

食品安全委員会 農薬専門調査会

総合評価第二部会 第30回会合議事録

1. 日時 平成21年5月13日(水) 13:58~16:48

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(プロパクロール及びメプロニル)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)

小澤座長、泉専門委員、小林専門委員、代田専門委員、根岸専門委員、藤本専門委員、
松本専門委員、吉田専門委員、若栗専門委員

(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、野村委員、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、高畑係長

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 プロパクロール農薬評価書(案)(非公表)

資料3 メプロニル農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから第30回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。

本日は9名の専門委員の先生方に出席していただいております。

確認評価第三部会より、鈴木専門委員に御出席いただいております。

食品安全委員会の方からは、5名の先生方に出席いただいております。

事務連絡ですが、4月1日付けで都築の後任で異動してきました佐藤と申します。よろしくお願いたします。

もう一名、専門官の渡邊の方も4月1日付けで異動しております。

以上です。以後の進行を小澤座長の方にお願いたします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。よろしくお願いたします。

では、議事を始めたいと思います。本日の議題は「農薬（プロパクロール及びメプロニル）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会の先生方におかれましても、審議に御参加いただきまして、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと思ひます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議は非公開で行いますので、よろしくお願いたします。

まず事務局より、資料の確認をお願いたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、お手元に配付してあります資料をお願いたします。

まず議事次第、座席表、専門委員の名簿です。

参考に資料1で、これまでの審議状況のリストです。

資料2と資料3が、本日御審議いただきます剤の評価書（案）でございます。

そのほかの別紙。これはプロパクロールで事前にいただいたコメントが評価書の方に反映できておりませんでしたので、別紙で用意しております。

更に別紙2でメプロニル関係の作物残留試験を整理し直しましたので、改めて別紙にて配付しております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、「農薬プロパクロールの食品健康影響評価について」から始めたいと思ひます。

経緯を含めまして、事務局より御説明をいただけますでしょうか。また説明へのコメントなどは簡潔にさせていただき、迅速な審議に御協力願ひたいと思ひます。よろしくお願いたします。

○ 佐藤課長補佐

では、資料2をお願いたします。プロパクロールの農薬評価書（案）でございます。

3ページが一番最初に「審議の経緯」が書いてございます。いわゆるポジティブリスト制度の施行に伴いまして、残留基準値が定められております剤でございます。昨年9月に厚生労働大臣の方から意見聴取が求められております。

5ページの「6. 構造式」が書いてございます。

「7. 開発の経緯」がございます。1964年に開発された酸アミド系除草剤です。米国モンサント社が開発いたしております。

作用機序はわかっておりませんが、類似構造を持つ除草剤によれば、長鎖脂肪酸の合成阻害により、植物の成長部位での正常な細胞分裂を阻害することが知られております。国内での登録はございません。

6ページ「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」に通常であれば書いてあるんですが、基になった資料で、EPA、1998年という資料の名前が抜けております。すみません。EPAの資料に基づきまして、安全性に係る試験の概要をまとめております。

各種運命試験を行う際には、プロパクロールの炭素を標識したものと水素を標識したものを使っております。

「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) ラット」を用いて実施しております。投与後56時間に投与量の91%が排出されております。主な排泄経路は尿中でして、尿中に投与量の68%、糞中に10%が排出されております。代謝物は11種類が検出されております。

「(2) ウシ」でございます。ウシを用いて実施しております。投与されたものはプロパクロールの代謝物の混合物です。各種組織の分析が行われておりまして、比較的低い残留値となっております。

「(3) ブタ」でございます。これも代謝物の混合物を投与しております。組織の分析が行われております。

7ページ「(4) ニワトリ」です。これも代謝物の混合物を用いて実験が行われておりまして、各種組織の分析が行われております。

「2. 植物体内運命試験」です。炭素を標識したものを用いまして実験を行っております。ソルガムの可食部にはプロパクロール本体は検出されておられません。穀粒と茎葉部における主要な代謝物はBでございました。ほかに検出された代謝物はすべて*N*-イソプロピルアニリン部分を含む化合物ということです。

水素を標識したものをを用いての実験では、トウモロコシ、ソルガム、大豆、テンサイが使われております。処理5~7日後には未変化のプロパクロールは検出されておられません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。動物体内運命試験のところは、私から特段追加するところはありません。今、御説明いただいた植物体内運命試験の件で、小林先生、何か御追加はございますか。

○ 小林専門委員

私も植物体内運命試験についてはありません。構造式等はこの資料をいただいているのがありますね。IPCSという横に書いてあるものです。ここの21ページが評価書の20ページの別紙のところの構造式が出ております。ほかのもと違って代謝マップが出ておられないので、これを参考にさせていただければいいと思います。1番がAで親、2番がE、3番が

G、4番がB、5番がC、6番がD、7番がFという順番になっておりますので、参考にしてください。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、土壤に進んでいただければと思います。

○ 佐藤課長補佐

7ページ「3. 土壤中運命試験」です。

「(1) 好氣的土壤中運命試験」が実施されております。ここで得られた半減期は5日と考えられていますが、実際の計算では推定半減期は2.7日という値が得られております。主要な分解物はB、Cでした。そのほかにDも分解物として認められております。

ここで小林専門委員の方から追加の修正意見が来ております。最後の方に追加されている文面でございます。

「(2) 嫌氣的堪水土壤中運命試験」が実施されております。ここで得られた推定半減期は146日ということで、主に認められた分解物はEということでした。

「(3) 土壤表面光分解試験」が実施されております。光が与えられた照射区での推定半減期は57日、暗所対照区での推定半減期は19.2日ということでしたので、考察のところに光分解によるものではないと考えられたということが書いてございます。

「(4) 土壤吸脱着試験」でございます。18行目の真ん中辺りに「吸着係数」と書いてあるんですが、これは「脱着係数」の間違いです。ここで吸着係数について実測値と補正された値がそれぞれ掲載されております。

まとめの部分ですが、プロパクロールと分解物BとCの土壤中での移動性は極めて高い。土壤残留性が低いということが書いてございます。

「(5) 土壤溶脱試験」です。これはカラムを用いて試験が行われておりまして、シルト質の埴壤土では溶出したのは5%ということでしたので、土壤中の有機物含量が減少すると溶脱性は高くなる傾向が認められております。

「4. 水中運命試験」です。

「(1) 加水分解試験」が実施されております。ここで得られた結果は、加水分解に対してプロパクロールは安定ですということでした。

「(2) 水中光分解試験（緩衝液）」です。これは自然太陽光を用いて実施されておりまして、結論といたしましては、光によって分解されないということでした。これは前のページの「(3) 土壤表面光分解試験」で書いてあります考察と同じ内容になっております。

「5. 土壤残留試験」です。これは3種類の土壤を用いて実験が行われております。ここで小林専門委員の方からアンダーラインの部分の修文をいただいております。

「6. 作物残留試験」で、国内では作物残留試験は実施されておられません。

「7. 一般薬理試験」についても参照した資料には、記載はございませんでした。

○ 小澤座長

ありがとうございました。「3. 土壤中運命試験」から土壤残留、作物残留まで、小林先

生いかがでしょうか。何か御追加があればよろしく願いいたします。

○ 小林専門委員

追記いただきましたので結構です。炭酸ガスが出ているというのが書いてありましたので、そこを加えさせていただきました。主に B という代謝物なんですけれども、カルボン酸タイプのものが出ているのと、構造式の CH_2Cl のところが多分メチロールになってカルボン酸になるんだと思います。それでカルボン酸が出ているということがメインです。

あとは土壤残留のところで追加させていただいたのが、剤形が液剤と粉剤の 2 種類使っておりまして、その差があるのかないのかを書いた方がよろしいかと思ひまして、追加させていただきました。

気になったのは、水中光分解の pH7 なんなんですけれども、通常どんなバッファーかということを書いてあるんですが、これは見ても書いてありませんでした。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。相当簡単にしか書いていないところが多いので悩むところはありますけれども、今、御追加いただいたとおりで、これは CO_2 までなるということでございますね。

○ 小林専門委員

その CO_2 が累積の値なのか、その 12 か月後の値なのかというのは、ちょっとデータがないのでわからないんです。でも、12 か月後だと思います。

○ 小澤座長

このたたき台での書きぶりは、誤りを含んでいるわけではないわけで、これはこれでもよろしいわけですね。こう書くしかないといひましようか。

○ 小林専門委員

そうですね。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの先生から何か特段よろしければ、一般薬理まで進んでいただいたので、急性毒性試験にお進みいただきたいと思ひます。よろしく願ひします。

○ 佐藤課長補佐

では、9 ページの 27 行目「8. 急性毒性試験」です。

「(1) 急性毒性試験」が行われた試験は 10 ページ目の上の表 1 にとりまとめられています。そこで LD_{50} が求められています。

「(2) 急性神経毒性試験」がラットを用いて行われておりまして、700 mg/kg 体重投与群で雄雌両方とも死亡例が認められています。350 mg/kg の投与群のところで着地開脚幅の増加、経度の異常歩行、前肢握力低下などの症状が認められています。そこでその結果を用ひまして、無毒性量は雄雌ともに 175 mg/kg 体重という値が得られています。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性感作試験」です。これは 1979 年、1984 年、1983 年にわた

って行われております。ウサギを用いて行われておりまして、その結果なんです、眼に対しては重度の刺激性、皮膚に対しては軽度の刺激性です。

モルモットを用いた皮膚感作性試験については、結果は重度の皮膚感作性が認められております。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ただいま御説明いただいたとおりでと思いますけれども、特に毒性の先生方から何かあれば、よろしいでしょうか。

では、引き続きまして、亜急性毒性試験をよろしくお願いします。

○ 佐藤課長補佐

10 ページ目の「10. 亜急性毒性試験」です。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」が実施されております。ここで吉田先生と泉先生の方からコメントをいただいております。11 ページ目のボックスの中に書いてございます。それを踏まえて、10 ページ目の本文の方に修文を行っております。

先に 11 ページのコメントを説明いたします。吉田先生の方からは、体重増抑制についてのコメントをいただいております。これは毒性影響もあるのではないかとということで、本文の方からその部分に関する記述を削除されております。また、コレステロールの増加についても毒性影響ではないかという意見をいただいております。

試験自体については、嗜好性の問題は中間用量以上であるかもしれないということで、低用量では餌を食べている。そのほかの検査項目に影響がないということで、追加試験の必要はないということです。

泉先生の方からは、本文中に臓器重量減少という文言を追加いただいております。飼料の嗜好性が低下というのは、餌を食べようとしないという意味ではないかということコメントいただいております。

それを踏まえて 10 ページ目の本文に戻っていただきますと、ラットを使っていますが死亡例はなかったということです。7,500 ppm 投与群では活動亢進、体重増加抑制、摂餌量減少が認められております。

その次の部分は泉先生の方からの修文なんです、体重増加抑制 7,500 ppm 投与群で顕著であったという文言を追加いただいております。また、血中コレステロールの増加、グルコース及び総タンパクの減少と臓器重量の減少が認められております。

その次の 2~3 行は吉田先生のコメントをいただいております、削除しております。

その結果、無毒性量は雌雄ともに 1,500 ppm という値を得ております。

11 ページ目ではマウスを使って 90 日間の実験が行われております。ここでも 12 ページ目の上のボックスになるんですが、吉田先生と松本先生の方からコメントをいただいております。

