

# 食品安全委員会 農薬専門調査会

## 幹事会 第 51 回 会合 議事録

1. 日時 平成 21 年 5 月 20 日（水） 14:00～16:54

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（ピリミノバックメチル、ベンダイオカルブ、メトラクロール、ピリミスルファン及び 1-メチルシクロプロペン）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

（専門委員）

鈴木座長、上路専門委員、納屋専門委員、西川専門委員、林専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員

（事務局）

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 第 51 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 ピリミノバックメチル農薬評価書（案）

資料 3 ベンダイオカルブ農薬評価書（案）

資料 4 メトラクロール農薬評価書（案）

資料 5 ピリミスルファン農薬評価書（案）

資料 6 1-メチルシクロプロペン農薬評価書（案）

資料 7 プロパモカルブ農薬評価書（案）

資料 8 プロパモカルブ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（案）

資料 9 クロメプロップ農薬評価書（案）

## 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 51 回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は、幹事会専門委員の先生方 6 名に出席いただいております。

また、食品安全委員会からは、4 名の先生方に出席いただいております。

それでは、以後の進行を座長、お願いいたします。

### ○ 鈴木座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。

本日、御出席の親委員の先生方におかれましても審議に参加いただいて、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

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

それでは、お手元の資料をお願いいたします。

順に上の方から議事次第 1 枚、座席表 1 枚、委員の名簿 1 枚。

その次に、本日審議予定の剤の概要は資料 1 です。

続きまして、資料 2 がピリミノバックメチルの評価書（案）。

資料 3 がベンダイオカルブの評価書（案）。

資料 4 がメトラクロールの評価書（案）。

資料 5 がピリミスルファンの評価書（案）。

資料 6 が 1-メチルシクロプロペンの評価書（案）。

資料 7 がプロパモカルブの評価書（案）。

資料 8、1 枚紙と別紙 1 がプロパモカルブ関係の資料でございます。

最後に資料 9 といたしまして、クロメプロップでございます。足りない方がいらっしゃいましたら、挙手でお願いいたします。

○ 鈴木座長

資料は、お手元にそろっておられると思います。

本日、審議に入る前に、資料 6 の 1-メチルシクロプロペン、1-MCP ですけれども、若干御説明しないといけないことがあると思います。今日議題として、この会議に上げていたんですけれども、事前にもう一度内容を精査しましたところ、実際上は、本日お配りした資料では、内容が十分ではないということが昨夜から今朝にかけて判明しました。

実際、この剤は、全部吸入暴露で試験が行われております。それで、実際の 1-MCP の摂取量を求める段階で、体内吸収を考慮する必要があるんですけれども、その点について評価書の中で説明が不十分であるということがあります。

この点について、実際は、この剤は部会の方で 3 回審議されておまして、第 2 回目の部会では審議されていたんですけれども、3 回目のところ、一番近々のところで、その辺りのところにちょっとした混乱がありまして、抜けてしまったというようなことがあります。これは部会の構成メンバーも全部変わってしまったり、いろいろしているということもあって、やむを得ない部分もあるかと思えますから、一回、総合評価第二部会に差し戻しをして、仕切り直しをした上で再度審議をして、改めて幹事会に諮っていただこうと思っております。

よろしゅうございましょうか、何か御意見あるいは事務局から追加などございましたらお願いします。

よろしゅうございますか。それでは、1-MCP については、本日は議題から外すということにさせていただきます。

そうしますと、まず、ピリミノバックメチルから審議することになります。言い忘れましたけれども、4 月以降、会議の終了が 5 時ということになっておりますので、迅速な議論に御協力いただきたいと思います。

それでは、事務局の方からピリミノバックメチルについての御説明をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料 2 のピリミノバックメチルの農薬評価書（案）を御覧ください。

まず、3 ページ目をお願いします。

3 ページ目の上の方に審議の経緯が書いてございます。2007 年に魚介類に関する基準値設定の依頼がございまして、2008 年 1 月、2008 年 11 月の 2 回にわたりまして、総合評価第二部会で議論されております。

5 ページ目の要約のところ、子宮腺癌という文言についてコメントをいただいております。

ます。

この子宮腺癌は、この要約以外のところに本文中に 2、3 か所出てきておりますので、この文言について修正した方がいいのかどうかは、その都度判断の方をお願いしたいと思います。

6 ページ、6 番に構造式が書いてございます。これは E 体と Z 体という構造異性体がございます。

7 番、開発の経緯ですが、クミアイ化学工業株式会社により開発された除草剤でございます。1996 年に初めて農薬登録がされております。

今回は、先ほど申し上げたように、魚介類に関する残留基準値の設定ということで申請がなされております。

7 ページの 1 番、動物体内運命試験のところでは、上の表にございますように、ベンゼン環もしくはピリミジン環の炭素部分を標識したもので、運命試験が行われております。

幾つかの動物について実施されておまして、まとめますと、吸収排泄は比較的早い剤でございます。また、尿中排泄は、糞中排泄と同じぐらいの程度でございました。

また、糞中排泄はほとんど胆汁を経由して排泄ということですが、

体内分布の方を見ますと、消化管を除くと主に肝臓に分布ということですが、

代謝については、いろいろな化合物が検出されております。それらのものは、例えば 9 ページ目の表 3、10 ページ目の表 4 の方に代謝物の方はまとめられております。

続きまして、16 ページの 2 番のところでは植物体内運命試験が実施されております。

水稲用除草剤ですので、水稲を用いまして実験が行われております。

結果については、17 ページの方にまとめられておりますが、まず、30 g の活性成分量と約 8.5 倍の 255 という 2 つの区分で実験が行われております。

30 の方が実際に用いる量でございます。実用量処理区では、収穫期には、ほとんどが土壌に残存しているということですが、ほとんどの植物体の方は稲わらに検出がされているという結果でございました。

17 ページ以降、土壌中運命試験が実施されております。土壌中の試験に関しましては、18 ページのところでは、真ん中辺りに滅菌湛水状態での試験が行われておるんですが、非常に分解が遅かったというところから、土壌中の分解では嫌気性微生物が関与しているということが考えられたそうです。

19 ページ、(2) 土壌吸着試験も行われております。吸着係数が得られておまして、それを見ますと、やや吸着するような特徴が見られております。

4 番以降、水中光分解試験のような加水分解試験、そういったものが行われておりまして、これを見ますと、E 体から Z 体、Z 体から E 体というように異性化が一部見られております。

20 ページの 5 番で土壌残留試験が行われております。その結果が 21 ページの表 15 にとりまとめられておりまして、ここで上路先生の方からコメントがございます。

半減期の計算に用いた対象物質が親なのか、それとも代謝物も含まれているかということなのですが、親だけです。代謝物の方は測定しているだけでございます。

21 ページ目、作物残留試験等が行われておりまして、22 ページ目で魚介類における最大推定残留値が書いてございます。ここは部会の方で議論がございまして、ここでは計算値が掲載されておりますが、申請者の方から追加試験が出されております。それは、生物濃縮試験に基づいた結果だったんですが、計算値に比べますと、約 1 けた低いということで、安全性に向けた値を採用ということで、計算値の方をそのまま採用しております。

23 ページで薬理試験、24 ページで急性毒性試験が行われております。

ターゲットは主に肝臓、腎臓、血液ということになっております。

26 ページの下の 10 番から亜急性毒性試験が行われております。

最初に説明すべきだったんですが、座長の方からもありましたように、5 時までできるだけ早く終わらせたいということとして、説明の方は部会で議論になったこと、あと、事前に先生からいただいたコメントを中心に説明いたします。

28 ページで慢性毒性試験及び発がん性試験が行われております。(2) のところでラットの試験が行われておりますが、ここで用量設定についてコメントが出され、それに基づいて議論が行われています。用量のところを御覧になっていただきたいんですが、0、20、100、そして飛んで 6,000 ということになっておりまして、これについて議論されております。

申請者の方からは間が空いてしまったんですけれども、ベンチマークのドーズのような計算を用いて真の NOAEL がどこにあるかという計算を行っております。

29 ページの表 25 に所見をまとめられておりますが、部会で議論がございまして、慢性腎症が所見で観察されています。ただ、通常と違うと、糸球体関係の変化ということで、その部分ができるように、表の下の方に注という形で追加してあります。

31 ページから生殖発生毒性試験です。

(1) で 2 世代繁殖試験がラットを用いて行われております。ここで、下から 4 行目のところになるんですが、雌で 20 ppm、絶対量に換算しまして 2 mg/kg 体重/日という値なん

ですが、これが ADI 設定の根拠になっている試験です。

32 ページ、(3) で発生毒性試験 (ウサギ) が行われているんですが、部会でここも議論がございました。1,000 mg/kg 体重/日を投与しているところの群で、胎児数がほかの群よりかなり少なかったので、この試験の扱いをどうしましょうかということが議論されています。

なぜ少なくなったから理由を説明のあった後、この試験は採用できるということでそのままになっております。

33 ページ、遺伝毒性試験の結果がまとめられております。*in vitro* の染色体異常試験のところで、一番右側の結果のところ、1つ陽性が出ておりますが、ほかの試験では陰性であったことをかんがみて、生体において問題となる遺伝毒性はないということで合意されております。

部会で議論になったところは、以上のようなところでして、38 ページ目、食品健康影響評価がとりまとめられております。

真ん中辺りにありますが、「各種毒性試験の結果から、この剤を投与した場合の影響は、主に肝臓、腎臓、血液に認められた。発生の方に対する影響は催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。」ということです。

「発がん性試験において、雌、雄ラットで、LGL 白血病、雄ラットで肝細胞腺腫、雌ラットで子宮腺癌、雄マウスで肝細胞腺腫といったような増加が認められた。」ということが書いてございます。

メカニズムとか、いろいろ書いてあるんですが、39 ページのところをお願いいたします。

2 パラ目のところで、ラットとマウスにおいて認められた、これらの腫瘍の発生機序は、遺伝毒性メカニズムと考え難く、閾値を設定することが可能であるということで、ADI を求めてございます。

その根拠になったのが、下の表 34 にありますラットの 2 世代繁殖試験の親動物の 2 mg/kg 体重/日という値です。これに基づいて ADI が、安全係数で除して 0.02 mg/kg 体重/日という値が得られております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。この部会で審議されて問題になったようなところ、それから本日のところで幹事会の委員の先生方から新たに出されてきたコメント、その辺のところについて、主に説明をしていただきました。

いずれにしても、この剤は、日本の農薬の登録に必要なガイドラインを全部満たしていますし、更にその他の試験というところで、全部で7項目、がんに関連するメカニズム試験が行われておいて、大体はクリアーされているということになると思います。

若干確認をしておかなければいけない部分があると思います。

5ページの要約のところに書いておりますけれども、本当は、病理の関わるところでやった方がいいと思うんですが、西川先生から子宮腺癌について、内膜癌または体癌の方が一般的ではないのかという御指摘があるんですが、吉田先生、これについては、いかがいたしましょうか。

○ 吉田専門委員

子宮がんをやってきたものに対して、やはり内膜という言葉がないのは、やはりと思うんですが、多分、今、ラットのげっ歯類の分類では、まだ過形成、腺癌ということになっております。ただ、個人的には、やはり内膜が入った方が、本来はいいかと思います。

○ 鈴木座長

西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

最近、病理組織診断用語の統一の動きがあるので、それに対応してコメントをしました。現行の分類では子宮腺癌となっているので、それはそれで問題はないのですが、ヒトでは頸部腺癌、体部腺癌の2種類あり、それを区別しなくていいのか、厳密にはいろいろありますので、今後、用語の統一の中でどちらかに決めていけばいいと思います。現段階では、これでも問題ないと思います。

○ 鈴木座長

もともとヒトとラットで子宮の形態自体が随分違いますから、今後の専門家の間の議論に任せるとして、当面は子宮腺癌でいこうという形で合意ができたと思います。

引き続きまして、上路先生から出てきていた部分のところ、21ページのところにコメントがあります。

これについては、事務局から基本的には親の話でというんですが、よろしゅうございましょうか。

○ 上路専門委員

結構です。それよりも、事務局の方から説明があった魚介類のデータの出し方、これについて、実際のデータよりも計算値の方が高くなったので、安全性を取って計算値の方をとるという説明をされたんですけれども、常に計算値の方が高く出るのが一般的でして、

非常に高めに評価しているきらいがあるんです。そうすると、いつでもこういう計算値を取るならば、やはり実際の実験値を取る方が本来は良いのではないかと、私は思います。

いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

これは、この部会のところの議論がたまたまそうなったということで、今、上路先生が言われるように、いつも計算値の方を取るということだったら、実験する必要もなくなってしまいうわけで、実験式が出てくる経過も、たしか上路先生が関わっておられたはずだし、そんなにもすすごく正確なものというわけではないわけですから。

