

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第35回会合議事録

1. 日時 平成21年11月6日(金) 14:00~16:38

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(TCMTB)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

(他部会からの出席専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

長尾委員、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、高橋評価専門官、
山下評価専門官、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 TCMTB農薬評価書(案)

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

定刻になりましたので、ただいまから、第35回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。

本日は専門の先生9名全員に出席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が出席されております。食品安全委員会からは3名の先生方に出席いただいております。

では、以後の進行を小澤座長にお願いしたいと思います。

○ 小澤座長

それでは、議事を始めます。本日の議題は「(1) 農薬 (TCMTB) 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並びに親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただきまして、それぞれのお立場から御意見をいただきたいと思っております。

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

まず事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、お手元の資料をお願いいたします。公開と右上に書いてある資料一式です。

上から順になります。議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料1が「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2が「TCMTB 農薬評価書(案)」でございます。

代田先生よりコメントをいただいておりますので、別紙で追加コメントを用意しております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、農薬 TCMTB の食品健康影響評価について始めたいと思っております。

まず経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 山下評価専門官

説明させていただきます。本日テーブルの上に評価書その他の資料を準備させていただいておりますけれども、評価資料につきましては事前に送付してございまして、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

TCMTB は殺菌剤でございまして、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴って 2008 年 3 月 25 日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされたものでございます。

3 ページに「審議の経緯」がございます。2008 年 3 月 25 日に厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請を受けているということでございます。

本剤につきまして、概要を 6 ページに記載しております。開発の経緯としましては、TCMTB はチアゾール系殺菌剤ということで、米国とか豪州で登録されているということでございますが、日本では登録はございません。ポジティブリスト制度に伴う暫定基準値が設定されております。

7 ページ「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」を説明させていただきます。こちらの方は米国の資料を基に、毒性に係る主な科学的知見を整理しております。

4行目に波線を振ってありますが「米国資料を参照した各種毒性試験〔Ⅱ．8～13〕は、米国テストガイドラインに基づき実施されたことが確認された」ということで、匹数等不明な試験がたくさんあるんですけれども、評価の対象にできることを明示するという意味で、こういうふうに記述しております。

それでは「1. 動物体内運命試験」から説明させていただきます。動物体内運命試験はラットを用いた試験が2件実施されております。

「(1) ラット①」でございます。こちらの方は動物体内運命試験によって、主要代謝物がM4ということがわかっております。他に代謝物としてはM6が出てきております。なお、尿中から出てきておりますけれども、親化合物は検出されておられません。

「(2) ラット②」でございます。こちらの試験ではTCMTBの吸収速度が見られております。吸収は速やかでございました。排泄の方も24時間で80% TARが排泄されたということで、これも速やかに排泄されるというようなことでございます。体内吸収率は80%以上と考えられました。

主要組織における残留放射能ですけれども、ごく低濃度ですが、赤血球と腎臓でのみ見られております。主要排泄経路でございますけれども、これは尿中でございます。糞中の排泄は5%で、投与放射能の腸管からの再吸収及び尿中排泄が示唆されております。なお、こちらの方の試験では、代謝物が2種類存在していることが確認されておりますけれども、同定には至らなかったということでございます。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。あまりデータがなくて、どこの組織に残留量のレベルが高いのかというようなことも、これということがないので何とも言いがたいところですけども、先生方から何か御質問等がありますか。よろしいでしょうか。

それでは、植物の方に進んでいただきたいと思います。お願いします。

○ 山下評価専門官

「2. 植物体内運命試験」に入ります。こちらの方もあまりデータがないんですけれども、メロンとトマトにおいて調べられております。主要代謝物がM1ということでございます。これはメロンで31.1%、トマトで61.7% TRR 検出されております。その他にはM2が認められております。大体8.5%程度ということでございます。なお、これは果実のデータでございますけれども、親化合物については認められていません。

M1についてはかなり量が多いものですから、暴露評価対象物質としてどうするかというのが議論の対象になるかと思うのですが、EPAの方ではこのM1は暴露対象評価物質から除外しています。理由は幾つか挙げているんですけれども、親化合物に比べて毒性が低いとか、親化合物による慢性毒性の明らかな要因になるとは考えられないというようなことで理由をしております。具体的な理由は24行目から9ページの13行目にかけて記載されております。こちらについては、小林先生の方からコメントをいただいております。

以上、植物体内運命試験でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。小林先生から御意見をいただいているということですが、何かございますか。

○ 小林専門委員

M1はベンゾチアゾールのところでスルホン酸になっているものなんですけれども、これが植物代謝では、メロンで約32%、トマトで62%くらい出ているんです。TRRなので実際の実測値がどのくらいかというデータがないのでわかりづらいんですけども、これが新規のものとか何かですと、必ず10%TRR以上のものだったら分析対象物質になっておりますので、そこがずっと引っかかって、もし、やられたデータがあれば確認したいという気持ちがあります。

ただ、EPAのコメントにありますように、SHのものがM4なんですね。動物代謝でも出ている。ベンゾチアゾールにSHが付いているものです。そこで切れたものの方が毒性がありまして、スルホン酸になったのが水溶性が高くなるので、メルカプト基が酸化されてスルホン酸になるんですけども、ここにも書いてありますように、毒性が著しく低くなる。

そうしますと尿中とかに排泄されていってしまうでしょうからと言うんですが、それで良いのかなという疑問があります。理屈はわかるんですけども、理論的にはわかってても、これで納得してしまっているのかというのが少しありましたので、コメントさせていただきました。

○ 小澤座長

この8ページの24行目から1~5と書かれているところですけども、動物体内でどうなって親化合物があつという間に検出不能になり、M4になったのかということですが、開裂産物が途中で中間体としてあるんですけども、動物体内ではつかまっていけないというようなことになるんだろうと思うんです。スルホン酸型になっていると水溶性が極めて高く、この排泄経路を見ると極めて水溶性が高まって尿中に排泄されてしまって、毒性は確かに幾つか認められる所見があるわけですが、最終的にはこの物質はほとんどが排泄される方向に流れていくという意味で、その暴露対象化合物に関する5項目の説明は、私としては納得してしまったところがあります。

○ 小林専門委員

私としましても、動物代謝で出ましたM4については毒性試験がやられているんです。ですから、納得はするんですけども、植物代謝で普通これだけM1が出ていると、パーセンテージがあまりにも高いので、そのままスルーしていいのかなと思ったんです。

ただ、M4の方がSHで確かに毒性はあると思うんです。それがスルホン酸になってしまえば、毒性がないと。そうしますと、これからもそういう理論づけで、そういう代謝物だったら、作物残留とかやらないでいいのかどうかと思ったものですから。

○ 小澤座長

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

誠にごもつともな話なんですけれども、実は昨年でしたか、アメリカの EPA に行ってこの辺りの事情をつぶさに見てまいりました。若干そのときよりは前にやられた話ですけれども、基本的にはデータベース、特に構造活性相関もものすごく充実しています。ですから、動物実験を必ずしもやらなくても中間代謝経路がわかって、なおかつ中間代謝物についての毒性、物性といったものが瞬時にと行っていくくらいに出てくるし、リファレンスを全部取れる。勿論、金が随分かかるみたいですが。その辺が日本と事情が大分違っているというのが確かにあると思います。實際上、中間代謝物で実験をしたという話も、リファレンスで出てくるような状況も見ましたので、それからするとかなり信じてもいいような印象はあります。

ただ、これは今後のところで、日本でという話になってきたときに、今、小林先生が言われたように 10% TRR を超えた場合とか、植物体に非常に固有の代謝物である場合とか、大体そういうような場合は比較のために代謝物についても、急毒と遺伝毒性くらいは日本でやりますね。急毒が親化合物よりも弱ければというような話、あるいは遺伝毒性がネガティブであれば、少なくとも仮に発がんがあったとしても閾値があるような反応だろうという話になって、状況によってということにはなるんでしょうけれども、評価対象にはしないこともままあるかもしれない。ただ、その辺が十分な議論をこれまで我々はしてこなかったようには思うし、やはり先生が言われるようにデータを見たいというのが一番大きな問題だと思います。

今後のところの問題になるので、この評価対象化合物についてはなるべく早いうちに、過去の評価書も洗い直ししないといけないとは思っているんですが、原則は確認したいなと。それから、評価対象化合物については、薬食審ではなくて食安委が決めるべき性格のものであるということも含めて、1 回きちんと議論をしておきたいと思っています。

それはそれとして、今回のこの部分について、もし十分に合理的な話があると納得されるのであれば、データのところはなくても評価ができるという話になれば、そういう形で評価する方がいいのかなと思っています。先生方の御意見で決めてください。

○ 小澤座長

ありがとうございます。他の先生方から何か御意見があればと思いますけれども、いずれにしても当委員会で判断をするべきマターであるということなのですが、小林先生、今の鈴木先生の御説明でいかがでしょうか。

○ 小林専門委員

私としても、この 1~5 までに書いてあることは勿論理解していますし、そういうふうに科学的に理論づけて必要ないというのであれば、それでいいと思うんです。ただ、先ほども言ったように、他の剤のときもそうやって解釈していいのかどうかということが非常に気になりました。作物残留とかやられているでしょうから、代謝物の方もやられているの

があるのではないかと思ったのですが、結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ただ、並行して原則を確認するという作業は進めさせていただきたいと思いますが、今、小林先生がおっしゃられたデータを探すというのは非常に難しいわけですか。

○ 佐藤課長補佐

ポジリスですので申請者がいませんから、厚労省の方にお問い合わせすることになるんですけども、厚労省がきちんと探してくれるかどうかはわかりません。確約はできません。

○ 小澤座長

それでは、原則を確認する作業を進めることとして、今後こういったことが出てきた場合に、今回は評価書評価でありますし、データが非常に乏しいというところから、非常に苦しいんですけども、こういう判断をしてしまったと。これからはもっと作物残留試験とかそういうものがあるでしょうから、それを見た上で決めるというようなスタンスで、原則の確認は並行して事務局主導でやっていただくということでしょうか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしましたら、その先の御説明をよろしく願いいたします。

○ 山下評価専門官

それでは、9ページ「3. 土壌中運命試験」でございます。こちらについては好氣的土壌、嫌氣的土壌という形でやられております。いずれにしても速やかに分解するというところでございます。好氣的条件では主要分解物はM1であったということが記載されております。

