、毒性評価というのは担保されている。そうであれば、こうしたギャップがあるということについてはあまり考えなくてもすっきりするのだけれどもという思いがあって、こういう話になったと思っています。

その辺のところ、實際上、アルジカルブは今のところ日本では登録はないのですが、アルジカルブというのはどのくらい使われているのか、あるいは実績としてアルジカルブそのものが国外においても、ADI とか、MRL とか、そういうものがつくられている部分があるのかということについて、もし何か追加の情報があれば事務局の方からお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

両方の剤とも ADI については、豪州の方で別々に ADI が設定されております。

○ 鈴木座長

使われている実績があるということですね。アルジカルブだけではなくしてアルドキシカルブとして、農薬が使われているらしいという、現にそういう基準があるということであれば、そういうことになりますね。

○ 佐藤課長補佐

恐らくそうだと思います。

○ 上路専門委員

総合評価第一部会で検討して、大分いろいろとやった記憶がありました。この剤はやはりアルジカルブの動物代謝の場合は、アルドキシカルブがあまり出てこないのですが、植物代謝の場合に、このアルジカルブがアルドキシカルブとして安定な形で残留するということが考えられるので、別々の方がいいであろうとされました。

これは余計なことなのかもしれませんが、昔の教科書では何十年も前から、代謝物の酸化体のすごくいいデータとして載っているわけです。そのときにアルジカルブから始まって、アルジカルブのスルホキシド、そしてスルホンというのがアルドキシカルブになっていて、いわゆる昆虫へのアセチルコリンエステラーゼ活性というのは、むしろアルジカルブよりもアルドキシカルブの方が強いわけです。だから、殺虫剤として登録が取れているということが想定されるわけです。

私もオーストラリアの方でアルドキシカルブが単独で農薬として、殺虫剤として登録されているというのは初めて知ったのですが、そういうこともあって登録されたのかなという感じがします。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。最初にこういう話をしたのは、アルドキシカルブとアルジカルブを込み込みで評価するか。それとも独立して評価していいのかということに関連した議論をしたと思ってのことでした。

納屋専門委員、今の説明等々からで、事務局が当初別々につくりたいと考えた事情等々を了解いただけたでしょうか。もし御意見があればいただきたいと思います。

○ 納屋専門委員

別々に評価をせざるを得ないという結論ですので、その結論にしたがって、個々の化合物それぞれ別々で ADI を求めていくしかないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。林専門委員、何かありませんか。

○ 林専門委員

アルジカルブの方で最終的な対象物として親化合物と代謝物 B 及び D というふうに設定されています。その D がこちらですね。そのときに、既にアルジカルブの方でも D も含めて評価をするということが決まった場合に、新しくこちらでアルドキシカルブの ADI が決まり、その残留値が違う場合、これは実際に違いますね、その場合どちらを優先することになるのでしょうか。

○ 鈴木座長

わかりますか。事務局の方で何かこの辺り具体的にわかりますか。確かに違いそうですね。けれども残留レベルでの話というのは、どうなるのでしょうか。区別がつきませんね。

○ 上路専門委員

確かに区別はつかないですね。アルドキシカルブが出てきてしまったら、それがアルジカルブの代謝物なのか。アルドキシカルブが残っているのか、それは確かに難しいですね。

○ 鈴木座長

ただ、アルドキシカルブが原体としてというか、勿論製品になってですが、使われるということはあるわけだから、その意味でアルジカルブの代謝物としてではなく、原体のものとしての ADI を定めるというのは、理屈の上ではあり得るわけです。具体的なところは厚生労働省にお任せするしかないのでしょうか。そうすると結構ややこしい話だと思います。

アセフェートのメタミドホスのところでも結構ややこしい話になると思っていて心を痛めていたのですが、今のところ私も具体的に数値もないし、この剤は特にポジティブリストで国内登録のある剤ではないので、よけいにややこしいです。

ちなみにメタミドホスの方は、アセフェートは登録があるのですが、メタミドホス自体は国内では登録はありません。

○ 吉田専門委員

勘違いかもしれませんが、随分前に別の会社からある親化合物とその代謝物での登録とそれぞれあって、それぞれ審議して、それぞれ違う時期に出てきましたので、それぞれ ADI を決めたことが確かにありました。このように続けて出てくればわかりますけれども、審議のときはこれがこの代謝物はこうです、この剤でしたということを我々は頭に置いて評価をするということではないのでしょうか。あまり解決にはならないのですが。

ただ、これはこの親化合物だったということを知って評価するのとしらないのではずいぶん違うと思います。

○ 鈴木座長

本間委員、お願いします。

○ 本間委員

素人の質問でお許しください。

食品では例えば抗酸化剤とか、においとか、そういう場合に類縁のもので、強度が強まるという現象がよくあるのですけれども、例えばこの剤の場合に、B と D が評価されている。それ以外の代謝産物に関しましては、アルドキシカルブ、あるいはこれの代謝産物と一緒にあって効力が強まるとかいうことは、あり得ないわけですか。

○ 鈴木座長

上路専門委員、先ほど教科書的記載という話のところにありますか。

○ 上路専門委員

昆虫のコリンエステラーゼ阻害だけですから、動物の方ではそういう傾向が出ていません。ですから、そこはわかりません。

○ 鈴木座長

やはり食品添加物的なところとは様子が違うのかもしれませんが、わからなくて申し訳ありません。よろしいでしょうか。

○ 本間委員

結構です。

○ 鈴木座長

データから見る限り毒性に関してのところ、増強するという話はなさそうというところ。もし、御意見がなければ、この剤は、親化合物と代謝物の関係にあるのだということを理解した上で、別々に ADI をつくるという形にしていきたいと思います。

それが解決いたしますとアルジカルブの方ですが、ほとんど問題はないかと思いますが、既に上路専門委員が御指摘くださいましたように、動物体内では代謝物 D はあまり多くは出ないけれども、植物では B と D が大量に出てくるので、分析対象化合物にはせざるを得ないという説明をしていただきました。その辺のところ、説明がつけば、あとのところ各専門委員から、何か御意見をいただけるものがあれば御意見をいただいた上で、最終的に、この ADI でよろしいかどうかというところに議論を移したいと思っているのですが、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

送っていただいたときに申し上げればよかったのですが、何点か伺いたいところがあります。

まず、評価書案の 20 ページ、ヒトを用いました急性毒性試験のところ、①では症状がボランティアの方に出ているようですが、②の試験ではいかがだったのかなということです。

もし何も症状が出ていないようであれば、それは記載した方がいいのではないかと思った点です。

2 番目は、語句の点だけですが、22 ページの 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の表の上の 1 行目、「いずれの投与群においても神経病理学的変化」、「病理」というのはヒストパソロジーだけではないところでも使う用語ですので、例えば「神経系の病理組織学的変化」というように丁寧に書いていただいた方がよいのではないかと。これをコリンエステラーゼ阻害による症状が出ておりますので、多分病理組織学的変化がないということだと思いますので、くどいのですが書いていただいた方がいいではないかと思ったところが 2 点目です。

3 点目ですけれども、評価書（案）33 ページの「食品健康影響評価」のところですが、第 4 パラグラフ目、「各種毒性試験結果から、主な影響はコリンエステラーゼ活性阻害」というところに「及びこれに関連した毒性変化」と加えるのはいかがでしょうか。

これを加えた方がいいかなと思った理由といたしましては、発生毒性試験で死亡等が出ていて、それに関連して、胎児に云々というところがありますので、コリンエステラーゼ活性阻害だけで、ここは毒性がという表現とつながらないのではないかと思いますので、「及びこれに関連した毒性変化」というような一文を加えたらどうかと思いました。

以上 3 点です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。1 つずつやっていこうと思います。

20 ページ、ヒトの急性毒性試験は 2 つあるわけですが、最初の方では、全例で悪心、嘔吐、縮瞳など影響が出ているけれども、②の試験では類似の用量でありながら、その辺の記載がない。これは文章上どうだったのか。ありますか。

○ 高橋評価専門官

ここに書いてあるのが評価書のすべてでございます。

○ 鈴木座長

そうすると、神経症状がなかったという話は書き切れないですね。これで御了解いただくしかないと思います。

次が、22 ページ亜急性神経毒性試験のところで「神経病理学的」というよりは、「神経系の病理組織学的変化」ときちっと書きなさいということですが、これは確かにそのとおりだと思います。柳井専門委員、その辺いかがですか。その方がいいですね。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

では、そういうふう書き直すことにさせていただきます。

最後のところですが、33 ページ、アルジカルブによる影響は、コリンエステラーゼ活性阻害が主であったに加えて、及びそれに関連した悪影響というところを、発生毒性試験のことを理由に挙げられて出した方がよいという御意見でした。納屋専門委員、いかがでしょう。その発生毒性のところで子供が死にますという話を、関連する変化と言っていいのかどうかという点について御意見をいただきたいと思います。

○ 納屋専門委員

2 世代繁殖試験ではコリンエステラーゼ活性を調べていますけれども、発生毒性試験では調べておりません。ですから、ここにおける変化をコリンエステラーゼ阻害だというのは、きつ過ぎるのではないかと思います。発達神経毒性では、コリンエステラーゼ活性と、その症状発現ということとは関連づけられておりますけれども、少なくともラットやウサギの発生毒性試験の影響がコリンエステラーゼ活性に直につながっているかどうかということまでは言い切れないと思います。

○ 吉田専門委員

そういたしますと、ここは主にコリンエステラーゼ活性阻害とあっさり書いてしまうのは、この後の文章等につながらないということになりますので、何か納屋専門委員にいい一文を考えていただかないと、その後がつながらないと思うのです。

○ 鈴木座長

「主に」と書いてあるので、それはそれでいいのではないですか。

○ 吉田専門委員

「主に」ですけれども、もう一つ見られている変化が死亡という非常に強い毒性ですので、それについては何も書かなくてよろしいですか。

○ 鈴木座長

一応急性毒性とかそちらの方の話で非常に低いところから死亡が見られて来ているという話があって、これ自体神経系の話の問題ですから、その意味では、死亡を問題にするよりは、毒性の問題のところで出てくるのは体重増加抑制とか、そういうところの方が多い。

實際上、神経系に対する影響ということだと、納屋専門委員が言われたように、発達神経毒性のところで自発運動の低下とかいうところだと、関連はするのでしょうかけれどもという話になると思います。

