

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第二部会 第37回会合議事録

1. 日時 平成22年3月19日（金） 14:00～18:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（アミトロール、アラクロール及びブタクロール）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

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

(他部会からの出席委員)

鈴木調査会座長、林専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、畑江委員、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

栗本事務局長、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 アミトロール農薬評価書（案）（非公表）

資料3 アラクロール農薬評価書（案）（非公表）

資料4 ブタクロール農薬評価書（案）（非公表）

参考資料 海外評価機関の評価を基に作成する評価書の記載について

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻となりましたので、ただいまから第37回「農薬専門調査会総合評価第二部会」

を開催いたします。

本日は専門委員の先生方9名に出席いただいております。確認評価第三部会より鈴木先生、林先生が出席されております。食品安全委員会からは4名の先生に御出席いただいております。

以後の進行を小澤座長によりしくお願いいたします。

○ 小澤座長

では、議事を始めたいと思います。本日の議題は、「農薬（アミトロール、アラクロール及びブタクロール）の食品健康影響評価について」でございます。本日御出席の鈴木先生、林先生並びに親委員会の先生方におかれましても審議に御参加いただき、それぞれ御専門の立場から御意見をよろしくお願いいたします。

開催通知等でお知らせいたしましたように、本日の会議は非公開で行います。まず事務局より資料の確認をよろしくお願ひします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、クリップでとめてある資料をお願いいたします。上から順に議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「アミトロール農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3「アラクロール農薬評価書（案）（非公表）」。

資料4「ブタクロール農薬評価書（案）（非公表）」。

参考資料で、先月の幹事会で議論いたしました、いわゆる評価書評価の場合に評価書の作成方法についての説明ペーパーです。

その他に今朝、専門委員から追加のコメントがございましたので、別紙で用意しております。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、農薬アミトロールの食品健康影響評価について始めたいと思います。まずは経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしくお願ひいたします。説明へのコメントは簡潔にさせていただき、迅速な審議に御協力をよろしくお願ひいたします。では、お願ひします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料2をお願いいたします。アミトロールはインポートトレランス申請が行われている農薬です。国内では現在、ポジティブリスト制度が導入されたときに、いわゆる不検出の物質扱いになっております。不検出と言いますのは、分析の結果が検出限界以下ということで、国内で使ってはいけないというような管理措置が行われております。アミトロールにつきましては、お茶とミネラルウォーターを除いて検出限界が0.025 ppm、お茶は0.1 ppm、ミネラルウォーターは0.002 ppmという検出限界が設定されております。

海外で EPA の方の評価書がございましたので、登録状況を調べたところ、食べ物以外、いわゆる非農耕地、工業地帯ですとか工業の跡地、線路の脇とか、そういったところの除草剤として使うという厳しい限定がされております。

評価書の方をお願いいたします。「審議の経緯」は 3 ページの上にまとめてございます。2008 年 6 月に当部会で審議が行われまして、遺伝毒性に関する追加資料要求事項がございました。その回答が提出されましたので、本日の議論となります。先生方から事前にいただいたコメントと重要なポイントを中心に御説明いたします。

5 ページの「要約」です。15～16 行目に若栗先生より遺伝毒性の考察についてのコメントをいただいております。これは本文の遺伝毒性の部分と食品健康影響評価と併せて御議論をいただければと思います。

6 ページに構造式がございます。その下の「7. 開発の経緯」は先ほど申し上げましたようにトリアゾール系の除草剤でして、国内では農薬の登録は失効しております。国内では不検出扱いの農薬になっております。インポートトランス申請で基準値をつくってほしいということで、それを受けての評価になります。

10 ページ。りんごの代謝試験が行われておりまして、8～9 行目を御覧ください。主要代謝物として E が遊離体及び抱合体として 22～24% TRR 検出されたということで、この代謝物の扱いを後ほど御議論いただければと思います。

同じく 10 ページの 21 行目以降、前回のときには資料が入手できませんでしたが、今回資料がありましたので、環境中の動態についての試験を追加してございます。ここの部分につきまして、先生からコメントはございませんでした。10～12 ページと続きます。

11 ページで訂正をお願いいたします。(4) の試験の 33 行目の「サイアナミド」は「シアナミド」の間違いです。

14～15 ページは前回の審議で専門委員からの訂正を受けて、評価書の方に反映しております。

17 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」になります。最初に表 7 で専門委員の方から修文がございました。18 ページの 500 ppm 以上投与群になります。評価書の方を反映しております。

18 ページの「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」につきまして、19 ページの 2 行目、藤本先生から「甲状腺ホルモンの上昇が重要な所見ということで追加」というコメントをいただいております。

評価書 (案) の方では、この併合試験のラットを基に恐らく ADI の議論をするのではないかということになります。報告書の方は一部原文を用意しておりますので、見ることが出来ます。

19 ページの (3) と (4)、ラットとマウスの発がん試験の検体摂取量は文献値がございましたので、それに基づきまして計算値を追加で入れております。

20 ページで参照 7、経済産業省の方の資料ですが、そこにわずか 10 行程度のマウスの知

見の記述がございまして、元文献を拾っていただいて調べたことを書いてございます。吉田先生からは1用量の試験なので参考資料にはいかがというコメントをいただいております。

繁殖の部分です。先ほどの別紙になりますが、専門委員から生殖発生毒性試験の(1)と(6)のところで追加コメントをいただいておりますので、併せて御覧になってください。

22～23 ページ「(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」です。23 ページの2行目の事務局注にございますように、骨化遅延という文言を22 ページの本文の方に追加してございます。

23 ページの「(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ③」の所見を整理いたしました。それを受けて21～22 行目の本文を修文しております。

24 ページ「13. 遺伝毒性試験」です。若栗先生より遺伝毒性の考察部分の修文をいただいております。陽性が幾つか表13にございまして、それらに関する考察になります。結論といたしましては18～19 行目にございますように、生体にとって問題となるような遺伝毒性があるとは考えにくいという文章をいただいております。

25 ページ。これが前回、遺伝毒性に係る追加資料要求事項の内容でございます。試験について詳細なデータを出していただきたいということで、机上の上でございます水色のファイルが回答になります。担当の先生方に事前に御覧になっていただきまして、26 ページの1行目のコメントボックスにございますように、全体的には生体にとって問題となるような遺伝毒性があるとは考えにくいと判断してもよいのではないかと。他の試験の結果と併せて議論していただければというようなコメントをいただいております。

28 ページ。食品健康影響評価でADIを決める際に、まず5行目に安全係数の話がございます。JMPRでは理由がはっきりとわからないのですが、通常の10×10ではなくて、10×5という50の安全係数を用いております。

藤本先生、吉田先生からコメントをいただいております。前回の部会でも議論されておりました、ラットだけ感受性が高いということではなく、イヌ、マウスにも甲状腺への影響が出ているというような議論が前回なされております。

6行目のボックスです。ADI設定根拠資料ですが、ADIを決める際に当たって、どの試験を基に設定すればいいのかということで、鈴木先生と藤本先生からコメントをいただいております。

30 ページは表14で、これまでの毒性試験の無毒性量と所見をまとめた表です。ラットの上から2つ目の併合試験で無毒性量が設定されていないということがございます。それを踏まえまして、28 ページにございますように、ラットの繁殖試験0.12 mg/kg 体重/日を基に安全係数を100ということでADIの案を設定しております。

非常に簡単ですが、以上でございます。

#### ○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、本剤は2008年に1回審議をしているということでございますが、追加があったことも含めて、今、御説明をいただきました。動物代謝のと

ころは私からは特に追加することはありません。

植物体内運命試験の中の項目、10 ページをお開きいただきまして、先ほど御説明いただいた 8~9 行目にかけて「成熟果実中に親化合物は検出されず、主要代謝物として E が」というところであります。このような濃度で検出がされているということなのですけれども、これを暴露評価対象化合物として考えるのかどうなのかということになるかと思えます。

これは急性毒性の情報というのみなさそうですし、なかなか難しいところもあるのですけれども、もう一つは最初に事務局から御説明を少しいただきましたが、不検出となっていると。検出限界が 0.025 ppm です。今、申し上げている E は親化合物ではありませんけれども、この 0.012 mg/kg という数字は 0.012 ppm に相当します。この試験はラベル化合物、標識化合物を用いた試験なので、このくらいの濃度であっても検出されたということだと思のですが、これがコールドの場合に果たして検出されるのか。そういった幾つかの問題があります。

突然で恐縮ですけれども、小林先生、この化合物はどのようにしましょうか。

○ 小林専門委員

参照 8 の 7 ページの E という化合物は、そこに代謝経路の図がありまして、ちょうど真ん中、抱合体に行く方の手前のものです。トリアゾールアラニンが代謝物 E です。量がすごく少ない。これが検出されるか否かというのは、今の技術をもってすればできますけれども、これが対象となるか。多分、私が思うには最初は分析していると思うんです。分解したり何かして測定していると思います。これが作物残留では対象が親化合物だけになっていますので、ちょっとわかりかねますけれども、最初の段階では調べているのではないかしらと思います。加水分解して、こちら側のアラニンを外して測定しているのではないかと思いますけれども、そこはわかりません。ただ、量的には非常に少ないと思います。