「(2) 土壌吸着試験」でございます。こちらにつきましては、吸着係数 K_d が 0.99～62.7であったということで、5種類の土壌を使って試験がなされておりましたけれども、そういう結果でございました。

「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」が行われております。酸性では安定、アルカリ条件下では速やかに加水分解するというような結果が得られております。

「(2) 水中光分解試験」では推定半減期が pH5 でございますけれども、1.5時間という結果が出ております。

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、何かございますか。

○ 小林専門委員

特にはございません。

○ 小澤座長

それでは、先に進めていただければと思います。

○ 山下評価専門官

「5. 土壌残留試験」につきましては、参照した資料に記載はございませんでした。

「6. 作物残留試験」でございますが、国内における作物残留試験成績は提出されておりません。

「7. 一般薬理試験」でございますが、参照した資料に記載はございませんでした。

「8. 急性毒性試験」でございます。こちらは原体を用いた試験が行われておりまして、経口 LD₅₀で 750 mg/kg 体重、経皮毒性で LD₅₀は 2,000 mg/kg 体重超でございます。急性吸入毒性試験では、LC₅₀が 0.07 mg/L という結果でございます。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。毒性の先生方は特に何かよろしければ、亜急性の手前までどうぞ。

○ 山下評価専門官

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。こちらの方は原体を用いた試験が行われておりますけれども、皮膚刺激について重度の紅斑、浮腫が見られております。眼刺激と皮膚感作につきましては、記載はございませんでした。

これは吉田先生からの指摘でございますけれども、参考として、製剤を用いた眼刺激性試験、皮膚感作性試験を記載させていただいております。眼刺激性につきましては刺激性が認められておりますし、皮膚感作性試験においても感作性が認められたという結果でございます。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。吉田先生から、これは参考資料とすべきということで、事務局に対応していただいて、参考データという項目にさせていただきました。吉田先生、ここはいかがですか。

○ 吉田専門委員

先生方もおっしゃったように、今回は非常に資料が乏しいのですけれども、やはり製剤であっても、刺激性がないならばいいのですけれども、これはかなり刺激性がありそうなので、そういった情報はやはり書き込むべきだと思いましたのでお願いして、事務局案で結構かと思えます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。私もこれでいいと思います。

そうしましたら、亜急性毒性をよろしくお願ひします。

○ 山下評価専門官

11 ページの 4 行目「10. 亜急性毒性試験」でございます。こちらにつきましては 90 日間の亜急性毒性試験ということで、ラットで行われております。高投与群でございますけれども、こちらの方では胃の炎症などが認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 500 ppm であると考えられました。

この件に関しまして、「事務局より」とボックスの中に書いてありますけれども、500 ppm 投与群の雌では低い頻度で炎症細胞浸潤及び浮腫が認められたとありますが、用量相関性もないので EPA と同様、毒性所見として取らないということでもよろしいかということで、松本先生、吉田先生、泉先生からコメントをいただいております。EPA の結果を受け入れていいのではないかという回答になっております。

「(2) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」です。これを見ますと、全投与群で軽微から中程度の皮膚刺激性が認められております。用量に依存してございまして、100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群では潰瘍に進行してございます。250 mg/kg 体重/日の全動物、100 mg/kg 体重/日投与群の雌の全動物と雄の 3 例で皮膚の青白化が認められているということでございます。

こちらの方は一般毒性に対する無毒性量は雄で 25 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日ということなのですが、投与局所に対する無毒性量というのは雌雄とも 25 mg/kg 体重/日未満であると考えられたということでございます。

ボックスの中に亜急性毒性試験はラットしかないということでコメントしているところ、吉田先生、鈴木先生、松本先生からコメントをいただいております。評価できるだろうということで修文がなされております。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。この項目はいろいろな先生から御意見をいただいておりますけれども、どうでしょうか。順番に行くと松本先生ということになりますけれども、ここに書いていただいた以外に何か御意見があればと思います。

○ 松本専門委員

特にありません。このとおりです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。吉田先生はこの解釈に関して、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

私もありません。EPA の判断でよろしいかと思っております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。泉先生からは 11 ページのボックスの一番下に、500 ppm の所見を書いた方がいいのではという御意見をいただいておりますが、どうでしょうか。

○ 泉専門委員

毒性としては EPA 支持でいいと思うんですけども、胃腸管がターゲットであるというのだったら、500 ppm でもコントロールになる病変があったみたいなことを書いてもいいのではないのでしょうかというくらいの意見ですので、なくてもいいと思います。

○ 小澤座長

わかりました。では、なくてもおっしゃるのであれば、それで進ませていただきます。

(2) の経皮毒性試験に関しては、ないものは仕方ないのでというのが吉田先生の御意見で、データセットが不足しているという旨を確かに要約に記載していただいていると。鈴木先生からは慢性毒性試験でカバーできるだろうと。松本先生からは各所見の動いた方向性に関して補足をいただいているということであります。先生方から特に御追加等はございますか。

○ 廣瀬委員

11 ページの亜急性の (1) に戻りますけれども、これは胃粘膜というのは前胃なのか線維なのか、あるいは両方なのかがわかれば、それを記載しておいた方がいいと思います。前胃だろうとは思うんですけども、書いていないですか。

○ 吉田専門委員

確認します。

○ 廣瀬委員

それと投与量のところの「ai」はどこかに説明が書いてありますか。

○ 吉田専門委員

一番最後の表に書いてあります。

○ 廣瀬委員

※印か何かを付けて、すぐ下に書いておいてもらった方がありがたいんですけども。

○ 小澤座長

これはただ動かせばいいだけのことなのでしょうから。親委員の先生が御覧になって、わからないとおっしゃるのはちょっとと思うので、出されている場所に書いていただくということではいかがでしょうか。そんなに難しいことではないと思います。

○ 佐藤課長補佐

難しくはないのですが、他の毒性所見の略語も全部後ろの表に載せていますので、そこを見ていただくしかないんです。

○ 小澤座長

先ほどのお話ですが、gastric mucosa としか書いていないそうです。

ai の話ですけども、もしそういうことであれば、それはそれでいいんですけども、そうしたら何ページ参照というのを入れたらどうですか。

○ 吉田専門委員

それは ai だけですか。それ以外にも入れると大変なことになってしまいます。でも、例えば SD とか BUN は大体わかるんですけども、ai は私もクエスチョンが頭の上に幾つも

付いたので、できれば。

○ 高橋評価専門官

通常ですと、土壌残留試験のところに ai はいつも出てきているんです。同じなので、我々は見慣れているので使ってしまったんです。

○ 吉田専門委員

毒性の評価をする人間はそう見慣れていないので、できれば書いておいてもらえるとありがたいかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

ある意味では農薬の業界では常識なので、その意味で後ろにあるということで、私はあまり疑問に感じていなかったんですけども、多分植物の方の話だとしょっちゅう使われてきていた話だとは思っています。

○ 吉田専門委員

20 mg ai/kg 体重/日というような書き方を植物の方でもされるんですか。

○ 鈴木調査会座長

植物の方は製剤と原体という話で、中に原体がどれだけ含まれているという話でしょっちゅう使っている言葉だと思います。

○ 小澤座長

これは Active ingredient ということですから。

○ 小林専門委員

有効成分量なので、その逆を言えば、私たちが毒性の方で全部括弧を付けてもらうようになってしまうので、後ろの表でいいと思います。

○ 廣瀬委員

しかし、今までこういう表記は一度も出てきたことがないと思います。それで戸惑ってしまうんです。少なくとも一番最初のところに有効成分量 (ai) とか、そういうのが入れてあれば、あたふたしないで済むと思います。

○ 小澤座長

一番最初に出てくるのはこの亜急性のところで、11 ページの 11 行目が最初でしょうか。要するに有効成分の含有率が 80% ということなんですね。

○ 鈴木調査会座長

10 ページの参考データの一番下の 38 行目に「有効成分含有率：80%」書いてあるので、この辺は不統一なところがあるので、基本的にはこれは ai のことです。

○ 小林専門委員

11 ページの (2) の 16 行のところに「原体 (純度：82.3%) 」と書いてあって、0、25、100 とか書いてあります。これは原体の量で括弧内にここで ai と出ていますので、これが実際の有効成分量だと思います。

○ 小澤座長

25×0.823 ですね。

○ 小林専門委員

本来であったら必要ないのではないかとも思わないでもないです。

○ 小澤座長

そういう気もします。

○ 高橋評価専門官

通常 98%とかなので書かないんですけども、これは換算しないと 8 割ということなので、あえて書いていたんですが、逆にわかりにくいようであれば。

○ 小林専門委員

ただ、ここの一番最初に書いてあるから、同じ 25 mg/kg 体重は有効成分だったら 20.6 なのだとわかるから、こちら側の 12 ページ以降の括弧は外してしまった方がわかりやすいかもしれません。

○ 小澤座長

おっしゃるとおりのような気がします。11 ページの 10 の (1) の 6 行目「原体（純度：80%）」と書いてあって、これが書いてあるから 11 行目の 25 mg/kg 体重/日は 20 mg/kg 体重/日でいいのではないか。あとも全部同じようにすれば戸惑わないのではないかということですけども、どうですか。

○ 小林専門委員

私の言うのは、原体の方の ppm でいいのではないかと思ったんです。一番最初のところに書いてあるんだから、この 25 mg/kg は実際には 20.6 がここに書いてあります。だから、こちらの本文中は 25 とか 100 とかその値でよろしいのではないですか。ppm を言っているわけではないですから。

○ 小澤座長

それならわかるのではないのでしょうか。仮に ai が書いていなかったとしても純度 82.3 %と書かれていれば、これはもうかけるということになります。

○ 鈴木調査会座長

最終的に ADI を決めるときの NOAEL を何で表すかということで混乱するんです。原体なら原体できちんとしておかないとまずいです。不純物が混じっている段階のものを試験に使うことはあっても、実際に活性化合物が ADI 評価の対象になりますから、その量ですよというのを最終的には書かないと具合が悪い。その辺りが表現上、混乱がないように書いてくれば、どういう形でも構わないと思います。

○ 吉田専門委員

混乱に更に輪をかけるようで恐縮ですが、12 ページの 11 のイヌの慢性毒性は、26 行目に 100 ppm とあって雄の数字が書いてありますが、これは原体ですか。ai と書いていないので原体でよろしいですね。