○ 吉田専門委員

繁殖毒性のところの一文がなければ私も申し上げないのですか、ラット発生毒性について「母動物に死亡例など著明な毒性が見られた」と書いてあります。「主に」というのは、コリンエステラーゼの活性阻害だけであって、「主に」ではない部分に母動物の死亡など著明な毒性があったとい

うのは、少し言葉として私はつながらないように思うのです。

○ 鈴木座長

多分別の要因があつて、このラットの発生毒性試験においてというところで、母親に死亡が見られないような用量で、その拡張が子供に見られたというところなのですから、納屋専門委員、その辺のところ何かいい知恵はありませんか。

○ 納屋専門委員

「母動物に死亡発現が見られる用量で、」にしておけばいいわけです。「著明な」という主観を入れてしまうので、すぐく際立ってしまうのだろと思うのです。淡々と事実だけを書いておけばいいと思います。恐らく外国の評価書にそういうような表現があつたので、それをそのまま持ってこられたのではないかと思います。

○ 鈴木座長

ある意味で意図があつて、「著明な毒性が」ということで特にそれを強調して、そうでない話のところは、抜こうという意図だったのでしょうけれども、かえってこれがあると誤解を招きやすい。だから、「死亡例が見られた高用量群で」という形にして、「などの著明な毒性」というのを消してしまえば、比較的つながりやすいかなという気もしますが、いかがですか。

○ 吉田専門委員

確かに急性毒性試験を見ますと、これは妊娠していない動物でも、0.5 mg/kg 体重というのは、LD₅₀に入っておりますので、この用量で死亡が出るということは私は納得できますので、やはり「著明な毒性」というのは削除した方がよろしいのかと思います。

○ 鈴木座長

御了解いただけたということでよろしゅうございましょうか。

そうしますと、残っているところは、ヒトの急性毒性のところのデータを用いて ADI を決めたという点ですが、一応ここに書いてあるとおりのこととして、全体の中で、最も低い NOAEL あるいは LOAEL というところがございまして、女性の一番低い LOAEL が、0.025 mg/kg 体重/日だったということであります。当然ヒトからヒトへの予測ということになりますから、種差というのはなくて、1 でよろしい。個体差だけ安全係数のところで 10 をかける。ただし、LOAEL から ADI を推測しなければいけないので、追加の安全係数を 10 かけますという話になっておりまして、これは極めて合理的かなと思いますが、御了解いただけますか。何か追加として御発言されたい方がいましたらどうぞ。

○ 廣瀬委員

今の追加の安全係数 10 についてですけれども、これは LOAEL に基づくことによって、この 10 が

更に加えられたわけですがけれども、21 ページの表 9 の女性の 0.025 mg/kg 体重/日のコリンエステラーゼの阻害率を見ていると、LOAEL で見られている阻害率が 20%なのです。この LOAEL というのはかなりの NOAEL に近い値だと思うのですけれども、こういう値に対して、10 をかける必要があるのかというのが率直な意見なのです。2~5 くらいでもいいのではないかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

どなたか。10 はかけ過ぎではないかという御意見ですが。

○ 廣瀬委員

安全側に立てば、それでもいいのかもしれませんが、少し行き過ぎかなとも思います。

○ 鈴木座長

一応形式的に考えると、LOAEL だという話になるのです。この LOAEL が果たしてどのくらい強い LOAEL なのかという話のところからすると、どうなのだ。しかも、これが急性毒性の話のところ、ADI の推測というのは、慢性的な参照用量の話ですから、その辺のところに使うとの兼ね合いも考えなければならないのかなというところがあるのです。恐らくコリンエステラーゼ活性阻害のところ、有機リン剤とカーバメートのところで若干違うところがあった。カーバメートの場合は、比較的短期間の阻害であって、比較的酵素とカーバメートとの結合というのが弱くて割と早い時期に回復するといったこともあるので、長期間の暴露になったときに、毒性が増強されるということはないから、急性のところの、NOAEL もしくは LOAEL を使って慢性の参照量を算出するというのはそんなに問題ないのかなと一方で思いながら、では、幾つの追加のファクターが可能かということになるのですが、これはなかなか定説がないような気がするのですが、これは林専門委員が一番いいですかね。

○ 林専門委員

定説はないと思いますけれども、今の廣瀬先生のお考え、確かに 20%の阻害率というのは我々が線を引いているボーダーのところなので、それに非常に近いところにはあるのだらうなというのは容易に推測できると思うので、10 よりもう少し小さな値にするということについては賛成です。でも幾つにするかという、よくわからないのですけれども、半分程度かな。

○ 鈴木座長

算術的に半分にして 5 くらい。log で考えると 3 くらいになる。3 くらいでも悪くはない。いろんなところで中間くらいかなというときに、最近のところでは特に反応曲線の関係から考えると、中間ということになると log で考えて半分、そうすると 3 というのが合理的かなということが言われておりますから、その辺のところに変えましょうか。ここで合意されればそれは別に問題はない。

多分ヒトを女性の LOAEL が、極めて NOAEL に近いレベルにあるという御指摘は、どなたも合意できると思います。

○ 納屋専門委員

3 に反対します。もともとの 10 にしていただきたいと申し上げたいです。

というのは、2 回目のヒトのボランティア試験は、男性は 38 人ですけれども、女性は 9 名と女性の方が数は少ないので、増えると、もっと強い影響が出る可能性の考えられなくもないということで、私は安全係数で 10 を取られたというのはとてもいいことだなと思って見ていたので、今の議論で 3 になってしまうと、ちょっと待ってという感じがして、申し上げました。

○ 廣瀬委員

私も人数が少ないというのはわかったのですが、それを言うとは今度はイヌが 4 匹ではないかということを考えて、9 人ならそんなに少なくはないのではないかという気もしていたので、そういう意見を申し上げました。

○ 柳井専門委員

私も納屋専門委員と同じ意見です。一応部会の方でかなり時間をかけて専門家が審議した結果なのですが、そういう意味では私どもも部会の出身なのである程度尊重していただいて、あまり簡単にひっくり返していただくのも問題だと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 鈴木座長

議論の問題からして納屋専門委員の言われた女性の例数が少ないよという問題。ヒトのデータを取るときにいつも悩むところというのは、動物の場合だと例数が少なくとも最終的には殺して、例えば脳のアセチルコリンエステラーゼなども計るし、病理組織学的な検査も併せてやることのできるのですが、ヒトはそうはいかないというところがあって、どうしても不確かな部分が残る場合が結構あります。

なるべく動物実験の方で、ADI を設定しようという形の議論がこれまでされてきたと思います。それからすると、確かに今回のヒトの実験というのは最初のところは、各群 4 例で、12 例程度の話でしょうか。

2 回目の話では女性は 9 名しかいないという話。コリンエステラーゼは測ってあるのだけれども、臨床症状について記載がなくてわからないといったようなところからすると、確実に LOAEL が NOAEL に近いとまでも言い切れないとすれば、とりあえず 10 で決めておいても悪くはないのかなというふうに思います。

林専門委員、その辺はいかがですか。

○ 林専門委員

先ほどの私の発言を撤回します。原則として部会の御意見を尊重すべきだと思うし、部会の方からこの幹事会の方へ宿題が出た場合には、その辺は積極的に考えればいいと思いますけれども、今の場合は、10 で私も賛同します。

○ 上路専門委員

ありがとうございます。随分いろんな議論をしましたけれども、鈴木先生に御説明いただいたように、まずヒトのデータを求めていいのかどうかということと、NOAEL が取れていないときの追加係数はどうするのかというところでもめて、結局これになったわけです。かなりもめたことは事実です。

ですから、幹事会の方で、我々の部会の結論を支持していただければ、すごくありがたいと思います。

○ 鈴木座長

今のような形になります。廣瀬委員、よろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

わかりました。どうもありがとうございました。

○ 鈴木座長

引き続いて、アルドキシカルブの方に移りたいと思います。

アルジカルブに比べますと、データの量が非常に少ないというところがありまして、大筋は作用機序のところでは、アセチルコリンエステラーゼ阻害でいいのでしょうかけれども、アルジカルブ原体を投与すると若干代謝の進行というのは勿論変わってきて、そうは言ってもそんなに違うわけではございません。問題は、先ほどちょっと触れましたけれども、データギャップがあるという点です。特に生殖発生毒性試験の中でウサギの毒性試験が行われていない。

遺伝毒性試験のところで、一応染色体異常試験が *in vitro* でやられていることはあるのですが、*in vivo* の小核試験での確証というかそれがないというその2点が一番大きい問題かなと思っております。

アルジカルブが、アルドキシカルブを含めて毒性評価がされているのだとすれば、発生毒性といったようなものも考えることはないだろうし、遺伝毒性についても特段問題にならないのだろうけれども、ここで原体としてアルドキシカルブを使ってしまうと、このデータギャップはいかんともし難いというところなのです。この点についてどこから議論しましょうか。

まず、納屋専門委員、いかがですか。

○ 納屋専門委員

一緒に評価したかったのですが、別々に評価すべきだという結論ですので、この剤だけで見れば、

ウサギのデータがないので、催奇形性がないとは言い切れません。これは絶対に譲れません。

非常に不思議なのは、発がん性試験だとか、3世代繁殖試験までやっておきながら、どうしてウサギの試験だけやらないのか。何かあったからデータを出してこないのではないのかという勘繰りさえもできるわけです。性善説に立てば、たまたまやらなかったただだろうというふうに見逃せるのですけれども、都合が悪いデータは出していないのではないかと考えられますので、そういうふうに見ると、追加の係数3というの譲れないということになります。

○ 鈴木座長

どなたかこれに対して御意見ありますか。林専門委員、特に遺伝毒性との関係などについて若干触れてください。

○ 林専門委員

やはりこれ単独で評価するとすれば、ガイドラインというものは、守らざるを得ないと思いますので、そういう意味でのデータの追加というのは必要になってくるかと思います。あと問題とすれば、独立して評価はするのだけれども、こちらのデータをどこまで尊重して引用するか。その辺でちょっと分かれ道になるのかなという気はします。

○ 鈴木座長

こちらのデータというのは、アルジカルブだけだということですか。

○ 林専門委員

アルジカルブのデータをどこまではアブリシエートして、こちらを評価するかということになるのかなと思うのですけれども、いかにもこれだけだと少し貧弱だというふうに思います。