○ 小澤座長

0.01 ppm になってしまいますね。

突然御意見をお伺いしてすみません。先ほど申し上げましたけれども、今の御意見は量的には少ないものであるということと、急性毒性の情報もないということですので、小林先生も量的には少ないし、これを取り立てて暴露評価対象化合物という側面からどうこう言うこともないだろうということですのでよろしければ、先に進ませてもらいたいと思います。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

トリアゾールアラニンということで、トリアゾール系の防かび剤等の共通の代謝物として出てくるものですから、JMPR の方でそれなりの評価がされています。TRR だと 10% を超えているので、決まりからいくと、という話になってしまうのだけれども、絶対量は少ないですね。それに対して JMPR の方では毒性の評価をしている部分があります。幾つかの実験がやられておりまして、いずれのところでもそんなに毒性は強くないという話になっています。例えば急性毒性のところではトリアゾールアラニンは経口で投与された場合、非常

に急性毒性は低い。マウスとラットでは 5 g/kg 以上であるというような話がありまして、相対的な毒性を考えたときに取り立てて評価対象化合物にするような必要はないのではないかと思われまます。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ということでよろしければ、環境のところも小林先生はよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

12 ページに事務局からのコメントがありまして、これは確認したのですけれども、お返事するのを忘れていました。申し訳ありません。これは今の参照 8 の 10 ページの Table 7 ですが、Silty Clay のところで Koc が 111.6 になっておりまして、アミトロールの参照 9 の 42 ページの吸脱着の試験です。Adsorption/Desorption の項目の 5 行目で Koc は確かに 11.6 となっています。あとが 29.7 でみんな同じですけれども、どちらなのかと思ったんです。それを考えると、Table 7 の California Sandy loam は 117 で合っているのかなとか、いろいろと疑問もわいてくるので、私はわかりかねます。

○ 小澤座長

これはもうちょっとだけペンディングにしますか。もうほとんどそういう問題になってしまいますので。

○ 小林専門委員

何かでわかれば。

○ 小澤座長

ここで議論をして結論は出ないだろうと思いますので、事務局で調査をしていただいて、小林先生の御判断をいただいて。

○ 鈴木調査会座長

非常に大きくりな表現をすると、Koc100 台と 11 台ということですから、土壌吸着はほとんどなくて弱い。どちらかということと水の方に行ってしまうという意味合いだと思います。正確を期すためにとはいっても、これはどちらがどうというのは判断が付きかねると思うので、その辺はうまい表現があればと思っています。

○ 小林専門委員

いずれにしてもそんなに強くはないということなので、大ざっぱに言えば、よろしいかとは思いますが。

○ 鈴木調査会座長

逆に言うと、このトリアゾールがヨーロッパでは問題になされているわけで、それは地下水に表れてしまうからということで、このトリアゾール系のものについては禁止の方向に行っているという話の根拠にはなっています。

○ 小澤座長

吸着は弱いという結論的なことをうまく評価書中に織り込んでいただくような方向で考えていただくということでしょうか。

御説明いただいた次の項目は、18ページの「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」です。これが解釈の難しい試験なのですけれども、その前にごめんなさい。17～18ページの表7の修正。これは吉田先生から御指摘いただいたことですが、このような修正でよろしいですか。

○ 吉田専門委員

まず表7で3か所直しましたけれども、1か所目の甲状腺のC細胞過形成は本当にイヌであるのかなと思ひまして、これが500のみということなので用量依存性がないので削除。異所性甲状腺は発生異常ですので投与の影響はありませんので、これも削除ということです。以上です。

○ 小澤座長

また戻って恐縮ですけれども、15～16ページの表5、6で吉田先生から追記をいただいています。これはよろしいですか。

○ 吉田専門委員

これはこういうふうにしかな書きようがないのですけれども、このように見ていくと例えばいつもの書き方だと112、1.5とだんだん下がっていくように見えるのですが、この一番下は何を思ったか途中で用量をぼんと上げているので同じように書けないので、事務局が気を使って、また同じ名称をここに書いてくださっているんです。ですから、ここの「1.5/330」、16ページの表6の「30/1,000」はここだけの一つのくりだよということを注釈を付けておいた方が読む方には親切かなと思って入れただけで、もしもっといい表現があれば、それにしていただければいいです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。あまりいい表現もなさそうな気もするんですけれども、他の先生方はよろしいですか。仕方がないように思うのですけれども、よろしければ元に戻らせていただいて、18ページの「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」です。

ここはまず藤本先生からコメントをいただいて、実際には19ページの2行目に書かれております。ホルモンレベルの上昇に関してですけれども、ここはお考えのように変更がきちんと表の上で反映されておりますでしょうか。

○ 藤本専門委員

結構です。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 前田評価調整官

18ページの表8ですが、実際にこの剤が1日当たり何mg投与されたか。mg/kg体重/日ですね。パルス投与ということなのでなかなか難しいかもしれないのですが、このデータ

はこの評価書に記載があれば、わかりやすいかなと思いました。他のところはみんな ppm ですか体重当たりの mg とかが出ているのですが、ここだけ投与群 B、E、D、C になっているという点についてはどうでしょうか。

○ 小澤座長

一番問題にしたかったところを先に指摘いただきました。今の御質問の要旨に関して、事務局が収集して下さった資料にどのように書いてあるのかをかいつままで御説明いただくのも難しいのですけれども、これはどうしましょうか。確かに評価書の 18 ページの表 8 の下に 4 週ごとにアミトロール、混合飼料と基礎飼料を交互に与えるパルス投与という非常にわかりにくい書き方でして、これはどうするのだという御疑問はごもっともですが、ちょっと悩ましいです。

ちょっと前に吉田先生から補足いただいた投与量を途中で変更したという下りがあったのですけれども、この慢性毒性/発がん性試験ではもうちょっと具体的に 4 週ごとにとということが書かれてはいるのですけれども、たたき台の表にも例えば上から B ですか。5 ppm、1~39 週プラス雄では 40~115 週まで 100 ppm、雌では 40~119 週まで 100 ppm というようなことが書かれてはいるのですが、原資料は GLP にのっとった試験とはいえ、1981 年スタイルの書かれ方で非常にまとめるのが難しいのです。

○ 吉田専門委員

今ここでするよりも、すべて最後まで行ってから横並びで見てしませんと、これはまた途中で投与量を上げていますから、この 1 ppm が生きるかどうかもわからないので、最後にされるのが私はよろしいかと思えます。

○ 鈴木調査会座長

今、非常に悩ましい試験であるという説明があったのですけれども、お手元の資料 9 の 12 ページの 2 段落目の 9 行目辺りに平均の摂餌量としての記載がございます。この群は前の話はわからないのですけれども、115~119 週にかけて各群で、例えば C の群では 0.35、D の群では 1.04、B の群では 3.4、E の群では 3.5 mg/kg になるというような記載はございます。

全体としてはコメントのところ、私と藤本先生で評価でどう扱うかを書いておいたのですけれども、初期の段階の 4 週間、つまり 1 か月交代で低用量と基礎飼料を繰り返し交互に投与するという話は換算値を使う形で考えればいいことではあるのですが、この部分をどう評価するかは、吉田先生が言われるように、最後のところで横並びで、特に繁殖試験辺りの問題と併せて見るのが正しいのではないかと思っております。数値は高用量投与群のときの話については、評価はされているようです。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。とは言うものの投与量は非常に重要なところが何となくすっきりしない試験なのですけれども、先ほど甲状腺ホルモンのレベルのことは藤本先生にも御確認をいただいて、これでよろしいということなのですけれども、それ以外の所見



に関して、何か毒性の先生方を中心に御追加など特にいただけるようであれば。

○ 藤本専門委員

すみません。これも最後のところに絡むのですけれども、今回のこの実験は実際に基データが出たので、今回はこれが途中でドーズを変えたりして、一体何だったのかよくわからなかったということがあったのですが、実際に基データが出てきて、確かに最初の 39 週間は低ドーズでやってきた。

それは考え方としては、剤のメカニズムとしては抗甲状腺作用ということが生化学的なデータとか急性、亜急性の結果から出ていますので、それを前提にこれくらいの期間を見ていれば少なくとも変化が見える。少なくとも過形成が見えてくるだろうというようなことで、多分 36 週まで見て、何もなかったのというような流れがあったのではないかと基のデータを見ると想像できるわけです。

そうすると 36 週で出なかったということも一つ重要で、要するに中間と殺ですね。何の病理学的な所見もその時点では出なかったということだから、書く方がいいのかなと。それもよけいかなと思ったのですが、これがデータとしてどう生きてくるかという最終判断のところ、もしそれが必要であればここで書くべきことのような気もしているので、あえて今、申し上げなかったんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。非常に重要な情報をいただいたと思いますけれども、36 週までは、少なくとも中間と殺して何も見られなかったということは重要な御指摘かと思います。結局のところ最終的に NOAEL を並べて、横並びで ADI の設定まで考えていくことになるわけですが、そのときにこの先の生涯投与及び生殖発生毒性試験を見ていくことになります。