○ 山下評価専門官

これは 13 ページのボックスの中に書いてあるんですけども、原体換算値と有効成分換算値のどちらなのかがよくわからないということです。

○ 小澤座長

それで有効成分換算値の可能性が高いのですが、と書かれているわけですか。98%という含有率のときは幾らでも確かにあったんですけども、98%ということは 50 分の 1 ですか。25 だとすると 24.5 ですね。四捨五入すれば 25 と、今とっさにそんなことを考えたので、98%だったら 25 でもいいのかなと思いました。でも、82.3%ですとさすがにそうはいかないので、20.6 と書かざるを得ないのかなと。

鈴木先生、先ほどのお話を確認させていただきたいんですけども、本剤の ADI を決めるときの NOAEL なら NOAEL の根拠になっているものは、全部 ai で示されているということですね。そうではあるんですけども、いきなりこの 206 mg ai/kg と書かれると、あれというふうに思うということであれば、どうでしょう。その純度がきちんと明記されているので、ai は除いてしまってもいいのではないかという議論だろうと思うんです。他の剤では確かにあまり見たことがないように思います。98%だったからなのかもしれませんけれども。

例えば 11 ページの 17 行目の 0、20.6 云々と括弧書きの頭のところに有効成分と。有効成分量：0、20.6 かなとも思ったんですけども、それも変ですか。

○ 鈴木調査会座長

この件の議論であまり時間を費やしてもと思うので、座長に預らせていただいて、小澤先生と事務局で表現のところを詰めていただければ。

○ 小澤座長

それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、11 の慢性毒性。

○ 山下評価専門官

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」を説明させていただきます。

21 行目「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。こちらの方は 100 ppm 以上の投与群で雌雄で ALT 減少が認められております。無毒性量は雌雄とも 100 ppm 未満でございます。ちなみにこちらの方は米国の cRfD の設定根拠となっております。EPA の方ではこの試験で ALT 減少を毒性所見としているんですけども、調査会の方ではこれまでの調査会の議論を踏まえて、削除していいかどうかということで投げさせていただいております。

100 ppm 投与群の雄で 13 週までの体重増加抑制が認められたとありますが、300 ppm 投与群については記載がないので、100 及び 300 ppm については影響とするか不明ということで記載しております。

検体摂取量は原体換算値と有効成分換算値のどちらなのかが明記されていないということで、一応記載させてもらっております。

松本先生、吉田先生からコメントをいただいております。

13 ページの 4 行目「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)」でございます。2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で PLT 減少が認められておりますけれども、他の血液学的指標には毒性学的な意義のある変動は見られなかったということでございます。

腫瘍の発生頻度については 14 ページの表 2 のとおりでございます。雄では 8 mg/kg 体重/日投与群以上で発生頻度が増えておりますし、雌の方では 20 mg/kg 体重/日で発生頻度が増加しているという状況でございます。

本試験の無毒性量は雄で 2 mg/kg 体重/日、雌では 2 mg/kg 体重/日未満と考えられております。この試験におきましては、EPA の方では雌の PLT 減少を毒性影響と取っておりません。発がん性の有無は別の評価としておりまして、一般毒性のみの毒性量というのは、EPA では 20 mg/kg 体重/日と設定しているということでございます。ここら辺は議論をお願いしたいと思っております。

松本先生、吉田先生からコメントをいただいております。

「(3) 2 年間発がん性試験(マウス)」で行われておりますけれども、腫瘍性病変は認められておりません。150 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられております。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ここは幾つか議論が必要な点があります。まず「(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)」では、ALT をどうするかということですね。(2) では血小板をどうするかということがございまして、各先生より事務局の問いかけに対して御意見をいただいているところであります。

「(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)」から行きますか。これは松本先生からまず御意見をいただいているようですが、いかがでしょうか。何か御追加とか補足とかありましたら。

○ 松本専門委員

特にないですが、これは先ほど来出ていますように、この剤の試験の数が少ないので、こういう有意差のあったものは慎重に確認をしておいた方がいいのではないかと、うつもりで書いたんです。ただ、吉田先生が言われるように受け入れるという方向でも特段問題ないというのが正直なところです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。吉田先生はどうでしょうか。これは材料がなさ過ぎて、評価結果をこのまま受け入れるしかない。

○ 吉田専門委員

松本先生からの意見を拝見して、それならば EPA のは受け入れられるなということで、データがわかりませんので、ALT の減少を今回は取っておいてもいいのではないのでしょうか。松本先生と同意見です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。どうぞ。

○ 廣瀬委員

1つ聞いていいですか。松本先生の意見ですけれども、造血系を中心とする細胞増殖の抑制が肝臓を修飾してALTの低下に結び付くということは本当にあるんですか。あまり聞いたことがないんですけれども。

○ 松本専門委員

直接結び付くのではなくて、細胞の増殖抑制が全身の中の一部にあって、肝臓も当然増殖しているわけなので、そこに抑制がかかっている、そういう意味でALTが減少したということが考えられないかということです。

○ 廣瀬委員

そういう場合はALTだけが減少するんですか。ASTも一緒に減少しても。あまり細かいことを言ってもしょうがないんですけれども。

○ 松本専門委員

私もデータが無く減少の程度もわからないし、何とも表現のしようがないんです。データをよく見ると、例えばASTも動いているのかもしれませんが、そこはわかりませんので、これ以上は何とも言えません。取らなくても良い変化なのかもしれません。

○ 廣瀬委員

入れておいてもいいんですけれども、私自身は前から言っているように、このALTの減少はどのような毒性学的な意義があるかわからないですし、この調査会でもこの減少を取ってきていないということもあるし、ヒトでもALTの減少は特に問題にされることはありませんので、原則としては入れない方がいいと思います。これは評価書評価ということもあって、入っていても仕方がないかなと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは他にも100 ppm以上のところは変化が見られるわけですね。

○ 松本専門委員

はい。

○ 小澤座長

ですから、ここは受け入れるということで行きませんかということなんですけれども、よろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

もう一つ、100 ppm以上で見られる胸腺の退縮ですけれども、これは肉眼所見なんでしょうか。それと萎縮とは違うんでしょうか。退縮というと大きかったものが歳とともに小さくなっていくという意味だと思うんです。コントロールと比べて小さいということになると萎縮になると思いますので、その辺はちゃんと区別をしておいた方がいいかと思いま

す。

○ 小澤座長

これは吉田先生が調べてくださったようで、訳語の問題ということになるのでしょうか。

○ 吉田専門委員

恐らく胸腺は退縮という用語を使うと思います。今までも「involution」を退縮と訳していたんだと思います。

○ 小澤座長

ということですがけれども、よろしいですか。

○ 廣瀬委員

萎縮とは違うんですね。萎縮と同じ意味で使っているのでしょうか。

○ 吉田専門委員

泉先生、いかがでしょうか。私は同じように、加齢とともに。

○ 泉専門委員

歳とともに小さくなっていくので、普通は atrophy とは言わないで involution という意味で使っています。同じことだろうと思うんですが。

○ 廣瀬委員

ただ、退縮となると、これが本当に毒性と取っていいのかなという気もします。

○ 小澤座長

その辺は私みたいな素人が言っているはいけないんでしょうけれども、involution は加齢性変化以外の意味の毒性学的な変化ということも含むのであれば。泉先生、いかがですか。

○ 泉専門委員

それはわかりません。

○ 小澤座長

確かに加齢性変化でということであれば、adverse は取れないという感じになるわけですか。

○ 吉田専門委員

加齢の促進は adverse になるので、これも全く後ろ向きなんですけれども、もうこの退縮という言葉をあえて。atrophy かどうかの差を探すというのは今回は難しいと思いますので、例えば3か月程度の若いネズミで出た場合は、それを involution と言っていいかどうかというのはあると思いますが、1年のイヌなので1.5歳になっていると思いますので。

○ 廣瀬委員

退縮の後に involution という英語を入れる。

○ 吉田専門委員

用語を探します。

○ 小澤座長

では、用語を探していただいて、英語をそのまま入れるということですか。

○ 廣瀬委員

そうですね。

○ 小澤座長

それで行くということにいたします。

○ 前田評価調整官

12 ページの下から 3 行目ですが、先ほど ALT の減少の件で、これが本当に毒性かどうかという議論があった話ですので、ここに例示として入れるものとして、ALT の減少がいいのか、胸腺の退縮がいいのか、そちらはより毒性に近いものを代表例として入れた方が適切かと思うんです。

○ 小澤座長

どちらも悩ましいところですので、両方入れてしまうというのも手かなと。

○ 吉田専門委員

やはり ALT の減少の方が今までは毒性と取ってこなかった指標ですから、とりあえず胸腺の involution の形に入れるのはいかがでしょうか。

○ 小澤座長

ということは変えるということですね。先生方はよろしいでしょうか。

では、1 点用語差替えになってしまいましたけれども、よろしいですね。胸腺の退縮、英語を入れるという御指摘をいただいていますので、その該当箇所はありましたか。

○ 吉田専門委員

ありました。involution です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、そういうことで、(2) の血小板の取り方は問題になると思いますけれども、これはどうでしょうか。吉田先生の御意見は非常にもっともではないかという気もするんですが、先生方で何か御議論があればと思います。吉田先生、まず御説明いただけますでしょうか。

○ 吉田専門委員

私は 20 mg/kg 体重/日を NOEL とはしているんですけども、これは慢毒の方の NOEL なので、それは EPA のでいいだろうと。ところが発がん性を見ますと 14 ページの表 2 にありますように、雄で 8 mg/kg 体重/日まで間細胞腫が増加している。雌では 20 mg/kg 体重/日で増加しているということなので、慢毒/発がんの併合としての NOAEL としては、雄は 2 mg/kg 体重/日で雌は 8 mg/kg 体重/日ということなのではないかと思うんですが、松本先生が影響としなくてもいいかもしれませんというのも踏まえて、私はこれもミニマムというのを受け入れました。

○ 小澤座長

松本先生、これはいかがでしょうか。

○ 松本専門委員

取らないということで、私も特に意見はありません。取るのであれば、もしデータがあれば程度を見ていくと消しやすいと思っただけで、でもデータがないわけなので、そういうことで結構だと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうするとこれはどうなんでしょうか。普通は慢性毒性／発がん性併合試験で書くわけだと思うんですけども、そうしますと先ほど吉田先生から御提案いただいたように、雄 2 mg/kg 体重/日、雌 8 mg/kg 体重/日ということになるわけですね。事務局はそれでいかがですか。何かまずい理由があれば。