○ 上路専門委員

そんなことを言ったら叱られますけれども、絶対に実験のデータの方がより正確だと思います。

○ 鈴木座長

また、特に微妙な問題が出てきて、残留レベルがどうかというようなところで、これでADIの占有率が超えてしまったなんていうことが起こらないとも限らないので、そういったようなときには、今、先生が言われたように、より正確の方に基準を置いて考える方がよろしい。

ケース・バイ・ケースで考えるということで、とりあえず、今日のところは、よろしゅうございましょうか。

○ 上路専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そうしますと、残りのところは、そう大きな問題はないんですが、29ページの表25、慢性腎症について、ト書きで、この剤による慢性腎症が糸球体硬化症とか、硝子滴沈着、線維化の進行が普通の慢性腎症よりも重度であるというのは書いてあります。これは、とりあえず書いてあるので問題はないと思いますが、特に議論する必要はありますか、いいですね。一応、コメントということだけでよろしいかと思えます。

32ページ、発生毒性試験のウサギのところ、これについては、納屋先生、何かございませうか。

○ 納屋専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

問題ないですね。33 ページの表 32、遺伝毒性について、林先生、これは一部染色体異常について、*in vitro* の +S9 で陽性だというんですが、*in vivo* では小核試験等で陰性のようですが、これについては何かございますか。

○ 林専門委員

これについても、いつもどおりの議論だと思います。小核試験の方で十分担保できていると思います。

それに付け加えまして、37 ページのところの追加試験の (6) というのがありまして、アルカリ溶出法で DNA 損傷を見えています。これでも陰性であったということを考えても少なくとも生体で問題になるものはないということが言えると思います。

○ 鈴木座長

そうしますと、トータルとして、部会で審議してきたことについて、特にクレームしなければならぬというようなことはなさそうですね。よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それであれば、食品健康影響評価のところを読み上げます。分析対象化合物については、上路先生書いてありますね。ピリミノバックメチル E 体及び Z 体、代謝物 M5 及び M6。

○ 上路専門委員

39 ページの表 34 の上に親化合物のみと書いてありますので、これでよろしいかと思えます。食品中の暴露評価対象物質をピリミノバックメチル親化合物のみと、代謝物が非常に少ないという結果ですので、それでいいと思います。

○ 鈴木座長

すみません、私が読み間違えました。38 ページのところの中段は、そういう試験をしたんだけど、という結果の話だけですね。それで、評価対象化合物は、親化合物のみで問題ないということだそうです。

そうしますと、表 34 の中で 2 世代繁殖試験の親動物の 2 mg/kg 体重/日、これが一番小さい NOAEL のようでございますから、安全係数 100 として、0.02 mg/kg 体重/日を ADI という形にするということで親委員会の方に送ろうと思います。よろしゅうございますね。どうぞ。

○ 吉田専門委員

細かい点なんですけど、38 ページの下から 5 行目、E/P 比が有意に増加と書いてあるんですけども、E/P の説明は、後ろに出ていますでしょうか。もし、出ていなければ、後ろ

の「検査値等の略称等」のところに入っていますね。それならばいいです。急に出てくるので、違和感がある方がいるかなと思ったんです。

○ 鈴木座長

一応、17β-エストラジオールとプロゲステロンの比であるというのが表に載っているようですから、ちょっと違和感があるかもしれませんが、載っているということで、お許しいただきたいと思います。

よろしゅうございますか。ほかにはございませんか。

それでは、ピリミノバックメチルについては、一応、終わったという形で、次の剤に移ろうと思います。

ベンダイオカルブです。事務局の方から説明をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

では、資料3のベンダイオカルブの農薬評価書（案）をお願いいたします。

ベンダイオカルブにつきましては、これまでの審議の経緯は3ページ目の上の方に書いてございます。

この剤は、国内では登録はないんですけれども、いわゆるポジティブリスト制度に伴いまして、残留基準値が設定されている剤でございます。

2008年12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、7番のところの開発の経緯がございます。カーバメート系の殺菌剤です。豪州等ではバナナを対象に登録がございます。

7ページ目以降、安全性に係る試験の概要をJMPRの資料と豪州の資料を基に評価書を作成しております。

部会では、ここで議論になったんですが、アメリカのEPAの資料も入手できまして、ここに書いてありますような試験、例えばその他に追加になっているんですけれども、ヒトのデータをどうするのかという議論がございました。

そういったものは追加していきましょうということで、この評価書（案）の24ページ目の(2)にこの試験のようなものが追加されています。EPAに基づくデータは参照5という形で引用がされておりますので、それで区別がつかます。

7ページ目に戻っていただきますと、まず、最初に動物体内運命試験が実施されております。

ラット、マウス、イヌ、ハムスターを用いまして実施されております。いずれの傾向も同じようなものでして、投与された放射能の排泄は非常に早いという特徴があります。

また、排泄の主な経路は尿でございます。尿中の主要な代謝物は、M1の抱合体ということでした。

8ページの下の方に植物体内運命試験がございます。てんさい、とうもろこし、水稻、大麦、なたねを対象に実施されております。

主な代謝物といたしましては、M1の抱合体、M3の抱合体というのが検出されております。

11ページ目以降、土壌中運命試験が実施されております。

12ページ目、土壌残留試験も実施されておりました、推定半減期は2日～70日ということでした。

作物残留試験につきましては、国内では実施されておられません。

13ページ目の7番の方で、乳汁移行試験も実施されております。残留値は親化合物、代謝物が検出されておりますが、残留値は定量限界未満ということでした。

8番の一般薬理試験、参照した資料には記載がございません。

9番以降、急性毒性試験がまとめられております。

まず、(2)以降、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した、いずれも神経病理組織学的な所見はなかったということです。

14ページ目の10番、皮膚感作性試験も行われております。

11番以降が亜急性毒性試験です。ここで網かけとございますか、グレーになっている部分は事務局で修正した箇所を示すものです。

(1)のところで、括弧内の20という数字が網かけされているんですが、これは400 ppmという濃度を計算で直した数字です。今、換算値という言葉で置き換えているんですが、これは14ページの下の方に英文の文献がございまして、これに基づいた平均値から求めた検体摂取量ということです。

以下、同じようにグレーで網かけになっている数字で換算値云々というところがありますが、同じ文献を用いて計算をしたものです。

16ページ目、(6)の試験、これは14ページ目の(1)も同じなんですが、古いので、参考データ扱いにということで、部会で議論されております。

16ページの12番、慢性毒性試験及び発がん性試験のまとめなんですが、(1)のイヌの2年間の慢性毒性試験におきまして、部会で議論がありました Jmpr と豪州で毒性の所見の取り方が異なっておりしました。

Jmpr では、血中のカルシウム低下という所見でしたが、豪州では、飲水量の低下ということでした、部会で議論した結果もカルシウムの方を取りましょうということで、こうい

う書き方になってございます。

17 ページの (2)、ラットを用いた試験です。

ここで、下から 8 行目のところに水晶体混濁という所見が書いてございます。これについて部会で議論されております。

加齢に基づいて水晶体が混濁するのか、統計的な、有意に出たのかどうかということで議論されておりました、もともと部会での評価書は、増加傾向という文言を使っておりましたが、増加が認められたという文言に修正されております。

この水晶体混濁が基になった NOAEL が ADI 設定の根拠になっております。

18 ページの表 4 のところに、リンパ網内系腫瘍のとりまとめ表がございまして、部会でもやはり議論されておりました、合計のところは、例えば 20 ppm、200 ppm という高い濃度のところだと、ほかの腫瘍も加えて合計しております。その指摘がございまして、リンパ網内系腫瘍に関しては、発がん性は認められないということで、表のすぐ上のところに一文追加されております。

18 ページの 13 番で生殖発生毒性試験が行われております。(1) (2) (3) は部会で議論されたときには、検体摂取量の濃度だけでしたので、参考データ扱いにしようということだったんですが、先ほどの英文の文献に基づいて計算した値を掲載しておりますので、参考データは消してございます。

21 ページ目をお願いいたします。発生毒性試験のところ、ウサギを用いて行っております。

ここで、発生毒性試験だったんですが、全血のコリンエステラーゼ活性阻害も測定しております。

ここで、部会で議論になりまして、全血のコリンエステラーゼ活性阻害を測定したために、NOAEL が取れていないということになっております。

このところで丁寧に議論されておりますので、後の方になりますが、26 ページ目の食品健康影響評価で、真ん中の下辺りのウサギを用いたところの網かけ部分なんですけれども、ここに記載してくださいということが部会で宿題になっております。

ここは、事務局で案文をいろいろつくったんですが、上路先生の方からわかりづらいというコメントをいただいておりますので、後でこの部分の修文を議論していただければと思います。

22 ページに戻っていただきまして、遺伝毒性試験結果の概要が表 5 でとりまとめられております。

*in vitro*の染色体異常試験のところ、+S9で陽性がございましたが、結論といたしましては、表5の2~3行上になるんですけども、ほかの試験では陰性であったということ、生体において問題となる遺伝毒性はないという書きぶりになっております。

15番以降は、その他の試験でして、部会で議論されたのは、主に、今、説明したところ、それらを踏まえまして、26ページ目、総合健康影響評価をまとめてございます。

真ん中辺りなんですが、各種毒性試験結果から、この剤を投与した場合の影響は主に全血コリンエステラーゼ活性阻害と水晶体混濁ということでした。発がん性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められていなかったということです。

暴露対象物質は、親化合物のみです。

その下にウサギのNOAELに関する追加の文章の案が書いております。

その下に、マウスの腎臓関係の所見、これも追加の案文が書いてございます。ここの内容については、修文の議論をお願いしたいと思います。

ADIは設定できるということ、28ページ目の表に各種試験がとりまとめられております。

ラットの上から2番目の2年間慢性毒性／発がん性併合試験の一番右側の食品安全委員会農薬専門調査会の雄の0.35 mg/kg体重/日、これが根拠になりまして、ADIとして0.0035 mg/kg体重/日という値が得られております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。カーバメート系で、国内登録がない。したがって、評価書評価を行ったという話のところでございます。

カーバメート系ですので、主たる毒性はアセチルコリンエステラーゼの阻害ということ、ございまして、発がん性はない、催奇形性もないというようなところが確認されているんだと思います。

幾つか議論をしておかないといけないのかなと感じております。まず、14ページのところに引用文献が出てくるんですけども、この審議が行われたとき、たまたま私と前の代の都築補佐が外国に出張しておりました。それで混餌経口投与の摂餌量をきっかり取っていない問題で、ここにある論文に基づいて数値換算したという話が、これはかつて私たちの委員会でも何回か議論をしたことがあるんですけども、ただ、全体の共有の知識になっていなかったようで、データがないんじゃないか、参考にすべきだという意見が大勢を占めたようでした。私が戻ってきてから大分経ってからそういう議論があったことを知り

まして、この論文をお示しして、そういうことはしなくてもいいのだと、世界的にこれは認められていることであるというお話をして、復活した経緯がございます。

まず、この点について、そういう形ではよろしいかというのをちょっと確認しておこうと思います。

いかがでしょうか。まずいという方はおられますか。多分ないですね。西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

この換算値を決める文献は、JMPR で通常使っていますので、問題ないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。厳密なことを言うと、データが少し古いので、本来的には更新する必要があると思っていますが、それよりも混餌経口投与の場合に大事なことは、餌中の濃度設定がきちんと行われているということについての保障を取ることの方が大事だと思いますので、この辺のところは、世界的なコンセンサスであるという形で今後扱っていただくようにしたいと思います。

次のところでは、幾つか細かい話がございます。17 ページの慢性毒性試験の部分。これは、最初の2年の慢毒のところでは、JMPR とオーストラリアの毒性を取ったエンドポイントが違っていますというんだけど、血中カルシウム濃度の低下をここでは取りましたということで、これも問題ないと思うんですけども、西川先生、いいですね。たしか先生の部会ですね。

○ 西川専門委員

そうですが、表6を御覧になればおわかりのように、JMPR でも同様に血中カルシウムの低下を取っていますので問題はないと思います。

○ 鈴木座長

わけのわからないところを取るよりは、その方がはっきりしているだろうということで問題ないと思います。

次のところの水晶体混濁の話も議論があったということで、一応統計的な有意差があるのであれば、これをちゃんとそう書けばよいという話で、これも問題ないと思います。

それから、この試験では、表4のところにあるような血液系の腫瘍があるんですけども、これは用量相関もないわけですし、基本的に発がん性はないという形にすべきであるという話で結論が得られた。やはり西川先生、何かこの点について。