今、大変重要な御指摘をいただいて、他にその所見に関して何か御追加、その他がないようでしたら、一とおりに先を見せていただいた方がいいかとも思うのですけれども、いかがでしょうか。このラットの慢毒/発がん性試験に関して、特に御追加がなければよろしいでしょうか。

○ 前田評価調整官

鈴木先生からお示しいただいた資料 9 の 12 ページの下から 7 行目くらいのところに、この NOEL が 0.35 未満であるということが書いてありますので、それはここで無毒性量は設定できなかったという形で評価書の 18 ページに書かれています。ここは先ほど C の値が 0.35 ということでいけば、0.35 未満と書き直すことは可能ではないかと思いますが、その点についてはこの表現のままでもよろしいかどうか確認させていただきたいと思います。

○ 小澤座長

これは鈴木先生、すみません。

○ 鈴木調査会座長

これは先ほどお話ししたように、慢性投与のときの非常に高い用量に振ってから後の話

のことになっているので、中間と殺までの用量の話はどうとらえるかという部分が抜けています。ですから、この文に関しては私も後でもう一度戻って議論をする必要があると思うのですが、この試験自体をどういう扱いにするのか。そのことによって長期の毒性試験の問題として見た場合に、しかも甲状腺に対する影響として考えたときに、0.35 mg/kg 体重未満であったという話を書くか書かないか。ADI 設定のための NOAEL でどういふふうに評価をするか。この試験自体をそのための試験として成立しているのとらえるのか、とらえないのか。ある意味でこの試験のデザインの中にギャップがあるというとらえ方をすべきなのかというところを議論した上でないと、今この時点では結論が出せないと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そういったいろいろな問題点があります。先に進んだ方がいいと思いますので、進ませていただきます。

19 ページ「(3) 発がん性試験 (ラット、生涯投与)」ですけれども、ここは文献に基づく平均値から求めた検体摂餌量を載せていただいているということです。これは無毒性量は雌雄で 10 ppm ありますが、ここに関しては先生方から御追加等はよろしいですか。

「(4) 発がん性試験 (マウス、生涯投与)」であります。1 用量であるということがあります。事務局からのステートメントがあって、これは JMPR の資料などを入手していただいて、詳細データまでは手に入らなかったのですがという、ただし書き付きでこのような表をつくってくださったということでもあります。

この表の扱いについて御議論をいただきたいかと思うのですが、吉田先生は 1 用量ですので評価には使用できませんと。確かにそうだと思うのですが、参考資料としてということでもよろしいかどうか。吉田先生、何かございますか。

○ 吉田専門委員

発がん性試験としては、使うか使わないかとしては別としてラットで 2 つあり、マウスでも Non-GLP ですがございますので、データとしては足りているのですが、私がこれを参考資料にしたらどうかと思いましたが、明らかではないのですけれども、やや離乳期から投与した動物において肝腫瘍の増加ということでデータがあるので、あるデータをあえて外す必要はないだろうと。それが発がん性がないというならあれですけれども、わからないので、あくまでも評価には使わないけれども、こういったデータもありますよということで挙げればいいのかと思います。ただ、評価には使わないということです。

○ 小澤座長

私の申し上げたニュアンスを正していただいて、ありがとうございます。データはあるということでございます。参考資料として掲載するというのもよろしければ、先に進んでもよろしいかと思うのですが、いかがでしょうか。全くないわけではないわけで、JMPR の資料等から起こしていただいたということでもあります。

20 ページの「12. 生殖発生毒性試験」ですが、代田先生から何か御追加等がありました

らよろしくお願ひいたします。

○ 代田専門委員

少し今までの議論と筋の違う話になって恐縮ですが、繁殖試験の方は今の話の流れの中に入ってくると思いますので、発生毒性試験について気づいたところをお話しさせていただきます。

別紙になっておりますけれども、私の方でお送りしましたコメントがございます。ラットの方は特に問題はなかったのですが、ウサギの発生毒性試験が2回行われているのですが、最初のニュージーランドホワイトを使った①という試験につきまして、前回のときはいろいろな所見が出てきていたのですが、それが意味があるのかどうかということがあまりはっきりしていなかったもので、意味がないものについてはあえて記載しなくてもよいのではないかという考え方で案をつくっていただきました。

今回報告書を見せていただくことができまして、実際に数値の動きを確認いたしました。参照9の16ページに結果についての評価が書かれているのですが、こちらの方でも胎児に対して形態に異常を起こすということが書かれています。そういうこともありまして、生データを見てみますと40 mg以上、中間用量から上のところで確かに形態の異常が胎児にかなりたくさん見えているのですが、公比が10倍になっていまして、かなり大きい公比でやっても出現頻度が逆転しているものですか、あまり変わらないものというのがございました。

もしかすると投与量がかなり高くなっているんで、天井効果といいますか、そういう効果があるのかなとも思いましたが、後で80 mgの用量で行われたウサギの試験と併せるとそういうことでもないのかなとも思えるところがありました。ただ、幾つもの所見をずっと評価してみますと、やはり用量に比例して出現頻度が高くなっている所見がありました。

そういう所見について、更に高くなったらどうなるのかということで予備試験のデータも確認しましたところ、やはり一部の所見については予備試験の高い用量になると、その付近からまた見えるようになるというものもありましたので、ここは催奇形性なしという評価にはなっていますけれども、ウサギの試験で高い用量で形態異常を起こす可能性は否定できないのではないかとということで、こういう評価にいたしました。以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。追加でいただいたコメントですね。胎児の40 mg/kg体重/日。

○ 代田専門委員

40以上ではっきりとトータル、いろいろな奇形を合わせて、奇形が出た頻度。そういう腹の数。割合はどのくらいかというのを調べると40から上で上がっているのですが、どういうタイプのものが多くなっているか。偏りがあるかというのを調べていくと、40とその上の400との間で明確に差があるものは、大体400から出てくるものであります。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。この試験のNOAELについては、変更は特に出

こないということですね。

○ 代田専門委員

NOAELについては出てこないです。

○ 小澤座長

わかりました。この試験は(4)ですね。

○ 代田専門委員

(4)の①で、胎児に対する影響は、40 mg/kg 体重/日のところで骨化遅延が認められているので、4 mg/kg 体重/日であるという、そこは変わりません。

○ 小澤座長

それはよろしいわけですね。文章にもそのように入れていただいていると。骨化遅延という言葉は載せていただいているということですが、追加でいただいたコメントで少し文章が加わるということですね。

○ 代田専門委員

そうです。四角のところに催奇形性について、初めの文章は催奇形性は認められなかったという文章でございましたが、そこを削除して、経緯としてこういう変化があって、特にこの所見について用量相関性が示唆されているというような内容になっております。

○ 小澤座長

わかりました。そうしますと「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」に戻らせていただきますが、この試験に関してはNOAELの数値だけを見ても、この試験が2 ppmということで低い値になっているのですが、この試験に関して何か全般的に御追加いただくようなことはありますでしょうか。

○ 代田専門委員

特にございません。やはり15 ppmで甲状腺の所見があるということになっています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今(4)は御説明いただいたわけですが、他のところの発生毒性試験については、このままでよろしいですか。(6)は直していただいているのでしょうか。

○ 代田専門委員

(6)は事務局の方で前回の審議を踏まえて直してくださったんです。同じようにデータを見てみましたが、こちらの方については腹数で有意差があるようなものはなくて、特定の腹の中で増加するような胎児の増加というのが認められていたので、それについては取る必要はないと考えまして、修正していただいたとおりということで判断しております。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。他の先生方から特になければ、今回少し問題にしたい遺伝毒性試験に関してですが、私に近い方からすみませんが、根岸先生、何か御

追加いただくようなことはございますでしょうか。

○ 根岸専門委員

直していただいたとおりで、特に追加はありません。26 ページに私はコメントを書いたのですが、普段は出てきませんショウジョウバエのスポットテストが *in vivo* の試験で陽性になっているのをどう取り扱うかということで、事務局の方からもあらかじめ意見を聞いてこられましたので、そのコメントとして書いたのと同じようにお答えしました。

普通に使われない試験ですし、遺伝子突然変異だけで説明できる結果ではありませんので、他の試験とも併せまして、遺伝毒性としては特段問題となるような遺伝毒性があるとは考えにくいという表現でいいのではないかと思っております。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。若栗先生には食品健康影響評価絵も含めて、幾つかの箇所にわたって御修文をいただいております。この試験に関して何か御追加等、あるいはコメントがございましたらよろしく願いいたします。

○ 若栗専門委員

追加の要求を出したので、その経緯だけざっと御説明します。初めにいただいた評価書（案）のときには陰性の結果だけしか出ていなかったんです。確かにこれには復帰突然変異試験と染色体異常試験と小核試験が載っておりますので、農薬で普段使われている 3 点はクリアしていた。しかしながら、例えば今、手元にあります参照資料 7 等を見た場合に、陽性の結果が散見された。それをまるで見なくてもいいのかというところで、一応提出してくださいということで提出いただきました。