吉田先生のコメントなんです、まず総白血球量の減少及び肝相対量増加がどこの用量からあるのかわかりません。マウスの発がん性試験の用量設定としては利用できると思

ますが、亜急性毒性試験の評価はこの資料だけから行うのは難しいということで、参考資料扱いの方がいいのではないかとコメントをいただいております。

松本先生の方からは、白血球数の減少について、こういうコメントをいただいております。それを踏まえて本文の方で関連する記述は削除いたしております。ただ、肝臓への影響は明らかということで、その文は削除しておりません。

2人の先生からのコメントを踏まえまして、11ページ目の本文に加筆と削除を行っております。内容なのですが、死亡例は認められておりません。雄と雌で用量相関性の体重増加抑制が認められております。5,000 ppmの投与群の雌で摂餌量の減少、肝絶対重量増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められております。1,500 ppm以上の投与群での雌雄両方ともで体重増加抑制、雄では肝絶対重量増加が認められております。500 ppm以上の投与群では、雄で腎絶対重量減少及び小葉中心性肝細胞肥大が認められております。

用量相関性のある白血球減少が投与群の雌雄で投与7雌雄及び1,500 ppm以上投与群の雄の投与終了時の検査で観察された。これは引き続きまして、次の2文と併せて、吉田先生の方から追加のコメントをいただいております。

12ページ目「(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」が実施されております。ここで吉田先生と泉先生の方からコメントを受けて、追加と削除の修文を行っております。

試験の内容なのですが、死亡例は認められておりません。全投与群で体重増加抑制が認められておりますが、用量相関性がないということで、投与による影響とは考えられなかったということです。

1,500 ppm投与群で摂餌量減少が認められております。そこで無毒性量は雌雄ともに500 ppmという値が得られております。その下のボックスの中なのですが、吉田先生の方から、摂餌量減少は毒性の影響ではなく、嗜好性の低下を原因と考えるならば無毒性量は1,500 ppmになるのではないかとコメントもいただいております。

「(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」が実施されております。ここで泉先生の方から、ラットについてSDラットであるという追加のコメントをいただいております。5,000 ppm投与群での雌、更に2,500 ppm投与群の雄で体重増加抑制と摂餌量減少が認められております。神経学的な検査においては、検体投与の影響は認められておりません。その結果、無毒性量は雌雄ともに1,000 ppmという値が得られております。神経毒性は認められておりません。

13ページ目の上のボックスなのですが、EPAの資料を基にした資料なんですけれども、ここにラットを用いての21日間亜急性経皮毒性試験が書いてございます。事前にコメントをいただく際に、先生方にお送りした評価書(案)ではこの試験を入れていなかったんですが、吉田先生、松本先生、藤本先生の方から、その試験を参考扱いで入れた方がいいのではないかとコメントを受けて、(5)で21日間亜急性経皮毒性試験をボックスの下に追加しております。

そこで事務局の方からの問いかけなのですが、原文では無毒性量が明記されておりました

るので、以下のような案文になっておりますが、そういう書きぶりでもいいかどうか。追加することも含めて、ここは御検討をお願いいたします。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。幾つか確認しなければいけない問題もありますけれども、順番に行きます。

10 ページ「10. 亜急性毒性試験」の「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」から行きたいと思います。これは吉田先生、何か御意見あるいは御追加、その他をよろしく願います。

○ 吉田専門委員

申し上げます。この剤の共通なんですけれども、毒性はそう強くはないのですが、嗜好性の低下が非常に大きな特徴としてあると思います。それによる体重の減少をどう見るかということなのですが、基本的には餌と体重の増加抑制が同じ用量で見られているならば、その嗜好性の低下を考えることはできると思うのですが、餌が減っていない量で体重増加抑制あるいは抑制傾向が見られた場合は、嗜好性の低下だけでなく、やはり毒性が被っていると見た方がいいのではないかと考えまして、一部修文させていただきました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それに関しまして、泉先生、嗜好性と体重増加抑制の件で何かあれば。

○ 泉専門委員

体重増加抑制は数字がないので正確なことはよくわからなかったんですけれども、嗜好性の低下という意味がいまひとつ理解できなかつた。例えばにおいがあるとか味があるとか、そういうことが書いてあるかなと思ったんですけれども、何も書いていない。そうするとこの剤は、ウサギでは眼に相当刺激性があるみたいなことが書いてありましたので、濃度としては大分違うので何とも言えませんけれども、食べようとしないうようなことが何かあるのかなという感じを持ちました。それ以上のことはわかりませんでした。

○ 小澤座長

ありがとうございます。嗜好性の低下というのはいろんな意味が含まれているのかもしれませんが、私は先ほどいただいた吉田先生の御説明ですごく納得しました。つまり摂餌量が低下していないにもかかわらず体重増加抑制がかかっているならば、それは何かあるのではないかと見て、所見として取ってはどうかという、非常に合理的ではないかと思っただけなのですが、いかがでしょうか。どうぞ。

○ 松本専門委員

嗜好性ということですが、動物実験でサルとかイヌとかを相手にする場合と、マウスやラットで若干違うと思うんです。サルとかイヌというと、ある臭いとか、そういう

ことで避けてしまって食べないということが結構あるんですけども、マウスやラットは意外とどんなものを混ぜても食べる人が多いと私は思うんです。

この刺激性の試験にも出てくるんですけども、嗜好というのは、おいしい、おいしくないというのではなくて、何かの刺激があって、濃度が高くなると食べにくいということではないかと思いました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。行き着くところは、摂餌量が変わっていないところで、体重増加抑制がかかっているかどうかを注意して見ながらいけばいいということによろしいでしょうか。

そうしますと、ほかに嗜好性以外の件でどうでしょうか。(2)は参考データということになりますけれども、ここをいきますか。マウスの90日間亜急性毒性試験は参考データとした方がいいのではないかとということなんですけれども、吉田先生から何かございましたら。

○ 吉田専門委員

申し上げます。参考データとした方がいいのかなと思いましたが、このEPAの評価書のところで毒性のところは何か所か出るのですが、どの用量からというのがわからないものが多かったので、その取り方によっては、どこから影響とするかが全く変わってきてしまいます。

マウスを参考データでもいいのかなと思いましたが、マウスでもそういう記載が出てきたことと、ラットとイヌが既にあるのでいいのかなと思ったという、後ろ向きなんですけど、私の意見はそういったところです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの先生から何かいただければと思います。用量が不明というのは、私もそれだけで気持ちが悪いなという気がするんですけども、参考でなくてもいいのではないかと御意見の先生はいらっしゃらないかなと思うのですが、参考ということで評価書たたき台には載せさせていただくということ。

それから、事務局からいただいた修文は、二重アンダーラインが事務局での修文ということでもいいのでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

二重アンダーラインは先生からいただいたコメントの追加です。

○ 小澤座長

ごめんなさい。それを追加して、事務局で反映していただいたということですね。

○ 佐藤課長補佐

そうです。

○ 小澤座長

わかりました。先生方のお考えどおりに修文されているかなども含めて、何かございま

したら。泉先生の御意見を(2)のところに反映してあるようですけれども、ここはこれでよろしいでしょうか。

○ 泉専門委員

これは書いてみたんですけれども、これが正しいかどうかはまた判断していただきたいです。

○ 小澤座長

これは用量相関性の体重増加抑制と書いてあるんですけれども、これはどこの用量からというのははっきりしないんですね。そうしたらどうでしょうか。

○ 吉田専門委員

少なくとも高用量と中間用量までは何かあるというのが書いてあるんですが、ロー・ドーズの500 ppmがどうかというのはわからなくて、参考データにしたらどうでしょうかということになったんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。5,000 ppmと1,500 ppmまではエンドポイントがきちんと書いてあるけれども、500 ppmのところがよくわからないということですね。

○ 泉専門委員

表現としては「dose related」と書いてあったので、これにしてあります。

○ 小澤座長

わかりました。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今、言われているとおりで、最低用量が若干高めなんです。用量相関的な変化は確かに認められているけれども、どこからかというのがわからない。EPAでもNOAELを書いていないんです。ですから、その辺は想像するに、一番下でも何かあったというふうには見えませんが、きちんとしたものが書いていないので、これはやはり参考くらいでいいのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。どうぞ。

○ 本間委員

参考は参考でよろしいんですが、この実験では要するにコントロールというのが、それに関しては何も抑制がかかっていないということは読み取れるわけですね。それさえしっかりしているならば、低用量では抑制が非常に少ないということも合っていると理解できます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。要するに問題は低用量でのエンドポイントが数値としてしっかり書かれていないということになるんだと思うんですけれども、今までの本委員会の評価ではやはり数値を見て、あるいは統計学的有意差なども含めて評価してきたということな

ので、鈴木調査会座長がおっしゃられたように参考データということで、(2)はそのような扱いにさせていただけたらと思います。

(3) (4) 及び (5) の神経毒性試験を含めて、何か御追加等がございますでしょうか。どうぞ。

○ 吉田専門委員

無毒性量が変わってしまいますので、イヌについて御説明申し上げます。イヌのところなんですけど、これはすべての用量でボディウエイトの増加量が低いということが記載されています。ただ、体重に関しては用量相関性はないということなんですけど、このイヌで摂餌量が低下しているというのは最高用量群だけです。

100 と 500 ppm では 餌の影響というのは記載していないので、つまり餌の食べる量が減っていないにもかかわらず、低用量と中間用量では体重が減っているということになりますので、私はひょっとしたら 100 ppm からの影響の可能性があるのかなというように思うのですが、その辺りをどう取るかで無毒性量が未満となるか 500 ppm となるか 1,500 ppm となるかという玉虫色の部分になってしまうんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは 100 ppm で摂餌量は変わっていないんでしょうけれども 100 ppm でも体重増加抑制が出てしまうんですか。

○ 吉田専門委員

はい。これは EPA の 10 ページに、すべての用量でボディウエイトの低下が認められたが、用量相関性はないという記載があります。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。先生方のコメントで二重線で付け加えられているところは、1,500 ppm で摂餌量減少が認められたということなんですけれども、それが正確にはそうではなくて、もっと下でも見られていると。

○ 吉田専門委員

いいえ、餌は 1,500 ppm です。

○ 小澤座長

体重増加抑制がですか。

○ 吉田専門委員

はい。体重増加抑制が 100 ppm から認められています。

○ 小澤座長

わかりました。たたき台の「投与群で摂餌量減少が認められた」というのはいいんですね。「全投与群で体重増加抑制が認められたが」と書かれていますから、これも表現はいいわけですね。そうすると NOAEL の取り方ということになるわけですね。

○ 吉田専門委員

これを影響と取るか。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。先生方、どういたしましょうか。

松本先生、何かいただければと思います。

○ 松本専門委員

データからすると、雄では体重増加抑制が割合大きいんだけど、雌では一番低用量で、91%とほとんど変わらなかったという辺りが反映しているのかなということしかわからないです。

○ 吉田専門委員

雄は随分大きいですね。

○ 小澤座長

雄に対する影響が比較的大きいと。吉田先生、これは厳しく取ってしまうと、100 ppm未満ということもあり得るということですね。

○ 吉田専門委員

そうなんです。

○ 小澤座長

そうすると、この限定された資料だけではどうにもならないような気がします、どういたしましょうか。イヌに関してはより長期の毒性試験もありますので、これ以上は追求することもできないということにしてしまえますか。