○ 山下評価専門官

特にありません。よろしいかと私は思っております。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

もしそれでよろしければ、13 ページの 10 行目の「PLT の減少が見られなかった」の後に、「この調査会ではこの PLT の減少を毒性影響とはしなかった」と書かないと、何でということになってしまうのかなと思うんです。

○ 小澤座長

重要な御指摘をいただきました。2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で減少が認められたので、これはまずいわけですね。ここは直していただかなければいけないですね。

○ 松本専門委員

続けたらだめですか。「PLT 減少が認められたが、この PLT を含めて血液学的指標には、毒性学的に意義のある変動は見られなかった」というふうにしたらどうですか。

○ 小澤座長

なるほど。毒性学的意義は低いと考えられたと。

○ 前田評価調整官

先ほどのイヌのところ、細胞増殖抑制があるから白血球減少ですとか ALT 減少も毒性と見るという判断をされて、こちらで血小板の減少を毒性影響と見ないというのは、これも先ほどの考え方からいけば、細胞増殖抑制効果の一環とは見れないんですね。そこは違うんですか。

○ 吉田専門委員

このラットは御覧になってわかるように、体重増加抑制は来ていないんです。イヌで大切だったのは、体重増加抑制が来て、脾臓とか胸腺とか、いわゆるどんどん増殖するような臓器が小さくなる。これはかなり個体にダメージが来ているんだろうというのが、この表 1 から推測されるわけです。

そういうことがラットにはないので、この PLT の減少だけが、それも 1 ポイントだけで

上がっておりますし、その他の血液学系も動いてないので、これはよろしいのではないのでしょうかというような論理です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでよろしいかと思えます。事務局、記述に関してはよろしいですか。

○ 高橋評価専門官

そうすると、今の体重増加抑制が認められないので、という辺りも追加した方がよろしいですか。特段要らないですか。

○ 小澤座長

それは要らないでしょう。そこは読まなければいけないことだと思います。

○ 山下評価専門官

確認をさせていただきたいんですけども、8、9行目の文章を修正するということがよろしいですか。

○ 小澤座長

8行目の末尾から読みますと「2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で PLT 減少が認められたが」から直さなければいけないのかという意味ですね。

○ 鈴木調査会座長

他の血液学的指標とともに毒性学的意義のある変動とは認められなかったと直す。それから、14～15行目をやはり直さないといけなくて、11～12行目の記載をそのまま持つてくるような形になるんですけども、雄の 8 mg/kg 体重/日から雌の 20 mg/kg 体重/日でそれぞれ腫瘍が出たからという形で、無毒性量が雄で 2 mg/kg 体重/日、雌で 8 mg/kg 体重/日と変えないといけないんだと思います。

○ 小澤座長

そうですね。ですから、9行目のところは PLT 減少が認められたが、それを含め、他の血液学的指標には毒性学的に意義のある変動は見られなかった。細かい主語述語の受けは考えていただくとして、それから 14行目以下は「本試験において、8mg/kg 体重/日以上投与群で雄で精巣間細胞腫増加」、この辺はずっといいわけですね。

○ 吉田専門委員

PLT は雌でなくなってしまったので、20 mg/kg 体重/日で雌の甲状腺の C 細胞腺腫が増加したと。

○ 小澤座長

20 mg/kg 体重/日で甲状腺 C 細胞腺腫が認められたので、毒性量は雄で 2 mg/kg 体重/日、雌で 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。

○ 山下評価専門官

わかりました。

○ 小澤座長

ありがとうございました。(3)はいかがでしょうか。ここは特にコメント等はいただいておりますけれども、何か御追加があれば。

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。

○ 山下評価専門官

15 ページの「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。こちらの方は 400 ppm 投与群の F_{2b} 児動物において、哺育 21 日に軽度ではあるが統計学的に有意な体重増加抑制が認められたが、哺育 7 または 14 日の体重及び F_1 並びに F_{2a} 児動物の体重には影響が見られなかったので、 F_{2b} 児動物のみに見られた体重増加抑制の毒性学的意義は不明であったというような表現でございます。

この部分は鈴木先生に修正してもらったんですけれども、代田先生から更に追加コメントをいただいております。代田先生からは、記述は不要ですというようなコメントをいただいております。

本試験において、無毒性量は最高用量の 400 ppm と考えられております。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。こちらの方は母動物で 76.5 mg/kg 体重/日投与群で腹部脱毛等が認められ、胎児では 126 mg/kg 体重/日投与群で癒合、波状肋骨などが認められています。したがって、無毒性量は母動物で 25.1 mg/kg 体重/日、児動物で 76.5 mg/kg 体重/日であると考えられております。

代田先生の方から修正をいただいております。追加コメントの 2 ページに奇形と修正しましたというようなコメントをいただいております。

16 ページ「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。こちらの方は、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、児動物で最高用量の 40 mg/kg 体重/日であると考えられたということで、催奇形性は認められなかったということでございます。

代田先生から同じく追加コメントの中で 2 ページにありますけれども、「腐食」ということについてコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、ここは代田先生から御追加等をよろしく申し上げます。

○ 代田専門委員

繁殖試験の方は鈴木先生と同じ内容だと理解しております。修正の文章も「てにをは」が若干違うだけで、ニュアンスは全く同じなので、これで結構でございます。

発生毒性試験でウサギの方は先ほど御紹介がありましたように、死亡動物の剖検所見のところに死後変化ではないかと思われるような記載があったので、こういう記述でいいのかどうか疑問に思ったものですから、コメントをいたしました。それ以外の毒性の本質的なことについては、これでよろしいと思います。

ラットのところですが、今まで他の試験でもお話がありましたように、やはり情報の量が少ないです。胎児の骨格だけに所見が出ておりました、幾つか記載があるんですが、実際にどのくらいの頻度で出ているかとか、どんなものが出ているかの詳細について記載がなかったものですから心配になりまして、こういう書き方にしてみました。

ただ、EPAはこれについて結論を出しております。そこではプライマリーなデベロプメンタル・トキシシティというのではないんだという、そういう証拠は得られなかったという結論を出しております。それは基の評価書で1回そういうのをしているのですが、それ以前に1994年にも同様な評価が行われておりました、都合2回の評価が行われているということでした。

ただ、もともとの議論を見てみたいなど。他の先生と同じように、詳しいことを見たいなど思ったんですが、恐らく難しいのではないかと思うのですが、どうでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

先ほどの小林先生の代謝物の話と全く同じで、厚生労働省に伺うしかないんですが、きちんとしたものが返ってくるかどうかは確約できません。

○ 代田専門委員

そう思って、困ったなと思っていたんですが、今日追加の資料を置いていただきまして、カリフォルニアの評価書でしょうか。同じラットの発生毒性試験について評価が行われておりました、こちらはそういった形態については全く問題にされていないようで、発生毒性に関するNOELが125.5 mg/kg体重/日ということになっておりました。

ですから、こちらの評価書（案）よりも高いところでNOAELが記載されておりましたので、EPAの評価を信頼して受け入れてもよいのではないかと、今この3つ目の評価書を見て考えているところです。ただ、できればもう少し詳しい資料を見て確認をしたいというのが、私の本当の気持ちです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。苦しいところですね。鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

若干解説をしたりしないといけないなど思いながら聞いていました。まず最初の2世代繁殖試験はほとんど同じところで、15ページの10行目の「F_{2b}児のみ見られた体重増加抑制の」ということを代田先生は外されていて、これは英語にするとwhich howeverという形になって、主語が省略できる形にはなるんですが、日本語の場合はその主語を省いてしまった場合に文章が通じるかどうかということだけの問題だと思っています。どちらでもいいです。

2つ目の発生毒性の話が今、問題になっておりますが、非常に面白い話で、何が面白いかというと、US EPAとCalifornian EPAは、通常はカリフォルニアの方がずっと厳しい裁定を下すのが常識になっているんです。ところがこの例に限りますとカリフォルニアの方はこれはあまり問題にしないという話になっておりました、我々としては厳しい方を取るべき

だろうとは思っています。

その中で奇形という表現にされた「anomalies」という形の話を杓子定規に訳すと奇形もしくは異常のどちらかという話になるんですが、大体は私の経験だと、例えば pelvic anomaly などという形になった場合は、奇形というよりは異常と訳すことの方が多いと思っています。

現実のこここのところに出てきている奇形は、ほとんどが胸骨とか肋骨、肋骨も波状肋骨から痕跡的な過剰肋といったようなもの等々でして、実際上は胸骨の癒合が問題かもしれないというような御意見を水面下で代田先生から伺いましたけれども、それだと痕跡状の肋骨も似たような話になるよと。不可逆的なものではないのというような話になってしまうので、この辺りはトータルで見た場合に、やはり変異の範囲に入る変化だったんだろうというふうに思われます。

その一つの理由は母親に体重増加抑制みたいなものはないもの、かなり激しい毒性症状が出ていますから、それらの影響と考えても悪くはない。恐らくそういったようなこともあって、原発性のプライマリーの影響ではないという評価に至ったのではないかと推測しています。

ウサギの腐食性、これは corroded かなと思ったりもするんですけども、病理の先生方でこの辺りで、単純なびらんという形に考えるのはいけないのかなと。corroded というような表現を使われる場合がありますかというのをお聞きした方がいいかと思えます。

○ 小澤座長

泉先生、いかがですか。

○ 泉専門委員

corrosive が corroded か知りませんが、非常に毒性が強いときには使うと思います。

○ 鈴木調査会座長

非常に激しくびらんをするような状況で、相当侵食性が強くて、下手をすると穴が開いてしまうというところまでの話ですか。

○ 泉専門委員

普通は病理学的には使います。

○ 鈴木調査会座長

とすると、ここは激しいびらんとか強度のびらんという書きの方がわかりやすいでしょうか。

○ 泉専門委員

そうですね。

○ 鈴木調査会座長

代田先生、そういうような話。

○ 代田専門委員

そうですね。具体的にイメージできるような表現の方がわかりやすくなるのではないかと思います。

○ 小澤座長

そうすると今の corrosive あるいは corroded の判断に関しては、強度のびらんというようなことで、腐食というのを直していただくと。

(2) は両先生の間でコンシスタントな御意見に至ったのではないかと思いますので、残念ながらデータが少ないので、本当のところは生のところを見たいんですけども、それは致し方ないというところで御納得いただいたところなのかなと思いますし、NOAEL の設定に関しては Californian EPA より今、評価書に書かれているものの方が厳しくとっていただいているということで、これでよかろうということで、まとめさせていただけるものかと思うのですが、代田先生、そのようなところでよろしいですか。