○ 西川専門委員

表をよく見ると、雄については、用量相関性はあるようです。ただし、本文にも書いてありますように、個々の腫瘍で検定すると有意差はないとか、背景データの範囲内であるとか、そもそもこの試験の死亡率が非常に高いということもあって、慢性炎症に伴うリンパ腫とか白血病の発生の可能性が高いと思います。そういうことからいきますと、発がん性はないという判断でよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

吉田先生、いかがですか。よろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは、ここまでの話はよいとしまして、長期のところ、イヌ、ラット、マウスでがんは認められないというのが結論でございます。

繁殖試験のところは、参考扱いにされた試験というのは、一応、認められるという形で復活をしたという話になっておりまして、繁殖あるいは発生毒性という点では問題はないかと思うんですが、その点は、納屋先生、いかがですか。よろしゅうございますか。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 鈴木座長

問題は、21 ページの発生毒性試験、ウサギの話で、繁殖のエンドポイントではなくて、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害の話が一番低い用量で 20% 以上になってしまったというところで、したがって、NOAEL が 1 mg/kg 体重/日未満という話になってしまうんです。これは後ほど全体の話を含めて議論しなければいけないところだと思います。少し後にさせていただこうと思います。

遺伝毒性については、22 ページの表 5 で *in vitro* の染色体試験、先ほどと同じ +S9 で陽性なんです、林先生、これはいかがですか。

○ 林専門委員

これも先ほどと同じで、*in vivo* の方の小核試験が腹腔内投与だというようなことはあるんですけども、十分高用量まで試験されていますので、問題ないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。その他の試験のところは、大体がコリンエステラーゼ活性阻害の話なんですけれども、(2) 以降のところと (5) 辺りのところは、EPA のデータも参

考にしました。

先ほど少し聞きも漏らしたんだけど、これは ADI 設定のときには使わなかったんですね。

座長は上路先生でしたか。どんな議論。

○ 上路専門委員

記憶がなくて、すみません。

○ 鈴木座長

今、読んでみて、やはりこのデータを使って、ヒトのことですから、ヒトからヒトへというので、安全係数 10 でやるという話にはちょっとならないかなというふうには思うんです。試験の間隔が不明だとか、いろいろな不足があるようでございますから。

○ 上路専門委員

やはり試験の人数が非常に少ないということもありますし、必ずしもこれをきちんとしたデータとして取るには無理があるのではなかろうかというような経緯で、これは参考データにしたという経緯があったと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。多分そういうことだと思います。一応、そういうことであれば、食品健康影響評価の方に移っていきたいと思うんですが、26 ページに網かけをした部分、2 つパラグラフがあります。その上の方の話が、今のウサギの発生毒性試験で、NOAEL が取れなかったということに関連しての話なんですけれども、上路先生から理解しにくいという話がありまして、これは私が想像するに、このパラグラフの 4 行目の最後から「哺乳動物において有機リン剤のコリンエステラーゼ活性阻害には明確な種差がないと考えられることから、ベンダイオカルブのコリンエステラーゼ活性阻害作用に係る無毒性量は設定できると考えられた。」とありますが、この有機リンを例に出したことがおかしいということではないのでしょうか。

○ 上路専門委員

そうなんです。ですから、全体として上の部分と下の部分がどうつながっているのかわからない。だけれども、どうやって直したらいいのか、私はわからないということで、誠に無責任な提示の仕方をしています。

○ 鈴木座長

そうではないかと考えておりまして、實際上、アセチルコリンエステラーゼの阻害様式というのが、カーバメート系と有機リン剤で大分違っております。

カーバメート系の方は可逆的で、比較的短期の抑制。有機リン剤の方は、不可逆的に近い形の強固な結合をしまして、抑制が非常に長くかかるというところがございませうので、有機リン剤の例をもって種差が少ないから、それでカーバメート系の方もそうだろうというのは、ちょっとこれはまずい話でございませう。これは何も言わなくてもいいのかなと。つまり、その文章の 1 mg/kg 体重/日でウサギの発生毒性試験が最小毒性量になってしまった。だけれども、その次のところで見えていきますと、28 ページ、表 26 の 2 年間のラットの話を見ますと、ここにははっきり書いていないんですけれども、コリンエステラーゼが明確に阻害されているというのは、200 ppm のところだというのが書いてありまして、だけれども、水晶体混濁等々の問題があつて、20 ppm もしくは 2/10 ppm のところが NOAEL になる。

ですから、ここで言っている 0.35 mg/kg 体重/日という数値のところは、基本的にコリンエステラーゼ活性阻害はないということになります。ですから、2 年慢毒発がんより低い無毒性量が設定されている。つまり、これは設定されていて、アセチルコリンエステラーゼの阻害がないので、それでいきなり飛んでしまって、ベンダイオカルブのコリンエステラーゼ活性阻害作用に係る無毒性量は設定できるとして、有機リンに関するところを抜いてしまえば問題はないかと思うんですが、いかがでしょうか。ほかに何か、もしもつとよい簡略な表現があればと思うんですが、林先生、いかがですか。

○ 林専門委員

今、読んでいるんですけれども、それでいいのかなと、これをばっさり消してしまえばいいんじゃないかと思ひます。

○ 鈴木座長

それでは、その下のマウスのところで、実は 2 年慢毒発がん試験の雌で、やはり無毒性量 NOAEL が取れずに LOAEL になっているというところがあつて、この LOAEL のところ、10.7 mg/kg 体重/日なんですけれども、これは実は何が毒性の指標になったのかというと、腎臓の絶対重量と比重量だけ、それでも有意差が付いてしまったから毒性所見だと取らざるを得なかつた。でも、形態的な変化、病理学的な変化とか、生化学的な変化というのは伴ってなかつたというようなことからすると、NOAEL は、この近くにあると考えても差し支えないんじゃないかという議論がされたようございませう。

そういう意味合いのことが書いてあるんですけれども、もし、この表現でよろしければと思ひているんですが、西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

私も加わった部会であり、一応、そういう認識で決めたと思いますので問題ないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございます。今のようなところが大体認められると、NOAELのところの設定が、2年間慢毒発がんの0.35 mg/kg 体重/日というところに行くと思います。先ほど少し説明申し上げましたけれども、この用量ではアセチルコリンエステラーゼの阻害はありません。水晶体の混濁とか、そういったような問題のところではNOAELが設定されていて、これが一番低いということになります。これを用いると、発がん性、繁殖試験等々についての悪影響はありませんから、安全係数100として、ADIは0.0035 mg/kg 体重/日ということになります。お認めいただけますでしょうか。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

そうであれば、この値をもって親委員会の方に御報告させていただこうと思います。どうもありがとうございました。

引き続きまして、メトラクロールの食品健康影響評価について議論しようと思います。事務局の方から御説明をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

資料4のメトラクロールの農薬評価書(案)をお願いします。

4ページ目に審議の経緯がまとめられております。1982年にラセミ体で農薬登録が行われております。

2008年6月になりまして、光学活性異性体のS体の濃度を高めた、S-メトラクロールというものに対して、今度は農薬登録申請がございました。

それを受けまして、2008年11月に、総合評価第二部会で審議が行われております。

9ページ目に、この剤の光学異性体の構造式が両方掲載されております。

これは、S体の方が活性が強いということで、S-メトラクロール、S体の濃度を高めたものが新規で登録申請がなされております。

部会で議論になりましたのは、すべての試験データがS-メトラクロールではなくて、メトラクロールで代替されているところがございました。

動物代謝試験の方は、メトラクロールとS-メトラクロール両方で大分行われておりましたので、それに基づいて、慢性毒性/発がん性繁殖試験といったようなものがメトラクロールの試験で置き換えていますから、そこから読み取れるかどうかというところが大きく

議論されております。

9 ページの 7 番、開発の経緯ですけれども、酸アミド系の除草剤です。日本ではかんしょ、大豆に既に登録がございます。海外でもオーストラリア、クロアチアなどにおいて登録がございます。

10 ページ以降、動物体内運命試験が書いてございます。非常に評価書（案）が分厚いのは、代謝試験がかなり数多く、動物も植物もですが、両方かなり行われているというのが原因になっております。

動物体内運命試験の方は、10 ページ目では、ラセミ体を用いて行われております。吸収率なんですけど、吸収は非常に早いということです。

②で分布なんですけど、その分布の表は、次ページ、11 ページ目の表 2 にまとめてございます。

12 ページの③のところ、代謝物の同定、定量が行われております。親化合物は、いずれの試料中も検出されていない。検出されてもごくわずかであったということです。

主要な代謝物は 13 ページの方にまとめられてあります。

14 ページの④、排泄が行われております。168 時間で糞尿中にほとんどが排泄されているということです。腸管からの吸収率は非常に高いと考えられております。

15 ページ、これは胆汁中排泄のことが書いてございまして、本剤につきましては、腸肝循環を示唆するという内容になっております。

15 ページの (2)、動物体内運命試験ですが、今度は S-メトラクロールを用いて行われております。

結果につきましては、ほとんど同じだったのですが、部会で議論になったところが 1 つございまして、その説明をなさった方が、今日は欠席の小澤座長だったんですけれども、これは 15 ページ目で S 体についての  $C_{max}$  がございます。これと 10 ページ目のラセミ体の  $C_{max}$ 、これを比較して部会では説明が行われてございまして、ラセミ体の方を見ますと、投与量が 1.5 mg/kg 体重と 300 mg/kg 体重ですから、大体 200 倍です。それに合わせて  $C_{max}$  の方も 0.089 と 22 ぐらいを比べますと、大体 200 倍になっている。

ところが、一方、15 ページの S 体にいきますと、 $C_{max}$  を見ますと、投与量は 0.5 mg/kg 体重と 100 mg/kg 体重ですから 200 倍、ただ  $C_{max}$  を見ますと、それにどうも合っていないということだったんですが、これは S 体の方は高い濃度の方で、線形性が保っていないというのは、代謝が恐らく飽和しているのではないかとということが考察されております。

ここでラセミ体と S 体の同等性を比較というのは、なかなか難しいんじゃないかという

議論があったんですけれども、尿糞中排泄率、排泄速度、腸肝循環が見られるという、そういう性質をかんがみまして、同等性を否定する材料はないという議論が行われております。

18 ページに行きますと、メトラクロールのラセミ体と S 体の比較試験を行なっております。

最後の行に書いてございますが、排泄は同様であると考えられております。

19 ページに行きますと、尿及び糞を材料にいたしまして、代謝物の分析試験が行われております。

(4) の上の文章のところに書いておりますが、多くの代謝画分が共通している。S 体をメトラクロールと同様の経路で代謝されると考えられたという結びになっております。

20 ページ、ここで *in vitro* で赤血球結合性試験が S 体で行われております。これはラットへの経口投与後、血液中に長期残留が認められておりましたので、ヒトではどうかということ考察するために行われております。

最後の 4 行部分にまとめが書いてございますが、種特異的であったと、その原因といたしましては、ラットではヘモグロビン分子の残基があることに対して、ヒトでは、その残基がないということが原因ではないかということが考察されております。

20 ページ、植物体内運命試験が実施されております。これも非常に数が多いのですが、まとめますと、可食部への移行は少ないという傾向が見られます。

動物代謝と違うところがございまして、22 ページ目、上から 7 行目のところに T と U という代謝物が出てきますが、これは抽出を行うときに、強い酸を使ったところ分解されてしまって、T と U というものが多く出たという結果になっております。

23 ページ、とうもろこしを用いまして、ラセミ体と S 体の代謝の比較を行っております。その結果が、24 ページの上の方に文章にまとめられておりまして、結論といたしましては、主要代謝経路は同様であると考えられております。

代謝試験は、大分続きますが、32 ページの 3 番のところで土壤中運命試験が実施されております。

この部分では、特に大きな議論というのはございませんでしたので割愛いたします。

37 ページ、土壌残留試験も実施されております。推定半減期は、表の 38 にまとめられてございます。

これはラセミ体で、次の 38 ページは、S-メトラクロールについての推定半減期がまとめられております。

同じように (3) で両方の残留試験についての比較が行われております。

38 ページの 6 番で作物残留試験が実施されております。ここでは、メトラクロールのラセミ体と、恐らく加水分解で生じたと思われ代謝物 T の残留を分析しております。そのまとめが別紙 3 ということで、この評価書の後ろの方にまとめてございます。

最大残留値は、3、5、116 日後のにんじんの根の部分ということで、可食部における T、U がすべて定量限界という結果が得られております。それに基づきまして、推定摂取量が計算されまして、表の 41 にまとめられております。