○ 吉田専門委員

ちなみに慢性毒性試験では25 ppmで1年間ではほとんど影響なく、250 ppmで若干雄で体重がコントロールの94%だったという程度で、体重は1,000 ppmだとほぼ出ていないと見てよいのではないかと考えられます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 藤本専門委員

今の件ですけれども、吉田先生がおっしゃった長期のデータを念頭に置くと、ここの文章は素直に受け入れて、ドーズレスポンスがない部分を素直に取っていいのではないかと考えました。そうすると摂餌量の減少の部分を毒性と取るかという、吉田先生がコメントされているとおりのところだけがポイントで、1,500 ppmにするか500 ppmにするかというところではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ドーズレスポンスがないというところですね。これはこのままで行きますか。何か格別に500 ppmではまずいのではないかという強い根拠があればと思いますが、よろしければ、ここはこのままにいたしましょうか。

そうしますと、まず(4)(5)に関してはいかがでしょうか。(4)はラットに対して神経毒性は認められなかったという結論になっております。また、参考データとして付け加

えていただいた 21 日間の亜急性経皮毒性試験も参考データとして載せておいてはどうかということがまだ残っておりますが、これに関して何か格別に御追加等があれば、どうぞ。

○ 吉田専門委員

今回は非常に強い刺激性と皮膚感作性もありますので、データがあるのですから記載した方がいいと思います。事務局からお問い合わせの無毒性量の記載ですけれども、これは毒性試験として行われたものなので、メカニズム試験等ではないですから、もし参考資料でも無毒性量があるならば、別に記載しておいても参考資料となりますので、いいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。150 mg/kg 体重/日以上で認められましたということですから、NOAEL は 40 mg/kg 体重/日ということでしょうか。

○ 吉田専門委員

皮膚の所見があります。

○ 小澤座長

すみませんが、その御解説をお願いできれば。

○ 吉田専門委員

恐らく事務局が書かれたように、皮膚の所見がまた用量相関性ということではわからないので、これはきつとこのままで、もしどこからというのがきちんと書いてあるようなものは、参考資料としても記載していただいてもいいと思うんですが、恐らく今回は書けないのではないかと思います。

○ 小澤座長

もうこの書きぶりで行くしかないということになりますね。ありがとうございます。

ほかに先生方から何かございますでしょうか。これで大体御議論いただいたかと思いますが、亜急性に関しては大丈夫でしょうか。よろしければ、慢性毒性に進ませていただきたいと思います。

では、11 項の慢性毒性試験から、よろしくお願ひいたします。

○ 佐藤課長補佐

13 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」です。17 行目の 2,350 ppm は誤植でして 250 ppm が正しいです。すみません。

(1) の試験については、吉田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しております。1,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、雌雄で摂餌量減少です。250 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が認められております。

その結果、無毒性量は雄では 25 ppm、雌では 250 ppm が得られております。ボックスの中なんです、吉田先生の方から質問が投げかけられております。

14 ページ目「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」です。ここについて

は、吉田先生と藤本先生と泉先生からコメントをいただいております。それを踏まえて本文と表を追加しております。

14 ページ目の本文なのですが、8 行目で腺胃の腫瘍について、泉先生から腺癌ではないかというコメントをいただいております。

すぐその下の行で、胃がんの自然発生はラットではまれであるという旨の追加が吉田先生からございました。

まず試験の内容なのですが、死亡率に検体投与の影響は認められておりません。認められた毒性所見は下の表 2 にまとめられております。表 2 のところで 1,000 ppm 以上の雌のところ、泉先生からのコメントで「胃粘膜びらん／潰瘍」という文言が追加されております。

検体投与の影響としては、赤血球数の減少、血小板数と白血球数の増加などの所見が認められております。2,500 ppm 投与群の雄 1 例で腺癌が認められております。胃癌の自然発生はラットではまれであること。胃には投与に関連した非腫瘍性病変も認められていることから、この腫瘍の発生と検体投与との関連性が示唆されております。

300 ppm 以上の投与群の雌雄両方で小葉中心性肝細胞肥大が認められておりますので、無毒性量は雌雄ともに 100 ppm が得られております。

ここで (2) の試験に関連いたしまして、16 ページ目の (4) の試験を追加しております。(4) の試験が (2) より先に行われた試験なのですが、結果がよろしくなかったので (2) の試験をやり直しております。(4) はもともとの評価書(案)では載せておりませんでした。ただ、(4) の試験について、掲載した方がいいのではないかというコメントを吉田先生と藤本先生からいただいておりますので、この評価書(案)では掲載しております。

この追加された (4) の試験のところに藤本先生からのコメントで、15 ページのボックスの 3~4 行目にあります「『甲状腺／卵巣腫瘍の経度の増加』について記載しておいてください」ということで、それを踏まえた修文を既に 16 ページの (4) の試験に行っております。

15 ページ目の「(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)」です。この試験も実は 16 ページ目の (5) の試験の結果がよろしくなかったので、(3) の試験をやり直したものです。ですので、(4) と同じように (5) も最初の評価書(案)では掲載しておりませんでした。先生から参考扱いでも構わないので掲載した方がいいのではないかというコメントをいただいて、16 ページの方に掲載しております。

(3) については、吉田先生からコメントをいただいております。16 ページのボックスの真ん中辺りなのですが、ここで書いてあるのは (2) のラットの試験と同じように (3) のマウスの試験の方も (5) になるのですが、参考扱いで掲載してくださいという旨のコメントになるかと思えます。

それを踏まえての説明ですが、(3) の試験の内容です。死亡率に検体投与の影響は認められておりません。得られた毒性所見は下の表 3 にまとめてございます。雄で肝細胞腫瘍

が用量相関性に増加したと書いてございます。雌では投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められておりません。

500 ppm 投与群の雌雄双方で肝重量増加が認められておりますので、その結果を踏まえて、無毒性量は雌雄ともに 100 ppm という値が得られております。

16 ページ目の (4) (5) は、(2) と (3) の基になった古い試験でございますので、参考データ扱いということで掲載しております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。順番がひっくり返っているような感じですがけれども、(4) を受けて (2) をやり、(5) を受けて (3) をやったということになっているわけです。まず参考データということは、これまでの議論から考えまして、評価書たたき台に載せるということで、それはそれでいいのではないかと思います。

(1) ~ (3) までに関して、先生方から何か御追加があれば、是非いただきたいと思えます。

(1) イヌの慢性毒性試験ですが、吉田先生から「EPA 資料の 13 ページの中間用量の雄で体重増加抑制ありと書いてあるのに毒性としなかった」というコメントなんですが、この部分の御説明をいただけますでしょうか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。EPA の資料 13 ページの第 2 段落に慢性毒性のイヌのデータが出ていますのでけれども、ボディウエイトが雄では中間用量から抑制されたと書いてあるのですが、確かにこの抑制が 12 か月の試験終了時では 94% という非常に低い値になるんです。それでこれを取らなかったのかなと思うのですが、もしこれを取れば雄は一段低くなって、無毒性量が 25 ppm になるのですけれども、ここを先生方の御意見を伺って、私は 94% だかいいのかなという気もするんですが、もしこれを取るならば 25 ppm になるのかなということで、評価書 (案) は修正させていただきました。

イヌについては、以上です。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

先ほどの摂餌量と体重の変化の問題を考えると、この中間用量の雄の 6 週以降、摂餌量は低下しているという記載がありますね。その辺のところと併せると、影響と見なくてもいいのかもしれない。

○ 小澤座長

ありがとうございます。という御意見もいただきましたけれども、ほかの先生方から何かあれば。この記述からだけでは何とも。

吉田先生、この 94% というのも統計学的有意差とかいうことに関して、何か言及はない

んですね。

○ 吉田専門委員

イヌですから、かなり個体間のばらつきがあります。ただ、今回、亜急性毒性試験もそうなのですが、N数が普通の4ではなくて6という、普通より2匹ほど多い頭数で試験は実施されております。

○ 小澤座長

これは94%という数値が書かれていますが、EPAの評価書でも取っていない。

○ 吉田専門委員

影響とは取っていない。この用量では餌もぱらぱらと減って、最初と6週までですか。餌の低下も中間用量にもあるという用量です。

○ 小澤座長

わかりました。摂餌量は下がってしまっているわけですね。だから、いいのかもしれないですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

わかりました。ほかの先生方から、そうではなくて取った方がいいのではないかとすることはございますか。よろしいでしょうか。

それでは、(2)ラットに関しては何か。これは泉先生から胃の腫瘍に関して、腺癌の方が正確ではないかという御意見をいただいておりますけれども、これなどを含めて何か御説明いただくことがあれば、よろしく申し上げます。

○ 泉専門委員

特にないんですけれども、最終的にEPAはヒトに対して「Likely」という評価をしますので、それだったら腺がんと書いておいた方がいいのかなと思いました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは吉田先生からの御意見も関連すると思うんですけれども、「Likely human carcinogen」という件を含めて、よろしく申し上げます。

○ 吉田専門委員

私はEPAの資料の22ページにありますLikelyをどういったときに提示するかというのがわからなくて、多分定義があるはずなんです。そこをもしできれば教えていただきたいと思って今日は来たこと。

そのライクリーLikelyの中には、幾つかこういった腫瘍の中にラットの胃、マウスの肝臓腫瘍、最近では難しいところもあるんですが、それも入っておりますし、そのほかに甲状腺と卵巣というのが4つ挙げられております。その次にも関わってしまうのですが、甲状腺と卵巣の腫瘍が増えたというのは、1つ目の後からやった発がん性試験ではなくて、最初にやった試験で発生頻度が増加したもののなので、データがありますので、その記載をし

ておいた方がいいのではないかと思います。ただ、どんな卵巣腫瘍だったのか、甲状腺腫瘍だとしても嚢胞なのかCセルなのかとか、その詳細な辺りはわかりません。

胃につきましては、たった1例の腫瘍ですけれども、やはり自然発生は非常にまれということで、EPAはきつととったのだと思います。それと非腫瘍性病変として胃の変化、胃のびらん潰瘍等があるので、それに関連することがひょっとしたら腫瘍の引き金になっていることだと思うので、これはリーズナブルな評価ではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の胃の粘膜びらん／潰瘍に関しては、泉先生からも表の上に載せていただきたいということで、載せさせていただいてまして、これは各先生方の御意見は一致しているのではないかと思いますけれども、Likelyの件ですが、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

昨年EPAに行って、この件を若干説明を受けたような気がするんですけども、完璧に記憶していると言われると難しいんですが、たしかそのときにLikelyというのは従来のクライテリアとは大分変わってしまっていて、実験動物2種でがんが出てきた場合はLikelyなんだと言われたような記憶があるんですけども、もう一度調べないといけないと思っています。すみません。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ほかの先生方から今の問題に関して、何かございますか。よろしいですか。どうぞ。

○ 廣瀬委員

そのLikelyの問題ではなくて、もうちょっと細かいところで、プロパクロールの参照US EPAの12ページの下から3行目の太字のところを見ると、雄の16.1 mg/kg体重/日の用量、つまり300 ppmになると思いますけれども、この用量から胃の病変が発生しているということですので、評価書の表2のところにそれを書いておいた方がいいと思うんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは1個下がりますか。