その結果で、*in vitro* の方でも陽性結果が幾つか出ておりますが、*in vivo* の方ではショウジョウバエのスポット試験以外はすべて陰性の結果が得られております。今、根岸先生からも御説明いただきましたように、ショウジョウバエの方のスポット試験は必ずしも遺伝毒性ではないという流れであるとする、*in vivo* の方の系ではすべてネガティブだった。手に入るような資料では陰性だったということでもありますので、生体にとって問題となるような遺伝毒性があるとは考えにくい。

もしくはここのところは実は *in vivo* のスポット試験で 1 つ陽性が出ているので、問題となるような遺伝毒性があるとは考えにくいという記載にしておりますが、皆様に考えていただいて、問題となるような遺伝毒性はないというような文章にしてもいいかと考えております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今、先生方に見ていただいている 24 ページで、考えにくいという言い回しをいただいておりますし、食品健康影響評価のところなども御修文案をいただいております。

林先生、もしよろしければ何かコメントをいただければと思います。

○ 林専門委員

今、お二方のおっしゃったことでいいと思います。ショウジョウバエの成績はこれまでもあったのですけれども、結局これはなかなか解釈が難しいです。要するに本当に残留農薬のヒトに対する健康評価という場合、ショウジョウバエのデータはどう解釈するのかは定まっていないし、最近この試験系もほとんど使われていないという事実もございます。

個人的としては、先ほどのマウスの生涯投与の試験があったように、この辺もこれはあくまで参考データというような取扱いにしてもいいようなものかなとは考えておりました。

ショウジョウバエのウィングスポットテストは、確かにジーン・ミュレーション以外のものでも出ることにはあるのですけれども、そのジーン・ミュレーションでも当然出ますので、その辺の書き方は少し慎重にした方がいいのかなと思います。

いずれにしても、ガイドライン等で要求されている基本的な試験は、すべて GLP の試験で陰性ということでクリアーされているので、まず問題となるようなものでないということとは確かだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。生体にとって特段問題となるような遺伝毒性があるとは考えにくい。言い回しとともに、いい文案を考えなければいけないとは思いますが、ただいま林先生からショウジョウバエの試験は解釈が難しいということ。ジーン・ミュレーションというメカニズムを含むけれども、それ以外も含む。GLP での要件は満たされている。改めて今回いろいろな試験の結果を出してもらって、*in vitro* では若干陽性の結果もありますが、*in vivo* の、今、問題になったショウジョウバエのテスト以外は陰性であるということであります。

この言い回しですね。ロジックとしてどうするかということですが、確かに林先生がおっしゃられましたように、参考データにするのはショウジョウバエのテストを参考データという意味合いですね。そういう扱いということも考えますし、それも明解でいいのかなという肝いたしますが、先生方はどのようにお考えになりますか。今の提案に関して、ショウジョウバエのテストは参考データにしたからといってどうでしょうか。

○ 林専門委員

参考データとしても、この遺伝毒性試験の中にはそういうデータがあって、陽性の結果も報告されているという、それは残しておいていいと思います。最終的な食品健康影響評価と一番最初の要旨のところだけをもう少し簡潔に生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられたという言い方で言い切ってしまうのもいいのではないかなというのが私の提案です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。例えば 24 ページのアンダーラインの部分ですが、*in vivo* ではスポット試験では陽性結果が得られたという、このところの文章を一番極端を申し上げれば、参考データとしてデータはデータですから載せておくとしても、文章からは削除してしまって、特段問題になる遺伝毒性があるとは考えにくいとやるのか、いかがで

すか。

○根岸専門委員

実際にショウジョウバエのスポットテストをやっている人間として申し上げますと、やはり遺伝毒性というか、変異原性試験としてはデータを見る限り、そんなに弱くない結果です。非常に強い発がん物質に比べれば弱いですが、一緒にやっただけの農薬に比べたら、そんなに弱くない結果が出ておりますので、遺伝毒性試験としてはここに書いてあるように取り上げていただいておりますので、最初の要約とか食品健康影響評価のところは、もうそれを細かく取り上げるのではなく、特段問題となるような遺伝毒性があるとは考えにくいという表現にさせていただいた方がいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうもすみません。全くやったことのないものですから、失礼を申し上げてしまったかもしれません。まとめの文言は少し考えていただくということにして、生体にとって問題となる遺伝毒性は特段ないという結びはそれでいいだろうと。そこだけは確認したということで、文章は論理が一貫するように、林先生のお知恵も拝借してまとめていくということによろしいかと思いますけれども、何か別のお考えがあれば。

そうしますと、食品健康影響評価及び付随して 28 ページに事務局からのコメントですか。確認事項みたいな形で 28 ページに書いていただいております、セーフティファクターに関係することですから、これは ADI 設定に進んでしまうかということですが。

○ 代田専門委員

先ほどの繁殖試験ですが、私は数字を見落としておまして、繁殖試験のところでは最初に以前いただいた審議のときには、評価の基となったものでは 15 ppm で雌雄の動物に軽度な甲状腺の機能の亢進があるという所見があるということで、その無毒性量が 2 ppm と設定されているのですが、この部分に関してはホルモンも測定されていないということで、それについて新しくいただいた参照 9 では、そういうこともある理由については何も触れていないようですが、もう一つ NOEL が上がって書かれております。こちらの参照 9 の 18 ページに NOEL が 15 ppm と評価されております。

ですから、他の試験のこともあるかと思いますが、この甲状腺の変化をどういうふうにとらえるか。ホルモンを測定していないものについて、どういうふうを考えるか。あるいはこの所見でどういうふうを考えるかという統一的なとらえ方をして、2 にすべきか 15 にすべきか考えていく必要があるのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どういたしましょうか。参照 9 は今日、追加資料としていただいているのでしょうか。

○ 代田専門委員

お送りいただいている海外評価資料です。

○ 吉田専門委員

確かにホルモンは測っていませんけれども、ホルモンが動いた結果、このように甲状腺の過形成が起きているので、今まで甲状腺に影響があったものはすべてホルモンを測っているわけではないので、私は影響としていてもよろしいのではないかと思います。JMPRは影響としていますね。

○ 代田専門委員

そうですね。ただし書きでそういうことは書いてありますけれども、JMPRはNOAEL2 ppmとなっています。

○ 小澤座長

15がLOAELですか。

○ 代田専門委員

海外評価資料の9ページになります。こちらの方も初めの報告をしたものは2 ppmと評価をしているけれども、こちらでは最終的な評価は15 ppmだと記載されております。表のところの15 ppmにそういう変化が認められたことに基づいて、そういう所見は得られていると思われるのですが、最終的な評価ではこれは取っていないということになっています。その理由がホルモンを測られていないことと、他に甲状腺に対する他の影響が認められていないということです。

○ 小澤座長

この剤は甲状腺に対する影響は他のところでも出ていますね。

○ 吉田専門委員

JMPRの1997年の資料3の最後にどれを毒性としたかという一覧表が出ていて、13ページにLevels that cause toxic effectの欄を見ると、毒性のなかった用量はラットでは2 ppmがリプロダクティブですね。ということは、上の15 ppmがLOAELになっていますから。

○ 代田専門委員

9ページのところでは、結論としては15 ppm。

○ 吉田専門委員

コメントのところでは何か書かれていましたか。これはリザルトのところだと思うんですけども、11ページからコメントが4パラから始まっています。

○ 代田専門委員

確かに13ページの表では2 ppmです。

○ 小澤座長

12ページの上の文章にNOAELと。

○ 吉田専門委員

6行目にNOAELと書いてありますね。

○ 鈴木調査会座長



議論の途中ですけれども、JMPR の記載は非常に悩ましくて、繁殖毒性のところでは NOAEL を 15 ppm としておきながら、最終的に吉田先生が言われた 13 ページ、その前の 12 ページのところでの記載を見ると、2 ppm を NOAEL に取っているんです。

○ 吉田専門委員

それが JMPR の結論です。

○ 鈴木調査会座長

ですから、そこところが評価書（案）にはとりあえず反映されているということになっています。

○ 吉田専門委員

私の解釈は違うかもしれないのですが、コメントのところに恐らく用量設定試験で甲状腺が赤かったりしたのが 10 ppm に見られたので、Systemic Toxicity の出た用量を 2 ppm としているというのが JMPR のコメントとしてあるので、今回の 2 世代では測っていなかったよという結果の記載があるけれども、このコメントによって次の結論は 2 ppm になっているということもあります。それとは別に私は形態的な変化があったので、影響としてよろしいのではないのでしょうか。今まで全部の病理の一般毒性試験も測っていたわけではないですし、それを持ってきて毒性としてきたと思います。