40 ページ以下、7 番で一般薬理試験が実施されております。

41 ページの (2) で、S-メトラクロール体とラセミ体の比較を行うための試験が行われておりまして、その結果が 42 ページの上の方にまとめられております。

症状に関しては、両方で明らかな違いが認められなかったということでした。

43 ページ目、8 番、急性毒性試験がとりまとめられております。

(1) のラセミ体、(2) で S 体が多い、S-メトラクロールの試験なんですけれども、目立って、これという差はないというようなことが部会で発言がございました。

45 ページ、10 番、亜急性毒性試験が行われております。これは、ラットとイヌで行われているんですが、部会では、ラットとイヌで同じような用量の設定が行われているおかげで、比較しやすく、あまり大きな毒性の違いはないというような発言がございました。

50 ページで、表 58 が議論になってございました。グレーで網かけしている部分が、事務局修文の部分ですが、投与群の 30 ppm と 300 ppm のところで、実は、注に書いてございますように、試料中の検体濃度が設定濃度と大きく違ってしまったということがございました。

そこで、ここの書きぶりをどうしようかということで、部会で議論されておりまして、こういう書きぶりになってございます。

(7) の試験そのものをなくしてしまうという議論もあったんですが、ラセミ体と S-メトラクロール体の比較を行う上で重要なデータということで、30 と 300 のところは、記入をして残すというようなことになっております。

51 ページの 11 で慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されております。

(1) で 1 年間のイヌ、ラセミ体での試験が行われております。ここで、下から 2 行目の雄の 300 ppm、9.7 mg/kg 体重/日という、これが ADI 設定の根拠になっている試験です。

同じく 51 ページの (2)、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験です。これはラットのラセミ体です。部会では、議事録を見たところ議論は行われていなかったんですが、その後、

申請者の方から鼻に関する考察というものが提出されていまして、それを受けまして、網かけ部分の2行が追加になっております。

これは、恐らくメトラクロールの剤が何とかクロールといういろんなクロールと名前の付く剤があるんですけども、そのことを考慮して、追加のデータといたしますか、考察をしていただいたのだと思います。

52ページの表62のところで、毒性所見がまとめられています。ここで雄の3,000 ppmのところ、変異肝細胞数の増加というのがございました。これを表63のところに追加してほしいということが議論されまして、評価書(案)では追加しております。

55ページの(6)、発生毒性試験ウサギ、S-メトラクロール、これの試験についても議論がなされております。

ここで、胎児について水頭症、これの所見が見られたということなんですが、これの解釈について、どう見るかということが議論されております。

評価書(案)にも書いてございますように、ほとんどが著しく体重の減少をした母動物1例の胎児に限定して認められたということで、特定の腹由来ではないかということ。ただ、その結果については、自然発生なのか、親動物への薬剤投与の影響に対する2次的変化なのか、そこまではわからないということで、両論併記の形になっております。

57ページの(3)で、代謝物のB<sup>1</sup>というものを挙げております。これは原体混合物でして、光分解で生じたものではないかというものです。

大体0.1%程度の割合で混在しているというものです。これについて、遺伝毒性試験を行なったところ、58ページ目の表69に結果がございます。そこで、結果の一番右側の真ん中の陰性なんですが、その下のところで、括弧で1株陽性があるということが書いてございます。これについて議論がございまして、原体そのものは陰性だったということから、生体にとって問題になるような遺伝毒性はないというようなことになっております。

以上のような議論を踏まえまして、61ページ目に食品健康影響評価がまとめられております。

まとめですが、真ん中の下辺りに、「各種毒性試験結果からメトラクロール投与による影響は主に肝臓に認められた。」ということです。

「繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。」

「ラセミ体、S-メトラクロール双方の試験の比較から、両者の淘汰及び代謝は同等であり、毒性プロファイル及び毒性の程度もほぼ同等であると考えられた。」と結んでござい

ます。

閾値を設定することが可能ということとして、63 ページ目、ここに各種試験がとりまとめられておりますが、最後のイヌの6か月の、雌の 8.77 mg/kg 体重/日と、1年間の雄、雌両方 9.7 mg/kg 体重/日というのが得られております。ここで、どっちを根拠にしようかということが議論されておりました、試験そのものをよく見ますと、投与量は 300 ppm で同じ用量です。平均値を取りますと、6か月の方が 8.77 mg/kg 体重/日で、1年間の方が 9.7 mg/kg 体重/日が得られたということとして、それであれば、より長期の1年間の方を採用しようということになっております。9.7 mg/kg 体重/日を 100 で除しまして、ADI が 0.097 mg/kg 体重/日という結論になっております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ラセミ体に対して S 体の成分が増えたものが開発されたのでということで、このメトラクロールについては、結構ややこしい話が行われました。実際上は、基本的に同一性という話について、代謝のプロフィールと急性毒性、それからその後の毒性試験でも幾つか比較されているものがありますから、そういったようなものを総合して見ると、ほぼ同等と考えてよさそうだということで、中には S 体の試験を省いて、ラセミ体だけのものといったようなところもあるようでございます。一応、小澤先生の部会ですので、代謝に関しては、かなり突っ込んだ議論も行われているようでしたし、おおよそ、今、事務局の方から説明があったような話で、増殖性の変化は、長期の試験で見つかるものの、遺伝毒性はないということで、閾値が設定できるという観点から ADI が設定されたということになっていると思います。

同等性ということについて、この部会のところでの議論で了承していただけるんでしょうか。上路先生、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

ほかの剤でも、こういう光学活性異性体をやっているんですけども、比較的農薬活性としては、ときどき全く違った毒性を調べることがあるんですけども、代謝とか環境なんかの分解などを見ていると、あまり大きな差がないです。そういうことから言えば、同等であると見ていいんじゃないか。

それと、幾つか毒性の試験をやっておりました、それほど大きな差がないように見えますので、一緒に同等性という面からは評価してもいいんじゃないかという判断をします。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。吉田先生は、この部会でしたか。もし、御意見があれば、お願いします。

○ 吉田専門委員

動物実験の毒性の面から、例えば幾つかの亜急性毒性試験などは、ラセミ体とS体と両方行われていたりいたしまして、そこをやはり以前もこのような剤がありましたので、やはり毒性がどうかということを中心に、ディスカッションが行なわれまして、ほぼ同様の毒性だというのは、今回は一致していたと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、ここでの代謝に関連することは、一まとめで、大体この部会で議論したとおりでよろしいと考えていいですね。

一応、一つだけ言及しておかなければいけない話というのは、多分、ラットの場合、この剤が赤血球に割と吸着して、長いこととどまる。半減期が二百数十日という話があって、これはヒトの赤血球等を用いると、ヒトの方ではくっつかない。あと、グロビンの分子の中に、これはくっつく場所がないということを確認してくれているので、血液に関する毒性は、ヒトには外挿できないという話の確認されているんだと思います。その点について確認だけしておこうと思います。

毒性の方に移りますが、これも毒性の方のところに移りますが、これも特に問題はないと思っていたんですが、51 ページでしょうか。慢性毒性／発がん性試験のところ、今、補佐の方から、他のブタクロール等々のところで見られる鼻腔のがんの話に気がしたのでしょうという解説があったんですが、恐らく追加で実施した結果、鼻には検体の投与の影響はなかったということで、これは、部会でもたしか議論になって、何で鼻でがんが出ないのだというコメントを出そうかという話になったので、がんが出ていないのに、どうしてコメントが出せようかという話になって、結局、メーカーの方が気を利かせて、こういう情報を寄越してくれたんだということだと思います。ありがたいことだと思います。

がんに関連する問題で、52 ページの変異肝細胞巣が高用量で有意に増えているとか、腺腫と癌を両方合わせて見ると、雌の最高用量で有意差が付きますといったようなところから増殖性の変化はありますという話になるんだと思います。そう考えてよろしいんですね。

生殖発生毒性に関しては、55 ページ (6) のウサギのS-メトラクロールの実験で、恐らくは薬物によらない奇形が見られた群があるんですけども、このところ、ウサギの発生毒性試験では、人工授精で雄の精液をまとめて実験してしまうようなことから、自然発生の中の特に大きな要因の遺伝的な要因というのが分析できなくなっているの、

経験からして、これが恐らくそういう自然発生のもの、もしくは何か別の形の2次的な影響が波及したせいではないか、どちらか決め難いということで、両論併記がしてあるという事になっています。

この点については、納屋先生、いかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

ここに書いてあることは適切だと思います。この用量は、親動物に死亡が発現するような非常に厳しい毒性が出る用量ですので、その下の100 mg/kg 体重/日でも、かなり強い毒性が出ておりますので、500 mg/kg 体重/日で出た胎児の奇形というのは、恐らくは、お母さんがかなりしんどい状況になっていたということが大きな影響だろうと思いますが、ただ、確定できないということで、このような2つの可能性が併記されておりますが、適切に記載されていると思います。

○ 鈴木座長

この心は、メトラクロールに起因した異常ではないということなので、そういう理解でよろしいかと思えます。

いわゆる繁殖試験の方に関しても、特にこれは問題ない。遺伝毒性の方ですけれども、これについては、1つは、RDS 試験というのが行われていまして、これについて若干議論になった。その他の試験のところでも、実は書かれていると思います。

60 ページの(3)のところなんですけれども、この点について、林先生、もし、解説していただけたらありがたいのですけれども、複製 DNA 試験というんで、S、T の DNA 合成に関わるものというふうに、その部会では解釈したんです。

○ 林専門委員

そのとおりでして、これは UDS に対応するような形として肝細胞の増殖性を見るための試験ということで、一時期使われたことがありますけれども、最近、あまり見かけない試験ではあります。

これも、遺伝毒性というよりか、単に細胞増殖、S 期が亢進しているかどうかというのを見ているような試験です。ですから、これについても、特に問題となるようなものではないと思います。

あと、ラセミ体の方も、一部 *in vitro* で陽性のところがありますけれども、これも *in vivo* で非常に高用量までした試験で陰性ということで、特に問題となるものではないと思います。S 体の方についても問題ありません。

あと、一つ確認したかったのは、先ほど事務局の方の説明で、B<sup>+</sup> というものが光分解物

ではないかというようなことをおっしゃったと思うんですけども、もし、そうであるならば、これは「代謝物」というところを「分解物」ということに置き換えておいた方がいいだらうと思います。

T100のみで弱陽性であったというのは、引っかからないわけではないんですけども、先ほどお聞きしますと、混在量も少ないようですし、特に問題とするようなものではないと思います。

この書きぶりが、ちょっと文章のリダダンシーがあるようではありますけれども、仕方がないのかなと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。B<sup>1</sup>、これについては、もし、光分解物であれば、やはり代謝物よりは分解物と記載する方が正確だろう。どっちですか。

○ 佐藤課長補佐

部会では、光分解の代謝物というふうに議論が進んでいます。

○ 鈴木座長

では、やはり分解物ですね。

○ 上路専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そのほかのところに関しては、特に問題がなくて、増殖性、腫瘍性の長期の試験での結果というのは、非遺伝毒性のメカニズムによると考えて差し支えなかりょう、したがって閾値が設定できるということになると思います。そう解釈してよろしいわけですね。

食品健康影響評価のところの話としては、分析対象化合物については、上路先生、いかがですか。これでいいんですね。

○ 上路専門委員

親化合物のみですね。よろしいです。

○ 鈴木座長

そうしますと、無毒性量をどこに定めるかということなんですが、先ほど補佐の方からイヌの試験で6か月と1年間の話で、同じ300 ppmの用量で実際の摂取量が6か月の方が計算上小さくなっているという話だったんですけども、餌のレベルが同じであるのならば、1年間のデータ、要するに平均して長期間の話で見たときのデータを用いて、ADI設定の根

抛にしたらよいのではないかというのが部会の意見だったということなんですけれども、それは、それでよろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それであれば、1年間のイヌの慢毒試験、9.7 mg/kg 体重/日ということで、安全係数を100として、0.097 mg/kg 体重/日、これをADIと定めたいとします。

御同意いただければ、親委員会の方に上げたいと思います。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。どうぞ。

○ 西川専門委員

結論はそれでいいのですが、1つ確認したいことがあります。49ページに6か月のイヌの試験がありますが、これは亜急性試験でよろしいのでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

あえて説明しなかったんですが、部会で議論がされておまして、慢毒から亜急性に移りました。

○ 鈴木座長

委員長のツルの一声だったような気がするんですけども、違いましたか。

○ 佐藤課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

そうしますと、続いて、ピリミスルファンに移ろうと思います。事務局の方から説明をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

資料5のピリミスルファンをお願いします。

審議の経緯は、3ページの上の方にまとめてございます。

水稻に係る基準値設定依頼ということでして、2007年に意見聴取が求められております。2008年3月、2008年12月の2回にわたって、総合評価第二部会で審議されております。