○ 廣瀬委員

下がらないです。

○ 小澤座長

小葉中心性肝肥大があるからですか。

○ 廣瀬委員

そうです。それと並行して胃の病変を入れておいたらどうかということです。

○ 吉田専門委員

1,000 ppmの雄に胃の病変が書かれていないですね。そこに。

○ 廣瀬委員

雄のLOAELが16.1 mg/kg体重/日で、そのLOAELのところ胃の所見が見られていると

ということですね。

○ 吉田専門委員

1,000 ppm と 300 ppm ですね。

○ 小澤座長

1,000 ppm の雌には入れていただいていますね。300 ppm の雄のところに胃の病変を入れていただくということですね。雄の 2,500 ppm のところに書いてあるので、これは下へ持ってこなければいけないわけですね。どうもありがとうございます。

○ 廣瀬委員

ただ、胃の病変は単にびらんや潰瘍だけではなくて、いろいろな病変が出ておりますので、この 300 ppm でどういう病変が見られたかは、この参照のところを見ただけではよくわかりません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。私も太字のところしかフォローできていないんですけども、「stomach lesions」という言葉しかないということなんでしょうか。

○ 廣瀬委員

そうなんです。

○ 吉田専門委員

mucosal hyperplasia と mucosal erosion と ulceration というのが。

○ 廣瀬委員

mucosal hyperplasia とか mucosal glands あるいは pyloric syst という所見が書いてありますので、そういう変化ではないかとは想像はできるんです。

○ 吉田専門委員

そういたしましたら、胃の変化ということで括弧して、その病変をすべて列記したらどうでしょうか。この表中には、びらんと潰瘍しか記載されていないので、この EPA の評価書にある所見名を胃の病変として、表 2 に脚注を付けていただいて、すべて列記すれば。

○ 鈴木調査会座長

今の話は 300 ppm の雄のところに出てしていると読み取れるんですか。

○ 吉田専門委員

わかりませんが、mucosal stomach lesions ですから、全部書いておいた方がいいと思います。普通ですと例えば、びらん、潰瘍だけくらいかなと思いますけれども、そのほかにもあるわけですから。

○ 鈴木調査会座長

その病変自体を取ることはいいんですけども、もう一つ、どの用量で出てきているのかという問題があります。

○ 吉田専門委員

300 ppm です。すべての病変が 300 ppm かどうかはわかりません。でも、少なくとも 30

0 ppmに胃の病変があるのが、今、廣瀬先生がおっしゃったように確かですので、オアでつなげてもいいとも思うんです。

○ 小澤座長

確かに 19.3 mg/kg 体重/日のところは「stomach lesions」と複数形で書いてあります。ですから、その上のいわゆる普通の字体のところに先ほどの erosion などを含めて、ulceration とかその他いろいろと書いてある。そういうものを受けて stomach lesions で全部まとめてあると読めると思うのです。

胃の病変ということは確かなので、胃の病変というのを表で、例えば雄でしたら 300 ppm で載せておいて、オアでつなぐという。

○ 吉田専門委員

実を言うと、この EPA の評価書からは、確かに胃のびらんと潰瘍についてはこの表 2 のとおりなんです。そのほかの胃の病変についてはわからないということです。

○ 鈴木調査会座長

太字のところに書いてある用量からすると、その他の胃の病変が 300 ppm にあったのではないかと考えるという意味ですね。

○ 吉田専門委員

あるということです。

○ 小澤座長

少なくともこの英語を読む限り、16.1 mg/kg 体重/日で胃の病変が何か起こっているということは確かなんです。そういうふうに読めるので、それは書いてもいいのではないかと思います。そうしますと 300 ppm のところに胃の病変が書かれてきて、脚注に胃の病変は何々を含むとか、何かうまい言い方はあると思うんですけれども、そういうふうに書けば間違いではないかと思いますが、いかがでしょうか。

その辺の書きぶりは最後に評価書をまとめるときに、また委員間で少し考えるということがいいのではないかと思います。いずれにしても胃の病変ということで表中に載せ、脚注を載せるということで対応をすればいいのではないかと思います。ありがとうございます。

これで (1) (2) はよろしいかと思いますが、甲状腺、卵巣腫瘍に関しては記載した方がいいのではないかと。これは吉田先生からも今お話がありましたし、藤本先生からも御意見としていただいておりますけれども、ここはどういたしましょうか。

○ 藤本専門委員

先ほど吉田先生からもいただきましたように、ヒューマンリスクとして特に甲状腺などはどうなのかという気も非常にするんですけれども、そういう意味ではなくて、ラットでの発がん性ということで言えば、これは 14 ページの d のところにも少し「Other Carcinogenic issues」ということで出ておりますが、類似の薬剤においても特にこれは別の例に出しましたアラクロールなどでは UDPGT 活性を上げることで、最終的に形成値が上がるこ

とはよく知られておりますので、それと符合すると、整合性があるという意味でも、これは参考データとして出しておく必要はあるのではないかと思います。

特にこれは使っているラットの系が(2)の方はFisherで、こちらはSDで違っておりますので、そういった差が出るのも何となく理解できるということで、差が出たとして出す意義もあるし、こちらで出たということについても少し理解もできるということだと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の指摘のところですが、多分この部会で例えばブタクロール、アラクロール、アセトクロールの審議をしたのではなかったでしょうか。

今回の問題もアラクロールも含めての話ですが、プロバクロールはほとんど類似の問題で、側鎖のところと比較的短い形の話なんですけれども、鼻の腫瘍の問題、胃の腫瘍の問題、甲状腺の問題、それぞれの薬剤で若干その腫瘍のプロフィールが違っていました、そういうこともありますから、その意味では今回の甲状腺、卵巣の話は入れておいて全然不思議なことではないと思います。ただ、鼻に出なかったというのもこれまた特筆すべきことかもしれません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。問題はどこにどのように記載するかということなんですけれども、それについて御意見をいただきたいと思います。

藤本先生、何かグッドアイデアはございますか。

○ 藤本専門委員

出し方としては、今、御議論があったような説明的なことがないとわかりにくい気はするんですけれども、こういう形しかないのかなという気もします。

○ 小澤座長

本文中ですか。

○ 藤本専門委員

これまでの参考データとして出したときも別の括弧でくくって出していましたので、今ここに示されているとおりで、私的にはこの中にもう少し言い訳というか、説明的なことを書きたいなという気はするんですけれども、書きぶりとしてはこういう形を踏襲するしかないのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。つまり甲状腺ホルモンの抱合活性ということ踏まえた書きぶりという意味でしょうか。

○ 藤本専門委員

類似体との比較とか、そういった意味合いも含めてです。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今、議論をしたことが議事録には残ると思いますから、特にメカニズムに触れるとか類似の構造の話について触れるとかいうことはしないで、がんがあったというだけでとどめるのはいかがでしょうか。

○ 小澤座長

吉田先生、そういうことでよろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

議事録には残るので、たたき台には載せなくてもよろしいのではないという鈴木調査会座長の御意見ですけれども、藤本先生、どうでしょうか。

○ 藤本専門委員

申しましたとおりで、私もそういう気持ちだということです。

○ 小澤座長

わかりました。では、議事録に残させていただくということで、ありがとうございます。

あと(3)はまだ御議論が無かったかと思えますけれども、ここはいかがでしょうか。

吉田先生から何か御意見をいただいています。吉田先生に限らず(3)マウスの発がん性試験に関して、どなたか何かございますか。

藤本先生、どうぞ。

○ 藤本専門委員

私も吉田先生のコメントの真意はこういうことだったのかどうかはわからなかったんですけれども、同じICRのマウスを使っていて、データの今この5番を出していただいているのを出す必要があるのかなと思ったんですけれども、どのようにお考えでしょうか。

○ 小澤座長

参考データとするということですね。

○ 藤本専門委員

ですから、この参考データがどういう参考にもあまりならないのではないかと、そういう意味です。

○ 小澤座長

という御意見もいただいています。吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

確かに恐らく用量が低過ぎて、何も出なかったということなのだと思います。肝腫瘍が増えているのは用量相関性ですから、少なくとも1,500 ppm以上ということだと思えるので500 ppmは引っかけられないのですが、繰り返し同じ系統でやっているけれども、500 ppm

では無いですよということを、記載しておく程度ですけれども、一応データがあるので、あるのでは記載した方がいいのかなと思ったまでです。

もしどうしてもこれは発がん性としては不十分だから要らないというならば、それは削っていただいてもいいのですが、データはあるので。

○ 小澤座長

確かにやったかやっていないかというのは、書いていなければわからないので、やったんだけれども無かったというのは、それはそれで載っていてもいいのではないかと思って、この吉田先生のコメントなどを拝見していたんですけれども、どうでしょうか。4行ですからいいのではないかという気もしますが、今までのところの参考データとはちょっと意味合いの違うところもありますけれども、ネガティブというのもそれは重要な所見ではないかという気もしますので、ここはこれでよろしいということにしませんか。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 藤本専門委員

訂正をお願いしたいんですけれども、表3なんですが、雌の方の肝臓の毒性所見は600 ppmと読めるんです。14ページの上から7行目くらいです。「in both sexes at the highest dose level and in males at the next highest dose level.」と書いてあるので、そうなるかと思います。

○ 吉田専門委員

マウスの600 ppmですか。

○ 小澤座長

マウスの6,000 ppmと1,500 ppmですね。

○ 藤本専門委員

すみません、6,000 ppmです。雌の1,500 ppm以上のところに書かれている肝臓の所見が全部6,000 ppmのみということだと思います。

○ 吉田専門委員

門脈周囲性で、雌でいいのではないですか。1,500 ppm以上で合っていると思います。

○ 小澤座長

今の藤本先生の御指摘のところは、EPAの資料の14ページの6~7行目にかけてですね。

○ 藤本専門委員

そうです。

○ 小澤座長

「Several non-neoplastic lesions」のところですか。

○ 吉田専門委員

そうですね。

○ 小澤座長

これがどういう所見なのかということがその次の文章に、「These included」というところにあるのではないと思うのですが、藤本先生、そういうことですね。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 吉田専門委員

雄は2段目まで、雌は最高用量だけ。

○ 小澤座長

ということなので、この評価書たたき台の表3に書かれている肝細胞肥大という、雌の1,500 ppmに書かれている所見は上に行くということですね。

○ 藤本専門委員

そうです。

○ 小澤座長

吉田先生、よろしいですか。

○ 吉田専門委員

もう一度確認しますが、それでよろしいかと思えます。

○ 小澤座長

事務局はフォローできましたでしょうか。では、よろしく申し上げます。

ほかによろしいでしょうか。そうなりますと生殖発生に進んでよろしければ。

では、12項をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

16 ページ目の真ん中の下以降「12. 生殖発生毒性試験」です。

「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」で実施されております。結果なんですが、親動物では1,000 ppm 投与群の雌雄両方に小葉中心性肝細胞肥大が見られております。同群の雌で体重増加抑制が見られております。児動物では1,000 ppm 投与群で離乳時の低体重が認められております。その結果を踏まえまして、無毒性量は親動物、児動物双方で100 ppmと値が得られております。

17 ページです。2,500 ppm 投与群の雄、5,000 ppm 投与群の雌で平均産児数の減少、更に児動物生存率減少が認められておりますので、繁殖能に対する無毒性量は1,000 ppmという値が得られております。