○ 鈴木調査会座長

極めてややこしい話があって、JMPR では最終的には ADI の根拠をイヌに持ってくる過程で、このラットの話が若干ヒトに外挿する際に過剰になるような話をして、無理やりイヌのデータから ADI を決めるような話になっているけれども、これは私たちには理解ができません。ですから、その意味で平たく見ていただければいいかなと思っています。

それでその繁殖試験のところの成績と先ほどの 2 年の用量が途中で変わった実験ですね。あの辺りのところをどうとらえていくかという話をしていただきたい。林先生から何かもう少し重要な疑問が呈されております。

○ 小澤座長

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

これは一般の人が 25 ページのテーブルを見たときに、*in vitro* の方でも上から陽性、陽性でずっと来ているわけです。この表の中の *in vivo* のくくりの中にも陽性があるわけです。これはもう少し丁寧に説明しないと、要するに最後の小核試験等だけで生体にとって問題となるものはないというだけでは、不十分ではないかと思っています。その辺をもう少し書き方を検討する必要があるのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。25 ページで上からいきなり陽性が出てきます。このところの書きぶりということですね。

○ 林専門委員

これは最終的に結論としては、先ほどのお二人の専門委員も言われたように、問題となるものではないと最終的には言えると思いますけれども、そこへ持っていくまでのロジックをもう少しきちんとしないと難しいかなと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これも非常に悩ましいと思うのですが、考え方としては、人に対するリスクを評価する目的をかんがみたときには、特段問題となる遺伝毒性はないという結論を導くわけですけれども、その至る過程で、この評価書が行く行くは公開されるわけですから、評価書の書きぶりを工夫する必要があるということかと思えます。

先ほどのお話に戻らせていただいて、甲状腺の評価ですけれども、NOAELを0.12 mg/kg 体重/日にするということですが、代田先生、今までの一連の議論を踏まえまして、どのようにするのがよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

私が混乱をさせてしましまして申し訳ないのですが、やはり全体として共通して認められる所見が甲状腺の所見ということで行きますと、この繁殖試験に関しては甲状腺の所見が得られているドーズはポイントになるのではないかと思います。そういうことから行きますと、この最初の評価書どおりの2 ppmを無毒性量という判定にすることで、所見の取り方が他の試験と一致してくるのではないかと判断しております。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。食品健康影響評価のまとめ及びその先のADIについて考える作業に入ってもよろしいのではないかと思います。そこに入る前に何と毒性等で御追加があれば。よろしいですか。

そうしますと、2年間のラットの慢性毒性/発がん性併合試験の用量設定で非常に悩ましい問題も含めて議論をしていかなければいけないのではないかと思います。

28ページを開けていただいて、セーフティーファクターについて、JMPRは通常10から5に下げているのですけれども、その理由は甲状腺の腫瘍誘発物質に対する感受性がヒトよりラットで高いことを理由にして、セーフティーファクターを下げることをしています。これは前回の本部会でも議論が済んでいることではあるのですが、一応確認をさせていただきたいと思えますし、藤本先生、吉田先生からADI算定の係数を下げる必要はないというコメントをいただいております。下げるということはないということを確認させていただきたいと思えますが、その点はよろしいでしょうか。

○ 松本専門委員

少しだけ追加させてください。慢性/発がん性試験の用量の話ですけれども、確かにパルスという特異な投与方法をしています。海外評価資料の9の12ページにそれぞれの群の用量が書いてあります。私はDという群を注目しました。このD群で3 ppmを39週やって、その後60 ppmをやった。これを算術的ですが、4週間置きにこれくらい食べてと

いう計算をしますと、この 1.04 というところになるんですね。これはほぼ正しい数字だと私は思いました。

そこで D 群のところでお話ししたかったのは、実は D の雄で表 9 を見ていただいたらいいのですが、ろ胞の腺腫が有意に増えています。これは算術的な数字ですけれども、1 mg/kg 体重/日で腫瘍が増えているということを考えると、やはり私も藤本先生、吉田先生のコメントのように、下げるといことは考えない方がいいだろうと思いました。つまり 1 mg/kg 体重/日は ADI 設定の安全無毒性量の 10 倍です。ですから、下げるといのはよくない。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

話としてはどれを ADI 設定に使うかということによろしいですね。今の松本先生の話とも絡むのですけれども、表 14 を見ると 2 世代繁殖試験が数字としては一番低くて 0.12 mg/kg 体重/日で、問題は先ほど鈴木先生がおっしゃった 2 年間のパルス投与の試験をどうするかということで、この 0.35 mg/kg 体重/日でも影響が出ているということです。でも、その下の生涯投与試験を見ますと 0.5 mg/kg 体重/日が NOAEL になっている。ということは恐らく 0.35 より低いところに NOAEL があるのだけれども、もう一つでは 0.5 のところに NOAEL があるということ。更に 2 世代繁殖試験は低いところにありますので、私は確かにパルス投与では NOAEL は取れてはいないのですけれども、この 2 世代繁殖試験の用量を ADI 設定の根拠にしてもいいと思います。

その 1 つの根拠としましては、まさしく今、松本先生がおっしゃった 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験の D、1.04 mg/kg 体重/日と計算した用量は、ラットですけれども発がん用量である。その約 10 分の 1 ですから、10 を取れているので、もしこの発がん用量をマージンとして、追加の安全係数をかけたとしても、ほぼこの生殖試験、繁殖試験とは値が変わらないのではないかとということ、更に今回は追加の係数が 10 ですけれども、ラットが感受性の高いという動物を考慮いたしますと、発がん用量までもオーバーオール NOAEL までも開きがあることなので、発がんという懸念もこの用量ではないのではないかとこのように考えて、繁殖試験ではよいのではないかとと思うのですが、甲状腺は親委員の廣瀬先生が長くされていたところなので、廣瀬先生の御意見を伺いたいと思っております。

○ 廣瀬委員

甲状腺の問題というより、データを見ていると、かなりデータが足りないところがあるわけです。まず 90 日試験がサルでやられていますけれども、それも投与量の問題で NOAEL が取れていないし、ラットでは 9 週間の試験しかないですね。イヌになると 1 年間の試験 1 つ。ただ、これも週に 6 日の投与ですから 7 日とちょっと違うところがあります。ラットでは 2 年間の慢性毒性といっても、これは先ほどのパルス投与のデータですから、なかなか評価することは難しい。

発がん性試験はラット、マウスが行われていますけれども、両方とも非 GLP で 1983 年の古いデータということになると、我々が今まで評価してきたのと違うデータですから、もしこれで評価するのであれば、どうしてこのデータギャップがある中で評価ができるのか。

たしか以前データギャップがあった場合に、どういうデータが足りないけれども、食品安全委員会としては評価が可能だと判断したとか、そういう説明がありましたので、そういう説明を加えるか、あるいはデータギャップを考慮して安全係数を 100 以上にするとか、そういうことを考えてほしいと思って、今、考えていたところです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 吉田専門委員

確かにデータが特に発がん性試験でパルス投与という複雑な投与をしているので、評価しにくいというようなことは書き込むべきだと思うのですが、データギャップで追加の安全係数を更にかけるべきかどうかは皆さんに御議論をいただくとして、まずイヌのデータの不足につきましては 1 年があるので、これが 3 か月だけで 1 年がないならば違うのですが、1 年間の試験がありますので、私はイヌについてはデータギャップはあるけれども、担保はされるのではないかというように思っております。

マウスの試験ですけれども、確かに 10 週となぜか 3 週足りないということですが、ある意味では用量設定試験でショートタームの試験は幾つかやられていると思うので、そういうのである程度の担保はできると思うのですが、ただ、それでもデータセットから見ると不十分であることに変わりはないので、記載することは必要であると思います。

でも、私はこれでもある程度評価はできるのかなと。この年代にしてはホルモンも測っているし、比較的主にやっているのかなという印象は受けました。80 年代初期とか 70 年代後半だと、かなりすごいのも今まで見てまいりましたので。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今、イヌとラットの亜急性について言及いただきました。発がん性に関しては生涯投与が 1 本で 0.5 mg/kg 体重/日という値が出ている。その前に 2 年間の問題にした試験で、松本先生が計算してくださった 1.04 mg/kg 体重/日という数値が出てきて、更に吉田先生がそれに関して追加の安全係数を 10 かけたとしても、2 世代繁殖試験の NOAEL である 0.12 mg/kg 体重/日と変わらないではないかという御議論もあったわけですね。

そのようなことを総合して評価可能と判断するのか。あるいはなおデータギャップがあるので、何か追加をかけた方がいいのではないかという判断をするのかということになるのではないかと思います。どうでしょうか。

○ 泉専門委員

結局、評価は可能であると私は考えますが、今後のためにも途中から濃度を変えるような実験は参考資料の方に入れておいて、評価の対象にしない方がいいのではないかと。廣

瀬先生が不適當というところも言われましたけれども、何とかそろっているように判断しました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今、御指摘のように参考データという扱いだという判断をこの委員会でしたということを明記しておく手もあるのではと思いますが、どうですか。

○ 鈴木調査会座長

GLP でやられている試験なので、参考にするのは難しいとは思いますが。評価上、評価が難しいということを書くのは悪くはないと思いますが、データ自体はそれなりに信憑性があるものだと見ないといけないのではないかと思います。