6ページ目をお願いいたします。そこに構造式がございます。開発の経緯なんですけど、これはスルホンアニリド誘導体という除草剤になります。

先ほど申し上げたように、水稻に対して農薬登録申請が行われている剤でございます。

7 ページ、動物体内運命試験が実施されております。血中濃度推移試験①ですが、血漿中と全血中の放射能濃度の比較から放射能は血球中にほとんど分布しないと考えられております。

②番で吸収率が求められております。低用量の方では 89 から 91%、高用量群では 82 から 87% というような計算です。

分布に関しましては、8 ページの表 2 にまとめられてございます。

投与 120 時間後で、肝臓、腎臓、大腸に比較的高濃度で認められております。8 ページ目の (3) で代謝物の同定・定量が行われております。

代謝物 M1 というのが比較的多く存在しております。糞中では M16 という代謝物が認められております。

排泄に関しては 10 ページのところにございまして、投与後 48 時間にほとんどのものが尿及び糞中に排泄されたということです。

11 番の方で、胆汁中排泄についてまとめておりまして、糞中の排泄に関しましては、大部分が胆汁を介したものであると考えられております。

11 ページの 2 番、植物体内運命試験が実施されております。12 ページの上から 2 行目の後段部分からまとめが書いてございます。

親化合物、代謝物の M1、M14 の抱合体というものが残っていたということです。

土壌中運命試験、水中運命試験も実施されております。土壌残留試験も 14 ページで実施されております。

14 ページ目の 6 番、作物残留試験です。これにつきましては、結果は次ページの表 9 にまとめてございます。水稻、玄米及び稲わらでは、ピリミスルファンは定量限界未満という結果になってございます。

15 ページ、7 番、一般薬理試験です。

16 ページ、8 番、急性毒性試験がまとめられております。

17 ページ、表 12 がございますが、後で説明いたしますが、ここで代謝物の M16、観察された症状の中に死亡例が認められております。

急性神経毒性試験、ラットを用いて、17 ページの (3) で実施されております。

その結果は、18 ページの上の方なんですけど、神経毒性は認められなかったということです。

18 ページの 10 番、亜急性毒性試験が実施されております。ここで 19 ページのところに

なるんですが、西川先生からコメントをいただいております。これは、大変申し訳ないんですが、表 15 の事務局が作成しました評価書（案）でミスがございまして、5,000 ppm 以上の雄の 3 つ目のポツに肝比重量増加がございまして、これは 10,000 ppm の雄のところに移すべきものだったんですが、すみませんが、直し忘れまして、この間違っただけの表に基づきまして、西川先生からコメントをいただいたということになってしまいました。大変申し訳ございません。

(2) の 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）が行われておりまして、ここで吉田先生と西川先生の方からコメントをいただいております。

20 ページ、11 番、慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されております。(1) で 1 年間慢性毒性試験がイヌを用いて実施しております。

21 ページの表 18 に毒性所見がまとめられております。ここで 250 mg/kg 体重/日の投与群のところ、雄の最初に死亡例が 4 例ございます。

更に、追加で行われた試験、(2) なんですが、ここで神経症状関係の所見が認められております。

ここで、部会の方でコメントといいますか、考察を求めるようなことがございまして、それで 2 回にわたって審議が行われております。

ここで認められた死亡例と神経症状関係の所見との関連性、あとラットとイヌの感受性について見れば、イヌの方が高い。

あと、先ほど説明申し上げた代謝物の M16 で死亡例が出ている。こういったものをまとめて考察してくださいというようなことが申請者になされております。

それを受けて出てきました回答に基づきまして、直近の部会で審議が行われております。

その結果なんですが、まず、ラットとイヌの神経症状の差については、親化合物の残存率、分解率の差によるものでなかろうかという考察がなされております。

代謝物の M16 につきましては、これは消化管内で腸内細菌によって分解されてつくられるものでして、実際は吸収されずに排出されるということが考察されております。

そのため、M16 につきましては、神経症状には関与しないだろうという考察がなされております。

先ほどのコメントを更にサポートするために、申請者の方では、27 ページで 14 までその他の試験が 2 つございますが、これは追加で実施を行っております。

戻っていただきまして、22 ページで西川先生の方から試験名のタイトルについてコメントをいただいております。

更にめくっていただきまして、24ページの12番、生殖発生毒性試験がここにとりまとめられております。

ここでも申請者の方にコメントがございました。というのは、25ページの表26で、毒性所見がまとめられております。ここで児動物の10,000 ppmのところの所見なんですけれども、その前に誤植がございまして、雌の所見のところ、2つ目に包皮分離遅延がございましたが、これは雄の所見です。すみません、移してください。膣開口遅延の方は雌です。

こういった所見が児動物に認められましたので、申請者に考察をお願いしますということがなされまして、回答の考察を踏まえまして、もう一度精査をお願いしますということで、部会が終わった後、24ページ目の本文中の文章の書きぶりについて、専門の委員にいろいろ御相談いただきました。

その結果、部会案に追加が若干なされております。24ページの表25の下の3つ目のパラグラフ、10,000 ppm投与群、この3行をまるまる追加です。その2つほど下のパラグラフ、「本試験において、親動物では、2,500 ppm以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が、児動物では10,000 ppm以上投与群」。このひらがな、これも誤植で、「出生時」です。「出生時低体重等が認められたので」と、ここまでが追加になってございます。

この修文は繁殖関係の専門の先生には、事前に御了解をいただいております。

24ページの下から5行目の無毒性量は親動物で雌、雄とも625 ppm、それを換算いたしますと、35.2 mg/kg体重/日という値は、これはADI設定の根拠になっております。部会で議論になったところは、主に以上のところでして、それを踏まえまして、29ページ目から飛んでいるんですけども、食品健康影響評価がまとめてございます。

29ページ目の本文のところ、結論なんですけれども、「各種毒性試験結果から本剤投与した場合の影響は主に中枢神経（イヌ）、血液学的指標及び肝臓に認められた。」ということです。「発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。暴露対象物質は、親化合物だけ。」ということです。

試験が30ページ目にいろいろまとめられておりまして、ラットの上から5つ目の2世代繁殖試験のPの雄、親の方です。35.2 mg/kg体重/日、これが根拠になりまして、ADIを100で割りまして、0.35 mg/kg体重/日という値が得られております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。イヌで神経症状が顕著に見られる以外は、発がん性も、

それから繁殖毒性も変異原性といいたいでしょうか、遺伝毒性もないということで、割と気楽に扱えるのかなとは思っております。

一応、スルホンアニリド誘導体と水田除草剤ということなんですけれども、上路先生、この件に関しては、分析対象化合物あるいは作物残留に関して御意見はございますでしょうか。

○ 上路専門委員

別にありません。結構です。

○ 鈴木座長

作物残留というか、これは魚とか、そういうのはやらなくていいんですか。何か訳がありましたか。

○ 上路専門委員

本来でしたら水田用の除草剤ですから、申請者が置いておいてほしいというんだったらやった方がいいと思うんですけれども、でも、簡単に試験をやらなくても計算値で出せるんですけれども、申請者の方が出さなかったんですか。

○ 鈴木座長

ちょっと事務局、確認しておいてもらえますか。少し気になりますね。

○ 上路専門委員

では、こう言ってはおかしいですけれども、除草剤ですから、ADIの専有率を書いて全然問題ないのではなかろうかと思うんですけれども、どうかなという気がします。

○ 鈴木座長

恐らく、今、最後に言われたように、魚類に強く濃縮されてしまうというようなお話もあまり考えなくてもよいのかもしれない。そういうことで、ちょっと調べておいていただくと思います。

特に、logPow辺りがわかれば、濃縮係数が大体どのくらいかというのは、推定が付きますからね。

○ 高橋評価専門官

logPowなんですけれども、pH7で0.52ということで、非常に低いので、濃縮性試験は不要だという扱いです。

○ 鈴木座長

では、濃縮性はほとんどないということですね。わかりました。どうもありがとうございます。一応、議論したということにします。

そうしますと、毒性の方の話に移っていいかと思います。19 ページの問題が解消したと思います。これは、部会で議論をしております、500 ppm のところは、肝比重量増加だけになるんだけど、肝比重量増加 1 つだけでは毒性とはしないので、これは消えますね。んだけど、10,000 ppm の方は、絶対重量と、その他併せ技で、毒性の所見と取りますということで、これを移すという話になっていたんですけども、事務手続がちょっと遅れたということです。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それから、甲状腺に関しての西川先生からの質問がございます。これについても、よろしゅうございますか。表 19 のイヌの亜急性の甲状腺重量の話。

○ 西川専門委員

統計学的に有意かどうかを確認させていただいたのは、イヌの試験で統計学的に有意になるということは、無視できない変化であると思いましたが、事務局よりこういうデータを本文に盛り込むような形で記載するのがいいと思います。

○ 鈴木座長

一応、上の文章のところ、吉田先生が直してくださったところかな、ろ胞上皮の変化というのは、2 回やったうちの 1 つで認められていなかったことからということが書いてあるので、その辺のところでは足りるかなと思ったんですが、後ろの話、どうぞ。

○ 西川専門委員

少なくとも 90 日の試験で有意な変化があったということは、やはり書いておいて、その毒性学的意義が低いという考察を加えるような形の方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

まさしくそのことが書いてありますね。甲状腺ろ胞拡張等の変化が認められ云々、それで検体投与の影響である可能性が考えられたけれども、2 つの試験では、変化がなかった。そのことから、毒性学的意義が低いと考えられた。

○ 西川専門委員

統計学的な結果について、何も書かれておりませんね。それを書いた上で、きちんと考察すべきだと思います。

○ 鈴木座長

今のは、統計学的に有意な変化が認められたがと、その一言を入れればよろしいということですか。

○ 西川専門委員

それが必要だと思います。

○ 鈴木座長

吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

実を申しますと、ここの変化については、すごく部会でもめた点でして、1回差し戻して、申請者の人に、これはどういった変化だと、私は、最初毒性というようにとらえておりましたので、質問を求めました。

その結果、組織写真等で拡張はあるんですけども、普通一般的には、そういった場合は、ろ胞の上皮細胞にも変化があるんですが、そういうところにはないこと、あと、甲状腺の変化は、一般的にラットやマウスの方が感受性が高いのですが、ラットやマウスでは一切ないこと。あとは、1年の試験では2回行われているんですけども、それでないというので、ただ、バックグラウンドでは、今まで47例中、そういった変化は、2001年から2003年の間ではなかったという回答を得ています。

これらの結果から、恐らく投与による何らかの影響だろうということにはなったんですが、これが果たして毒性かと言われると、そのほかのものが実際動いていないものから、そこには至らず、このような変化になりました。統計のことは書いておいた方が勿論いいと思います。

○ 鈴木座長

そのほかにも、遺伝的背景とか、いろんな議論があったように記憶しています。

一応、吉田先生も統計的に有意であったことについては、とりあえず評価書(案)に書き込んだ方がいいということですから、そういう形の扱いにさせていただこうと思います。

西川先生、それでよろしいですね。

○ 西川専門委員

重量が増加したことについては、やはりきちんと書いた上で、今の意見に同意します。

○ 鈴木座長

最終的には毒性学的意義は低いという結論でよいということですね。

○ 西川専門委員

それでいいと思います。

○ 鈴木座長

それから、全体としまして、イヌの神経症状が悩ましかったんですけども、その他の

試験という2つの試験が、いずれも代謝試験をやりつつ種差を見るということなんです、実は関連は神経症状がどうなっているかというところを考察するためのものだった。ただ、ものすごくクリアカットな結果は得られなかったということなんですけれども、吉田先生、何か解説か何かしてもらえるとありがたいんですけれども。

○ 吉田専門委員

申し上げます。この神経毒性がイヌで出まして、そのことに関しましての評価書の27、28ページ、特に28ページの最後の部分に書いてあります。追加試験といたしまして、代謝酵素等について測っていただきました。

ただ、恐らくイヌでは、たしか混餌ではなくて、強制経口で投与しており、ラットでは混餌というような投与経路の違いというものも毒性発現の違いに影響があったのではないかという結論になりまして、恐らく血中濃度の種差というものが、このような神経症状の差というものになったんではないかというのが、たしか部会でのディスカッションのメインだったと思います。

○ 鈴木座長

とりあえず、そういう形で実験もやってあるし、血中濃度の差といったようなものについては、とりあえず根拠があるという形で了承されたもの、そう考えてよろしいですね。

種差として考えると、やはりイヌが特に強く表われたということで、そう考えてよいということですね。

大体主な点は、その辺だと思います。細かいといったらあれなんです、22ページのタイトル、2年間慢毒発がん、実際は1年間慢毒発がん、2年間発がんだという話、事務局からはトータルの試験期間で2年間を頭に付けておりますという話なんですけれども、慣例に従ってという形で、西川先生、よろしいですか。