「(2) 2世代繁殖試験(ラット)」を用いて行われております。結果なんですが、親動物では30 mg/kg 体重/日の投与群のところで雌に肝絶対及び比重量の減少、更に軽微な小葉中心性肝細胞肥大が認められております。

児動物では検体投与の影響は認められておりませんので、これらの結果を踏まえまして、無毒性量は親では雄の30 mg/kg 体重/日、雌で3 mg/kg 体重/日、児動物では30 mg/kg 体

重/日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。

ここで事務局の方から EPA の評価の仕方について疑問を投げかけたところ、代田先生の方から、その回答になるようなコメントをいただいております。

すみません。事務局のミスでございまして、別に配っております別紙 1 枚紙で、鈴木専門委員からいただいたコメントを評価書（案）に反映するのを怠りまして、別紙の方の最後のところのアンダーラインが引いてありますコメントで、鈴木先生からのコメントはここに掲載しております。

ここで最後から 2 行目の「この NOAEL は長期毒性の NOAEL より低くなります」と書いてありますが、これは「長期毒性の NOAEL より高くなります」が合っておりますので、更に訂正をお願いします。

評価書（案）の本体に戻りまして「（3）発生毒性試験（ラット）」で行われております。この試験の結果なんですが、母動物、胎児では検体投与による影響は認められておりませんので、無毒性量は最高用量の 200 mg/kg 体重/日となっております。催奇形性は認められておりません。

「（4）発生毒性試験（ウサギ）」です。母動物では 117 mg/kg 体重/日の投与群で 2 例が死亡しておりまして、この 2 例では発声、努力呼吸、けいれん等が認められております。更に流産 1 例、早産 1 例が認められております。投与直後という文言の追加を代田先生の方からいただいております。投与直後の流涎、糞排出の減少、体重減少、摂餌量の減少、妊娠子宮重量減少、生存胎児数減少という所見が認められております。胎児では 117 mg/kg 体重/日で低体重が認められております。

これらの結果を踏まえまして、無毒性量は親、胎児ともに 58.3 mg/kg 体重/日という値が得られております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。生殖発生毒性試験ですが、代田先生から何か御追加、その他の御意見をよろしく願いいたします。

○ 代田専門委員

2 世代繁殖試験で事務局より御質問のあった件は用量設定の問題で、私も①も②も成立して、評価書の中に取り入れてよろしいのではないかと考えております。

若干追加させていただきたいのですが「（4）発生毒性試験（ウサギ）」になります。これは EPA の評価書を見てみますと、何回か試験が行われておりまして、用量設定試験のほかにもこの試験の前に最高用量 50 mg/kg 体重/日まで、コーンオイルを媒体として投与したウサギの発生毒性試験が行われております。

それがこちらの方には書かれていなかったのですが、用量が低かったことと、そちらの試験では各用量で対照群を含めて、死亡が多発していたということ。それから、低用量で特に親の数が少なくて発生毒性の評価ができないのではないかとということで、今度は 0.5

%MC を溶媒にして投与した実験が以前よりも高い用量で行われていましたので、データは記載されていたのですけれども、こちらに入れなくてもいいかなと考えまして、ウサギは(4)だけの試験を載せることでよいと考えておりました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。もう一つ、今日は1枚紙で追加いただいた鈴木先生の御意見ですが、それを取り入れていただくとどうなりますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

2世代繁殖試験はどちらも勿論成立していいんだけど、事務局からは2つ目の2世代試験で出てきているNOAELが3.0 mg/kg 体重/日で、長期毒性のものよりも低いので、これをどうするのかという質問だったんです。

それについては代田先生が言われるように、用量の設定の関係のことなので、それでいいのではないかという、それだけでもいいんですけども、実はよく見ると2つの繁殖試験のうち②の方が先にやられていて、新しいのは①の方である。それで両方とも成立するならば合わせ技で考えて、繁殖毒性試験のNOAELを求めてみたらどうか。

それをやると、そこに記載したとおりですが、NOAELは7.1 mg/kg 体重/日になるのではないかと。そうすると慢毒のラットの話よりはNOAELが高くなりますから、3.0 mg/kg 体重/日のことについて特に心配する必要はありませんという意味の話をしたんです。

ですから、繁殖毒性のNOAELとして2つ合わせると、7.1 mg/kg 体重/日ですということをごどこかに書けば、問題はなくなるのではないかと思います。多分一番最後の表の後ろか何かに書けばいいのかなという気がします。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。鈴木先生からそのような考え方で評価してはどうかという御提案をいただいておりますが、代田先生、いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

最後のADIの辺りでそのことをまとめて書くのが一番よろしいのではないかと思います。

説明を1点忘れたんですけども「(3) 発生毒性試験(ラット)」でございますが、こちらは最高用量が200 mg/kg 体重/日になっておりまして、親動物にも何も影響が出ない用量で実験の成績が得られております。

ただ、評価書を見てもっと高い用量、この3倍の用量を投与すると、母動物に対する毒性が強くなるということが用量設定の段階で確認されていることが記載されておりましたので、この試験のデータを採用するのかなと考えました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。3倍ということは600 mg/kg 体重/日の試験があるということですか。

○ 代田専門委員

用量設定の段階では 600 mg/kg 体重/日を入れているそうなのですが、そちらでは親動物に強い影響が出たという記載がありました。

○ 小澤座長

それをこの評価書たたき台に反映させるということでしょうか。

○ 代田専門委員

そうですね。EPA の評価書には、この試験の評価の最後のところに、「severe maternal toxicity was observed in a range-finding study」という一文が付け加えられておりますので、書いてもよろしいのではないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。結構ではないなかと思うのですがけれども、事務局はよろしいでしょうか。そういうことで御対応をください。

ほかに何か先生方から。よろしければ、遺伝毒性試験に進ませていただきたいと思います。お願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

18 ページ目の「13. 遺伝毒性試験」です。これは根岸先生と若栗先生の方からコメントをいただいておりますので、修正をしております。

11 行目の真ん中辺りに、*in vitro*、*in vivo*、DNA 修復試験と書いてありますが、UDS の間違いです。直し忘れておりますので、訂正をお願いいたします。

ここでの所見は表にまとめられているんですが、ここで Ames 試験がないことを踏まえまして、19 ページ目のボックス、コメントをいただいたところなんですが、根岸先生と若栗先生の方から、INCHEM の資料を調べていただきまして、そこでの試験を掲載してはどうかというようなコメントをいただいております。これはテーブルに配ってあります INCHEM の資料の 56 ページ目の 7.5 番というところだと思うのですが、ここに文章のほかに表が幾つか載っております。ただ、用量が全く記載されておられませんので、そういった試験のデータの扱いも踏まえてどうするのかを御議論いただければと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。1 か所、UDS と書くべきというところがありますが、そのほかに根岸先生、若栗先生から幾つか御意見をいただいております。根岸先生から御追加あるいは御説明をよろしく申し上げます。

○ 根岸専門委員

追加資料を付けていただいた経緯を説明させていただきます。EPA の評価書の中に、*in vivo* の試験がポジティブだったという報告もあるという一文が、18 ページの最後の文章のところにマウスの試験でというのがあるんです。それが引っかかりましたので調べましたら、そのデータが今、付けていただいた INCHEM にあったので、それを見ますと今度は Ames テストの結果も書いてありましたので、そういう資料もやはり追加した方がいいのでは

ないかということで、事務局の方に御連絡しました。

ただ、ドーズが確かに書いてありませんので、もしドーズを求めるとなると、大元のデータを探してこなければいけなくなります。評価はそこまでする必要はないかと思いたすので、陰性でもありましたから、先ほどの議論を聞いていますと、参考データとして、Ames テストも実施されて、陰性だったというようなことをどこかに付け加えていただいた方がいいのではないかなと考えております。

今まで評価してきた資料でバクテリアの *in vitro* のテストがないというものがなかったものですから、やはり評価するためのデータをそろえるという意味で、その点は付け加えていただいた方がいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。それでは、若栗先生、よろしく申し上げます。

○ 若栗専門委員

今、根岸先生がおっしゃられたように、評価するには不十分なデータしかなかったかなということと、EPA のデータでは足りなかったかなと考えております。いただいた評価資料だけで評価が難しいというのは、今、根岸先生もおっしゃったように、評価したデータセット以外のところで文献的に陽性の反応が認められた *in vivo* のデータがあるという記載があるためです。

EPA の 18 ページ、「G. Mutagenicity Studies」のすぐ下のところには、「There is evidence that propachlor has genotoxic activity and analogue data are supportive of a mutagenicity concern for propachlor.」というのがございますので、生体にとって問題がある遺伝毒性はないと、これだけから言うのはかなり難しいかと考えます。

根岸先生もおっしゃられた INCHEM のデータも一緒に評価すると、もうちょっとはつきりするかなというところで、まず第一にこちらのデータでは Ames 試験が何回も行われておりますが、57 ページの一番上のところでは、-S9、+S9 とも何回も行われていて陰性のデータがございます。

もう一つは、EPA の方でこちらは評価書（案）の 14 ページの表 4 の表中の一番上のところですが、遺伝子突然変異のデータがここに陽性という記載があるんですけども、INCHEM の方では同じものを使っておりますが、突然変異試験は陰性と判定しております。どちらの資料にもはっきりした数字が出ておりませんので、どれくらい陽性なんだというのがはっきりしないんですけども、専門家が見て陰性と陽性に分かれるような程度であるだろうということが一つあります。

これは質問なんですけれども、今回の EPA の評価書の方に、先ほどから気にしているマウスの骨髄で陽性のデータがありますという文が評価書の方には載っているんですけども、これについての取扱いは我々の方の評価書たたき台に入れるか入れないかでかなり状況が変わってくると思います。

ただ、すべてのことを考えて合わせますと、複数回行われた Ames 試験及び UDS 試験で陰

性の結果が得られている。CHO 細胞を用いた突然変異試験では判断が分かれる程度の反応であろう。これは生データを見ていないので、我々がどう考えるかははっきり申し上げられませんが、そういう程度であるということが上げられています。

また、こちらはたたき台の表ですので、EPA の方の 6 試験につきましては、評価資料の中でガイドライン的にはサティスファイの判定がございます。ここで行われている *in vivo* の試験であるところの細胞遺伝学的試験は、多分 INCHEM の方に載っているデータ、7.5.7 でしょうか。これから見ると、これは染色体異常試験のようではありますが、これと優性致死試験が陰性であることから、すべてのデータを考え合わせれば、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと考えられるだろうという感じの判定になるかと思えます。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。両先生ともこの EPA の試験だけ見ていると判断が難しいのではないかと。INCHEM を併せて総合的に判断をした方がよろしいという御意見かと思えます。

書きぶりに関してはいろいろと詰めなければいけないところはあるかと思いますが、両先生とも結果的にはこの INCHEM の試験も併せて、これは 7.5.7 の cytogenetic assay、優性致死試験なども併せて、評価書たたき台の 18 ページのところにはしばしば遺伝毒性試験の結論として書かれる、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられたというのは、全部入れないとそういうことは言えないのではないかとということかと思えます。

毒性の先生から、特に何か御意見などがあれば伺いたいと思えます。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