○ 鈴木座長

上路専門委員、部会の方で、どうなっていました。

○ 上路専門委員

データがすごく限られたものしかないのです。評価書だけでしか評価しなければならないというところで、それ以上の検討の余地がないという、確かに先生方のおっしゃるようないろいろな毒性試験で不十分なことは十分わかるのですけれども、それを追いかけるすべがない。限られたものでしかやれることがないから、では安全係数をかけてということになっていたと思います。

○ 鈴木座長

そうですね。追加の実験をしてくれというのもどこへどう頼んでいいかわからないしという話になるわけですね。

○ 吉田専門委員

私が聞きそびれたのかもしれたのかかもしれませんが、このアルドキシカルブはアルジカルブの代

謝物ということで、アルジカルブは 100%アルドキシカルブになるのですか。

○ 上路専門委員

そうではありません。

○ 吉田専門委員

そうではないですね。ということはちゃんとデータがないというのは、不足しているのではないかなというふうに、動物など 100%移行するというのであれば、また違うのかもしれませんが、そういうことではないので、代謝されるということでないということであれば、私もデータが不足していると思います。

○ 鈴木座長

言われていることは、同等だということではなくて、動物の体の中で代謝物ができてきて、それがたまたま植物代謝などで出てきているような場合には、原体での動物実験の中で、恐らく安全性が担保されているのだろう。それは最終的には残留レベルでの毒性だからそういうふうに考えてもいいのだろうというとは一般に言われているわけです。

ただ、理屈として考えた場合、特にアルジカルブからアルドキシカルブになる量というのは、毒性の評価のところでは数%とされていまして、あまりにも低い。植物体の方では、数十%ということもあって、確かに言われるように直ちにアルジカルブで毒性試験をやっているから、アルドキシカルブの毒性が担保されているよというのはちょっと問題だねというところがあります。

その意味でも、追加の安全係数をかけて対処するしか今のところはないのかなというふうに考えておりますが、今の説明でよろしゅうございますか。

○ 柳井専門委員

やはりアルドキシカルブと、アルジカルブは、生産するロットによっても違います。工場も違う可能性がありますので、別の農薬として、審議しなければいけないというのは強く思いますので、それぞれの立場で、毒性試験を基にしてそれぞれで評価するしかないというのは強く感じます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。多分事務局で先ほどお聞きしたところだということです。本当に使われているかどうかは確認が取れないのだけれども、オーストラリアで小麦についてアルドキシカルブの MRL、残留量のところがレベルが決まっているという話があるようで、オーストラリアでは使用実態があるのかもしれませんが。先ほど事務局でもしかして日本で登録があるという話が出てきましたが、それはそのときにちゃんと出るわけだから、今は考えておく必要はないです。

そうすると、これ以上の話はないと思うのでこの形で評価書をお認めいただけるかなということになるのですが、別々にという話の解決がついて追加の安全係数 3 というのも御同意いただけたと

思います。

○ 納屋専門委員

いいえ、同意していません。

○ 鈴木座長

では、どうぞ。

○ 納屋専門委員

アルジカルブの場合には、LOEL を使ったから安全係数 10 というふうにとったわけです。今度はデータがないのに 3 でいいというのはちょっと通らないと思うのです。

○ 鈴木座長

それはそうではなくて、一応トータルで見た場合には、アルジカルブの毒性試験から見た場合に完全にとはいませんが、おおよその安全性が担保されているだろうけれども、実際にはデータが足りないからわからないのでということになると、10 倍までかけなければならないかという議論になると思います。

實際上、アルジカルブの試験で完璧に担保できないわけです。だから追加の安全係数をかけなければならないという話になっているわけですから、これがもし合体してやってしまう話になっていけば、先ほどのヒトの方の話で決まった ADI な話の中に解消されてしまうわけです。それから比べると、追加の安全係数をどうするのというときに、10 は逆に言うとかかけ過ぎではないかという気がします。

上路専門委員、その辺のところ部会で関連する議論をされましたでしょう

○ 上路専門委員

追加係数をかけなければいけないところまでは確かにあったのですが、3 でよかったのだと思うのですが。

○ 鈴木座長

議事録の方に何かありますか。

○ 佐藤課長補佐

当時の議事録の概要を説明いたしますと、追加の安全係数については代謝のパターンの問題とか、急性毒性などの比較から、少なくとも追加の安全係数を 10 倍まで加えることは必要ではないかもしれない。アルジカルブと類似のパターンであれば 2~3 倍くらいの追加の係数でヒトに外挿する際にはそう不安な要素はなくなるという旨の発言がありました。

その後、催奇形性のデータが足りないことを安全係数で担保すると、安全係数の妥当性という新しい問題が出てくるのではないかという意見もございました。

それを受けて、農薬のデータセットは膨大で閾値が求められていることから、ほとんどの剤の安全係数は 100 である。追加の安全係数をかけた剤は 3 つで 300 を用いている。これを、データギャップという話に集約されるため、その範囲であれば特に問題は起こらないだろうという意見もございました。

そこで、3 をかけて 300 という話に落ち着いているようです。

○ 上路専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。今のような議論が、部会の方でされたようでございます。林専門委員、何かありますか。

○ 林専門委員

ここでこれを結論づけるということには賛成なのですけれども、要するにポジティブリストであるということ、それから評価書評価であるということ、常に完全なデータがそろわないような状況でも評価しないといけないだろうというところまではいいのですけれども、追加の安全係数を幾つにするかという点だと思います。

確かに先ほども、部会の決定を尊重するというふうには言ったのですけれども、今の場合先ほど LOAEL でかなり NOAEL に近いところでも一応 10 倍したという経緯があるのを見ると、今の場合完全にデータがないわけです。欠失なのにそれが 3 というのは、やはり少し小さいのかなという印象は持ちます。

○ 鈴木座長

10 かける必要があるというところはいかがですか。

○ 林専門委員

その辺もルール化しておけばいいのかもわかりませんが、例えばがん原性試験がなければ、それは多分 10 倍になると思うし、生殖発生毒性でもデータがなければ 10 倍だというふうに思います。今の場合確かにほかの部分で少しは担保できる部分があるのかもしれないのですけれども、ウサギのデータが全くないというところでは、どうなのか。その辺の重みというのはちょっと私の場合は専門外なのでわからないので、その辺は納屋専門委員のお考えを尊重してもいいのかなというふうに思います。

○ 納屋専門委員

ウサギはほかの毒性試験の中では使わない。生殖発生毒性試験でしか使わないので、ウサギの毒性が比較できないのです。ほかの試験から類推できない。そういう中でウサギの奇形に関する実験

などが行われていないということなので、やはり慎重にやるべきであろうと私は思います。

私の個人的な見解としては、追加の係数は 3 ではなくて 10 の方がいいと思っております。あるいは 5 でもいいのかもしれませんが。

いずれにしても、アルジカルブの ADI よりも、データが少ない方が高いというのがあまりにもおかしいのではないかと。安全性から考えると、ぎりぎりどう考えても、アルジカルブの ADI と同等かそれよりももっと低い値であるべきだと思います。

○ 鈴木座長

最後のところは多少実用的な問題からしても、先ほど林専門委員が出された昔の問題があるかもしれませんが。いずれにしても、アルジカルブの代謝物であるというところからすると、全くデータが欠損しているとまでも言えないというところで、若干妥協的な発言があって、10 もしくは 10 でなければ 5 でもよいという話だったので、その辺のところに落ち着くのかなという気はしていますが、私自身は 10 でなければならないというほどの問題は、實際上薬物の類似性とか、代謝のパターンとかいうところからすると、ないというふうに思っています。

そういったところで、恐らく合意ができるところ、これは基本的にデータがないわけですから、サイエンスの世界ではありません。ある意味で言えばポリシーの世界に落ちることです。3 にするか 5 にするか 10 にするかといういずれかの選択ということになると思います。

部会の議論ということも尊重するということになりますと、恐らく 5 辺りに定めるのが。

○ 上路専門委員

算術的には、3 か 10 かと言ったら 5 になる。

○ 鈴木座長

反応性のところをある意味で直線的に考えたというへ理屈をすることになるのかもしれませんが。要するに log ドーズという話のところとはちょっと違う話になるのかもしれませんが。

○ 吉田専門委員

今回データがないというのはウサギだけではなくて、*in vivo* の遺伝毒性のことですが、これについては林専門委員のコメントをいただければ、個人的には、これが全く先ほどの剤のデータが何もないデータならば 10 をかけるべきだと思うのですけれども、これは代謝物だということを念頭において評価した場合どうかということ。全く何もないものと同じように評価できないと思うので、10 はかけ過ぎだと思います。

その場合どうしたらいいかということなのですが、私はどちらかというと発生毒性試験は、確かにウサギがありませんけれども、ラットで行われていないことはないですし、むしろ *in vivo* の遺伝毒性の方はどう考えたらいいのかなという方が、発がんという立場から言うと気になりますが、

それは林専門委員の御意見を尊重したいと思います。

私は特に部会の3ということに、それ以上かける必要はないのではないかと思います。ADI 自体を見ましても、確かに高いですけども、ここまで低いと、悪い目ではそうよくは見えないという数値になってくると思います。

○ 鈴木座長

林専門委員、染色体異常試験はネガティブで、その *in vivo* の小核試験がない。それを登録申請のときの必要要件という点からは、ちょっと問題があるのかもしれませんが、現実には *in vitro* でネガティブが証明されているときに、どうしても小核試験はないといけないのかというところについて少し解説をお願いいたします。

○ 林専門委員

先ほど申し上げたのはルールとしての話が主です。今の場合は *in vitro* の方で染色体異常試験がなされていて、それがマイナスということですので、*in vivo* の小核試験をやってもかなりの確率でマイナスになると思います。すべてではないですけども、今 *in vivo* の試験が求められているというのは、最後のぎりぎりのところを保証するという意味で求められていると理解していますので、*in vitro* で陰性であった場合に、安全係数に大きな値を持ってくる必要はないと思います。

ここでの追加の安全係数というのは、遺伝毒性よりも、発生毒性の方を重視した考えでよろしいのかと思います。

○ 鈴木座長

発がん性の *in vivo* の試験のところでも、発がん性は見つかっていないから、それからすると、遺伝毒性の方の罪は割と軽いだろう。実際は発生毒性の方が足りないよというのは、少し問題にすべきところで、ラットで認められた話があるからというよりは、やはり代謝物であるから親化合物アルジカルブでの試験を見ると、ウサギでの実験があるからという方がまだ根拠としては正しいのかもしれない。