○ 西川専門委員

いいと思ったのですけれども、別の剤で1年間の慢性毒性／発がん性併合試験というのがありました。ですから、その辺はちょっと統一しておかないと、1年間で発がん性試験ができるわけがないとか、変なことを考えてしまいます。小さなところなんですけれども、その辺は統一をされた方がいいと思います。

○ 鈴木座長

今後の課題にさせていただきます。23ページのところで、表22から肝臓の暗色化というのを、これは肉眼所見だし、病理所見として確認できた話ではないからということで、削除してほしいという話、そういうことですね。

○ 西川専門委員

そうですね。マクロ所見は、基本的に組織の所見があれば、取る必要はないと思います。

○ 鈴木座長

それで、24ページの発生生殖毒性のところは、先ほど言葉の問題あるいは包皮分離遅延というのが雄の所見であるというようなことで説明がありました。

納屋先生、ほかに何かございますでしょうか。

○ 納屋専門委員

いえ、特に問題ありません。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。遺伝毒性の方は、林先生、いかがですか。

○ 林専門委員

遺伝毒性の方も、特に内容的には全然問題ないんですけども、もし、評価書を先ほどからの幾つか細かい訂正をされるのであれば、27ページの表 28 というのは、今までこういう書き方はしなかったと思うんです。代謝物 M1、M14、15、16、これをミックスチャーで処理したのかというふうにとらえかねないので、これをもし書くのであれば1行ずつにするか、標準的な方法ですべて陰性であったというのであれば、テキストに文章で書いてしまってもいいのかなと思います。こういう書き方は誤解を招くおそれがあるので、今までの例にならわれた方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

あるいは、これはト書きで、それぞれの化学物質について行われたということを下に注釈として書きますか。

○ 林専門委員

それでも構わないと思います。それぞれのものに、でも線を引っ張るか何かするか、とにかく個別に評価したというのがわかるようにした方がいいと思います。

○ 鈴木座長

今のサジェスションだと、文章をテキストにしてしまう方がなまじ世話がないかもしれませんね。

○ 林専門委員

この場合だと、その方が楽ではないかと思います。全く同じ標準的な細菌を用いる復帰突然変異においてすべて陰性であったということさえ書いてあればいいので。

○ 鈴木座長

今のような形で修正をしたい。本文の方に標準的な話で、代謝物かくかくしかじかのものについて試験が行われている。ネガティブであったという形にしようと思います。

その他の話は、特に問題はないと思います。暴露対象評価物質についても、上路先生、問題なかったですね。

○ 上路専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうしますと、ADI、設定根拠は繁殖試験の雄の親動物 P 世代、35.2 mg/kg 体重/日というのになります。

実は、ざっと見ますと、90 日亜急性のところ、33.5 mg/kg 体重/日というのが一番低いんですけども、最小毒性量、NOAEL との間隔、ドーズのところを見ますと、90 日の方は 343 mg/kg 体重/日、ラット繁殖毒性の方では 144 mg/kg 体重/日ということですから、これはやはり通常の考え方で、35.2 mg/kg 体重/日として問題ないんだろうと思います。

このことについて、特に評価書（案）には書いてありませんが、あまりにも明々白々のことなので書かなくてもいいかと思うんですが、国民の皆様が読むということからすると、これを書いた方がいいのかなと、どうしようかなと思って悩んでおります。

林先生、いかがですか。書きますか。もう随分たくさん評価をしてきて、大体この議論はいつもやるんですけども、大抵今までは書いていたんですけどもね。

○ 林専門委員

もう十分議論され尽くしたような気がします。ひょっとしてパブコメなんかで意見が出てくるかもしれないですけども、そのときに答えるということでもいいのかもしれないですね。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 西川専門委員

今の点ですが、31 ページを見ますと、「90 日の試験で無毒性量が 33.5 mg/kg 体重/日、繁殖試験で 35.2 mg/kg 体重/日であったが、この差は用量設定の違いによるもの」と書いてありますので、よろしいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

ごめんなさい。私がちょっと早とちりしまして、そこが書いていなかったと思ったものですから、言ってしまったんですが、書いてありましたから何も問題ございません。

そうしますと、繁殖試験の 35.2 mg/kg 体重/日を用いて、安全係数 100 で ADI は 0.35 mg/kg 体重/日ということで ADI が設定できたというふうになると思います。

もし、御同意いただければ、親委員会の方に上げさせていただきます。よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

○ 佐藤課長補佐

すみません。ADI が決まったばかりで申し訳ないんですが、23 ページの表 22 で西川先生から削除というコメントがあるんですけども、これはどうしますか。

○ 鈴木座長

それは削除してください。既に終わりました。もう一度事務局のために言いますと、マクロの所見と言いましたが、肉眼病理所見で組織病理所見がないような場合とか、あるいは組織病理所見があったとしても、組織病理所見で代用できるような場合には、マクロの所見は書かないという認識であると説明を受けました。よろしゅうございますね。

○ 高橋評価専門官

ちょっと戻って恐縮なんですけど、19 ページのところ、先ほど表 15 のところで、西川先生の方から「雄の 5,000 ppm、肝比重量増加、毒性と取るのでしょうか。」ということですが、部会の段階で、肝細胞肥大が 3 例あって、5,000 ppm のところを入れていたんですね。それで、有意差がないということから、10,000 ppm の方に部会で移して比重量だけ残ってしまったというのが実情なんです。

○ 鈴木座長

比重量だけだと、基本的には毒性所見とは取らないので、表のタイトルからすると、ラットで認められた毒性所見になっているので、これは入れられない。だから、取っていいと。代わりに、肝比重量増加というのは、5,000 ppm 以上だったんだから、10,000 ppm のところに復活すればいいという説明をちょっとはしょってしまったんですけども、したつもりでした。今のでよろしいですか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 鈴木座長

西川先生、今の話でいいですね。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、プロパモカルブに移ってください。

○ 高畑係長

それでは、資料 7 と 8 を御用意ください。

資料 8 につきましては、紙 1 枚なんですけれども、本日、机上配付しました別紙 1 と右肩に書かれているものが、資料 8 の別紙となりますので、こちらも併せて御覧いただければと思います。

プロパモカルブにつきましては、評価書の方の審議の経緯のところを御覧いただければと思いますが、11 月 18 日の幹事会で審議をされまして、本年 1 月 22 日よりパブリックコメントを、国民からの御意見・情報の募集に入っております。2 月 21 日に終了しまして、御意見は 1 通いただいております。その御意見の内容が資料 8 の表の左のところに書かれているものでございます。

こちらの意見ですが、プロパモカルブの ADI 0.29 mg/kg 体重/日を再検討すべきであるということと、毒性試験データの詳細は、すべて公開した上でということが御意見としていただいております。

以下、理由が書かれておりまして、平成 4 年の食品衛生調査会のプロパモカルブの評価におきまして、ラットの 2 年間反復投与試験結果を踏まえ、無毒性量は 7.3 mg/kg 体重/日、ADI は 0.073 mg/kg 体重/日となっている。

理由の 2 番といたしまして、農薬評価書（案）の記載をそのまま引用していただいているんですけれども、(1) (2) (3) と肝細胞変性/壊死、(2) の方で肺の血管うっ血/浮腫。

(3) の方で皮下組織の線維肉腫の発生頻度増加について、それぞれ統計学的有意差が認められているんですけれども、それぞれ何らかの理由を記載いたしまして、検体投与の影響ではないと評価書の方では結論づけているところです。

資料 8 の裏の方に行ってくださいまして、このような判断をされているんですけれども、(1) ~ (3) について、それぞれの判断の理由となった試験成績が不明であるため、改めて評価することはできないという御意見をいただいております。

その御意見を踏まえまして、専門調査会の回答案ですけれども、まず、理由 1 の方に示

されている平成4年の食品衛生調査会の評価ですけれども、こちらは農薬評価書に記載されている試験と全く同一のものであると考えられます。

その試験の詳細ですけれども、すべてを公開した上でということ踏まえまして、別紙1の方に農薬抄録に相当するものを示しております。公開できない部分は除いておりますが、公開できる範囲で農薬抄録の方から抜粋しております。

農薬専門調査会の方の回答としまして、理由2の方に書かれております(1)～(3)に対して、それぞれ見解を述べるという形で回答をつくっております。

まず、(1)についてなんですけれども、肝細胞変性/壊死の発生増加については、雄で対照群から順に2/60、2/60、4/60、9/60ということで、血液生化学的検査におきましては、肝毒性の指標の項目については、有意差が見られていないということでございます。

また、雌の発生頻度でございますが、こちらは対照群から順に7/60、3/60、2/60、1/60ということで、だんだん発生頻度が下がっているというような状況になっておりまして、本所見については、加齢に伴い観察される病変の1つであるというふうにも考えられているということで記載しております。

また、本所見に関する参考資料ということで、審議の経緯の中で、先ほどの評価書の方の4ページの方に戻っていただきますと、2006年の7月31日の農薬専門調査会を踏まえまして、2008年の6月11日に追加資料受理ということで、申請者の方から回答が出されているんですけれども、その際に提出されている試験を参考データとして別紙2の方に記載しております。

別紙2は、先ほどの別紙1の最後のページに、1ページですけれども載せております。こちらの方で肝細胞変性/壊死については、この試験の最高用量1,000 ppmよりも高い用量の2,800及び22,400 ppmにおいても発生頻度の増加は認められておりませんということ記載しております。

また、本剤につきましては、原体メーカーが2つあるということで、もう一方のメーカーの方の試験なんですけれども、別系統のラットを用いた試験でより高用量において発生頻度の増加は認められておりませんという回答になっております。

以上により、肝細胞変性/壊死は検体投与の影響ではないと判断しておりますという形になっております。

続きまして(2)ですけれども、こちらは肺の血管うっ血/浮腫についてですけれども、それぞれ雄、雌の発生頻度を記載させていただいておりまして、雄の200 ppm以上で有意差が付いたということなんですけれども、それは対照群の発生頻度が6/60と低かったと、

雄では 17/60 ですので、そのために付いたものであると判断しております。

また、ほかの試験におきまして、肺に影響を及ぼすというようなことは見られておりません。

また、参考資料として、先ほどの別紙 2 の方ですけれども、こちらの方でも発生頻度の増加は認められておりませんということと、先ほどと同じく別系統のラットを用いた試験についても、増加は認められておりませんということです。

以上のことから、200 ppm 以上投与群の雌で見られました肺の血管うっ血／浮腫は検体投与の影響ではないと判断しましたと記載させていただいております。

(3)、こちらは腫瘍性病変皮下組織の線維肉腫の件なんですけれども、こちらは雄、雌と発生頻度を書かせていただきまして、雄についてですけれども、40 ppm と 1,000 ppm で有意差が付いているんですけれども、こちらはいずれも背景データの範囲内だということと、傾向検定で有意ではありますけれども、対照群の発生頻度が背景データと比較して低かった。背景データは 2%～12%ということなんです、今回は 0%だったということが原因ではないかと記載させていただいております。

ここにつきまして、明確な用量相関性は認められませんでしたということで記載していたんですけれども、西川先生の方から傾向検定で有意なことと明確な用量相関性が認められないことということで矛盾しますということでコメントをいただいております。また、雌では増加がなかったということも記載しております。

以上より、検体投与の影響ではないというふうに記載しております。

(1)～(3)を総合しまして、本試験の無毒性量が 1,000 ppm と、農薬評価書に記載のとおりということで御回答しております。

最後に「なお」ということで、よりわかりやすい農薬評価書とするために、上記の回答内容を踏まえまして追記等の修正を行いますということで、評価書の修正について記載しております。

その評価書の修正内容なんですけれども、資料 7 の評価書の方を御覧いただきまして、まず、39 ページの (5) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット) ②なんですけれども、こちらが御意見をいただいた試験でございまして、まず、肝細胞変性／壊死のところについては、吉田先生から事務局案に修文いただいたものを記載しておりますけれども、雌では発生頻度が対照群で最も高く、加齢に伴い観察される病変の 1 つであると考えられたということ。

参考データではありますが、より高用量の試験で本所見の発生頻度は増加していないと

いうことを記載しております。

また、その他の試験の14の(3)というものを引用して記載しているんですけども、この評価書(案)では、次の肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度については、その箇所を引用していない、現状の案ではそうなっているんですけども、こちらを併せて参照した方がいいかなと思っておりますので、この点、御議論いただいて修正させていただければと思います。

最後に、腫瘍性病変の皮下組織の線維肉腫のところにおきましては、背景データの範囲内であったという記載と、傾向検定で有意ではあったが、対照群の発生頻度が背景データと比較して低かったためであるということに記載しております、先ほどのパブリックコメントの回答案と同じく西川先生から修文をいただいております。