○ 代田専門委員

母動物の毒性量でというところを申し上げるのを私は忘れてしまって、鈴木先生がおっしゃってくださったんですけども、やはり用量と影響の出たところが明確になっていることが重要だと思いますので、そのことを後で食品健康影響評価のところでもた付けさせていただきますとよいのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

○ 鈴木調査会座長

細かいことですが、評価書の 15 ページの 25 行目に「腰帯」、pelvic girdle という言葉があって、これは骨盤帯もしくは下肢帯のどちらかで表すのが普通だろうと思います。腰帯というのはあまり聞かない。shoulder があると pelvic という形で、肩と腰の部分の話を指す言葉です。

○ 小澤座長

どちらがいいんですか。

○ 代田専門委員

下肢帯の方がいいと思います。

○ 小澤座長

では、そういうことでよろしくお願ひします。先ほど代田先生がおっしゃられた食品健康影響評価のところというのは、今日配られた資料の 4 ページのことによろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

そうです。奇形と書いてしまったんですけども、今までの議論のところ、ここは若干修文が必要かとは思いますが、骨格の異常があったということについて記載するのであれば、それは母動物に抑制が認められる用量でという、そのように EPA の評価書にもコメントがされていたので、書いておくとうよろしいかと考えておりました。

○ 小澤座長

わかりました。それでは、またそのときに修文をさせていただくということでよろしいでしょうか。

○ 山下評価専門官

先ほどの代田先生の奇形と修文されているところがあるんですけども、これはこのままでよろしいのでしょうか。(2)のところですか。

○ 代田専門委員

申し訳ありません。ここは元どおりで「異常」に直してください。

○ 山下評価専門官

ありがとうございます。

○ 小澤座長

それでは、遺伝毒性試験をよろしくお願いします。

○ 山下評価専門官

それでは「13. 遺伝毒性試験」でございます。16 ページの 18 行目からでございます。遺伝毒性試験は細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験等々が行われております。すべて結果は陰性であったということで、表 3 に記載されております。コメントをいただいておりますので、議論していただければと思います。

以上です。

○ 小澤座長

これは両先生からいただいておりますが、16 ページのところでも根岸先生、よろしく申し上げます。

○ 根岸専門委員

原体の遺伝毒性に関しましてはすべて陰性で、評価としては遺伝毒性は陰性ということでよろしいかと思うんですが、代謝物を調べているときにこの Californian EPA の資料を見つけましたので、そこには濃度が幾つか書いてあって、他のバクテリアを用いた以外の細胞を用いたものとかの評価もありましたので、すべて Acceptable として書かれてありましたので、先ほどからおっしゃっているように資料が少ないということもありますので、入れてもらって、表を少し多いものに修正したものをお送りしました。

in vivo の小核試験は EPA の方はマウスの数とかが書いていなかったんですが、これも恐らく同じ実験だろうと思いましたので、そこに修正として付け加えました。評価としては毒性はないものということで、問題ないと思います。

○ 小澤座長

若栗先生、いかがでしょうか。

○ 若栗専門委員

今、根岸先生の方からお話しいただきましたように、評価は陰性で問題ございません。

評価書の方もできれば Californian EPA の方に詳細が記載されておりますので、加える形で記載していただきたいと思います。

○ 小澤座長

それでは、結論としては陰性でよろしいのでしょうかけれども、その Californian EPA の資料に言及して記載するというので、これはどうでしょうか。文案を先生方と事務局との間で詰めていただくということでよろしいのでしょうか。もう表にしているから。

○ 根岸専門委員

表 3 にカリフォルニアを入れたものをお送りしたのが入れているので、それも評価のときに参考にしたということをごどこかに入れなければいけないとしたら、どこかで入れていただきたらと思うんです。ただ EPA だけではなくて、それも入れたと。

○ 小澤座長

ですから、参照何とかというような形にするということでしょうか。それでいいですか。

○ 山下評価専門官

参照のところに入れるんですね。わかりました。

○ 佐藤課長補佐

カリフォルニアの資料だけでいいですか。他に追加資料をいただいたのは。

○ 根岸専門委員

他はどうでしょうか。代謝物の方の資料がたくさんあるんですけども、それをどういうふうに評価に入れるかによって、資料を追加するかどうかということになるかと思うんですが、そこでまだ議論をしていただけたらいいおと思います。

○ 小澤座長

事務局とのやり取りでやれますか。結論を変わりませんし、必要などころはもう出ていますので、後は代謝物ということでしょうかけれども、そのようにしていただければと思います。

その他の試験をよろしくお願いします。

○ 山下評価専門官

17 ページの 4 行目「14. その他の試験」でございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、用量設定試験)」を実施し、無毒性量は 10 mg/kg 体重/日ということでございます。

「(2) ヒトにおける暴露試験」ということで、暴露された作業員から採取された尿を分析しております。TCMTB は検出されなかったんですけども、代謝物 M4 が少し検出されているということで、M4 測定は TCMTB 暴露の指標になり得ると考えられたという結論でございます。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。これについては、先生方からございますか。吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

14の(1)の90日については、均一性と安定性が調べられていないので、これは参考資料とした方がいいのではないのでしょうか。そうでなければ、なぜここが用量設定試験でもここに入っているのかわからないので、これは参考資料として、参考資料とした理由は、均一性、安定性、試料中の被験物質の近位値性及び安定性の測定がされていないためとした方がいいと思います。本来だったら、これは亜急性毒性1、2としてもいいように思われるんですが、均一性と安定性は重要です。

○ 小澤座長

他の先生方から何かございますか。今の吉田先生の御意見はごもっともだと思うんですけども、参考資料ということでも構わないのではないのでしょうか。

そうしましたら、その他になれば、更に先に進めていただければと思います。

○ 山下評価専門官

それでは、18ページに入ります。代謝物M4ですけれども、こちらは毒性試験がたくさん行われております。M4は哺乳動物におけるTCMTBの主要代謝物であるということから、いろいろ試験をされているということです。

「(1)急性毒性試験」でございます。LD₅₀は2,000超であったということであります。

「(2)眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」ですけれども、眼刺激はわずかな眼刺激、皮膚刺激は軽度ということで認められております。皮膚感作性については認められておりません。

「(3)90日間亜急性毒性試験(ラット)」の方は、1,500 mg/kg体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制及び肝重量増加が認められたということです。

マウスの試験では750 mg/kg体重/日以上投与群で間代性発作、流涙、流涎、375及び750 mg/kg体重/日投与群嗜眠、被毛粗剛が認められたというような所見でございます。なお、1,500 mg/kg体重/日においては死亡率が増加したということでした。剖検、病理組織学的所見は認められておりません。

「(5)90日間亜急性経皮毒性試験」でございます。こちらの方は1,000 mg/kg体重/日投与群で肝比重量増加が見られたということです。

「(6)発がん性試験(ラット)」ですが、雌で下垂体腺腫及び腺癌並びに副腎褐色細胞腫の発生頻度が増加、雄では副腎褐色細胞腫等が認められています。雄に関しては投与量が高過ぎたと考えられたということでございます。

「(7)発がん性試験(マウス)」でございます。こちらのがん、腫瘍が認められております。雄では死亡率が増加した。投与量が高過ぎたと考えられております。

「(8)2世代繁殖試験(ラット)」でございます。無毒性量は194 mg/kg体重/日と考えられております。

「(9) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。母動物で 300 mg/kg 体重/日、児動物で 1,800 mg/kg 体重/日と考えられているということです。

「(10) 遺伝毒性試験」でございます。陰性というのものもあるんですけども、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異では結果は陽性だったということでございます。こちらにつきましては若栗先生から各種のコメントが出ておりまして、こちらに出されている資料だけでは遺伝毒性はないとは言えないだろう。欧州の SCF 資料などを用いる必要があるだろうというようなことが言われております。

「(11) まとめ」としまして 21 ページに書いてありますが、M4 の cRfD について計算をしております。不確実係数 300 ということで、0.6 を設定したということでございます。この値は TCMTB よりも高いと考えられたということでございます。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。代謝物の毒性試験ということで幾つか御紹介いただいておりますが、亜急性までで何か御追加等があればと思います。どうぞ。

○ 吉田専門委員

最初に書いたのですけれども、NTP study (TR332) の PDF の中に詳細が出ていますので、それを読みますと恐らく系統や濃度は全部明らかになると思いますので、それを加えていただけますか。恐らく NOEL とかいったことにもそのデータから取れると思います。これが出たからといって、その前のには特に影響はないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。事務局はよろしいですか。他によろしければ、発がん性試験が 2 本、ラット、マウスがありますけれども、これに関して修文をいただいておりますが、Mononuclear cell はこのとおりではないかと私もと思いますが、その他に何かございましたら。

○ 吉田専門委員

今のところで、19 ページの 9~10 行「しかし、雄に関しては」云々は削ってよろしいのではないかと思います。これは結果は結果ですので、そこに用量をこれから加えていただけますので、よろしいのではないかと思います。

○ 小澤座長

そうですね。用量を加えていただくわけですから、これは要らないですね。

そうしましたら、2 世代繁殖試験、発生毒性試験の辺りは代田先生、いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

評価書の方には 2 世代繁殖試験の児動物の方と親動物の方と無毒性量が分けて記載されておりましたので、私の方で見まして、追加の方に記入をいたしました。見てみますと児動物では発育不全がございまして、無毒性量が実際には出ていないようです。ということで児動物では未満と追記いたしました。

それから、性別が不明ということでした。私も確認いたしました。雌雄いずれなのかが文章を見てもわかりませんでしたので、このまま雌雄は特定せずに書いていただくしかないのではないかと思います。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今日出していただいた資料の3ページに御修正いただいているということで、これを取り込んでつくっていただくと。

「(10) 遺伝毒性試験」ですけれども、これは両先生から御意見をいただいております。若栗先生、よろしく申し上げます。

○ 若栗専門委員

遺伝毒性試験が MBT について行われておまして、幾つかの試験では陰性で、マウスリンフォーマ試験では陽性でした。MBT ナトリウム塩を用いて、ラット肝細胞を用いた UDS 試験では陰性であったと書かれています。この UDS 試験が *in vivo* か *in vitro* かが判別が付きませんでした。