○ 小澤座長

これは 81 年の GLP ですね。すみません。

○ 廣瀬委員

GLP がどうのこうのというところではなくて、パルス投与をどう解釈するかというところですので、誤解はしないでください。

○ 吉田専門委員

私も参考資料にはしない方がいいと思います。これが下手したら一番低い NOAEL になる可能性があるので、これを参考資料としてしまうことによって、これは評価の対象から外しましたという印象を受けるので、これも込みで悩んだよというところを最後の食品健康影響評価で書き込むことが必要。これでも何とか評価できたとか、これはギャップがあるから更に安全係数をかけさせてもらいましたとするのかはこの判断ですけれども、参考資料としない方がいいというのが意見です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そういう御意見が大勢かとは思いますが、パルス投与といった実験デザインが非常に不明瞭なところがあるので、信頼できるデータとして用いるには難しい点がある。そういったことに言及しておかないといけないのだろうということですね。その点は事務局でメモをいただいていますね。よろしくお願ひします。

評価は可能だろうという御意見が多いと思います。そういうことでは一致していると思うのですが、ADI を算出するに当たって、追加をするかどうかということかと思ひます。その点は非常に難しいところですが、御意見をいただければと思ひます。いかがでしょうか。

セーフティーファクターで追加をかけるのであれば幾つにするのか。データギャップということで、極論をすれば文句なく 10 というところからスタートかなと思ひますけれども、最大の追加のマーヅン 10 とするか。全く追加の安全係数を取らないか。究極の選択を先生方に迫ってしまっているような言い方で申し訳ないですけれども、吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

これも本当に数字のクイズになってしまうんですけれども、2 年間のパルス投与した非

常に厄介な試験を見ますと、公比が約3が取られております。そうすると途中から用量を上げましたけれども、もしこの下の公比を取ろうとしたら7~8 ppmを取ったのかなという気はします。大体0.1 mg/kg 体重/日くらいですね。

それは繁殖試験の用量とほぼ近いので、私は個人的には恐らくこの繁殖試験の0.12 mg/kg 体重/日をもってすれば、ほぼ安全圏は取られているのではないかと思うのですが、もし取るとして追加の安全係数をかけるのでも、10はかけ過ぎではないかと思えます。データギャップということがありますけれども、確かにフルではないですが、一応あるデータはそろっているのです、これでデータギャップというと、これからポジリスは全部データギャップで、かける10が一律基準みたいな形になってしまいます。私はこれは評価可能であろうというように考えます。ですから、もし追加の係数をかけるとすれば、NOELが取れなかったことに対する追加係数だと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。もしよろしければデータギャップということで、先ほど甲状腺の議論で廣瀬先生から御意見をいただいたのですけれども、親委員の先生から是非、追加の安全係数に関する御見解のようなものをいただければ、まとめる立場としては非常にありがたいけれども、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

私も10などという大きな数値は全くか考えていません。慢毒についても十分ではないですけれども一応はありますし、発がん性試験でも一応あるということを見ると、せいぜい追加で2くらいでも構わないかなという気はします。10は絶対に要らないと思います。2とか3とかそのくらいでいいのではないかと思います。気休めみたいなものですが。

○ 小澤座長

ありがとうございます。2~3辺りで、根拠と言われると全く科学的なことは言えないわけですが、親委員の先生からは2あるいは3くらいはかけてもいいのではないかと御意見もいただきましたが、どうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

先ほどの吉田先生が考察してくださった部分は比較的合理的なのかなと思って聞いていました。ですから、2年慢毒のパルス投与で実際には特にその中間のところまでの低用量の段階を見たときに、10 ppmまでは影響がなかったということもできる。藤本先生も似たようなことを言っておられます。ですから、それが36ないし39週くらいまでですから、繁殖試験と比べても似たようなところに行っているわけで、そのときに仮にパルスで1か月ごとに餌を基礎飼料と変えたというところで、その部分をどういうふうに見るか。その辺でずっと慣らして10 ppmとか3 ppmを投与していたわけではないねということからすると、その数値をそのまま信じてしまうと過大評価になってしまうのかな。その辺りを考えて、仮に実際に摂取したのは半分くらいしかないねという計算になるとすると、恐らく

計算すると繁殖毒性のところ得られている NOAELの方が低くなると思います。

それからすると、もしそういう解釈で2年の慢毒のところが使えるのであれば、一番感受性の低い試験は繁殖試験のところ担保できているという解釈も成り立って、その場合は特段追加の安全係数をかけなくてもいいというふうにもなる。どちらかの話だろうと思います。どちらが正しいかと言われてもなかなかね。吉田先生からその辺のところ追加の御意見をいただければ。

○ 吉田専門委員

一番気になりますのは、この2年発がん性試験が計算のデータであって、実際の測定データでないということです。ただ、混餌を考えますと血中濃度が上がらないうちに翌日になってパルスになっていると思うと、やはりそうは影響としては出にくい状態なのかなという感じがします。毎日休薬みたいな形ですね。

ただ、非常にきれいに抗甲状腺作用が出ているということで、個人的には恐らく繁殖試験で行けるとは思うのですが、この2年間の試験が連続投与でないというところで、本当に0.35 mg/kg体重/日より低いところ出ることにはなかったのかなというのが非常に、どこまで下がったのだろうというのが気になって、そうなると廣瀬先生がさっきおっしゃったように2か3をかけておけば安心はできるかと思えますけれども、それはあまりに科学的ではないと思ったり悩んでいるところです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。もし繁殖試験のNOAELを使うのであれば、「NOAELは慢性毒性/発がん性試験のデータには不十分な点があるが、何々の根拠で繁殖毒性で担保されていると考える」というようなロジックになると思います。安全性の担保の書き方についてですね。

○ 廣瀬委員

そのところが納得できればいいわけです。特に難しいのはパルスの投与をどう解釈するかということが非常に難しいので、そこをちゃんと説明ができれば、それでも構わないと思います。ちゃんとできるのかなという心配があります。

○ 小澤座長

吉田先生、申し訳ないですが、私は詳しい投与スケジュールが頭に入っていないのですが、パルスというのは何か月かの間で連続混餌ということではないですか。

○ 吉田専門委員

違いますね。4週ごとです。

○ 松本専門委員

単純に言えば、一月置きに2回やる。

○ 廣瀬委員

低い量ですと投与した方が影響は出やすい。トータルで同じ用量としてもですね。例えば20 ppmで4週ごとにパルスでやって何もでなかったとしても、その半分、例えば10

ppm でずっと長期をすれば変化が出るということも十分考えられると思います。解釈が非常に難しい。

○ 吉田専門委員

ただ、生涯投与をした試験では 0.25 で NOAEL が取れています。これをどう考えるかですが、エンドポイントが、用量が高いですけれども、かつ甲状腺の重量増加等もあるので、2 年間の慢毒/発がん併合試験もエンドポイントは甲状腺の肥大なので、そう変わらないのかとは思っています。生涯投与の試験は Non-GLP ですね。

廣瀬先生にお伺いしたいのですが、抗甲状腺剤を投与したときの回復性は比較的いいものですか。結構残るものですか。

○ 廣瀬委員

かなり早く戻ってくると思います。初期の段階ですけれどもね。

○ 吉田専門委員

もう一つお伺いしたいのですが、C 群の投与をしたりやめたりの一番低い用量では、甲状腺肥大や甲状腺の上皮細胞の過形成が出ていますけれども、この用量は恐らく休薬が何回も続いているけれども、発がん用量とは考えなくてもよろしいですね。その上の D 群の 1 ppm + 20 ppm。

○ 廣瀬委員

C 群は腺腫が 1 例。

○ 吉田専門委員

対照群と同じなんです。

○ 廣瀬委員

少なくとも発がん用量ではない。過形成は出ているわけですね。

○ 小澤座長

吉田先生、1 ppm という摂取量は mg でいうと大体どのくらいになると考えればいいですか。

○ 吉田専門委員

零コンマ幾つかで、すごく低いです。

○ 小澤座長

ただ、過形成は出ていると。

○ 高橋評価専門官

JMPR のラットですと 0.05 くらいです。

○ 吉田専門委員

だとすると、繁殖試験の約 2 倍違うということですね。

○ 鈴木調査会座長

表 8 の病理試験は恐らく一番最終と殺のときの話なので、1 ppm に対して 20 ppm を足して投与したときの話になっていると思います。ですから、28 ページの私のコメントに、要



するに中間と殺までのデータを見ると、重量のところでは若干の変動があったという記載はありますが、病理組織学的には 10 ppm まで、どの臓器にも影響がなかったという記載があってそれからすると、という表現をしたんです。それについては藤本先生も同意してくださっていますので、そういうふうに分けて見ていただかないといけません。