ですから、その辺でどのくらい割り引くことができるのかという話に最終的にはなるのかなと思いますが、納屋専門委員は3では納得できないということですね。10はかけ過ぎだというのはからすると、3と10の間という話にならざるを得ない。

○ 廣瀬委員

それは部会の意見を尊重してもらわないと困ります。先ほどの剤であっても、私自身は納得しているわけではありませんけれども、部会の意見を尊重して、10でいいよという話です。

○ 鈴木座長

今回のものは、部会の議論では2ないし3だろうという話だったので。

○ 上路専門委員

部会として一番問題になったのは、安全係数を追加でかけるといふときに、何を基準にして、どういう症状で、どういうことが基になって安全係数のかけ方を決めるのかという、そこが明確になっていないという、それが困るのだということで大分議論になったと記憶しております。

そのときにこの剤について、アルドキシカルブとアルジカルブというものの関連性とか、ヒトのデータもアルジカルブと、アルドキシカルブが、それほど問題にならないとは言いませんけれども、それほど違った動きはしないのではないかとということが問題になって、しかしデータ欠如があるから追加係数 2~3 ということで決着したというふうに記憶しております。

○ 鈴木座長

そうすると、幾つかの判断を示さなければならない話になってきて、先ほどの LOAEL に対して追加の係数 10 を部会の決定を尊重して私は認めましたという話のところからすると、部会の議論も大体は尽きているような気がします。基本的に追加係数をかけなければならないというのは、サイエンスの問題としてエビデンスベースでいいのか、10 かける 10 でいけますということがないから追加をかけるわけで、そのときに、科学的な根拠として 2 がいいのか 3 がいいのか 5 がいいのかということについては、ある意味で全く根拠はありません。どちらかというと、明らかにポリシーの問題になると思います。

その意味で、ここで私たちが判断しておかなければいけないのは、仮に追加の係数 3 をかけて得られた ADI の値、これで国民の健康影響について担保できるのかどうかというところの判断だけだろうと思います。それでは足りないという話のところとか、その辺のところがいろいろ問題になると思っていますのですけれども、恐らくその際は追加の安全係数をかけなかった場合の ADI、試算されたもの。それでどのくらい安全なのか。恐らくそれでも安全なのだろうという話になるのですが、それに対して追加を幾らか掛けておけば多分大丈夫なのではないかということが言えれば、その辺りで落ち着かせるしかないだろうと思っています。ただ、確信は誰も持てないだろうと思っています。

その辺りは、データが出てきたところでまた議論をすればよいという話になると思いますけれども、これは納屋専門委員辺りから聞きますかね。

○ 納屋専門委員

最終的には皆様の御判断に従います。基本的には私はアルジカルブの ADI に合わせればよいと思っています。これ以上であるというのが何となく違和感があるわけですので、そのための理由づけとして不確実係数を適当な数字を持って行って近い数値にしようと思って苦労しているので、そこが理屈に合っていない。それだけですので、特に科学的にこうだという説得力のある根拠は持って

おりません。

○ 林専門委員

私も3なら3でいいと思うのですけれども、納屋専門委員も下で書いておられるように、3程度でいいという理由を、今ディスカッションがあったような、ラットのデータがありますよとか、遺伝毒性についても *in vitro* の方で陰性なので、恐らく大丈夫でしょうという、理屈を少し追加した方がいいのではないかと思います。

○ 上路専門委員

今、林専門委員からあったような内容で結構だと思います。

○ 鈴木座長

納屋専門委員も今のような措置があればよろしいですか。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 鈴木座長

柳井専門委員、吉田専門委員、それでよろしいですか。

○ 柳井専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

このところ、いろいろなトラブルが続いておりますので、この場でできれば追加の文言を決めてしまいたいと思っています。座長預かりで、事務局で検討してまたお渡ししますと、そのところで矛盾に満ちたやりとりが生じていて、やりとりを困っているところがあります。ここで決めてしまいたいと思っています。

今の話からすると、林専門委員に文案を急いでつくってもらえますか。

○ 佐藤課長補佐

評価書（案）をプロジェクターの方で映し出しますので、林専門委員の方に発言していただければ、今入力できます。

○ 鈴木座長

下線の部分か、別のところか。こういう理由で3がよろしいという話です。

○ 林専門委員

格好よくするのなら、タイプした方が速い。

○ 鈴木座長

だんだん進歩して来まして、こういう技を使って、先行き国際化とか、いろんな話のところにも

対応できるようにしようという思惑で、事務局の方でいろいろ提案されていることだと思います。

○ 林専門委員

「*in vitro* 遺伝毒性試験（小核試験）が実施されていなかったが、ラットを用いた発生毒性試験において特に問題となる所見がなかった点」、これは本当かどうか知りません。それは直してください。「*in vitro* における染色体異常試験において、陰性であったことを考慮すれば、追加の安全係数として 3 を用いるのが妥当であると考えられた。」

○ 鈴木座長

納屋専門委員、やはりラットで問題があったからという論理は少しまずいのではないですか。言うのだったらまだアルジカルブで、ウサギの発生毒性試験で影響がなかったという方がまだ合理的ですか。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 吉田専門委員

もしできれば、最初の 1 行目ですけれども「アルジカルブの代謝物の 1 つである」でフルストップにした方がよろしいのではないかと思います。

代謝物の 1 つであるということでフルストップにすることによって、アルジカルブのデータはあるよということのある意味では裏に言いたいなというのがありますが、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

「アルジカルブを用いたウサギの発生毒性試験」とすればいいですか。

○ 上路専門委員

「アルジカルブを用いたウサギの発生毒性試験」ですか。

○ 鈴木座長

「ウサギの」でいいですよ。これであれば比較的理屈には合いそうです。いいのではないですかね。追加の御意見等々ございますか。これで合意できればこの形で、アルジカルブ、アルドキシカルブ 2 つとも評価が終わったとして、親委員会の方に上げたいと思いますが、いかがいたしましょうか。

○ 廣瀬委員

このアルドキシカルブで安全係数 3 であったということを丁寧に説明するのであれば、さっきのアルジカルブももう少し、10 というところの説明を、単に LOAEL からというだけではなくて、もう少しそのところをわかりやすく説明できませんか。あれだけ見るとどうしても 10 という値が出てこない。さっき鈴木座長がおっしゃった、臨床症状がどうのこうのとか、あるいは匹数が少ない

とか、そういうことをおっしゃっていましたが、そうしないとなかなか納得ができない。

○ 鈴木座長

高橋評価専門官、アルジカルブの方は出ますか。

○ 高橋評価専門官

こちらです。

○ 鈴木座長

まず、女性の例数が少ないよという点と、臨床症状についての記載がないということと、限定的なという話が、脳などのアセチルコリンエステラーゼのデータがない。それは当然なのですが、そのことから追加の安全係数 10 が妥当である。

○ 吉田専門委員

ヒトの脳については調べることは絶対にできないので、それを書いてしまうと、それはいけないと思います。

○ 鈴木座長

何かいい知恵はありませんかね。

○ 吉田専門委員

個人的には、ちょっと書き過ぎかなと思っております。倍の用量でやった 0.5 mg/kg 体重/日のコリンエステラーゼ赤血球の阻害というのが、0.25 mg/kg 体重/日とはそう変わりませんので、その公比が 2 ですね。ですから私は 2 とか 3 というのがリーズナブルかなと思ってはいたのですが、尊重として 10 とするならば、1 つは臨床症状がないということ。

○ 鈴木座長

仮に 0.25 mg/kg 体重/日が LOAEL だとした場合、もう 1 用量低いところが、これがまた LOAEL になるということはある得ないということですね。今の用量設定からするとね。そのところで安全性を担保するとすれば、恐らく 2 とか 3 の方が妥当であろう。その数は部会の話も尊重してということでしたので。

○ 上路専門委員

最小毒性量で、LOAEL しか取っていないから、ポリシーとしてそう決まっていますという感じしか、ここはないのです。

○ 鈴木座長

大体 LOAEL に基づいてやるときには、今まであまり追加の係数を小さくするという考えはなくて、10 倍をかけていました。

○ 廣瀬委員

ほかのものであります。

○ 吉田専門委員

NOAEL に近い LOAEL だということです。

○ 鈴木座長

今と同じような話で、その理論があるのですね。とりあえずは、部会で 10 を言ってしまったから今回は 10 という話にして、議論の中ではどういう係数が、仮にポリシーだとしても、ふさわしいのかという議論はしましたという話にはなると思います。

この時間を利用して、状況についてお知らせしておかなければいけないことがあります。4 月から食品安全委員会の勤務時間帯が変わったのだそうです。5 時 15 分で終業というか、参与さんたちが帰ることとか、いろんなことを考えると、この委員会を 5 時にはどうしても終了させなさいというお達しでして、既にこの前 1 回部会が行われたのですが、それも 5 時でという話になっております。一応御了承いただきたいと思います。

○ 上路専門委員

30 分早くやることはできないのですか。

○ 鈴木座長

私は問題ないと思っているのですけれども、ほかの先生方、あるいは事務局、親委員会の先生方等いろんな問題があると思います。その辺は佐藤課長補佐、どうですか。

○ 佐藤課長補佐

事務局の方は問題ないと思います。やはり参加される先生方の予定が 30 分早まるということは、後ほど伺って調整したいと思います。

○ 鈴木座長

実際上は、この委員会ができた最初のときに、原則として、中断をするという形だと皆さん議論を忘れてしまうから、なるべく中断しないでやっつけてしまいましょう。それをやると原則 5 時半といっても若干伸びることがありますと言って、すごく伸びている状況があるという話にはなっています。今回は 5 時ということですから、2 時～5 時だとかなりきつい話になります。

これは国内の登録ではなくて、ポジティブリスト制度ですからね。

○ 上路専門委員

国内的にこんな強いものが登録を取れることは考えられません。殺虫剤として、こんな強いものが入ってくることはないと思います。

○ 鈴木座長

間違っって入ったら、死にますものね。

○ 納屋専門委員

急性毒性がすごく強いですからね。

○ 上路専門委員

ただ、残留性として、輸入品の中の残留、その方が大きいですね。

○ 林専門委員

こんなものでいかがですか。

「最小毒性量を用いて評価するに当たり、コリンエステラーゼの阻害が 20%程度であったが、女性の人数が少ない点、臨床症状の記載がない点を考慮すれば、追加の安全係数として 10（通常最小毒性量で評価するときに用いられる）を用いることが適切と考えられた。」