この文章からだけだとなかなか難しく、原体の方のデータで15ページの表を見ていただきますと、小核試験は *in vivo* では行われているんですけれども、突然変異試験の指標になるような *in vivo* の試験は行われていないことから MBT が代謝物として生体に影響があるかどうかははっきりと言えない結果となっております。そこで、各種データを探してみましたが、初めに行き着いたのが NTP のデータでありまして、皆様のお手元の追加資料の真ん中に載っていると思います。これを見ますと逆にポジの結果が増えてしまいまして、染色体異常試験とシスタークロマチド・エクスチェンジとマウスリンフォーマの3つがポジという結果となっております。

数字を見てもと染色体異常は明らかに数字が出ている。シスタークロマチドの方ははっきりとしない結果、マウスリンフォーマの方も明らかにポジとは言えないような数字でした。

更に探してみまして、次に行き着いたのが追加データの後ろの方の Scientific Committee on Food、ヨーロッパのものですけれども、それと皆様のお手元に別途お配りしたと思いますが、IUCLID データセットというのがございます。この IUCLID データセットといいますのは、International Uniform Chemical Information Database で、これもヨーロッパのものなんですけれども、今、ヨーロッパで化学物質の総点検をしているのがあって、どうもそこで参考にも使っているような内容のようです。

このデータを見ますと28ページくらいから記載されているんですが、少なくとも何らかの GLP で行われたデータが記載されておりまして、これを見ますと Ames 試験は GLP で陰性、CHO を使った HGPRT の突然変異でも GLP で陰性となっております。

30 ページのマウスリンフォーマ試験はちょっと難しい内容です。少しだけ増加しているけれども、毒性のあるところで、こういうデータがマウスリンフォーマ試験はとても多く

て、これをすぐに陽性と取っていいかは難しいところです。

その下に *in vivo* の試験で優性致死が GLP で陰性、小核試験も GLP で陰性というデータがあります。

そうしますと小核試験と優性致死試験から染色体異常とシスタークロマチド・エクステンションの方は生体内で問題がないというのは、言えると考えます。

もう一つ、初めから机の上に載っていた方の追加資料、欧州の Scientific Committee on Food の資料ですけれども、これの 5 ページ目にこの剤 MBT についての一覧表が載っておりまして、その中に「*in vivo* rat liver UDS assay (negative) ;limited *in vivo* DNA binding assay (negative)」という記載がございます。優性致死試験自身も突然変異の影響が見られないものではないと考えますので、ここら辺のデータをすべて合わせれば、生体に影響があるようなデータではないと考えることができるという結論に達しました。

ただ、いろいろ取りそろえているデータをどこまで使うか。どれが使えるか。大切なのはポジに出た程度とデータの信頼性だと思っておりますので、そのあたりの内容について、御助言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。続いて、根岸先生の御意見をいただきたいのですが。

○ 根岸専門委員

今、若栗先生が説明してくださったとおりでよいと思います。陽性という文字が書かれている評価書ですね。NTP にもあったんですが、データを見ていただいたときに陽性と取っていかどうかという、1 点だけがポジティブになっているとかいうのは、格段問題となる遺伝毒性はないという今までの表現でいけるのではないかと思います。

評価書たたき台に修文として付け加えたんですけれども、遺伝毒性と遺伝子に対する毒性がないというので、DNA 結合活性を見た論文がありましたので、私が送った論文は放射線 MBT を経口投与された雌雄ラットの各種臓器における DNA 結合活性は認められなかったという文章を入れたんですけれども、発がん性が見られているんですが、それが遺伝毒性によるものではないということも、その論文でも言っていますので、それは入れてあった方が今後の評価においていいのではないかと考えました。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると若栗先生、根岸先生の御意見を総合して、発がん性は見られるんですが、遺伝毒性ではないということで結論をさせていただいていいのかもしれないませんが、これは代謝物の評価結果ということなのですが、親化合物に関しては遺伝毒性の試験が行われていて、先ほど 17 ページの表 3 にまとめていただいたように、遺伝毒性は親化合物はないということ結論できるということから、TCMTB という物質については評価ができるのではないかと思います。

この代謝物 M4 に関しては、若栗先生、根岸先生が相当いろいろな資料を御紹介くださっ

て、最終的に発がん性は M4 ではあるのですが、遺伝毒性ではないということで、この評価書たたき台はまとめればいいのではないかと思います。若栗先生、何か追加して記載するとすれば、どういうことを書いたらいいでしょうか。

○ 若栗専門委員

今のこの文章ですと、先ほど申しましたように生体に影響がないとは言えないという結果になると思います。今の流れからして、全部の資料を入れるかどうかですが、例えば NTP のデータではポジが増えております。これが数字としては確かにポジの判定になっているんですけども、生物学的に意味のある数字かどうかというのが難しいかなと考えます。明らかにポジという数字もありますが、そのあたりの判断もなかなか難しいです。他の資料、欧州の方の資料も GLP の記載のあるものはいいんですけども、もう一つの食品の方の記載をどこまで入れるかというのが問題だと考えています。こちらの食品のものに関しては、データの出典がまるでわかりませんし、ここのヨーロッパのコミッティーのスタンスといいますか、どういうものを使って見ているかがわかりませんでした。しかしながら、これらのデータがないと、前に申しあげましたように、生体にとって問題となる遺伝毒性はない、とは言えないかと考えます。

○ 小澤座長

どうでしょうか。これは制約もあることですし、拾えるものは明らかにあるわけですから、それと最終的に根岸先生から御意見をいただいた、この 21 ページのボックスの一番下の 4 行くらいですか。DNA 結合性がないということ、*in vivo* の UDS 試験と併せて発がん性があるにしても遺伝毒性ではないということは何かうまく評価書の中に入れていただくということでいかがでしょうか。今日のところは多分これをやっていたら、この作業は大変になってしまうと思うので、そこは事務局とうまくすり合わせをしていただくということによろしいですか。どうぞ。

○ 吉田専門委員

何で M4 をこれだけやらなければいけないかということを書き込まないと、例えば M4 は植物の中というよりも、むしろ動物の主要代謝物として出てくるものなわけですね。ということは、その前の親化合物が変化して出てくるわけですから、込み込みなわけです。それでも、なおかつ、この M4 のデータが重要かどうかということを書き込まないと、例えば植物体で M4 が主になった場合、例えば M4 だけをヒトが摂取する可能性があるけれども、そういうことではないということが 1 つ。

あとは毒性で見ると、確かにいろいろと毒性が出ているのですけれども、この NTP の試験での亜急性を見る限り、かなりオーダーが違って高い用量での試験だということを書かないと、もしこれが M4 が親化合物よりもすごく低い用量でもし影響が出たなら、M4 でひよっとしたら評価しないといけないかということも出てくると思うんですが、そういうことではないんだということはこの調査会でコンセンサスを取っておく必要があるのではないかと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

吉田先生、大変重要な御指摘をいただきまして、ありがとうございます。確かに M4 の用量と影響の関係というのを見ると、親化合物の用量作用関係よりもはるかに高いところで出ている。そういうことになると、そのことをきちんと書いて、書いた上でその所見を書くということになるかと思うんです。

今の御意見にほとんど尽きるのではないかと思いますが、その断り書きを書いておいた上で幾つかの遺伝毒性の所見を拾えるものは拾って、最終的には発がん性はあるにせよ、遺伝毒性ではないということで結論づけるという書き方になると思いますけれども、よろしくをお願いします。

よろしければ、最後の食品健康影響評価。

○ 山下評価専門官

それでは、「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。こちらの方は修文をいただいておりますけれども、ここに記載したのは動物体内運命試験で主要代謝経路は尿中排泄が 24 時間で 80% 排泄される、吸収率は 80% 以上、親化合物は検出されない、主要代謝物は M4 というようなことを記載させていただいております。

植物体内運命試験につきましては、メロンとトマトの果実で主要代謝物が M1 であった。主要代謝物 M1 は多く認められたというようなことです。M1 は親化合物による慢性毒性の明らかな要因になるとは考えられないため、暴露評価対象物から除外できると考えられたというようなことを記載させていただいています。

各種毒性試験から、体重投与による影響は主に体重及び胃腸管に認められ、繁殖能に対する影響、遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験においてラットの雄で精巣間細胞腫、雌でも腫瘍増加が認められた。発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

申し訳ございません。追加資料の代田先生のコメントがございまして、ラットの母動物で毒性が認められる用量で、骨格奇形の増加が認められたが、ウサギにおいては奇形及び異常の増加は認められなかった。このことから TCMTB に催奇形性はないと考えられたということを入れます。

暴露評価対象物質ですけれども、先ほどのとおり TCMTB（親化合物のみ）と設定するというものを入れさせていただいて、ADI の評価は無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 2 mg/kg 体重/日ですが、ここは雌の無毒性量は 8 でしたので、修正する必要があります。

○ 小澤座長

ここはこれから議論をしなければいけないところなので、そこはよろしいのではないのでしょうか。ありがとうございました。

今、読んでいただこうとしたところの作業に移るということですが、以上の御説明から本剤は閾値が設定できるものであるということが確認されたということで、これは

ADI の設定をすることはできる。ただし、安全係数の問題が残っているということがポイントかと思えます。

24 ページの表 4 を御覧いただきたいと思えます。無毒性量のところでラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験は食品安全委員会農薬専門調査会の欄で、雌はマイナスが付いていますが、これは 8 mg/kg 体重/日になるわけです。それ以外は特になくて、問題にしなければいけないのは、一番下のイヌでは LOAEL しか取れないということでございます。この先をどうしましょうかということですが、安全係数の設定に関しては、23 ページに吉田先生から御意見をいただいておりますので、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

もしそのラットの C セルの腫瘍はアデノーマとカルチノーマをコンバインしたものになりますけれども、精巣間細胞腫を影響と取るとなると下がりますね。ちょっと別のことを考えていたので。

○ 小澤座長

それでは、一とお見せさせていただいて、今、私はラットの値について、雌については 8 mg/kg 体重/日を追加させていただきましたが、その他に関しては NOAEL が変わるところはなかったと思えますが、先生方、それはよろしいですね。

イヌの 1 年間慢性毒性試験のことに 대해서는、これは取れないというわけです。これに関しては 100 ppm 未満ということで残ってしまったわけです。ただし、記述のところ AL T 減少というのは胸腺の退縮という言葉を使おうということでコンセンサスが得られていたところではないかと思えます。本調査会のとった毒性所見は ALT を取るというのは、直していただかないといけないことになります。

EPA は Uncertainly Factor ということで、不確実係数 300 を取っておるわけでありまして。LOAEL 3.8 mg/kg 体重/日を取って、不確実係数 300 を取って ADI を設定しておるところであります。本調査会ではどういたしましょうかということでございます。