○ 吉田専門委員

そこは失念していました。ということは、これは慢性毒性/発がん性ですから、慢性毒性の 1 年間前後で経過観察していますね。そのときは何もなかったということは、1 年間のときは既に 1 ppm から 20 ppm に上げた後ですから、少なくとも 1 ppm ではなかった。この 0.05 mg/kg 体重/日では慢性毒性の影響はなかったというように言えるのだとすると、これは非常に大きい助けになるので、これをきちんと評価書に 1 年では影響が出なかったということを記載すれば、結局この C 群の影響はひょっとしたら 1 ppm ではなくて、その後半の 20 ppm の影響だと考えることができれば、この 0.35 mg/kg 体重/日でも決して低く見積もっていないと言えるかもしれないです。

そういうことになれば、0.35 mg/kg 体重/日は影響が出ているけれども、これはあくまで計算上で出ているのであるとすると、それよりも次世代の方が低いから安全性は担保されているというロジックは、廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

36 週、39 週ですか。どちらでもいいんですけども、その時点では血液生化学検査もやっているのでしょうか。

○ 吉田専門委員

確認しますけれども、GLP ですから多分やっていると思います。慢性毒性をやっていないと GLP にならないと思います。

○ 廣瀬委員

そのところで確認して、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>あるいは他のマーカー等が動いていないということであれば、10 ppm でも慢性毒性に近いところで影響がないということは言えると思います。

○ 松本専門委員

私は CD のデータのほうを見たんですけども、メモだけしか持ってきませんでした。「39 週までは血液生化学には特段の変化がなく」とまとめました。中にはクロールか何かか動いていましたけれども、その程度でいわゆる肝機能とか重篤な影響は、血液学的なことも含めて全くなかったと思います。

○ 鈴木調査会座長

臓器重量が多少変動があるけれども、病理組織学的にはすべての検査をした臓器において影響はなかったと書いてあったと思います。藤本先生もそれは確認されたのでないでしょうか。

○ 藤本専門委員

そういうことで先ほど述べました。書いたとおりですけども、36 週まででは変化が見

られなかったということは、non-GLPで行われた生涯のラットの実験の結果と矛盾はしないということまでは言えると思います。ただ、それ以上のことは言えない。

もう一つは、さっきから廣瀬先生がおっしゃっているパルス投与。そのままであれば今のロジックでいいのですが、そこにパルス投与であるということが入りますので、ここで10 ppmで変化がなかったということが連続投与と本当にパラレルではないところはどうしても残ります。

○ 廣瀬委員

この10 ppmもパルスで投与しているんですか。この1~39週。

○ 鈴木調査会座長

全部パルスです。36週まではパルスでやって、それ以降、プラスと書いてあるppmに切り替えて、そちらはパルスではないと思います。

○ 小澤座長

切り替えてからはパルスではないわけですか。

○ 鈴木調査会座長

そう読みました。

○ 吉田専門委員

でも、CD資料に入っていますね。

○ 藤本専門委員

パルスドハイドーズと。

○ 小澤座長

では、やはりパルス。

○ 鈴木調査会座長

極めてわかりにくい表現になっているんですね。解釈としてはどういう解釈が成り立つんだけれども、少なくとも中間殺までは低用量のところパルスで、一定の用量プラスその次の4週間では基礎飼料に戻して、また次に基の用量に戻してというふうに読むんだらうと読みましたけれども、あそこもややこしくて本当はもしかしたら、この投与量が変わったのかというような、どきっとするようなところがある。

○ 藤本専門委員

そうであれば、解釈が全然違いますね。

○ 小澤座長

先ほどの1 ppmはどれくらいのパルス投与量なのかという私の質問に対するお答えが0.05 mg/kg体重/日だったのですけれども、10 ppmですと単純に10倍すると0.5 mg/kg体重/日。この値はパルス投与で休薬中はすぐに戻ってしまうということを考えたなら、何らかのマーキングはかけなければならない。

○ 吉田専門委員

でも、1年間の慢毒では何も影響が出ていないわけですから、何も影響が出ていないも

のにマージンをかける必要はないのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

0.05 は 0.05 でいいんですか。

○ 吉田専門委員

実際の投与量は違うかもしれないですけども、毒性はその用量では出ていない。

○ 小澤座長

だから 0.05 は 0.05 でいいわけですね。そうしますと、ラットの 2 年間慢毒/発がん性試験は、実験デザインが非常に不明瞭なところがあり、問題はあるが、0.05 mg/kg の投与量では毒性発現がないと判断できるというところまでは言っているのかな。

問題があるので、この試験の 0.05 という数値はそのまま取ることができないのでとやるのでしょうか。難しいですね。0.05 でも 1 年間は毒性所見が認められない。本当にそう言っているのでしょうか。

吉田先生の御指摘ですと、慢毒/発がん性の試験で 0.05 mg/kg 体重/日では毒性所見は認められないと判断してもいい。それは確かなのかな。

○ 吉田専門委員

少なくとも生の報告書を拝見する限り、36 週でさっき藤本先生がおっしゃった用量までは毒性影響は出ていないので、恐らくこの 1 ppm は少なくとも毒性影響量ではない。

○ 廣瀬委員

これはパルスでの話ですか。

○ 吉田専門委員

そうです。パルスでは毒性影響量ではないということです。あと残るのは発がん性への懸念です。発がん性の懸念においては、少なくとも発がん性が出ているのが D の用量なので、この C 群は発がん性の懸念もないだろうということを考えると、この表にある影響は恐らく後半の 20 ppm にしてからのパルス投与がどうかというのをチェックいたしますけれども、この影響でこの変化が誘発されたと考えられる。

20 ppm は恐らく換算すると 0.05 mg/kg 体重/日よりもはるかに高い用量になりますでしょうから、この次世代繁殖性試験よりも上回るということですね。

○ 藤本専門委員

実は非常に複雑だったらしくて、5 ppm については「コンスタント」で 39 週で、100 ppm に変えても「コンスタント」です。

○ 吉田専門委員

それは B 群ですね。B 群はコンスタントです。

○ 藤本専門委員

失礼しました。C 群ですね。C、D、E はずっと変えているんですね。表も変えてもらわなくてはいけなくて、連続投与にしたものとパルス投与の群が実は 1 個の結果の中に両方は入っている。ですから、この 5 ppm では先ほどの話が押さえられるということですね。

○ 吉田専門委員

あと、できればこの中間計画殺の表をつくっていただくと、そこにはなかったということがこの表だけ見ると、C群はどこかわからないけれども影響が出ているでしょうと。それが恐らく後半で出てきた影響ですが、文中に書き込むか。39週まではなかったということを書かないと、この表からは今の内容を読み込んでもらうのは難し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。それはそうですね。どの投与期間まで毒性所見が見られなかったのかを明確にしておいていただくということですね。

○ 吉田専門委員

18ページの9行目以降の文章です。

○ 代田専門委員

中間と殺で影響が見られなかった用量は、このE、D、Cの中のどれになるでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

私の記憶ではE群です。10 ppmまで。

○ 藤本専門委員

繰り返しになりますけれども、E群はパルス投与で低用量のときもパルス投与なので、より正確な意味ではB群の5 ppmが使えるということになるのではないかと思います。

○ 廣瀬委員

5 ppmでは連続では何も影響がないということですね。

○ 藤本専門委員

36週では。

○ 鈴木調査会座長

よけいなことですが、先ほど指摘があった表8ですが、正確に書いてあって、ルビでaが肩付で出ているでしょう。これがE、D、Cのところだけにしか付いていないので、そこはパルス投与をやっているということです。

○ 吉田専門委員

私が申し上げたのは、その部分だけではなくて、雄雌の所見が39週でのデータではないということをごまかさないで、ということですね。

○ 小澤座長

だから、36週の時点まで毒性所見が見られなかったというような書き方でもいいですし、何らかを示していただいた方が。36週、39週で5 ppmのコンティニアスですと毒性所見はない。藤本先生、それでいいんですね。

○ 藤本専門委員

結構です。

○ 小澤座長

ということは、それは 0.25 mg/kg 体重/日の投与群ですね。39 週間投与で無毒性試験だと読み替えることもできるわけですが、安全性を考察するときはどう判断するかという問題ですか。パルスとかいうような不確定な要素を排除できる試験として読むならば。

○ 吉田専門委員

言わなくてはいけないのは、この C 群の 1 ppm のパルスでは影響はなかったと。影響が出たのは後半だということを言う必要があるわけです。更に 5 ppm のコンティニアス投与でも 36 週までは影響がなかったということを書き込めばよろしいのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうも mg にこだわってしまいますけれども、5 ppm が 0.25 mg/kg 体重/日。C の後半の 20 ppm の投与で影響が出てきたと見るならば、0.25 を 4 倍すると 1 mg/kg 体重/日。

○ 吉田専門委員

確かに単純計算をすればそうですけれども、慢性毒性/発がん性試験の目的は、ほぼ生涯にわたり若いときから投与するということなので、そういう意味からはこの試験は外れてしまうわけです。十分大人になり切ってから高用量を受けた。