○ 鈴木座長

いかがですか。よろしゅうございますか。納屋専門委員、よろしゅうございますか。

問題提起された廣瀬委員、よろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

ほかに何か理由がないでしょうか。

○ 鈴木座長

この辺りの話は、先ほどお話ししたように、ポリシーのレベルに落ちる議論だということを御理解いただいて、今回の話はこのくらいにとどめておいてよろしいのかなと思っていますが、先生御自身で何か追加されたいことがあればどうぞ。

○ 廣瀬委員

ありません。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

そうしますと、アルジカルブ、アルドキシカルブについては、最終的に ADI が設定されたとして、ADI の設定根拠その他を申し上げますが、これを親委員会の方に上げさせていただこうと思います。よろしゅうございますね。

どうもありがとうございました。

大分時間が経ってしまいました。今日は 5 剤やらなければいけないという話なのですが、この調子でいきますと、5 剤は無理だろうと思います。緊急の問題として追加の話が 2 つあるので、それともかなりごちゃごちゃした話のような気がしますから、そちらに移るということを座長としては提案したいと思っておりますが、いかがでしょうか。事務局の方でもし差し支えないということであれば、どうしても ADI を先にやらなければいけないということであればやりますけれども、どうで

しょうか。

○ 佐藤課長補佐

パブリック・コメントの案件の方から、そちらの方はあまり時間を置いておくことができませんので、そちらからお願いします。

○ 鈴木座長

若干休みますか。時間がないからそのままやりますか。

ありがとうございました。そういう御意見もございますので、引き続き仕事をしたいと思います。

それでは、パブリック・コメント関係ということで事務局の方で説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

ピメトロジンについてですが、配布してあります資料の「ピメトロジンパブリック・コメント提出資料」という資料があるかと思います。参考でピメトロジンの「農薬評価書（案）」も配布しております。

ピメトロジンにつきましては、審議が終わりまして、パブリック・コメントを一ヶ月間求めるという手続をやっている最中ですが、パブリック・コメントが提出されまして、ADI 設定に関わるような内容でしたので、その取り扱いについてこの幹事会の場で決めていただこうと思ひまして、追加の議題として取り上げております。

事前にピメトロジンのパブリック・コメントでデータも添えられて、意見が寄せられておりまして、関係する委員の先生の方々にメールで意見を募りましたところ、1 枚紙を配付しておりますが、「ピメトロジンの肝細胞腫増殖巣に対する確認評価第二部会の委員意見」という 1 枚紙がございます。ここに 3 名の先生方から意見が提出されまして、まとめてございます。

経緯の方はそういう状況です。

○ 鈴木座長

この剤は柳井先生の部会で審議された剤でございます。私自身はこのパブリック・コメントに関して、データを見た上で合理的かなというふうには思つて、柳井先生とは電話で会話をいたしました。柳井先生、そのことは文書では意見を挙げられていないと思います。まず、柳井専門委員のところで若干この剤の審議のこととか、その辺のところを説明いただいて、先生の見解も説明いただいて、その上で議論をするのがよいのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○ 柳井専門委員

ピメトロジンの農薬評価書（案）を基に、昨年 9 月 10 日に確認評価第二部会において審議いたしました。

問題となりましたところは、資料 7 を御参照ください。特に問題となりましたのは 34 ページの

表 21 というところでございます。特に肝臓の増殖性病変であります変異肝細胞巢の取扱いについて、かなり時間をかけて審議いたしました。

農薬抄録等も、個体別のデータ等についても参照して審議したのですが、パブリック・コメントの提出資料というところにあります、1 ページの真ん中辺りにあるのですが、農薬抄録の t-76 の表 15 というところが審議の焦点となりまして、見ていただければわかりますように、肝細胞増殖巢に関しましては、雄の方は有意差が、3,000 ppm のところについてですが、全動物です。雌の方は 100 ppm 以上に有意差が付いております。投与に依存した傾向が見られますので、そのときには、やはりこれは影響量だと。したがって、NOAEL については、雌については 10 ppm というふうに結論づけました。そのデータが ADI 設定の根拠となりました。

確認評価第二部会の ADI については、10 ppm を基にした値を幹事会の方に上げていただきました。

そのときに、基にしたデータにつきましては、このデータしかなくて、その後パブリック・コメントのときに、申請者の方から新たなデータが出まして、有意差が付いたという雌の値につきまして、再度詳細に解析を行ったというデータでございます。

3 ページの方にありますように、雌の真ん中辺りに表 1 があります。

雌動物における肝細胞増殖巢の定量的解析を行った結果、1,000 ppm 以上で有意な変化であるという結論がつきまして、100 ppm に関しましては微妙な値なのですが、むしろ影響量ではないという申請者の意見がありまして、これについて、私どもが審議したときにはこういうデータがなかったものですから、そのときに出していただければよかったのですが、何故か抜け落ちて肝心なデータがなくて、それに有意差の付いたデータについて私どもは慎重に審議を行いまして、100 ppm が影響量だとしたのですが、再度詳細な解析データを基にして、提出があったものですから、再検討した結果、メールで皆さんの御意見をお聞きしたところ、幾つかの御意見があったのですが、その中で結論としましては、一部の先生には 100 ppm は毒性影響だと取るべきだという御意見もあったのですが、新しい定量的な解析結果からすると、その点については考慮すべきではないかというふうに、私と鈴木座長と話し合って、各専門委員の方にも、その点を御了解いただいたところ、1 ページに確認評価第二部会の委員の意見という形で出てきました。

その中で一部の一部の先生は 10 ppm を NOAEL とすべきだという結論の方と、新しく提出されたデータを基にして再検討したところ、議論する余地があるのではないかと。幹事会での議論にお任せしますというような御意見とか、再検討するという点に関して、了解します。しかし、その点についても何らかの記載が必要であるという意見がございまして、この点を含めて、ADI 設定に重要な現象をこの幹事会の中で討議していただけたらと思います。

かいつまんでお話をいたしました。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。言われるように、抄録の不備で、実はこのデータはもともとあったという話なのですが、それが付いてこなかった。抄録では文章としてここで、2 回目にやったような、増殖巢の総数とか、動物当たりの面積とか、そういったものについては 100 ppm では有意差がなかったということが書いてあったけれども、データが付いていなかった。それは変だろうということで、そういう増殖巢を持った動物数が 100 ppm から増えているよというところから、結論としては 10 ppm が NOAEL というふうになりましたが、実はどうしてそんなふうになったのかということをお聞きしてみると、この件に関しては、旧安評のところで、すごく議論になっていたそうです。だから、最初はこのデータがないまま評価をし、コメントが付いてこういうデータをちゃんと調べて、その上で納得が得られたので、かつてはこの 100 ppm という話のところに落ち着いていたそうですけれども、そういう状況があるので、当然わかっていることだろうということから、この登録の会社のシンジェンタの方たちは、データを付け損ねたということのようでございます。

加えて、委員会の方としてはデータがないですから、当然この形でやっていけば、動物数が有意差のある形で増えているのだから、これは影響だというのは当然の議論でして、そのところでそごが生じてしまった。事情はそういうことだったということで、特に悪意があって隠したということとは、絶対この計画からするとあり得ないことなのですけれども、そういう話ではないということが徐々にわかってきたところがございます。

部会の方の話のところでも、特に 2 人目の委員が再度討議してくださいということもあります。この幹事会の中では、吉田専門委員、親委員会の方では廣瀬委員辺りにこの場で御意見をいただいて、話を決めたいなと思っております。

吉田専門委員、いかがですか。

○ 吉田専門委員

申し訳ありません。数字に関してなんですが、今、柳井専門委員が御覧になった数字で、雌で増えたところを 100 ppm は全動物で 14 となっているのですが、1 枚めくりまして 3 ページ、表 2 でございます。

動物当たりに介された肝細胞増殖巢の数で 1~14 個の変異巢が見られた動物の分布ですね。ですから、表中の数字というのは動物の数ということでよろしいですね。

例えば 0 ppm でフォーカスが見られたのは 6 匹というふうに見ればよろしいわけですね。私の解釈でよろしいですか。

ところが 100 ppm を見ますと、動物数が 13 になっておりまして、先ほどは 14 だったので、既にここで 1 匹減っているのですけれども、大変恐縮ですが、転記ミスなのかもしれませんけれども、

こういった単純なミスをされると、本当にデータは大丈夫ということになりますので、あとでもいいので、そこは確認してください。

非常に難しいのですが、これは例えば２段階の発がん性試験、GSTP、ポジティブフォーサイに関して、数が増えたということならば認めざるを得ないと思うのですが、２年の発がん性試験では実を申しますと、フォーサイといっても、いろいろな、例えばベソフィリックとか、エオジノフィリックですとか、アンモフィリックですとか、いろいろな種類のフォーサイが出るので、それをそもそもごっちゃにしているので、そこで問題にするならば、この 14 という数なり、こういった分布だったのかなということを知りたいなと個人的に思います。その上でどうかと思います。

この数字だけを見るならば、もしこの 14 で差が付いているならば、増えたのでしょうし、例えば面積とかいろいろ測っていらっしゃいますけれども、これは一般に２年間の毒性試験では余りされないことで、むしろ２段階の発がん実験ですることであって、これを２年に持ち込むというのはコンセンサスとしては余り得られていないのではないかと思います。恐らくその辺りは廣瀬委員の方が詳しいので、私はこれが 100 ppm を簡単に否定できるようなものではない、解析を加えたからといって否定できるものではないと思うことが 1 点と、このフォーサイの種類が何であったか。それから最後に、数字の違いは何でしょうというこの 3 点が私のコメントです。

○ 鈴木座長

今の点、最初に 14 匹と言われていた話が 13 匹になっている。これは t-77 のところに何かト書きがあるような気がするのですが、それが見つからなくて、どこかに書いてあるのではないかと思います。

○ 吉田専門委員

それは後でいいです。

○ 鈴木座長

それから、表の読み方は先ほどの読み方でいいのではないかと思います。1 匹辺りの動物について観察された細胞増殖数の数、表 2 ついては、それが 1 つしかないというのがコントロールで 6、10 ppm で 3、100 ppm で 8、1,000 ppm で 1、3,000 ppm で 1 と読めばいいのだと思います。