先ほどちょっと申し上げましたが、その他の試験の14の(3)、47ページになります。こちらに先ほどのより高用量で行われている試験を参考データとして追記しております。こちらについては、追加資料として出された経緯が肝細胞変性/壊死と肺の血管うっ血/浮腫等の所見の説明のために、追加資料として出されたものですので、その所見についてのみ、こちらにフォーカスして記載するというような形を取っております。

回答内容及び評価書の修正の説明は以上です。

#### ○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。パブリックコメントに関連する問題です。2つに分けなければいけないかなと思っております。

まず、1つは、パブリックコメントとして回答をつくった、この内容についてこれでよいかということ。

2つ目は、この回答について基本的に評価書(案)を適合修正するという事で、大きく言うと、2か所に追加記載がある。その記載ぶりについていかがかという話の2つになると思います。

最初のパブリックコメントの回答のところというのは、いかがでしょうか。主として、これは病理の先生方からの御意見を伺えばよいのだと思いますが、西川先生、どうですか。

#### ○ 西川専門委員

今、気がついたのですが、回答の(1)と(2)で、(1)は肝細胞の変性/壊死、(2)は肺の血管のうっ血/浮腫ですけども、その回答として、発生頻度が60分の幾つという、すべての供試動物を合わせた頻度が書いてあります。腫瘍性病変については、死亡動物を含めてこういう統計処理をするのはいいのですが、非腫瘍性病変の場合は、途中で死亡し

た動物には当然、死亡の過程でかいろいろな変化が加わってくるわけですから、それをまとめてデータとして集計するのは、かえって混乱を招くのではないかと思います。

1つの案として、例えば慢性毒性と発がん性の併合試験ですから、慢性毒性試験では、1年後の各群10匹ずつのデータの方がはるかに意味があると思いますが、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

具体的な頻度、その他等々、今、すぐ出ますでしょうか。

○ 西川専門委員

資料を見る限り、それが書かれていないので、よくわかりませんが。

○ 鈴木座長

(2)に関しては、追加の試験というか、別紙の話でいいのかどうか、前の方の話かな。

○ 吉田専門委員

抄録があればわかると思います。

○ 鈴木座長

そうすると、それを拾って、この数値を変えればいいのか。数値が変わってきた場合に、この論旨で大丈夫かというところがある。

○ 吉田専門委員

例えば、今、西川先生がおっしゃったように52週で定期解剖なのか、死亡動物かというのを分けてみて、それでそれぞれが有意差がなくなってしまうと、もうこれはすべて有意差はありませんでしたと。いって。

○ 鈴木座長

そうすると、書きぶりも変わる可能性があるということですね。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

これは、特にこの回答に追記することはないのですが、この御質問の内容として、以前決められたデータのときは、2008年6月の追加資料というのが出されていなかったわけですね。

○ 鈴木座長

食品衛生に乗っかっている話のところですね。

○ 吉田専門委員

そうですね。

○ 佐藤課長補佐

すみません、別紙1で配っている資料の後ろの方にもとのデータがございます。

○ 高畑係長

9ページから表が出ていますけれども、これが抄録の内容と同一のものとなります。

○ 鈴木座長

まず、別紙1の9ページ、表1、非腫瘍性病変発生表というものです。これは死亡、切迫と殺の群の動物の数で、肺について血管うっ血／浮腫というのが、それぞれ例えば雄で0 ppmでは12/33、1,000 ppmで11/27、この意味ですね。これには雄も雌も有意差がない。

次のところで、最終と殺の話のところでは、やはりこれも基本的には星印が付いていないので有意差がないと読んでいいのかな。

記載に用いた非腫瘍性病変発生表、これは全動物の話が11ページに乗っかっていますが、これだと場合の血管うっ血／浮腫、この話が前例60例の中で、雌の200と1,000 ppmで有意差があるという表になっているんですね。

○ 西川専門委員

別紙2が試験のデータであるとしたら、中間と殺動物、52週で解剖した動物が、各群20匹であり、そうすると試験の衛生群が10匹で開始されているのに何でということになりますね。だから、これは違うのかなと思っていたのです。

○ 吉田専門委員

これは参考資料として出されたものであって、もともと増加した試験のものではないですね。

○ 高畑係長

別紙2と別紙1は別の試験です。

○ 西川専門委員

ですから、それは参考にならないでしょう。

○ 鈴木座長

今、私が話していたのは、別紙1の方で、これは追加資料ですか。

○ 高畑係長

別紙1の方は、評価書の、まさにパブリックコメントの意見が来た試験です。39ページの(5)の試験そのものです。

追加資料要求のときに、より高用量の試験で所見が出ていませんということで出されたものが別紙2の試験です。

○ 西川専門委員

ですから、最初の試験の52週のデータがわかればという話をしたわけです。

○ 鈴木座長

最初の試験で、西川先生が言われているのは、中間のと殺のデータ等がどうなっているんだという意味合いでしたね。

○ 西川専門委員

そうです。

○ 鈴木座長

この場でデータをもう一度見て決められてしまいますか、それとも少し引き取って時間をかけますか。

○ 佐藤課長補佐

幸いなことに、来月の第1週か第2週目に、また幹事会があるので。

○ 鈴木座長

そうすると、これまでの話のところで、もう一度事務局に差し戻しをして、次の幹事会にかけられるようにしようと。パブコメの回答としては、間に合うんですか。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 小泉委員

(2)の説明なんですけれども、資料8の2ページの一番上のところですが、肝うっ血の浮腫の発生頻度について、雌の対照群の発生頻度が低かったから起きたという理由づけは、私はちょっとこじつけだと思うんです。本来、統計学というのは、コントロール群と比較するのが基本であって、単に統計処理の問題であって、例えば雌の発生頻度がそもそも低いかもしれない。性差があるかもしれないわけですから、コントロールが低いから有意差が出たんだという説明は、ちょっと当たらないと思います。むしろ、その下の所見で説明した方が理屈に合うと思います。あくまで統計処理は統計処理ですからね。

○ 廣瀬委員

ほかにもちょっと不適切だと思われるところが幾つかありますので、あるいはもう一回十分に検討して、この回答をつくった方がいいと思います。

例えば、2ページ目の西川先生が修正した後の、また、雌では増加が認められません。雌で認められなかったのを理由の1つにしていますけれども、こういうのも不適当だと思います。

1 ページ目の(1)のところで、上の方に肝細胞の変性が増えているけれども、血液生化学的には異常がなかったから影響と取らないというようなことも書いてありますけれども、この程度の増加だったら、血液生化学的に何も変化がなくても、特に不思議はありませんので、そういう意味で少しこじつけが多いような気がしますので、もう少し考えた方がいいと思います。

○ 西川専門委員

ですから、解析する土俵を同じにするというか、52週できちんと解剖した動物だけで解析しないと、本当に増えているかどうかかわからないと思います。そういうデータを踏まえて、きちんと回答した方がいいと思います。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

私は何回か事務局に申し上げたんですが、この試験だけだと、確かに増えているように見えると思ったんですが、その後、追加で提出された資料を見ますと、同じ系統で行われて、更に高用量で得られた試験で、実際にこのような変化が出ていないんです。それは、やはり再現性ということ、あるいは投与量で得られた試験というので出ていないので、これらの変化が影響でないということが明らかだと思うんです。

○ 西川専門委員

私は、それは反対ですね。もう一回やったら、また出るかもしれない。それは決め手にはならないと思いますよ。

○ 吉田専門委員

更に高用量でやっているんです。

○ 西川専門委員

もう一回同じ試験をやれば、出る可能性もあるわけです。

○ 鈴木座長

その辺のところは、通常は再現性がないと解釈して問題はないと思います。

○ 西川専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

いずれにしても、今日、ここの場で結論を出すということではできませんので、もう一度事務局に下ろして、特に病理の先生、それから部会の方の病理関係の先生にも、ちょっと

協力をいただいて、直した上で、もう一度、次の幹事会にというふうにするしかないと思います。

先ほど少し聞いていて、話が先に進んでしまったんですが、パブコメに対する回答の期限は大丈夫なんですね。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

わかりました。それでは、そういう形にしたいと思います。よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

それから、よけいなことですが、統計学的な解釈等々については、是非、林先生にアドバイスをお願いしたいと思います。

その次が、クロメプロップの修正についてという部分がございます。事務局の方から説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

資料9の21ページになります。マウスの発がん性試験なんですけれども、こちらで表11にありますとおり、血管内皮腫と血管肉腫が出ておりました。当初、部会が終わった段階での修文案が、網かけの部分がない血管肉腫の増加も認められなかったということで、検体投与の影響とは考えられなかったという一文が入っていない状態で結論が出ました。

これで、パブコメに入る準備をしていたんですけれども、やはり発がん性があるか、ないか、文章的にはないことを認めているので、そこまで書くべきだという御意見がありまして、修文案を作成しております。こちらのとおり、用量依存性の増加はなく、悪性腫瘍である血管肉腫の増加も認められず、検体投与の影響とは考えられなかったと修文案をしているんですけれども、その点について、御検討ください。

○ 鈴木座長

よくわからなかったんですけども、これは経過を見ると、3月30日の幹事会で審議して、その後、4月30日の親委員会に報告をして、親委員会からということですか。

○ 高橋評価専門官

まだ、上げる前の段階です。すみません、資料は30日と入っているんですけれども、まだ、上げておりません。

○ 鈴木座長

では、これは消さなければいけないんですね。今のは評価書（案）3ページの審議の経過というところの最後の行、2009年4月30日、284回食品安全委員会（報告）という部分は消しますということ、まだ上がっていないわけですね。

そうすると、その部分については、どこからどういう形で、こういう改変をしろという話になったんですか。

○ 高橋評価専門官

この検体投与の話というのは親委員の方から、親委員会に上げる前の段階で見ていただいて、その段階で御意見があったものです。

○ 鈴木座長

そういう上級の方からの指摘だということなので、いいも悪いもないという話になりそうなんですけど、西川先生、吉田先生あるいは林先生、ほかの方でも勿論結構ですが、御意見をいただきたいと思います。

○ 西川専門委員

表11の問題ですね。これは、各群70匹なのでしょうか。

○ 吉田専門委員

両方併せて1群70匹ですから。

○ 西川専門委員

要するに、良性の血管内皮腫が一番高い用量で有意に増えていますが、悪性の血管肉腫と合わせると、悩ましいですね。

○ 鈴木座長

もう一度しつこいですがけれども、説明すると、21ページの最初のところから、腫瘍性病変では、血管内皮腫の発生頻度が有意に増加した。それから、用量依存性の増加ではなかった。悪性腫瘍の血管肉腫の増加は認められなかったまでの話でとどめるべきだというのが部会の方の議論だったんです。

それに対して、これは検体投与の影響とは考えられないというのを入れないと、一般の人が読んだときにわけがわからないじゃないかという形で、親委員会の方の先生方から事前チェックのときに言われたということなんです。

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

これは、内容的には、前回の幹事会でお話は終わっていると理解しているんです。それ

で、ここの表現のところだけ増加も認められなかったという断定的なものではなくて、少しこちらの考えですよ、という表現を持たせたフレーズが入っているだけなので、私は、別にこれは入れても問題ないんじゃないかと思います。

○ 鈴木座長

もともとそういうふうに使っていたんですけれども、部会の方で厳密なことを言う方がいて。

○ 廣瀬委員

多分私だと思うんです。というのは、今まで腫瘍の増加があった場合に、それは検体の影響かどうかというのを書いていたわけですね。ここでは、腫瘍の増加があるんですけれども、あるということと、用量相関性がなかったというような言葉が2つあって、それで投与の影響かどうかということもはっきり書いていなかったんです。

それで、最後の食品健康影響評価のところでは、腫瘍が増加していたけれども、それは遺伝毒性がないので、閾値が取れるという話だったので、こちらの方とちょっと矛盾があるということで、それを、果たして腫瘍が投与の影響で起こったのか、起こらないのか、それをやはりちゃんとしておいた方がいい。

○ 鈴木座長

かつて、大体そういうふうな形にしていたんですけれども、やはり事実は事実、それからこの腫瘍発生が本当に薬物に起因したのか否かというのはわからない。この試験のところでは、その点については触れずにおいて、総合考察のところでは、遺伝毒性との関係とか、そういうようなところから閾値が設定できると書きましょうというのが一時合意されていたんです。

それに応じて書き換えていたんですが、確かに言われるようにここのところ、前から用量相関がないと言ったら、因果関係がないと言っているのと同じことですから、そのところに検体投与の影響と考えられなかったという一文を入れて全然悪くないですね。その方がわかりもいい。