この遺伝毒性の試験のところは、INCHEM のデータを見ていると、56～57 ページのところ、56 ページの表の下の Appraisal のところに比較的好くまとまった概論が書いてあります。

問題はここの下の表のところに確かに用量とかはないんだけど、プロパクロール U とかプロパクロール B とか C とかが出てきているんですが、これは私は読めないんです。本文中では大体プロパクロールとしか書いていないんだけど、これは一体何ですか。

○ 若栗専門委員

58 ページを見ていただくとわかるんですけども、一番上のところに T と C と U の説明がございます。物が何種類かあるようなんですけども、どの種類のグレードのものを使ったかという差のようでございます。

○ 鈴木調査会座長

そうすると T、テクニカルグレードを見れば、一応原体だということにはなるんですね。

○ 小澤座長

U はよくわからない。T が原体ですか。

○ 鈴木調査会座長

特に *in vivo* のマウスの骨髄での染色体の異常が出ているのは、その U の話なんですね。テクニカルグレードではネガティブだと。これはラットですけれども。

○ 根岸専門委員

データそのものも、本文中を見ていただいたらよろしいんですが、書いてあるのがどうもはっきりわからないんです。使ったドーズが書いてあるんですが、lowest dose で 0.7 に比べて 2.67 増えたと書いてあるんです。高い方はどうなのかというのがわからない。

その次のところには 4 倍に増えている表記があるんですが、「This dose level」というところがよくわからないというのがありまして、7.5.8 のところです。どうも統計学的な有意性というのも 1 mg のレベルで見られないというようなことが書いてあって、用量と実際に出てきたデータの陽性度がはっきりわからない書き方がしてあるんです。

だから、こちらの方のデータもどの程度参考にしていいものかどうかもわかりにくいので、そういう文献があるというふうに、EPA としてはほうっておけないから入れてあるという形なのかなと思います。

それを評価書たき台に入れるかどうかという判断がこのような表記でいいかどうかと、入れないでこのままにしてしまうのがいいのか。その辺は私としては結論が出せない状況で、先生方の御意見を伺えればと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今のところは INCHEM の 7.5.8 ですね。

数値としては 2.67 ± 0.66 というところですか。

○ 根岸専門委員

やってあるのがオーラルで、10、50、100 mg/kg と書いてあるんです。コントロールに比べて、lowest dose でそれだけ増えた。でも、高い方はどうなのかというのはなく、その 4 倍に増えたというのがどうも。

最後のところに 1 mg/kg という表記があるんです。こういう値は前の方にはないんです。その辺がすごくあやふやで、元のデータが見られないのもあって、もしこれが有意だとすると、生体内のものが陽性に出ているということなので、今まで *in vivo* の試験は陰性だからということで、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断していたんですが、判断に苦しんでいるところです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると 4 倍上がったというのは、0.7 対 2.67 というのが 4 倍に上がったというところだと思うんですけれども、1 mg まで下げれば何も出ないと読めるわけですか。

○ 若栗専門委員

この文章だけからだと、使った濃度は 10 と 50 と 100 mg/kg で、その後に突然 1 mg/kg の話が出てきておりまして、これが一緒にやられているのか別々にやられているのかもわ

からないし、例えば計算だけして、計算の数値上では 1 mg/kg では問題がないんだよと言っているのかも、ここからでは読み取れないという数値でございます。

○ 小澤座長

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

しかもこれはグレードはわからないんですね。これだと 10 mg のところで、2.67 と対象が 0.7 だから約 4 倍と読むわけですね。だから、高い方はわからない。

○ 小澤座長

どうでしょうか。これは Pilinskaya et al. ですか。この文献が何者であるかわかれば、これは取らないとどうしようもないということでしょうか。

○ 若栗専門委員

取っていただくのであれば、できればロシア語を日本語に直していただけるとありがたいです。

○ 小澤座長

これは原文はロシア語ですか。

○ 若栗専門委員

そのようです。

○ 鈴木調査会座長

INCHEM に載っかっている論文を一回全部取って精査する方がいいのではないのでしょうか。がんとの関係もあるし、植物では clastogenic とははっきり言っているわけだし、動物の方でもという話が一部疑われる部分があるわけだし、現実にはがんも出ているわけですから、心配がなくなるようにきちんとやった方がいいのであれば、是非そうしていただいた方がいいと思っていますけれども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

鈴木先生がおっしゃるように、EPA の資料でも carcinogenicity のところに「in vitro clastogenic activity」と書いてありますから、私もやはりそこを遺伝毒性の先生に確認していただいた方がいいと思います。

確かに出てきた発がん性というのは、今回は大した発がん性はないですけども、1 例の胃というのもありますし、調べていただいた方がいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かにそのように読めてきますね。これは事務局どうですか。取り寄せることは何とかありますか。

○ 佐藤課長補佐

それははっきり言って、やってみないとわからないです。

○ 小澤座長

では、いずれにしても今日は結論を出せませんので、やってみていただいて、どうするかを考えるとということで仕方がないのではないのでしょうか。鈴木先生、いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

実際にそうだと思います。やり方も事務局でこの論文が読みこなせるかどうかはわからない部分がありますから、変異原性の先生方にもお願いして、一緒に事に当たるしかないのかなと思っております。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 若栗専門委員

今おっしゃっていた取り寄せる文献の中には、Ames 試験のようなものも入っているということでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

私はそういうつもりで思っています。

○ 若栗専門委員

そうしますと、どうも Ames 試験やほかの文献も幾つかそうだと思うんですけども、JMPR の資料にモンサントでやられている文献が幾つかあって、unpublished で、しかもこちらの EPA の方では使っていないというのが幾つかございます。そういうのが入手できるかどうかはわからないんですけども、Ames 試験のところなので、もしできればよろしくお願ひします。

○ 小澤座長

それらも含めてやってみましょうということではいかがですか。

○ 佐藤課長補佐

善処します。

○ 小澤座長

そう言うしかないのではないかと思いますけれども、今日のところは、結論は委員会としては急がないということでよろしくお願ひいたします。

時間も押してしまっておりますけれども、先生方から特段の御追加等がなければ、次のメプロニルに進ませていただきたいと思いますと思うのですが、よろしいでしょうか。

○ 若栗専門委員

今の遺伝毒性の表 4 の *in vivo* の項の細胞遺伝学的試験のところ、2,000 を 1,000 に直していただいているんですが、これは多分 1.0 だと思いますので、御確認ください。

○ 小澤座長

そうですね。1.0 ですね。これは確認してください。0.05、0.2 と書いてあって、その次にいきなりだとおかしいですね。単位がごちゃ混ぜになっているのかもしれないけれども、よろしくお願ひします。

よろしいでしょうか。そうしましたら、時間も押しているので、恐縮ですがメプロニルに進ませてもらいたと思います。資料3になりますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

先生、席を変えたりするので、5分ほど。

○ 小澤座長

そうですか。では、5分休みますか。3時50分まで休憩ということでよろしくお願ひします。

(休 憩)

○ 小澤座長

それでは、農薬メプロニルの食品健康影響評価について、始めさせていただきたいと思ひます。

では、経緯を含めまして、事務局から御説明をよろしくお願ひいたします。

○ 高橋評価専門官

資料3の3ページ「本剤の経緯」です。まず本剤は2003年に清涼飲料水関係で健康影響評価の要請がございました。2007年に魚介類と暫定基準にかかる健康影響評価の要請がございまして、昨年2008年8月1日に一度この部会で審議をいただいております。追加資料要求事項が出まして、2009年4月6日に追加資料の受理をしましたので、本日の審議となっております。

今回はコメント対応ということなので、修文をした箇所、前回のコメントの箇所を中心に説明をしたいと思ひます。

7ページ「本剤の概要」でございまして。構造式は6に示したような形でございまして、アミド系の殺菌剤でございまして。呼吸系のコハク酸脱水素酵素の阻害と作用機構は考えられております。海外では韓国、台湾、スイス、マレーシア等で登録がされております。我が国では1981年に初回登録ということでございます。

8ページ「Ⅱ. 安全性に係る試験成績の概要」でございまして、農薬抄録を基に毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

動物体内運命試験、植物体内運命試験、環境中運命試験については、前回大きな議論はございませんでした。

今回、修正等があった箇所としまして、8ページの「②吸収率」を四角で囲んでいるんですけども、最近では吸収率を記載するというので追加をしようとしたところ、抄録にダイレクトに吸収率が出ていなかったことから、申請者の方に試算をしてくれという要求をいたしましたところ、ダイレクトに出せるような試験がなかったことから、この案1、案2という形で一応、試算値が提出されました。事務局の方でもどちらがいいのか、それともこれではどうしようもない計算なのか、その辺の判断が付かなかったものですから、この案1、案2という形で提案させていただきました。

動物体内運命試験は、以上でございます。

○ 小澤座長

では、この吸収率のところだけ。これは案2というのはいまにもフラクチュエーションが過ぎるというような気がしたものですから、どちらかと言われたら案1かなと思って、案1でいかがでしょうかとは書いてはみたものの、仮説の3番目の案文の仕方もあまりにもで、しかも89.59などと少数点以下を二けたも書くというのは、ちょっとあんまりだなというふうに思えます。

案2のところには表が載っていますが、データが判明しているものは48時間の時点で尿中に75%出ていますけれども、この値を根拠にしておおむね70%であるとか、それ以上であると考えられるとか、そういう表現でよろしいのではないかと考え直しましたので、何か先生方から特に御意見があればと思いますが、いかがでしょうか。

無理やり使える材料から出すということになると、おおむね70%以上であると書くしかないと思いますので、それで行かせていただきたいと思います。よろしければ、先に進んでください。

○ 高橋評価専門官

「2. 植物体内運命試験」でございます。特段なかったんですけれども、小林先生の方から1か所修文をいただいております、15ページになります。「現時点の」という言葉を追加いただいております。

環境中運命の方は、特にございませんでした。

16ページ「6. 作物残留試験」ですけれども、今日になって確認してみましたところ、最大残留値を17ページに、ふきの3.75 mg/kgと記載しているんですが、配らせていただきました別紙2を御覧いただきたいと思うんですが、めくっていただきまして表がございしますが、その5ページです。これはふきの3回処理の値を拾っております。

農薬の登録内容を確認しましたところ、ふきは1回しか使えないという使用方法でございましたので、この3回の値を引っ張ってくるのは不適切と判断しまして、こちらの表も登録内容に合わせて、そこを逸脱している部分を全部削除しまして、その結果、最大値としまして、この別紙2の1番にございます最終散布28日後に収穫した大麦の0.83 mg/kgという値がメプロニルの最大残留値ということで修正させていただきたいと思います。

植物体内運命試験まで、以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。小林先生、何か御追加や御意見等があれば。

○ 小林専門委員

特にございません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、先に進んでください。

○ 高橋評価専門官

毒性の方にまいります。17ページから「8. 一般薬理試験」以降になります。こちらは

毒性関係のところは前回までの議論は主なものとしましては、とにかく全般的にデータが古くて取扱いはどうしようかというような議論が主だったと思います。

その際に前回なんですけれども、松本先生の方から 1990 年にスイスに申請しているというのを受けて、何か新しいデータはないですかという御質問を受けておりました。8 月 1 日の審議の当日に遅発性神経毒性とラットの発生毒性、代謝物の急性経口毒性と Ames 試験。その後にもう一回メーカーが改めて探したところ、このチャイニーズハムスター V79 を用いた遺伝子突然変異試験があったそうで、本来送付時に追加してお送りすべきだったんですけれども、追加を忘れておりました、今日の資料で追加をさせていただきました。具体的に追加した試験が出てきましたら、そこを説明させていただきます。