それから、２段階発がんのときにはこういうようなことはよくやるが、２年の試験のところこういう話をして、果たして本当にいいのだろうかという点については、コンセンサスになっていないかもしれないよという話だと思います。

一応これは安評のときにはこれで了解されたように聞いているのですが、事務局、その辺のところを確認されました。していませんか。

○ 高橋評価専門官

していません。

○ 鈴木座長

そうしますと、この年代だと恐らく廣瀬委員は安評の委員だった可能性がありますね。

○ 廣瀬委員

全く覚えていないし、私このデータを見るのは初めてではないかなと思うのですが、こういう定常的な計測法というのは、肝細胞増殖巢の頻度だけに比べれば、原則的には正確かなと思いますけれども、ただ2年間の標本になりますと、大きな腫瘍ができたり、あるいは肝臓にいろいろな変化が出てきますので、面積当たりの数あるいは平均面積が、本当に正確なものを表しているかどうかということについて多少は疑問に思います。

今、表を見ていておかしいなと思ったのは、表1の検査動物数が非常に少ないのは何故かなと思ったのですが、この辺については何か理由があるのでしょうか。

○ 鈴木座長

これは増殖巢があった動物の数ということではないでしょうか。前のところに全部の検査動物数60というのがありますから、その意味だろうと思います。

○ 廣瀬委員

普通はない動物数も入れるのがこういう解析をする場合の手段だと思うのですが、こういうふうにしてしまうと、ある動物の中での数あるいは面積ですね。普通我々がやっていた評価法とは違うと思います。

○ 鈴木座長

とはいえ、例えばコントロールの動物でこういう増殖巢があった変化を、個体について見るということになると、増殖巢があったとする動物で、個体当たりの変化を見るというのは、必ずしも悪くはない。先生が言われるのは、例えば総数の60でこの辺を終わってしまうと、単純にその群の平均値みたいなものが出てくるぞという意味合いですね。それが本当にいいかどうかはわからない。個体別に見る方が正しいのではないかと思います。

○ 廣瀬委員

両方あれば当然一番いいと思うのです。

○ 鈴木座長

違う領域からで、林専門委員、発がんとの関係で遺伝毒性の話がありますから、この辺りで何かコメントがあればお願いいたします。

○ 林専門委員

遺伝毒性の方はたしか何もなかったのですが、遺伝毒性の方から特に追加のコメントというのはあり

ません。

○ 鈴木座長

それはわかっているのですけれども、統計検定の問題でということで、統計の知識が多いということも存じ上げていますから、その辺について、コメントがあればという意味でございます。

○ 林専門委員

確かに廣瀬委員がおっしゃったように、もう少しパラメーターをきちっとする必要があるような気がします。単にポジティブになった動物数だけで見るとか。もし個数等まで考えるのであれば、それはそれなりにきちっとしたパラメーターをつくらないといけないと思います。やはり廣瀬先生がおっしゃったように、出ていないネガティブの方のものを対象として、それからポアソン分布か何かできちっとしたエスティメートをして求めないと出てこないはずなので、単純にこのデータを使うだけであれば、個体数の評価だけの方が正確かなと、統計的にはそうではないかと思います。

○ 鈴木座長

どういうふうにしましょうかね。

○ 吉田専門委員

私からコメントさせていただきましたフォーサイの種類なのですけれども、一般的に、好酸性のフォーサイ、あるいはアンモフィリックなものから肝腫瘍に行くということもありますので、その辺りはどうだったのか。これではわからないなと思います。

○ 鈴木座長

今回出されてきたデータの問題が、どのくらい信頼性が置けるのかということで、病理所見の問題とすれば、今、言ったようなフォーサイを構成する細胞のところがどのような状況にあったのか。

2つ目は、私は素人ですからよくわからないのですが、こういうときに、肝臓辺りで、ここに出されているフォーサイの数というのは本当に代表されているのか。どうやってこれをやるのか。肉眼的に見えた話ではないですね。

○ 柳井専門委員

病理学的にフォーサイを自動的に測定するアイパップという、自動的に面積をはかる機械がありますので、それでスクリーニングしてデータを解析すると思います。

○ 鈴木座長

肝臓としては、各葉についてどこか場所を決めて、そのときに切片何枚ぐらい切ってとか、どういうサンプリングをしているのか。本当にここに出てきている数値が、肝臓1つについては本当に正しい数値なのというところはどういうふうにしてバリデートしているのですか。

○ 柳井専門委員

どういう方法でデータを出したかというのはちょっとわかりません。

○ 鈴木座長

2段階発がん試験のときのフォーサイの測定にしても、私は常々疑問に思っているところがあって、必ずしも本当にこれでいいのかと思っていました。

○ 吉田専門委員

2段階のときはどこを切り出し、どこを面積をはかりということはプロトコルで決めませんと、比較はできませんから、そのための試験ですので、最初にエンドポイントを GSTP の数及び面積が幾つかということです。

○ 鈴木座長

そこまでやっていなくて、変異病巣ということだけのことでしょう。その辺のところは、データ上評価に値しない。あるいはさらに精密な数値を出せという話でないと対処できないというのであれば、今回は却下して、部会で決めた ADI でいくしかないということになるかと思いますが、その場合も、次の段階で今言ったような納得できるものが出てきた場合どうするかとか、そのときに既に部会の審議は終わった。幹事会は終わった。親委員会も通った。パブコメにしたというところで、これをどういうふうに事務的に扱ったらいいのか。

○ 北條評価課長

パブリック・コメントで出て科学的なベースでいろいろ疑義があったときには、他の調査会では部会に1回議論していただいて、それで返しているということをやっておりますので、今回も部会でもう一回詳細に議論していただいた方がよろしいのではないかと思います。

というのもこれは ADI に係るデータなものですから、今、何人かの先生から御指摘いただいたことも含めて、シンジェンタの方からも詳細なものを出してもらって議論した方がよろしいと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そういう措置が既に取られているのであれば、今回の我々のところもそういう形にして、既に幾つか古いと思われるような話がありますから、そういったことも含めてデータを出してもらった上で再審議をする。

その場合、もし ADI が変わったりいろいろした場合というのは、通常どおりまたもう一回幹事会上げてという手段でいいわけですね。

いかがでしょう。今のような手続にするということで、ここでは決めない。柳井先生の部会に差し戻すということです。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

事務局の方は、今の話でよろしゅうございますか。

○ 高橋評価専門官

追加でもらう資料があれば、ここで明らかにしたいと思います。

具体的には、まずこのフォーサイの種類がどういったものかがわかる資料。

それから、この数の合わないことを確認すること。

測定の方のプロトコール等でよろしいですか。そこは具体的なものをお願いします。

○ 柳井専門委員

そうですね。何を測定したか。どのフォーサイを測定したかということも含めて、どういう方法で、肝臓の葉を、どれくらい調べたということも含めて、詳細に部会の方で検討したいと思いますので、今までなかったデータがぽつと提出されてきたので、もう少し生データが欲しいというのが正直なところです。

○ 高橋評価専門官

先ほど母数を 60 で統計をやり直すとか、その辺はいかがでしょうか。

○ 林専門委員

その辺はもしできれば少し統計の専門の方に意見を聞いてもらう方がいいのではないのでしょうか。

○ 吉田専門委員

今回は統計が1つのキーで、実を言うと傾向検定だけなので、非常に微妙なところだと思います。この変化がめったに出ないような変化ではなくて、ラットに非常に好発する変化だということなので、統計の専門家の意見がもし聞ければ、大変私たちとしても参考になると思います。

○ 廣瀬委員

それから、有効匹数をどこに取るかということでもデータが変わってきますので、その辺も考慮しておいた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

そのほかに、どうして前のときの抄録にこのデータを付けてこなかったのか。どうして忘れたのかということについて、とがめるわけではありませんが、事情がわかればいいと思うので、それは口頭でもお聞きいただいて説明ができるようにしておいた方がいいと思います。

ほかに聞かなければならないところ、具体的な点というのがございますか。特に病理の先生の方が多いと思いますけれども、なければ、今の形で対応して、早速、柳井専門委員の方で再審議して

いただきたいと思います。

どうもありがとうございました。これで1つ済みました。

もう一つあるのではないですか。

○ 佐藤課長補佐

今から資料を配ります。3月30日の農薬専門調査会幹事会で審議されたピリフルキナゾンについてなのですが、当時の議事録を見ると、最後の総合評価の書きぶりを修正するというので、事務局預かりになっていたのですが、もともとのデータの確認をしたところ、修文だけでは対応し切れないということがわかりましたので、ピリフルキナゾンの扱いについてもこの幹事会でどうするかというのを是非御議論いただければと思います。

○ 鈴木座長

この剤も実は柳井専門委員のところの審議剤でした。3月30日の最後に審議をしたので、若干時間が足りなかった部分もありますが、一応座長・事務局預かりで、修文をすれば済むかなと思っていたのですが、イヌの鼻の炎症性の変化という話のところ、非常に悩ましい病変がございました。

これは当初からかなり議論がありまして、一体どういうことなのだというので、追加実験をしていただきました。長期間飼育しないと出てこないということなので、たしか2年飼って、その後半年間休薬をしたという形で実験をしていただいて、そうすると基本的には粘膜下の炎症というのは消えてしまいますという話になって、今、議事録の抜粋等々があると思いますけれども、休薬したら元に戻ったということは、反応は、薬物に起因したものということは確かだという話が1つ。

2つ目は、元に戻るのだから、そんなに悪性の変化ではないという話もあるが、これが決定的な話が出てこない。

そのときに、今、渡してもらったところの124ページのところに表がございます。そこにこれはイヌの話で、通常もっとラフに間隔を開けて鼻甲介のところを組織切片にするのですけれども、すごく密に細かく切って調べていったということがあって、その辺のところの文献的な記録もあまりないし、そんなことをやったという報告もない。あるいは背景データもないというので、ここに出てきているような、特に単核細胞の浸潤といったものがどういう意味があるのかというのがよくわからないという状況で議論が進んでいたようです。

最終的には、病理切片等も再提出してもらったり、担当の方たちから、更にいろいろ詳しい説明というか、報告を受けた上で、特に軽度・中等度・重度と言われている部分の、どれが悪性の変化なのかというところで議論が進行したと思います。