吉田先生、よろしいですか。御意見をいただいたようなので。

○ 吉田専門委員

私はこの一番低いものからといいますと、2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の雄の NOAEL の 2 ということになると思えます。この場合、その上の用量が腫瘍の増加で、その他はないということですね。腫瘍の増加の場合もセーフティーファクターを 100 でいいかということをお議論いただきたいと思えます。

ただ、この雄の精巣間細胞腫はラットの雄では比較的よく見られる腫瘍なので、本当にヒトに外挿されるかどうか非常に微妙なところもありますので、あえて安全係数を多くかける必要はないのではないかというのが私の意見です。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。イヌの LOAEL を根拠にせずに、ラットの 2 年間慢性毒性／発が

ん性併合試験の雄の値を根拠にして、SFは100でいいのではないかとということですか。

○ 吉田専門委員

更に低い用量でNOAELが取れていますね。私が勘違いしているのかもしれない。

○ 小澤座長

イヌの1年間慢性毒性試験はNOAELは取れないので、LOAELが3.8 mg/kg体重/日になる。

○ 吉田専門委員

ラットは更に低い。

○ 小澤座長

ラットは更に低いところでNOAELが取れてはいますが。

○ 鈴木調査会座長

若干混乱しているようなので、言われるように毒性試験全体の中で一番低いNOAELはラットの2年間慢毒の2 mg/kg体重/日です。問題はそれを用いてADIと推測すると、安全係数100ですから0.02ということになります。

もう一つ、イヌの話が残ってしまっていて、これがLOAELです。LOAELを基にADIの推測をすると100ではいかなないので、追加の安全係数をかけることになります。その追加の安全係数が幾つかがふさわしいのかというのは、ここで決めていただかないといけないんですけども、EPAではとりあえず追加3かけて300で割っているんです。通常LOAELの話だと従来は追加の安全係数10をかけたという話になってはいます。ですが、そのところで10をかける必要があるのかないのかということでコンセンサスが得られれば、EPAの見解を取るとして、その場合0.01レベルになります。

ですから、ラットの場合よりも低いところにADIが設定されるということになります。従来はこういう事例も幾つかあって、ADIが低く設定される方を我々は根拠として使っていた。ですから、ここでイヌのLOAELを用いた場合に幾つの追加の安全係数を用いるのがいいのかということで決めていただければ、混乱はなくなるのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

整理していただきまして、ありがとうございます。

○ 吉田専門委員

確認させてください。この表4から行きますと、EPAがイヌの1年を取ったのは、2年の慢性/発がん性試験の無毒性量を20 mg/kg体重/日と取ったからではないんですか。だから一番低いLOAELがイヌになったということではないんですか。

○ 鈴木調査会座長

非腫瘍性病変に限ってNOAELを決めると、EPAはその2年の試験を20 mg/kg体重/日としていますから、それと単純な比較をした可能性がないわけではないですね。

○ 吉田専門委員

この調査会では今まで非腫瘍性病変だけを取ってきてはいませんね。

○ 鈴木調査会座長

していません。腫瘍性病変があれば、それが一番低いところに出てきて、その NOAEL が出ているのであれば、そちらの方をその実験の NOAEL にしてきていたと思います。

その場合に NOAEL が低いところで設定されているけれども、それを用いるのか。イヌの LOAEL のところを用いるのかというのは、我々のところで決めなければいけない話になるわけです。LOAEL しか決まっていないということは、NOAEL がどこに行くかというのがわからないわけです。ラットで得られている NOAEL の 2 mg/kg 体重/日よりも低い可能性だってないわけではない。

そうすると、ここではポリシーとして追加の安全係数をかけて対応するしかないのではないかという話になるんだと思っていますけれども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

EPA が何を根拠にしたのかというところですけども、これは何ページになりましょうか。

○ 佐藤課長補佐

25 ページです。

○ 小澤座長

テーブル 7 の toxicity profile でしょうか。

○ 佐藤課長補佐

18 ページの下から 2 つ目のパラグラフに書いてあります。

○ 小澤座長

2 の 18 ページの下から 2 パラ。The Committee recommended というところですか。これは代謝物ですね。

○ 佐藤課長補佐

すみません、間違いました。

○ 吉田専門委員

1 つの案としては、一番低い NOEL が取れているところからといった、いつものやり方もあると思います。そうすると ADI が 0.002 mg/kg 体重/日となって、EPA 案よりも倍になるわけです。それを取るか EPA 案の方が更に低い ADI なので、今回はデータも不足しているので、普通だったらこうするけれども、データが不足しているので EPA 案を取るというのも 1 つの案だと思います。それは我々が決めるということですね。

○ 鈴木調査会座長

従来 ADI を決めるときに、LOAEL しかない話のところの扱い方というのは、その分に追加の安全係数をかけて、仮の ADI を計算するんです。それと一番低い NOAEL のところを用いてやったのと、どちらの ADI が低いかという比較をやってきたように思うんです。

○ 吉田専門委員

多分 LOAEL しか取れていなくても、より低い NOAEL が取れていれば、それをもって決め

てきたこともあると思うんです。そうでなければ LOAEL を基にどうやって安全係数を幾つかけるによって、それは変わってきてしまうわけですね。そういった安全係数の考え方をそうはいっぱい議論をしてこなかったと思います。

ただ、今回の場合は EPA のこういった考え方で、より低い側に ADI が設定されているので、どう考えるかというように議論してもよろしいのではないのでしょうか。私が記憶する限りでは、LOAEL しか取れてこなかった試験は随分あったと思うんですけれども、それがもし推定の NOAEL をというような推測は、今まであまりしてこなかったのではないかと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

大体その際に LOAEL がどのくらい NOAEL に近いのかという形で議論はしたんです。その上で LOAEL のところに追加の定数をどのくらいにしますかということで、2 とか 3 とか 5 という話があって、3 とかいうのは割と話がわかりやすかったんですけれども、この前のときに松本先生が 2 について非常に明解な考え方を出していただいて、そういう流れの中で決めてきていたと私は理解しています。

○ 吉田専門委員

私が申し上げたかったのは、今まではそうなんですけれども、更に例えば低い用量で NOAEL が取れている場合は、それを使用してきたこともあると思うんです。松本先生のケースは、それが一番低い LOAEL だったと思いますが、違いましたか。

○ 小澤座長

これはケース・バイ・ケースということになってしまいますけれども。

○ 山下評価専門官

同じ動物であれば、そういうのがあるんですけれども。

○ 吉田専門委員

同じ動物ではなくて、全部を比較してみたときです。

○ 小澤座長

吉田先生、1 つ伺いたいんですけれども、評価書 23 ページの「事務局より」で ADI 設定根拠について尋ねている文章があります。それに対して先生から「この試験に基づいた ADI 設定は」というのはどういうことですか。

○ 吉田専門委員

私は今日のラットの腫瘍のところを失念しておりまして、この腫瘍のところではライディッシュセル腫瘍を取ってしまうと 1 つ低くなってしまいますので、それを思うとどうなのか。他の先生の御意見を伺っていただきたいです。

○ 小澤座長

それでは、毒性の先生方から是非。各種毒性試験の中で一番低い値が LOAEL だった場合には、その試験の公比を使うというような議論があって、その中で 3 という数値が出てきて、それに対して松本先生から明解に、これは 2 がいいのではないかという御意見をいた

だいたということだったと思うのですけれども、今回の場合はイヌの1年間の試験のLOAELよりも低いNOAELの値がラットの試験で取れているのでどうするかという問題かと思うのですけれども、松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

私は先ほどの鈴木先生の御説明が非常にわかりやすかったです。イヌのLOAELの3.8 mg/kg体重/日と今のラットのNOAELの2 mg/kg体重/日というのは、用量だけからいうと2倍弱の開きしかない。慢性の試験で用量設定する場合、3倍、5倍を取るなので、その辺のところの絡みからしても、私は鈴木先生が説明されたのが一番納得できます。

○ 鈴木調査会座長

基本的にはイヌのLOAELの評価が振り返ってみると、ここではALT減少を取っているけれども、取らないという話でしたね。胸腺の話とか、そこら辺の話が出ています。体重増加抑制はこの用量では極めて軽度ですという話になっていて、それからすると用量設定が0、100、300、1,000、大体3くらいの公比ですね。そうすると、この100のもう一ドーズ下、つまり30だったら恐らく影響はないだろうというふうにエキスパートジャッジがあれば、そのところは想定上のNOAELという形になって、そのときに大体1少しの話になるわけですが、その辺を見て、なおかつラットの2年間の2 mg/kg体重/日というNOAELとの比較になるんだと思います。

そうすると、恐らく安全係数3くらいかけてLOAELで決めておけば、多分そんなに大きな間違いはないだろうと。安全側に立った判定なんですけれどもね。ですから、NOAELの方がLOAELよりも低いところに設定されているというのは、さっき山下さんが説明しかけていたけれども、同じ動物種の中のことならばという気がしていたんです。そうではないとすると、最も感受性の高いものはどこか。

○ 吉田専門委員

私も鈴木先生のでいいと思うんですけれども、そのことをきちんと書き込まないと、なぜ2 mg/kg体重/日を使わなかったのかということがまた今後になってしまうので、こういう理由から2 mg/kg体重/日は使わなかったというようなことをきちんと書き込む必要があると思います。反省として、ジャッジについては今まで言葉が不足してきたかなと、次の剤を含めて思っておりますので、やはりきちんと書き込む必要があると思います。

○ 鈴木調査会座長

今の私の説明のような形で、イヌのLOAELについて用量設定から考えて、公比3で考えた場合、その下では恐らく影響がないと考えられる。それと2 mg/kg体重/日というラットの用量を比較した場合に、イヌのデータを使う方が合理的と考えられたというような説明でよろしいですか。

○ 廣瀬委員

イヌの100 ppmでの白血球の減少とか、胸腺の退縮の発生頻度とか程度とか、その辺は全然わからないんですね。そうすると、ある程度は安全係数を少し高めに取った方が安全

かなというところです。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 藤本専門委員

今の点ですけれども、基本的には鈴木先生がおっしゃったことで、それともう一つ、吉田先生がおっしゃったことはこれからのこともありますので、クリアーにしておかないといけないんですが、私も先ほどから出ているように、動物種が違うときに明確な推定はできないわけですから、もしかしたらこの場合でもイヌでは NOAEL の方はもっと低いところにある可能性は常にあるので、そういうふうにと考えると今後の議論については、そういうことを前提にしていかなければいけないのではないかが 1 点です。