まず 20 ページのところの代謝物の急性毒性試験でございますが、C と G、21 ページの L と 0 というものを追加しております。それから (2) の急性遅発性神経毒性も追加をいたしました。

続けて長期の方まで説明させていただきます。長期の方は特に追加はございませんで、22 ページの「(2) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)」に関係しまして、追加資料要求事項①が提出されております。体重増抑制に関して報告書と抄録の記載からだと、この 100 ppm のところの判断ができないということで、再評価を求めておりました。

今回の回答なんですけれども、t 検定ですとやはり 100 ppm の雄で 10 週から 69 週まで有意差が出るということなんです。Dunnett で検定をやり直しましたところ、一部の期間で有意差を示したけれども、体重増加量に差は見られなかったという結論でございました。それを受けまして、体重変化に関し、雄の 100 ppm は無毒性量の範囲と考えるという回答が今回されております。

吉田先生から、この一部成長を損なうほどのという記載はあまりよくないので、評価書と抄録の方は、この記載をしない方がいいというコメントをいただいておりますが、回答としましては了承しますということをお願いいたします。

「(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)」に関連しまして、24 ページの追加資料要求事項②が提出されております。それにつきましては、下垂体前葉の腫瘍性がび慢性だったか、前腫瘍性変化だったかを再考察することというのがコメントでございました。

回答としましては、この病変としましてはすべて限局性であって、背景データの範囲内であったという回答でございました。

吉田先生の方から了承しますという回答をいただいておりますが、これに関連して表 12 のところに現在この雌の下垂体前葉、細胞過形成というのをそのままにしているんですけれども、この記載を残すか削除してしまうか。そのところを御議論いただきたいと思っております。

25 ページ、同じくこのマウスの発がん試験に関連しまして、追加資料要求事項③でございます。雄の血液毒性の関係の指標が抄録の 145 ページと 148 ページで少し書きぶりが統一されていないということで、正しく書けということを求めておりました。

回答としましては、影響は判然としないということなので、影響として書いていた 148 ページの記載を修正するという事で回答がまいりました。

それを受けまして、24 ページの表 12 の 10,000 ppm の雄の所見をすべて削除しております。松本先生の方から、了承しましたというコメントをいただいております。

ここまで以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。追加資料要求事項の①と②の説明をいただいたわけですが、①に関しては吉田先生からいただいた追加資料要求事項で、統計処理の方法ということでございます。これに関して申請者が農薬抄録の書き換えを反映してくれているようですが、その書きぶりについて問題があるのではないかと吉田先生から御意見をいただいておりますが、この辺りを御説明いただければと思います。よろしく申し上げます。

○ 吉田専門委員

申し上げます。前回いただいた資料というのが、この追加資料でいただいた添付資料 1 の変更前の 2 ページ目に書かれたこのグラフだけです。雄雌と書いてあったグラフなのですが、10,000 ppm がどうも抑制傾向があるのはわかるのですが、それ以上は全然わかりませんので、数字でお示しください、あとは統計もとお願いしましたところ、いただいたデータがそこから 2 枚後の変更後の雄と 2 枚目の変更後の雌です。

雌につきましては、最高用量のみだということがよくわかるのですが、雄が大分微妙でして、10,000 ppm は平均して約 90% 程度体重増加抑制があるのでいいと思うのですが、1,000 ppm で 94%、その一段下の 100 ppm 群で投与後半から 14 週辺りから持続的に出てくるのですが、95%とか 97%という微妙な抑制で、97%の抑制は普通ですといいのかと思うのですが、持続という言葉が付くと非常に気になりまして、私は一応 97%だからいいかなと評価書には書かせてもらいましたが、先生方にそれでよろしいかどうかの御議論をいただければと思います。

①に関しては、以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。統計の処理に関しては。

○ 吉田専門委員

それは統計をし直していただいて、スチューデントの t 検定は今もう使いませんので、これは Dunnett でよろしいかと思います。

○ 小澤座長

これはアノバーのポストホックテストですね。ありがとうございます。分散分析をきちんとやってもらったと。

では、問題になるのは、その 97%というところなのかなと思いますけれども、先生方からここをどう取り扱うか、何か御意見をいただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

これは松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

吉田先生のお話でいいと思います。

○ 小澤座長

97%はもう結果だから受け入れるしかないというか、そういうことですか。

○ 松本専門委員

はい。

○ 小澤座長

ほかの先生方から何か御異論か、そういうことがあれば。

○ 藤本専門委員

添付資料1の変更後の最後のところで、群間多重比較のDunnnettをしているのが出ているんですけども、これは雄だけのデータを出されているんですね。表の一番右端に0~13、0~26、0~52、0~104週の増分ということで出ているんですけども、そこでの有意差が付いているのは1,000 ppmまでと見て、これを見れば先ほどの議論でいいというか、100 ppmのところは群間多重比較をすると、あまりトータルでは差がないというふうに読んでいいのかなと思いました。これはその前にtテストでしつこくやっているものだから、印象が悪くなっているのではないかと思うんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。おっしゃるとおりですね。tテストを何度もしつこく出しているんで、それで気持ちが悪いのかもしれないです。どうぞ。

○ 吉田専門委員

100 ppmのところはよろしいですか。

○ 小澤座長

そうですね。これは最後の群間多重比較でDunnnettの結果を見て、このとおりでいいということで、ありがとうございました。

②に関してですけれども、事務局からいただいたのは評価書たたき台の24ページの表12のマウスの雌、2,000 ppm以上、下垂体前葉細胞過形成を残すかどうか。び漫性でなく限局性であったということと、背景データ範囲内ということなんですけれども、これはどうしましょうか。これは吉田先生でしょうか。

○ 吉田専門委員

これはび漫性の場合は、例えば機能性の可能性があるので記載していただいた方がいいのかなと。大きな本題に関わるようなことではないのですが、あとは限局性の場合は腫瘍に進むということで、毒性量には関わることはないのですが、質問させていただきました。

その結果、限局性すなわち前腫瘍性の可能性があるものだということがわかりましたので、了承したいと思います。ただ、背景データの範囲内でもやはり増えてはいるので、あ

えて削らなくてもいいのかなというように思うのですが、私の質問の趣旨はび漫性が限局性かというところであって、削るか削らないかというところではなかったです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、この回答は了承いただきましたし、あえて削らなくてもいいということによさそうに思われるのですけれども、ほかに毒性の先生方から何か御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしたら、今の下垂体の所見に関しては残すということで、よろしければ 25 ページの③のところですか。これは血液毒性に関して記載を正しく一貫したものにしなさいということかと思いますが、松本先生、これは了承していただいていますけれども、いかがですか

○ 松本専門委員

これで結構だと思います。最高用量群ということと変化が非常に小さいので、特に結論にも影響はしないし、すっきりしたと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの先生からもよろしいでしょうか。どうぞ。

○ 藤本専門委員

今の吉田先生の要求事項で、答えが返ってきたので一応それを表の中に括弧して、限局性だということを書く方がいいでしょうか。

○ 小澤座長

いかがですか。限局性だけでも書いておいた方がいいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、その追記をよろしくお願いします。

24 ページの吉田先生の「了承します」の上を書いてある「表中訂正いたしました」というのは、場所が違うんですね。

○ 高橋評価専門官

すみません。これは全体を通しまして表中ということでございます。

○ 小澤座長

それは適切に修正をいただければということで、よろしくお願いします。

そうしますと①～③までよろしいでしょうか。よろしければ生殖発生毒性試験をよろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

25 ページ「13. 生殖発生毒性試験」でございます。

まず「(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)」で、後半の「発生毒性併合」という部分を切っております。これは前回の議論で発生毒性部分は得た N 数が少ないということで、催奇形性の試験としては扱わないことが決定しましたので、それを受けた修文でございます。

それを受けて本文中、この6行目の「併合して実施された」も切ったんですけれども、その後のところに検査項目として、子宮ですとか胎児の検査をしたという事実を代田先生の方から追記いただいております。

25 ページの下の追加資料要求事項④でございます。ここを切ってしまうと、ラットに関する催奇形性の判断が困難になるのではないかというのがあったんですけれども、先ほどのスイスのデータを確認しましたところ、26 ページの下にあります(2)の試験の報告書が出てきましたので、今回は抄録中にも加えて、評価書の方にも新たに盛り込みました。その旨が④の回答として記載してございます。

26 ページの追加資料要求事項⑤でございます。こちらは抄録に数値のミスがあったということで訂正がされました。

追加資料要求事項⑥につきましては、抄録の163 ページに3世代について性的成熟、受胎率云々という記載があったんですけれども、性的成熟を確認する試験が行われているか不明ということで、根拠を示しなさいということだったんですが、特に実験的な証拠がなかったということから、抄録の方から削除されました。以上、代田先生の方から了承をいただいております。

27 ページ、新たに追加されました発生毒性試験に関してなんですけれども、抄録の方に報告書からの転記ミスというか、数字が違うのがありまして、抄録修正ということで先生の方から御指摘をいただいているところです。

生殖発生毒性は、以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。追加資料要求事項④、⑤、⑥でしょうか。3世代繁殖／発生毒性試験としてはよろしくないのではないかとということですけれども、代田先生、何か御意見等をよろしくお願いします。

○ 代田専門委員

ただいま御紹介がありましたように、3世代繁殖／発生毒性併合試験という形で出てまいりました試験につきましては、発生毒性の部分は評価できないということで外していただきまして、このような記載でよろしいかと思えます。

ただ、抄録の方には催奇形性についての判断が一応書かれておりますけれども、評価書のところはそれは取り入れないで、こちらはあくまで繁殖毒性試験として評価をされているので、そのままでもよろしいのではないかと思えます。

あとはいただきました要求事項に対する回答は、私が伺いたかったり、直していただきたかったところがそのとおりになっておりますので、了承いたしました。

新たに追加された発生毒性試験につきましては、いただいております報告書と新たに追加になりました抄録。これは抄録168 ページのところラットにおける催奇形性試験ということで、概要と表が追記されております。中を見ますと若干数字の違いですとかがございましたので、その辺のところは直していただければよろしいかと思えます。

それで追加をしていただいた発生毒性試験なのですが、私のコメントの3番のところにあるのですが、最高用量のところは2,360 mg/kg 体重/日と設定されておりますが、これは実際の調製を予定した値よりも測定をしたら低くなっていたということで、このような補正をされていることでしたので、値的には間違いのないと思いますので、抄録の方には、その経緯がわかるように書いていただきたいと思いますということで追記いたしました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今のところですが、現報告書では最高用量が3,200 mg/kg 体重/日というのは、今この手元にあるものは既に直されてしまっているのです、その数値は実際に測ったということですか。

○ 代田専門委員

そうです。投与の始まる前と投与が終わった後に測定をしたところ、予定は3,200 mg/kg 体重/日だったのですが、高い用量を設定どおりに調製することが多分できなかったんだと思うのですが、実際の値が低くなってしまったので、測定した2回の平均値を取って表示をしたということでした。