面白いことに、このコントロールについては、これらの変化がないものですから、どうするかという話だったと思います。

最終的には、重度と言われている変化についての問題が、正常の構造を破壊しているような形に見える部分があるので、これは悪性を取らないといけないのではないかとこのところで落ち着いたのではなかったかと思います。

多少時間つなぎで、いろいろ話をしましたけれども、柳井専門委員、追加していただけるとありがたいです。

○ 柳井専門委員

先ほど鈴木座長の方から御説明いただきましたように、鼻腔嗅部の単核細胞浸潤という所見をどのように解釈するかということですが、軽い投与量では、すみませんちょっとはつきり覚えておりません。

○ 鈴木座長

時間をお取りいただいて、この議事録を見ていただいて、その上でまたお願いします。

○ 柳井専門委員

わかりました。雄の 1.5 mg/kg 体重/日のところで鼻腔部の単核細胞浸潤軽度というのがありまして、それについてどうするかということで議論しました。

○ 鈴木座長

問題になるのは中等度ではないですか。中等度を取ると 1.5 mg/kg 体重/日も悪影響だという話になるのですね。

○ 柳井専門委員

そうですね。中等度のところを取ると影響量が 1.5 mg/kg 体重/日ということになるのですが。

○ 鈴木座長

トータルで見た場合、明瞭な用量反応相関もないではないかということも、どうこの変化をとらえるのかというときに悩ましくて、議論の1つになっています。

もう少しお読みになりながら、若干足しますと、3月30日の幹事会のところで、用量反応相関がないというところとか、これがどこから悪影響なのかというところとか、はつきりしない部分もあるということで、そこらを事務局で修文して、また委員の方に諮りますという話をしておいたのですが、最終的には、変化が全部悪影響と考えるべきか、変化はみんな悪影響ではないと考えるかのどちらかだろうという話になってきて、これは西川専門委員の方からそういう話があったのですが、いろいろ話をしているうちにどうも最終的には、仮に部会での結論が尊重されたとしたら、親委員会に上げるときに、例えば用量反応関係がないということから、この病変というのが悪影響なのかどうか疑わしいとか、そういった何らかのコメントを付けて上げるべきだという話が後で出てきていて、その上でもう一度議事録をなぞりながら一体どうだったのかということ。

恐らく吉田専門委員は初めて御覧になる病変ですね。そういったところで新鮮な意見というか、それも伺わなければいけない。

もう一度柳井専門委員の部会に差し戻すとなると、特に新しい材料が出てきているわけではないし、この議事録を見ていただくと多分わかると思うのですが、議論は尽きているのです。どうやってもサイエンティフィックには、これ以上は突っ込めない。その辺でどうするのがいいのかなということがあるって、今ここで議論をしているという状況なのです。

○ 吉田専門委員

評価書を一部しかいただいていないのですが、先ほど、これは再現性が、と先生がおっしゃったのですけれども、再現性はあるわけですね。代謝のデータはラットしかなくてイヌは勿論ない。ですから、鼻に代謝物がどうのこうのというデータは得られていないということです。

○ 鈴木座長

ブタクロールとか、あの手の話がアナログスに使えるかということ、それはできない状況になっている。

○ 吉田専門委員

私は存じ上げなかったのですけれども、かなり大きなイヌの鼻腔を、詳細にかなりの数を見ている。この組織写真を拝見すると、確かに表でいきますと、嗅上皮の変性、壊死及び単核細胞浸潤とかあるのですが、写真で拝見する限りは1年という慢性化したものだと思うのですが、非常に単核細胞浸潤が激しい。一部はリンパ球様にもなっているというので、確かに上皮もはがれているところもあるのですが、浸潤があっても嗅上皮がしっかり保持されているところもあり、例えば鼻腔の中に、層炎症細胞が起きていような変化ではないので。

○ 鈴木座長

實際上臨床症状というのがないということです。鼻血も出ないし、更に奥の方の気道等々に炎症が及ぶということもないし、更に体調が悪くなるという問題もない。そういうことも言っていました。今の話の続きをしていただきたいと思います。

○ 吉田専門委員

イヌは4匹で調べるという、N数の少なさというのが、やはりこういうところにも災いをすると思うのですが、そういった再現性があって出現する。確かに用量相関性はないとしても、高用量群で発生頻度としては増えていると言わざるを得ない。

用量相関性がないのは、雄だけなのです。そう思うと、例えばここから中等度の変化、写真でも拝見いたしました。確かに軽度な変形ですが、これを毒性ではないというのはいささか、よほどの理由がない限り難しいというのは、この写真を拝見してしまうと、私も思ってしまうのです。

○ 鈴木座長

実際上は、どうするのかなと思っているのですが、そこで新たにきれいな組織写真をラボの方から出していただいて、それについての解説も含めて、最後のところでは出した上でそれらについて議論をしたという経緯があります。

これはよくわからなくて、私は個人的には、ちょうど今、「鼻たけ」の治療をしております、その先生に聞くと、鼻たけはポリープだよねというので、癌じゃないのか、増殖性の変化ではないのかという話をしたら、鼻たけというのは違うのです。粘膜の下に炎症が起こって、それがふくらんできて、ほうっておいてもなかなか治らないので、それをつまんで取るのです。そういう意味の変化なので、癌とかそういう話ではないですということになっていて、それを聞くと、ここ出ている話がよく似ているのです。

もし、ヒトの耳鼻科の先生で病理に詳しい人がいたら、その辺りの解説してもらった方がいいのではないかと考えていたのですが、その先生は恐らくイヌの話などは御覧になっていない。そうするとあまりいいアイデアでもないと思います。

○ 吉田専門委員

確かにこの変化が出たことによって臨床症状とか、生化学的な変化は何も変わりはないのですが、やはりこれだけリンパ球を呼び込むというのは、何かやはり元がないとリンパ球を呼び込むということはその部位ではないので、これがアドバースかどうかはわからないけれども、少なくともこれは薬物による変化ということはクリアーだと思うのです。

○ 鈴木座長

そこまでは部会の方でも皆さんコンセンサスになっている。では、どこで悪性の線を引くのかというところが困ってしまったわけです。

これは先ほどからいろいろ言っていますけれども、どう考えてもサイエンスレベルでは今のところ決着がつかない。そうするとこれはポリシーの話として、とりあえず線を引いておくしかないであろう。恐らくラボの人たちに言わせると、そこでは今後イヌの試験のところで全部共通のプロトコールとしてこういうやり方をしますと言っているわけです。

時が経つと背景データも集まってきますから、許してくださいということになって、当面どうにもならないではないですかという話になっています。

○ 廣瀬委員

今、サイエンスベースでは決着がつかなくて、ポリシーベースだというお話ですけれども、私はかなりサイエンスベースで理解できる変化だと思っています。

先ほど吉田専門委員からもお話がありましたけれども、細胞浸潤の一番重度というのは、昨日初

めて写真を見せてもらったのですけれども、非常に強いリンパ濾胞の形成があつて、かつ胚中心ができていて、上皮そのものがかなり肥厚しているわけです。そして表面が剥離しているという非常に重篤な像で、中等度になると、リンパ球があちこちにできているという状態で、軽度になるとリンパ球が浸潤しているということです。ですから、重度と軽度の中には流れがあると思います。

原因ですけれども、これは何らかの炎症が起きていると考えざるを得ないわけです。今までもいろいろな臓器で炎症性細胞浸潤というのがあれば、毒性に取ってきたわけですから、これはやはり毒性に取らざるを得ない。こういう病変はヒトでいうと、慢性胃炎にものすごく似ているわけです。

ヒトの場合は、ヘリコバクターが関係していると言いますけれども、そういう場合に血清のグロブリンやリンパ球数は別に増加するということはありませんので、ほかの値が動かなくても、これは毒性と取っておかしくはないと思います。

私は 1.5 mg/kg 体重/日 のところで雄、中等度 1 で出ていますけれども、これも毒性ととった方がいいのではないかと考えています。

○ 鈴木座長

今の炎症についての話というのも、一応部会の方で多少議論があった記憶ですね。柳井専門委員、何かありませんか。

○ 柳井専門委員

申請者側もこれは毒性の 1 つだとは取っていますけれども、その取り方で 5 mg 以上を毒性と取るか。そういうようなことで議論をしたのですが、これは本当に毒性かという御指摘だったので、その辺は部会の方で十分議論したつもりでした。

そのときに問題になったのは、1.5 mg/kg 体重/日の雄の 1 例なのです。それは中等度の病変なものですから、これを拾ってしまうと、無影響量が得られなくなるという状況もありまして、非常に微妙な取り扱いだったのですが、それは科学的に判断しなければいけないということで、いろいろ議論した結果、申請者の方で考えています 5 mg/kg 体重/日以上については、影響量と取らなくてはいけいかなという結論だったのですけれども、その辺、対照群に全く出ていなくて、バックグラウンドのデータも調べていただいたのですが、それも全く同様の病変はないということからすると、やはり薬の影響であつて、メカニズムについては不明であります、影響量として取るしかないという結論なのですが、どのドーズで取るかというには、まだいろいろな議論が尽きないと思うのです。

そういう意味では、写真ももう一度差し戻していただいて、部会でも少し議論をしたいと思います。

○ 鈴木座長

若干病理の先生方をほかの部会からも動員して、それで忌憚のない議論を交わしてみる。その上でもし基準の引けるのであれば引くという話、議論をする中でよい知恵が出てくるかもしれないし、いずれにしても何か追加して、こういうことをやればこのメカニズムがわかるという話も、なかなか思い浮かばない状況だと思うので、やはり病理関係の方たちの間で決着をつけるしか方法はないのかなと思います。

○ 柳井専門委員

たしか部会のときには、写真が参照できたかどうか覚えていないのですが、そういう意味では病変の組織図も含めてもう一度検討して。

○ 鈴木座長

部会のときには写真はいかなかったのですか。

○ 柳井専門委員

ありました。

○ 鈴木座長

それでないと、どういう組織像だという話が出てこないから、最後のところは新しい写真でかなりのセットになったものを出したと思います。

いずれにしても、少し病理関係の人を加えて、状況によってはラボの方で、試験をした人も来てプレゼンしろという話で効率化を図って議論してみたらいかがでしょうか。

○ 柳井専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

結構ややこしい話になるので、先生の部会のところに合わせて来ていただくか何かが一番やりやすいと思います。もしそれがうまくいかなければ、事前に何らかの形でメール会議のような形のことをした上で、意見を集約する。そんな形がいいのかなと思いますが、よろしいですか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