今回、現実的なところでは、確かにイヌの特に胸腺萎縮の程度がどの程度とか、その数とかがわからないので、公比の 3 分の 1 が NOAEL であるかどうかについては、結局は EPA に従うかどうかみたいなのところがあって、もしこの専門調査会でそれをあまり当てにせずに決めるということであれば、やはりもう少し大きな公比 10 とかを取るということもあるのかなと思います。

○ 廣瀬委員

こういう評価書評価の場合は、EPA の判断を尊重しないとしようがないですね。

○ 小澤座長

ただ、文言がまた問題ですが、そこは考えていただくとして、投与量 3.8 mg/kg 体重/日の 3 分の 1 の投与量で試験を行った場合に。

○ 吉田専門委員

推定の NOAEL に近いのではないか。

○ 小澤座長

NOAEL に近いものと推定されるのでというような一文を書くしかないですね。それが 2mg/kg 体重/日より低い。ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の NOAEL の 2 mg/kg 体重/日から安全係数を 100 として推定した ADI よりも低いということを書く。より安全側に立って、本調査会では ADI を 0.01 mg/kg 体重/日と判断した。日を付けるかどうかは吉田先生の御意見もありますが、そういう筋書きになるのではないかと思います。

何を取ってもしっくり来ないことは間違いないですけれども、いかがでしょうか。もしそれを取るとすれば、この表 4 に書いていただいた事務局案をほぼそのままいただくこととなります。勿論その理由を明確にするという吉田先生の御意見は非常にごもっともだと思いますので、それをきちんと書かせていただいて、本調査会の判断として 0.01 mg/kg 体重/日を ADI とするということになるかと思ひます。どうぞ。

○ 前田評価調整官

そういたしますと、検査で例えば今回 100、300、1,000 だったから 3 を取ったということで、もし 100、200、500、1,000 だったら、安全係数は 200 になったり 500 になったり変

わるのかということですが、それは試験のデザインによって安全係数が変わるということ
を認めることになるんですが、それはどうなんでしょうか。

○ 小澤座長

それはそういうことです。それは判断の基準をどこに敷くかということです。もう一つ
は、先ほど廣瀬先生から御意見があったように、その頻度というかドーズレスポンスとし
て書かせたときに、一体その公比 3 分の 1 になったときにどうなるのかということ推定
する。それしかない。吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

さっき廣瀬先生もおっしゃいましたが、EPA でそれを使っているというのも一つの根拠
にはなると思います。

○ 小澤座長

EPA で恐らく判断基準の根拠を書いていると思うので、拾いながら参考にさせていただ
く。

○ 高橋評価専門官

EPA は恐らく LOAEL の場合に 3 というのはデフォルトでもう決まっています。

○ 小澤座長

そうだとすれば、当調査会の判断基準を書くということで、先ほど吉田先生からうまい
文案をいただきましたけれども、それをたたき台にして、もむということではいかがでし
ょうか。

よろしければ、そういう判断で今日の TCMTB については ADI 設定ができて、ADI の設定
根拠がイヌの 1 年間慢性毒性／発がん性併合試験の LOAEL では 3.8 mg/kg 体重/日を用い、
追加の安全係数 3 を含めて安全係数 300 を採用し、ADI として 0.01 mg/kg 体重/日とした
ということになるかと思います。よろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今の結論で私自身はいいんですが、先ほど M4 を何でという話があったと思います。この
資料の 3 の 19～21 ページに若干書いてあります。この代謝物 4 に関しては、実は昔は農薬
で使われていたことがあるんだそうです。これは現在失効している、もうないという話に
なっているのがまず第一。

2 つ目は、20 ページの下から 2 つ目以降、特に一番下のところに飲水に関してという記
載があって、まいてから 1.5 日で飲水中に 30% TRR ほど表れるということが書いてありま
す。その意味でこの代謝物 4 についてやらざるを得なかったんだという経過が読み取れる
と思います。實際上、日本の場合、今は農薬に使っていませんから、この飲水に関しての
水系の汚染についてはあまり考えなくてもいいだろうと思います。それが 1 つです。

2 つ目は、代田先生が言われていたところの代謝物のラットの催奇形性のところで、EPA
は代田先生が言われるように F₂ の子どものところで全群で体重増加抑制があるとしつつ、
実際は F₁ のところで影響がなかったからと思われるんですが、子どもについても実は NOA

ELを母親と同じ用量に設定しているんです。

これは仮にそこがLOAELであったとしても、親化合物のADIと比較すると問題はない。M4の方が高いADIになってくるはずなので、問題はないんですけども、いかがいたしましょうかと思っているんです。もし先ほどからEPAの判断に従うよということがあって、その辺のところでは代田先生の御意見が変わるのであれば、評価書の最初の書き方のまま、代謝物4についてもNOAELは、子どもと母親は同じとした方がいいのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 代田専門委員

今までの議論を尽くされた後でもう一度戻るのはいやなと思いつつ、最後にこの件についてお話をしなければいけないと思っていたところでした。ただいま鈴木先生から、このM4を調べた経緯の御説明をいただいて、なぜこれがここにこれだけの形で載ってきたかということがよくわかりました。

飲水には日本では懸念されることは何もないということですし、なぜこのF₂の全群の影響を取らなかったのかということが書いてあると、とてもよかったんですが、得られている情報としては対照群に比べてどの程度抑制されているかということが記載されておりました。

有意差の他に対照群に比べて何%ということがありまして、そのデータで行きますと、時期ですとか用量の関係は何も書いていないのですが、大体1割前後のところでしょうか。評価書2の18ページの上にそのことが記載されております。最初のパラグラフの1~2行目にかけて数字が記載されております。恐らく程度が非常にマイルドだということで、一番低いドーズは影響としてみなさなかった、あるいは第1世代も第2世代も共通で認められている用量を取ろうということで、中間用量を取ったのではないかと想像されます。データがないので、それ以上のことについて言及する余地が何もないものですから、EPAの判断に従うということはこの評価書の基本的な考え方で行くのであれば、そのような考え方でよろしいと思います。

ただ、評価書の文には、全群で抑制されたと、F₂世代のところでは抑制されたという記載がございます。評価書の19ページの27行目になります。ここの部分の記載と無毒性量の記載の間にやはり説明が必要ではないかと考えます。

○ 鈴木調査会座長

もとの資料の3の26ページの一番下のパラグラフに具体的な数値等々が出てきています。確かにF₂の世代で全群に体重増加抑制があった。これは有意に低下したとなっていて、9ないし13%という数値が挙がっています。なおかつ14~27日までの話になっています。

F₁の方は実は一番低い用量ですね。そこでは影響が出ていません。F₁の問題では日によって若干違うんですけども、やはり最大最小で見ると9~21%。それも哺育末期の

ところで影響が出ているとなっています。このところでは最終的な結論にはそう書いてありながら、何で 195 を子どもの LOAEL にしなかったのかという理由は一切書いてありません。この場合、通常こういう話をするのは、F₁、F₂ともに影響が認められた用量のところを影響量とするということがよくやられますから、恐らくはそういうところではないかと推測されるんですが、決定的なことはデータがないのでわかりません。

一応全体として EPA の判断では、理由は書いていないけれども、一番低いところの用量は子どもの NOAEL であるという判断をしているということになっています。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。この評価書 19 ページの 27 行目の辺りに説明を付けるということですか。

○ 代田専門委員

そうですね。全投与群の F₂ 児動物で発育不全が見られたと書いてあって、その次に無毒性量が 194 mg となっているのはギャップがあるので、例えば F₁、F₂ 両世代で体重増加抑制が認められた 194 mg を児動物の無毒性量にしたとか。ただ、194 の抑制のあれが見えないので、明確に言い切っているのかどうか自信がないんですけども、EPA の方は恐らくそういう F₁、F₂ で共通ということで考えられたのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

提案ですけども、これは EPA では何々としているという形にして、理由は書かないで、客観的にそれだけの話にしておいた方がいいのかなと思います。

○ 代田専門委員

そうですね。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、そういうことにさせていただいて、これは代謝物に関する補足的考察というか、重要なところですけども。

よろしければ、本剤の審議はこれで終了とさせていただきますが、どうぞ。

○ 廣瀬委員

細かいことですけども、22 ページの 23～24 行目に「骨格異常」「奇形及び異常」、今までこういう異常は変異を言っていたのではないかと思います。ここであえて変異としないで異常とすべきなのか。その辺はどうなのでしょう。

○ 代田専門委員

何度か申し上げていますように、anomalies というものが具体的にどういう下肢帯の骨の異常であったかというのが記載されていないものですから、それをどういう表現にしているのか。変異と言い切っているのか、あるいは何かもう少し程度が進んでいるものなのか。そこは言い切れないんですが、バリエーションとは元の文に書かれていませんでしたので、先ほど鈴木先生がおっしゃったように、anomalies の訳語として最もこの場合には当てはまる異常というものをに入れておく方が元を外さないのかなと考えております。

○ 廣瀬委員

「奇形及び異常の増加」ということで、奇形と異常を別々にとらえているわけですね。

○ 小澤座長

廣瀬先生の問題にされているところは、22 ページの 24 行目「ウサギにおいては奇形及び異常」ですね。

○ 廣瀬委員

奇形などの異常ということになるんですか。

○ 鈴木調査会座長

奇形などの異常ということではなくて、この場合は明らかに異常という言葉は催奇形性という形で誘発されたものではない、なおかつ通常の範囲内で起こる変異の範囲の異常を指しているものと思っておりました。ここは修文をする必要があるかもしれません。これは全体をまとめてしまうと、発生異常の増加は認められなかったとしてしまえば、奇形もしくは異常は全部くくれるのではないかと思っているんですが、違和感がありますでしょうか。

○ 小澤座長

ラット及びウサギになるのでしょうか。ラットでは骨格異常の増加が認められたから、ウサギだけですね。いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

ウサギでは所見が認められていないので、ウサギでは胎児に対する影響は認められなかったということ、十分ではないかと思えます。

○ 鈴木調査会座長

はっきりそう書いた方がわかりやすいですね。

○ 小澤座長

ウサギにおいては胎児に対する影響は認められなかった。これでいきますか。廣瀬先生、それでよろしいですか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 小澤座長

よろしければ、本剤の審議はこれで終了ということにいたします。どうもありがとうございました。