○ 小澤座長

わかりました。それだけ大きな用量の変更があったにもかかわらず、その経緯を何も触れずにその数値だけ書かれているということですか。

○ 代田専門委員

そうです。初めの設定値がそのように書かれているように読み取れてしまう抄録になっておりますので、そこは初めは3,200を予定していたけれども、実際の値はこうだったので、こういう用量にしたという経緯をわかるようにしておいた方がよろしいのではないかと思います。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。先生から抄録の修正要求を随分いただいておりますけれども、例えば匹数も違っているんですか。

○ 代田専門委員

見ていただくとわかると思いますが、168ページには20匹で始めたと書いてありますが、169ページの表では20～21匹になっております。報告書を見ますとスタートは22匹で始めているということでしたので、その辺のところも確認をしていただいた方がよろしいかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。追加資料要求に対して、こういう抄録を返してくるというのは、委員会としては非常に遺憾と言わざるを得ないように思いますので、この辺はきちんとした資料を最初から出していただくように申請者に伝えていただければと思いますので、よろしく願いいたします。

内容については、今、御説明いただいたとおりでよろしいですか。

○ 代田専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、ほかの先生方からよろしいでしょうか。

そうしましたら、次の追加資料要求事項の説明をよろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

「14. 遺伝毒性試験」でございます。まず表 13 の方でございますが、先ほどのとおりスリスに出しておりました試験の追加をアンダーラインで入れさせていただいております。

それに関連しまして、27 ページの 20 行目のところにつきましても、チャイニーズハムスター V79 の遺伝子突然変異試験という文言を追加しております。

27 ページの下、追加資料要求事項⑦でございます。①～④まででございます。

①としまして、混在物 5 という試験が 30 ページでございますけれども、 μL の表記になっておりまして、 μg の表記になるかどうか確認を求めておりました。

②としまして、DMNA という陽性対象物質につきましても、 μL の記載になっていましたので、 μg の表記、重量の確認を求めておりました。

③、④につきましても、小核試験、染色体異常試験の記載に関して修正を求めたものでございます。

①の回答としましては、生データがないということで、これ以上の確認ができず、修文できる状態の回答は返ってきませんでした。

②につきましても、比重から換算が可能ということで、抄録中の修正がされたところでございます。

③、④につきましても、指摘のとおりということで修正がされました。

表 14 の方ですけれども、先ほど申し上げました 30 ページの代謝物の C、G、31 ページの L、O につきましても追加をしております。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今、御説明いただいたところですがけれども、根岸先生、若栗先生、何かこれに関して御意見をいただければ、よろしくお願いします。

○ 根岸専門委員

μL 表示というのは仕方がないということであれば、受け入れざるを得ないので、これで了承するしかないと思います。あと直していただいたところは確認して、いいように直してあると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。若栗先生。

○ 若栗専門委員

要求事項に対しての回答については了承いたします。1 か所確認していただきたいのは、

本文中と表中に復帰変異原性試験というのと復帰突然変異試験というのが混在しておりますので、復帰突然変異試験に統一していただけるとよろしいかなと考えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。復帰変異原性試験と復帰突然変異試験ですね。これはよろしくお願いいたします。

ここはやむを得ないところもありますが、了承していただけたということで、どうもありがとうございます。これは結論としては、生体にとって問題となる遺伝毒性はないということでございます。

食品健康影響評価のところを御説明いただいた方がよろしいですか。

○ 高橋評価専門官

ほかになくて、ADI 設定が。

○ 小澤座長

いいですね。その前にクエスチョンマークの付いているところがあるので、32 ページ「Ⅲ．食品健康影響評価」の 18 行目です。「主に血液（体重値及び肝臓？）」と書いてありますけれども、本剤は毒性はそれほど特筆すべきものがあまりないということはありませんが、こここのところの書きぶりはどういたしましょうかということなんです。

松本先生、どうぞ。

○ 松本専門委員

最初「主に血液」となっていたんですけれども、先ほど白血球、血液関係のところは抜けたことがありました。ただ、あれも変化が非常に小さかったんです。その残った変化を見ますと、体重増加抑制が出ているということと、肝重量の増加があるということ。それと 1 つ挙げれば ALP 辺りがそれと肝臓に関連して変化があったということなので、主に血液というのではなくて、ここに出されていますけれども、体重値と言うのかどうかわかりませんが、体重値及び肝臓に認められたということでもいいのではないかと私は思いました。

○ 小澤座長

それでは、そういうことでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

本日はさらなる追加要求事項はございませんでしたので、本日の審議を踏まえまして、1 日許容摂取量の設定に進んでよろしいかと思うのですけれども、その前に何か先生方から御意見があればいただきたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、評価書たたき台の 33 ページの表 15「各試験における無毒性量等の比較」を御覧になっていただきたいと思います。

34 ページのイヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の雌の 5 mg/kg 体重/日が一番低い値になっております。これを用いて、この本剤の毒性に関しては閾値が取れますので、安全係数で通常用いる 100 を用いて、5 mg/kg 体重/日という値を 100 で除してよろしいのではないかと思います。

そうしますと、ADIの値としては0.05 mg/kg 体重/日。これを1日許容摂取量と設定できるかと思えますけれども、先生方はこれでいかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

それでは、今の値をADIと設定することで農薬専門調査会の本日の審議結果とさせていただきますと思います。どうもありがとうございました。

それでは、抄録の問題といったこともありますので、これは申請者の方には是非とも申し伝えていただきたいと思います。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

32ページの16行目で、ふきのところが残ってしまっているんですけども、これはふきではなくて大麦の話に変わりますから、よろしく願いいたします。大麦の0.83 mg/kgです。

○ 小澤座長

大麦の0.83 mg/kgですね。よろしく願いいたします。どうもありがとうございました。

ほかによろしいでしょうか。そうしましたら、事務局より今後の進め方等について、御説明をよろしく願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

最初に審議いただきましたプロパクロールでいろいろとコメントがありましたので、それをとりまとめまして、そちらの方にプロジェクターで映しておりますので、重要どころだけ御確認を再度お願いしたいと思います。

○ 高畑係長

重要どころだけ御説明したいと思います。順番に行きたいと思います。

プロパクロールの評価書(案)の12ページの「(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)」のところですか。先ほどの御議論で修正案どおり、吉田先生、泉先生より修正いただいた形でよいのか。あるいは無毒性量は1,500 ppmとするのかというところの結論がはっきりしなかったかなと思うのですが、こちらは1,500 ppmは毒性ととって、評価書の修正案のとおりということではよろしかったでしょうか。

○ 吉田専門委員

先ほどの審議だと、ボディウエイトゲインの抑制は影響ととらない。だからEPA案どおりということになったと思いますので、そうしますと500 ppmではなくて1,500 ppmではないですか。用量相関性がないという方を重視したと私のノートには記録されているんですが、いかがでしょうか。

○ 高畑係長

それでは、無毒性量は雌雄とも1,500 ppmという形ですね。

○ 吉田専門委員

摂餌量が下がっているのは毒性ではなくて、餌を食べなかった。

○ 高畑係長

次は 13 ページの「11. 慢性毒性及び発がん性試験」の (1) のイヌのところですか。こちらは評価書の修正案のとおりで、2,350 ppm のところ以外は特に修文はないということによろしかったでしょうか。結論としてはよかったかと思いますが、ここは大丈夫ですね。

表 2 のところですけれども、こちらは 300 ppm 以上の雄のところに胃の病変、括弧をして、具体的な病変名を記載していくという形で追記をするという形によろしかったかと思えます。

次に 17 ページの繁殖試験のところですか。鈴木先生のコメントですけれども、NOAEL の記載のところを食品健康影響評価のところに記載するという結論になったかと思いますが、これによろしかったでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

これは表 5 の下のところに注意書きとして、繁殖試験の NOAEL は 7 コンマ幾つという形を書く。

○ 高畑係長

食品健康影響評価の表 5 の最後のところに、注意書きとして記載するということですね。

次は遺伝毒性試験のところ、INCHEM の試験の文献の中身を精査した上で、遺伝毒性のところを評価するということ。

○ 鈴木調査会座長

モンサントの未発表資料もあります。

○ 高畑係長

こちらは追加資料要求という形ですが、相手がいないんです。

○ 佐藤課長補佐

いわゆる申請者がいませんので、相手が厚生労働省になるんです。

○ 高橋評価専門官

厚生労働省でやるのか、うちで少し当たって見た結果にするのかは、少し検討させてください。

○ 鈴木調査会座長

公表されている文献は通常の文献検索でやれるかもしれませんね。モンサントの件は厚生労働省を通じないと無理かもしれない。

○ 高畑係長

大きなところは以上かと思えます。

○ 佐藤課長補佐

先ほど休憩時間のときに廣瀬委員の方から EPA 資料の更に読んでいただいて、追加の部分がありました。評価書 (案) の 15 ページ目の表 3「18 カ月間慢性毒性／発がん性併合試験 (マウス)」の表に、EPA 本体の資料の 14 ページ目の上から 3 行目の最後の方の文で、

「In the stomach」から始まる一文があります。ここで専門用語の単語がわからないんですが、胃で何かしら所見があるということで、雄では2番目に高いドーズ、雌では一番高いドーズのところに、この胃の所見を書き込んだらいいのではないかという意見がありました。

○ 廣瀬委員

所見というのは、「herniated mucosal glands」という所見が書いてありますけれども、結局、潰瘍が起こって粘膜筋板が切れると、修復過程で粘膜が粘膜下あるいは筋層の方にもぐりこんでいくんですけれども、恐らくそういう所見だと思います。

○ 吉田専門委員

胃だけでなく、肝臓も恐らく何らかの組織所見があったということがLOELで書いてあります。評価書15ページの表3ですと500 ppm以上では肝臓重量の増加しか書いていないんですけれども、このEPAの資料14ページを読みますと、肝臓重量の増加だけではなくて、肝臓のミクロの病変もあるという書き方になっておりますので、きっと500 ppmには何かあったのかもしれないのですが、そのあった種類はやはりラット同様にわからないということになっているんですが、そこは500 ppmで何かあったかは事務局とまた御相談させていただくということで。

○ 佐藤課長補佐

プロパクロールに関しては、以上です。

○ 高橋評価専門官

メプロニルは確認をするまでもないんですけれども、代田先生の方からいただきました抄録修正事項についてメーカーに伝えるとともに、抄録をもっときちんと書くようにということを伝えたいと思います。

以上です。

○ 廣瀬委員

メプロニルの食品健康影響評価で、例えば食品中の暴露対象物質について何も触れられていないんですけれども、それはよろしいでしょうか。恐らく親化合物だと思うのですが。

○ 高橋評価専門官

作残の分析対象も親になっておりますので。

○ 廣瀬委員

親化合物のみですか。

○ 高橋評価専門官

はい。親化合物ということでいいかと思います。

メプロニルについては、以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。事務局の方から、ほかによろしいでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

次回の日程ですが、6月26日を予定しております。場所は新しいビルになりますので、また案内の地図を出します。7月は31日、9月に飛んで1日を予定しております。幹事会の方は来週の5月20日に予定をされております。

小澤座長と吉田専門委員と鈴木専門委員においては、別途打ち合わせがあるので残ってください。

以上です。

○ 小澤座長

今回は6月26日でよろしく願いいたします。どうもありがとうございました。