林専門委員、何かありますか。

○ 林専門委員

1つだけ質問なのですが、要するに追加試験を要求したのですよね。その追加試験を要求したときの理由というのは何だったのですか。

○ 鈴木座長

基本的にはこれが悪影響ですか。偶発性ではないのですか。もし悪影響だとしたら再現するはず
です。更にそのところで様子を見て、これが薬物由来のものであれば休薬をして、回復するかど
うか見てくださいという話で、途中で見ていたときに、短期間では、この変化が出てこなかった。
そういうような経過であったと思います。

ですから、2回やってみたら影響が出てきた。

○ 吉田専門委員

そういう方向性もよろしいのかもしれませんが、これをもし毒性量としたときに、実際の ADI 等が
どのくらい変わるかということも、併せて考えなくてはいけないのではないかなと思うのですけれど
も、この 1.5 mg/kg 体重/日で見られた変化というのは、どういった形で納めるかということも考
えておかないといけないのではないかなと思います。

○ 鈴木座長

その話も勿論はあると思いますけれども、この試験が ADI 設定のための根拠試験になっているの
で、その辺のところで、これよりも低いものというのではない。したがって、1.5 mg/kg 体重/日が
NOAEL という形にならなければ 1.5 mg/kg 体重/日が LOAEL になるから、追加の安全係数をかけます
よという話になるわけです。

ですから、今の鼻の病変だけをもって、悪影響という話が本当にできるのかというのは、多少慎
重に審議しなければいけないのではないかなと思って提案いたしました。

○ 吉田専門委員

恐らく今までイヌの毒性試験では鼻腔は切ってこなかったもので、バックグラウンドと言われても
無いのだと思います。無いものに対して、むしろイヌの若齢から、いろいろなエイジのイヌの鼻腔
を見ている方なりに意見を聞くというのも、事務局からお問い合わせいただくというのも一つの案
かなと思います。

さっき廣瀬委員がおっしゃったように、胃にびまん性のリンパ球浸潤が、コントロール等でも表
れることがありますので、種特異的な病変というのはありますから、そういうものも含めて、それ
も一つの参考として聞いておくのはいかがでしょうか。

○ 鈴木座長

そういうデータを持っている場所をメーカーに探させて、バックグラウンドに近いような話のと
ころを、データがなかったらそこでイヌを飼ってもう一度データを見ろ、それは言わないですね。

○ 林専門委員

それをやったわけですね。要するにデータが最初の試験だけでは結論づけられないので、それで
追加試験をやれと言ってやらせて 1 年半の試験をやったわけですね。それで出てきたデータがこれ

です。これはこれで我々としては決着をつける責任があるのではないですか。これ以上また同じデータを出させたとしても同じデータが返って来たら、もう一度やり直すかということになると、いつまで経っても決着がつかないですね。

先ほど廣瀬委員がおっしゃったみたいに、一番上の重度というところは、これはもう明らかなのであれば、我々は未知なわけですから、その明らかなところだけ切ってそれで評価をしてしまうというのも一つの手だと思います。

データが蓄積してくれば、それで再見直しというのは可能だと思うのですが、今のところはデータがないのだからどうしようもないのではないですか。

○ 鈴木座長

私が先ほど説明したのは、今の林専門委員の意見に極めて近いところで、重度という変化が悪性を取っておかないとまずいというのは、柳井専門委員の部会の病理の先生方のコンセンサスでした。

○ 柳井専門委員

重度のところを影響量として取るというのは部会で議論を重ねた結果なのです。

○ 鈴木座長

中程度と軽度をどう扱うかというところで議論が割れて、根拠もないし、背景データもないというところで、今回はとりあえず重度を影響と取りましょうという、サイエンスからちょっと外れたところの決着になったという実態かと思います。そうですね。

○ 柳井専門委員

そうです。そういう意味では再現性を見るということで、1回メーカーの方に差し戻しをして再現性試験をやっていたいたのですが、やはり同じように投与群で出たということと、そのときは影響量が一番下がったということもありまして、ただ、一度申請したときのイヌの試験では、重度の変化、しかも壊死を伴う変化があったものですから、やはり毒性量と取らざるを得ないというのが結論で、それを上げてきたのですが、その辺が説明不足だったかもしれません。

○ 鈴木座長

西川専門委員がおっしゃるには、決着がついていないので、親委員会に上げるときにこの部分に関しては何らかのコメントが必要で用量相関がないということから、悪影響と判断するのかわからないのかということについても意見が分かれたというようなことを付帯的に付けて出すのであればそれでいいですというふうに言われたのです。この議論が、そういうところに陥るのか、よくわからないのです。

○ 吉田専門委員

また蒸し返してしまうのかもしれませんが、再現性をした試験というのは、今、配っていただい

た評価書の 23 ページと 24 ページの試験だと思うのですが、これでは 1.5 mg/kg 体重/日という用量は設定されていないのですけれども、少なくとも 0.5 /kg 体重/日と 0.15 /kg 体重/日には何らの変化も出てこなかったと見てよろしいのですね。そういたしますと、再現した試験における無毒性量というのは得られている。

○ 鈴木座長

今の話のところは、基本的に 0.5 mg/kg 体重/日のところで鼻には何の影響も出ていない。再現性の試験をやったときには何の影響も出ていない。これがイヌの NOAEL と考えて差し支えないのではないかという話ですかね。

○ 吉田専門委員

個人的にはそう思います。もしそれでこのイヌの病変が、たまたま今回は対照群には出ずに、再現性試験でもあまり重度のものというのは出ておりませんから、ひょっとしたらイヌで、今まで見過ごされていた病変なのかもしれないし、イヌの種特異的なものかもしれませんし、そうなったときにはこの 0.5 mg/kg 体重/日ではなくて、これは種特異的だということで、また評価が変わるかもしれませんけれども、どれがアドバースかと言われると、あまりにシークエンシャルな変化で切るとするのは、それをサイエンスを別にしても難しいかなと思います。それに付け加える理由の方がいっぱいになってしまうのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

どういう手立てにしましょうか。今のことは再現性試験に関しての問題というところからすると合理的な話になるような気がします。ただし、評価書のところの 23 ページ、24 ページの上 (2) の書き方が変わってくる。

NOAEL が多分 0.5 mg/kg 体重/日という話になるのかと思いますけれども、それを見た上で全体をながめると、ADI の設定根拠は 0.5 mg/kg 体重/日を基にしてという話になるということになるのですけれども、柳井専門委員、どんなふうに思いますか。

いずれにしても、再現性試験といっても。

○ 柳井専門委員

かなり数も限られますので、むしろやはり 1 年間の慢性毒性試験で、数は同じですね。

○ 鈴木座長

数は同じですか。用量が違っていて、最初の方は 15 mg/kg 体重/日をトップドーズにして、5 mg/kg 体重/日、1.5 mg/kg 体重/日だったのですね。2 回目は 5 mg/kg 体重/日をトップドーズにしたわけですね。それでより低いところを 0.5 mg/kg 体重/日、0.15 mg/kg 体重/日とやってきたから、前のときに認められた変化というのは、5 mg/kg 体重/日のところで再現したということになりますね。

用量の関係からすると、基本的には 1.5 mg/kg 体重/日は 2 回目にはないわけだから、0.5 mg/kg 体重/日以下で変化がないので、全部この変化を悪影響だよと見てしまえば、0.5 mg/kg 体重/日を NOAEL にすればいいという話になる。

これが本当に悪性の変化なのかどうなのかというのは、後の時代の検証に委ねましょう。多分データが出てくるから、そのときの話でいいではないかというのが林専門委員の意見でもあるし、吉田専門委員の意見でもある。

○ 廣瀬委員

私もその意見に賛成します。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。よろしゅうございますか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

部会の方へ、その辺の話をここで、今のような議論を経て結論が変更になりましたということをお伝えするだけお伝えして、この話だったらそれで了解が得られますね。議論を随分尽くしたし、今のことは割とすっきりする話だと思うのです。

そうすると、更に集会を開かなくてもよいということになる。ここで決まったという話ですね。

先ほどと同じような形で、書き換えのことをしますか。

○ 高橋評価専門官

今、手元にファイルがありません。

○ 鈴木座長

結構ややこしいです。評価書 23 ページ (2) 1 年間慢性毒性試験及び 6 か月の回復試験、このところが NOAEL が 0.5 mg/kg 体重/日に変わります。ですから、限局した変化であり云々という話にはなっていますけれども、5 mg/kg 体重/日のところを悪影響と見ますという話になります。そういう修文が 1 つ。

後ろの方に行きまして、食品健康影響評価のところが変わります。39 ページの最後のところ、これが各試験で得られた無毒性量の最小値が、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験プラス回復試験の 0.5 mg/kg 体重/日だったことから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.005 mg/kg 体重/日、これを一日許容摂取量とすると変わります。

表 41 のところの記載が変わります。口頭で説明申し上げたのですが、多分、今のところはメインのところ、若干見落としがあるかもしれません。その辺のところは座長にお任せいただいてよ

ろしゅうございましょうか。事務局と諮ってまた皆様にお見せした上で、親委員会の方に上げたいと思います。廣瀬委員にも納得していただけたと思いますので、それでよろしいかと思います。

上路専門委員、いいですね。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

時間が来てしまいましたということで、2 剤の ADI と、1 剤のパブリック・コメント対応、1 剤の
前回の幹事会での問題、積み残しということで、今日はこれにておしまいということになります。

事務局の方から何かありましたらどうぞ。

○ 佐藤課長補佐

事務局の方からは、今後の予定にあってよろしいでしょうか。

幹事会については 5 月 20 日、6 月 12 日は予定をしております。

7 月～9 月は、また日程調整いたします。

各部会につきましては、来週 28 日に総合評価第一部会。

5 月 8 日に確認評価第二部会。

5 月 13 日に総合評価第二部会が予定されております。

○ 鈴木座長

次回の幹事会が 5 月 20 日で、その次が 6 月 12 日ですが、6 月 12 日はできますか。引っ越しがある
のではないですか。

○ 佐藤課長補佐

引っ越しは終わっているはずなので、今日は予定した 5 剤のうち、2 剤しか終わっていませんでした
ので、6 月中にはやるという方向です。

○ 鈴木座長

わかりました。ほかに何かございますか。

なければ、本日の議事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。