ということであれば、今後のところも、やはりこの方式に戻してよろしいですかという話にもなる。個別にその都度審議をした上で、表現については検討するかどうかということもあるんですが、林先生はいかがですか。

○ 林専門委員

26 ページの食品健康影響評価のところの文章との整合性だけは考えないといけないので、これの5パラグラフ目のところで、先ほどのように影響とは考えられなかったとする

のであれば、ここの書き方ですが、削除してしまうか、仮にあったとしても遺伝毒性的なものではないので閾値設定が可能であるという書き方にするか、どちらかだと思うんです。そこだけ統一を取ればいいと思います。

○ 鈴木座長

どちらでも構わないということですね。

○ 林専門委員

というところだと思うんです。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 西川専門委員

「用量依存性の増加はなく」と書いてありますが、これは本当に検定して、無かったんですかね。ぱっと見で、あってもおかしくないような気もします。

まず、本当に用量依存性があるかは、検定した上で、ないと言い切らないとまずいというのが1つ。

それから、血管系の腫瘍ですから、肝臓以外にも血管の腫瘍が出ている可能性がありますね。本当はそれらを全部トータルして解析しないといけないと思います。

○ 鈴木座長

西川先生が言われているのは、非常に合理的な話だと思います。ここで統計検定しているのは、Fisherの直接確率計算法ですから、対照群との間の発生頻度の差でしかありません。これの用量群全体を通して見る分散分析としての傾向検定みたいなものはやってありません。

ですから、それをまずやれば、ここのところの用量依存性の増加はなくというのが本当に統計的に言えるかどうかというところは決着がつくと思います。

現時点では、見た目によると、コントロールで2、それから5 ppmで7、50 ppmで6、500 ppmで10ということで、50 ppmが7と10の間に入っていないという話にはなるんですけども、これは統計検定をやれば、恐らく増加傾向はあるというふうになりそうなことから、ここの要領依存性の増加はなくという話のところもちょっと評価書の中に書きづらくなりますね。

○ 廣瀬委員

5 ppmのところは、血管肉腫も出ているので、これを血管系の腫瘍として、一緒にすると、2、9、6、10ということで、ひょっとしたら5でも有意差が付いてきてしまうかもし

れないということです。

ですから、まず、できるんだったら傾向検定でも何でもいいですから、やって有意差が付くかどうかを確認する。

○ 鈴木座長

一応、もう既に幹事会を1回は通ってしまっているという経緯もあって、その辺をどうするか、大きくくりに見た場合に、ここの話というのがどういう形で評価できると考えられるのかというところについて、もし、御意見があれば、御意見を伺った上で、追加の統計処理とか、そういったようなこともやってみましょうということも含めて、ときを見て修正をするならするという話になるんだと思います。

恐らく、予測できる話のところがあるのであれば、この辺りのところは、「用量依存性の増加はなく」というようなこと、これはとりあえず消してしまう。

それから、「検体投与の影響と考えられなかった」というのも、やはりここの部分では書かないという形に戻しておいて、総合的に考えた場合に、遺伝毒性のネガティブであったという結果からすると、閾値が設定できるのではないかという形にする方が具合がいいのかなと、個人的には思っているんですが、いかがでしょう。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

私もそう思います。あと、血管肉腫というのは、マウスで好発する腫瘍ですので、背景的な病変と、そのほか脾臓等にもどの程度出ていたかということを経験的に勘案して、それはすぐ抄録を見ればわかると思いますので、私は5 ppmに出たものは、少なくとも投与による影響ではないと思います。今まで、そういった傾向が、この試験全体をながめまして認められておりませんので、血管系の異常は認められておりません。

○ 鈴木座長

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

先ほどの座長の修文に私も賛成します。「用量依存性の増加はなく」を削って、有意に増加したが、悪性腫瘍である血管肉腫の増加は認められなかったとしておけば、先ほど言った26ページの食品健康影響評価のところは、そのままの文章で問題なくなる。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。廣瀬先生、御意見はあるとは思いますが、ここの幹事会としては、今のようなところで、コンセンサスが得られたのではないかと思うんですが、い

かがいたしましょうか。

○ 廣瀬委員

非常に不本意ではあります。やはりこのところの投与の影響かどうかの可能性ぐらいは書いておいた方がいいと思います。ぼんと放り投げたような感じに書いてしまうとね。

実際、自然発生腫瘍でも結構出る病変ですし、私はコントロールの値が低いために、ちょっと有意差が出てしまったのではないかと考えるんですけども、まず、血管肉腫だけが増えてくるような非遺伝毒性の発がん物質なんていうのは考えられませんかし、そういうことを考えると、まず、検体の影響とは考えられないと思うんです。

○ 鈴木座長

私自身も、この腫瘍の話のところ検体に起因した変化だというには、ちょっと考えられないというふうには思っています。

ただ、表現の問題として、では、絶対にそう言えますかという話になってきたときに、まだちょっと証拠が足りないかなと、ですから、それで総合考察として併せ技で遺伝毒性の方と併せて見れば、閾値が設定できますというところに結論を持っていかざるを得ないのかなと思っております。

不本意ながらということで、大変心苦しいんですけども、是非御了解いただきたいと思います。よろしゅうございましょうか。

○ 廣瀬委員

よろしくはないですけども、多数決ということで了解します。

○ 納屋専門委員

専門外の間人が口を挟んで大変恐縮なんですけど、折衷案を提案したいと思うんですけども、用量依存性の増加はないというところは削除する。それから、「悪性腫瘍である血管肉腫の増加は認められないことから、検体投与の可能性は少ないと考えられた。」と、こういう文面だったら、皆さん御同意いただけるのではないかと考えて提案するんですけど、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

林先生、いかがですか。

○ 林専門委員

少ないとすれば、こっちがそのまま生きるんですね。

○ 鈴木座長

言葉のお遊びのような気もいたしますが、折衷案ということですよ。

よろしいですね。吉田さんもいいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

西川先生が席をはずしてしまっただけですけれども、多分御異存はないだろうと思います。

○ 吉田専門委員

その前に、やはりもう一回傾向検定の件と、それからほかの臓器には確かになかったということをちゃんと確認していただいて、私も投与による影響ではないと思うんですけれども、やはり今まで結構メカニズム試験などを腫瘍に関してはしてきたので、それを何もしていないで、これだけはあっさりというのも、ちょっと不足かなという気がして。

○ 廣瀬委員

血管系の腫瘍のメカニズム試験なんて、そんなのはできないです。

○ 鈴木座長

一応、決着がついたような気がします。西川先生がお戻りなので、今、納屋先生から用量依存性の増加はなく、決して悪性腫瘍である血管肉腫の増加はなかったことから、検体投与の影響である可能性は低いという形で折衷案をいただきました。御同意いただければ。

○ 西川専門委員

それでいいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。決着がついたようでございます。今の形で、これはこれで承認した形で親委員会に上げるということですね。

○ 佐藤課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。それで結論が出たと思います。今日のところは、これで全部でしょうか。ほかに何かございますでしょうか。

○ 小泉委員

資料3に戻るんですが、17ページの下の方ですけれども、腫瘍性病変について、表4にまとめられておりますけれども、これについて、下から2行目に、また、対照群の雄の56%及び雌の92%に腫瘍の発生が見られということで、このパーセントがどこから出てきた数字を計算した値なのかがわからないのと、例えば腫瘍性病変の網内系の腫瘍については、

ラットの実験というのは、ほとんど意味がないということなんですか。もし、これが対照群で発生するのであれば、ちょっと教えていただければと思います。

○ 西川専門委員

この対照群の頻度については、すべての臓器に発生した腫瘍を、この場合は 100 ですが、総数で割ったものだと思います。ですから、雄については約半数、雌については、ほぼ 90 %以上の動物に腫瘍が発生したということです。

○ 小泉委員

網内系の腫瘍ではないのでしょうか。

○ 西川専門委員

これは、網内系以外の腫瘍だと思います。

○ 小泉委員

網内系の腫瘍は、いわゆるラットでは非常に発生頻度が高いので、これの病変というのは意味がないということなんですか。

○ 西川専門委員

一応、お答えしたということで、次に網内系腫瘍の話ですけれども、先ほども申し上げましたように、この実験は死亡率が非常に高く、生存率がせいぜい 20%程度であって、本当は、この試験を有効な試験として認めるかどうか、ぎりぎりのところなんです。

それで、非常に死亡例が多いということから、感染症とか、慢性炎症が蔓延している可能性があります。網内系腫瘍は、それを基にして増えると言われていています。

ですから、そういう影響があって非常にわかりにくくなっていますが、特にラットでは、リンパ腫や白血病が増えれば意味があるのですけれども、それが増えたかどうかかわからないというところが結果だと思います。恐らく増えていないだろうと思います。

○ 小泉委員

これは、いわゆる実験的なミスで、発生してきたということですね。

○ 吉田専門委員

あと、ラットでの頻度というのは、この系統は SD 系ですので、こういった網内系あるいは今で言うと、単球/食細胞系から出るような腫瘍というのは、そう高い頻度ではありません。

○ 小泉委員

次の表 4 だと細網肉腫は 100 匹中 1 匹しか出ていないですね。

○ 吉田専門委員

多分、あまり高い方ではないと思いますけれども、全体だと、この程度の実験群もあると思います。

ただ、先ほどの話のように、生存率が低い実験ですので、実際、1980年ぐらいの実験だったと思いますので、動物の飼育環境も非常に悪いと思いますので、感染症の出るような時代の実験ですから、今で言うと、恐らくヒステリオシティックサルコーマとか、そういったような名前で言うと思うのですが、この程度だと思います。骨髄性もそんなに高いものではありません。

ただ、系統によりましては、かなり高い頻度、例えば Fisher などについては、ある系統に特殊な白血病が出ることはございます。

あと、胸腺腫などというような腫瘍はある系統で非常に頻度が高く出ることもありますけれども、大体この程度ではないかと思います。

○ 小泉委員

わかりました。ただ、表4の説明として、こっちは1匹で出ていながら56%というと、すごく文章と表とか全然合わないんです。

○ 西川専門委員

これは、リンパ網内系に限らず、すべての腫瘍の集計だと思います。

○ 小泉委員

その説明がないものですから。

○ 西川専門委員

その後には下垂体腺腫とか、その他の腫瘍を説明する前後関係で推測できると思いますが、わかりにくければ、追記した方がいいかもしれませんね。

○ 小泉委員

説明としては理解しました。

○ 鈴木座長

言葉の話からすると、腫瘍の発生がと書いてあるのは、前の方の網内皮系の腫瘍という意味ではなくて、腫瘍全般のという意味で、つまり腫瘍を持った動物の頻度が雄で56%、雌で92%だったとお読みくださいということです。わかりにくいようでしたら、若干検討はしてみます。よろしゅうございますか。

○ 小泉委員

はい。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

○ 吉田専門委員

わかりました。小泉先生がおっしゃるとおりだと思います。17 ページのところに、このタイトルを入れないのでわからないんです。

○ 鈴木座長

そうですね。ここはちょっと正確に修正しましょう。事務局の方はよろしいですね。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、一応、予定されていた審議はこれで終わったと思うんですけども、そのほかのことについて何かあれば、多分、審議状況その他のことと、今後の開催予定等をお伝えしないといけないんじゃないかと思うんですけども。

○ 佐藤課長補佐

まず、30 日間の意見・情報の募集、いわゆるパブリックコメントで、クロランスラムメチル、フルジオキシニル、アジンホスメチル、ジメテナミド、あとメチオカルブが、今、募集中でございます。フルジオキシニルに 3 通、アジンホスメチルに 1 通、既に意見が来ております。

次に、厚生労働大臣の方へ審議結果が通知された剤です。パクロボトラゾール、ミルベメクチン、アジムスルフロン、シフルフェナミド、エプロスルロカルブ、イプロベンボス、イツチアニル、スピロテトラマト、これらの剤につきまして、厚生労働大臣の方へ通知がされております。

これらの剤については、パブリックコメントで意見は来ておりません。

5 月 14 日付けでエスプロカルブ、適用拡大の剤なんですけれども、これは親委員会の方で審議をいただいております。

今後の予定ですが、幹事会は、次回は 6 月 12 日です。7 月 21 日、8 月 21、9 月 11 日が予定されております。

部会につきましては、確認評価第一部会が 6 月 10 日、総合評価第二部会が 6 月 26 日、確認評価第二部会が 6 月 30 日となっております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。今日修正したところとか、もう一度確認とかをやりま

すか。

○ 佐藤課長補佐

やらないです。

○ 鈴木座長

そうたくさんはなかったし、かなりしつこく確認してきたと思うので、あえてプロジェクトを使うまでもないですね。事務局と座長を中心に、一部専門委員の方々にもお知恵を拝借して対応したいと思います。

どうもありがとうございました。