でも、これはありがたいことにその次の生涯があるので、生涯のだと 100 ppm のみで甲状腺への影響が出ていますから、そこである程度安全性は担保できるということに進められるのではないのでしょうか。少なくとも (2) の慢性毒性で書くべきことは、39 週までは 5 ppm までは影響がなかった。2 年間の発がんはトータルとしては C 群までが影響であるけれども、更に書き込むことは正確な投与量をこの試験から得ることは難しいと考えるということ。特に E、D、C に関してはそれを書き加えるというのはいかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。生涯は Non-GLP という痛いところがありますが、NOAEL は 10 ppm ですから 0.5 mg/kg 体重/日、毒性影響があるのが 100 ppm なので 5 mg/kg 体重/日ということになります。

○ 吉田専門委員

それは繁殖試験から見ると、約 4 倍くらいです。

○ 小澤座長

その事実を踏まえて繁殖毒性試験の 0.12 mg/kg 体重/日という投与量で安全性が担保できると判断するかどうかという問題になるのではないのでしょうか。

○ 廣瀬委員

今までのディスカッションを聞いていると、NOAEL にとって特に問題はないという気がしてきました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、今、私が申し上げた 2 世代繁殖試験の NOAEL を ADI 設定根拠として、セーフティーファクターは 100 で行ってよろしいだろうということ

ですか。

○ 廣瀬委員

ただ、事務局にはわかりやすい説明を。特に表 8 を修正したりですね。

○ 佐藤課長補佐

表 8 を 36 週とそれ以降がわかるように区分をして書く工夫をしてみます。あまりにも字が小さくなってしまったら、本文の方に入れるとかします。ラットの併合試験の本文の方には、C 群と B 群のコンスタントで投与した 2 群について影響があったというのも詳しく書くということ。食品健康影響評価のところ生涯の発がん試験のことと併せて、ADI 設定は可能と考えたということを入れるということで、何とか頑張ります。

○ 小澤座長

ありがとうございます。大変な作業ですがよろしくお願いします。1 点は遺伝毒性のことで、もうちょっとうまくということですね。

まとめさせていただきますと、アミトロールに関しましては、本剤は評価可能と判断され、本日の審議を踏まえて 1 日許容摂取量、ADI につきましては、2 世代繁殖試験の親動物で得られた 0.12 mg/kg 体重/日を ADI の設定根拠とし、ADI はそれを安全係数 100 で除し、0.0012 ですね。31 ページの表は JMPR が 0.002 と判断したんですね。混乱していました。0.0012 mg/kg 体重/日を ADI の審議結果（案）としたということで、本剤に関しては終了とさせていただきます。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。10 分ほど休憩をいただいて、4 時 20 分からよろしくお願いいたします。

（休 憩）

○ 小澤座長

それでは、時間になりましたので、農薬アラクロールの食品健康影響評価について始めさせていただきます。まず経緯を含めまして、事務局より御説明いただきますが、本日残っている 2 剤は類似の物質でございますので、その辺りも含めて事務局より経緯を御説明いただきたいと思えます。また、説明へのコメントを簡潔にいただき、迅速な審議に御協力願えればありがたく存じます。では、よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

それでは、最初に資料 3 と 4 を両方お開きください。資料 3 の 4 ページと資料 4 の 3 ページに審議の経緯が書いてございます。

資料 3 のアラクロールの方ですが、今回 2 回目の審議となります。資料 4 のブタクロールは今回 3 回目の審議になって、コメントも大分整理が付いてきている状況です。

今回は腫瘍の関係が一番問題かと思うのですが、鼻腔と腺胃、甲状腺の腫瘍については共通で試験がやられているものが多いことから、それぞれの評価書の一番後ろのペ

ージを見ていただけるといいのですけれども、ここに参照を掲げているのですが、通常はそれぞれ何かの評価書を参照にすることはしていないのですけれども、今回アラクロールの方ではブタクロールの評価書を参照にしているということ。ブタクロールではアラクロールの方を参照に引っ張っているということを一応書いております。

今回まずアラクロールから説明させていただくのですけれども、そこで御審議で結論を出していただくと、そのままブタクロールの方に反映できることもかなり多いかと思いますので、まずアラクロールの方の説明をさせていただきます。時間がないのでコメントの御紹介という形で、ざっと流させていただきます。

動物代謝ですが、前段は特段、前回からの変更はございません。17ページの「(7)サル(経口投与)」の試験でございますが、コメント6番に対応して今回提出された資料ということで追加しております。

18ページ「(9)サル(静脈内投与)②」について、小林先生からコメントをいただいております。

19ページの(11)と(12)の試験は、前回記載がなかったもので、海外資料か何かで確認できたものが今回抄録に追加されましたので、新たに追加をした試験でございます。

植物、環境は特に前回からの変更、コメントはございません。

24ページでございます。土壌残留の分析対象に関して、小林先生からコメントをいただきました。

25ページに追加資料要求事項7-9がありますが、代謝経路図を書き換えたというコメントが来ております。

ここで一旦切りますか。

○ 小澤座長

そうしましょう。ありがとうございます。動物代謝に関して、私からは特に追加はありません。植物体内運命試験と土壌につきまして、小林先生から幾つか御修文あるいは御指摘をいただいております。いかがでしょうか。何か御追加などがありましたら。

○ 小林専門委員

18ページのサルの代謝経路ですけれども、25~26行目にチトクローム P-450 酸化経路がありました。そこに2級アミドメルカプツール酸抱合体[15]がこの試験で TAR が一番出ていますので、その一文は入れさせていただきました。

次のヤギに関しましては、[27]、[39]、[48]、[59]、[55]の代謝物の実験をしているんです。なぜこれなのかなと思いましたが、これらは植物代謝での代謝物[69]、[61]、[49]、[40]、[63]の前駆体なんです。それと植物代謝自体の[55]がやられて、ヤギだから乳汁とかに出るかどうかをやっております。

また、[55]について、下の方で20行と21行のところに、これは[58-0H]というものを通して、あとはもう極性代謝物に行っちゃっていますよということもコメントとして入れさせていただきました。

ニワトリに関しても使った代謝物の理由はそういうことです。ヤギと同じです。

その他は[59]から[65]というのが出ていますけれども、それは[59]の代謝物をやったときに出てきたものだということです。あと植物代謝の方については、前回のと同じです。なので結構です。

ただし、25 ページで代謝分解のルートが違いますとコメントしています。そのところは[54]、[55]、[58]の順になっているということで、そちらが正しいことを確認しているということなので、それは直されているのでいいと思うのですが、アラクロールの[54]という構造ですね。本文中はいいのですが、私が言っていたのは抄録IX-252 ページのところ、上の方にある[54]が離れていて、ここは本当は棒線があるはず。そこは直っていなかったです。それだけです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ヤギの試験等を御追加いただきました。今、御指摘の[54]の代謝物。確かにこれはおかしいので、ここは口頭で指示してください。

他の先生方からよろしければ、先に進んでいただければと思います。よろしく申し上げます。

○ 高橋評価専門官

毒性の部分になります。コメントの対応になりますが、29 ページでございます。抄録に数字の不整合があったということで、その修正が出てきたというものでございます。

その次に 30 ページ、病理所見の用語の訂正ということで回答があったものです。ファイル自体は非常に分厚いものが出てきているのですが、回答としましては見直したということで書かせていただいております。

(2) のラットの併合試験について、吉田先生からコメントをいただいております。この関係でございしますが、もともと 32 ページの表 13 がオリジナルの資料の表でございします。その関係に対して、32 ページの一番下の追加資料要求事項 2 という胃の腫瘍に関するコメントが出まして、パネルミーティングによる再評価が行われたという結果です。その結果を今のボックスの上、32 ページの 5 行目に表番号が入っていないですが、頻度を追加しているところがございます。その関係は最後にも関係してくるのですが、コメントをいろいろといただいております。

35 ページ。この辺は試験の整理の方法を吉田先生からコメントをいただきまして、少し整理をいたしました。

表 14 を御覧いただきますと、2.5 mg/kg 体重/日で雄では胃のところに 1 例、雌では鼻のところに 1 例出ていて、こちらが影響として従前は取っておりました。抄録の方でもそういう記載になっていましたが、そこに対するコメントを吉田先生からいただいております。

36 ページにコメントと修文をいただきました。

37 ページもラット併合試験③で引き続き、吉田先生からコメントをいただいております。



腫瘍に関してパネルミーティングの結果を今回新たに説明のための追加しております。一部この表番号が入っていない非腫瘍性病変等ですが、従前は文章で書いていたところ、表にしてくださいというコメントをいただきまして、表を作成しております。

その中で37ページでございますが、眼の所見について、36ページの23行目から1群、2群、3群とあるんですけれども、それぞれ眼の病変のことを書いています。有意差のあったものということで整理していくと、1群で見られたような個々の所見はすべて有意差がなくなるので、眼の変性病変ということだけが残るという状況でございます。この表のつくり方についても御教示いただければと考えております。

39ページにつきましては、用語の修正を吉田先生からいただきました。

39ページの「(5) 18カ月間発がん性試験(マウス)」でございます。こちらも新たに表を作成したことによって、本文中に若干修正が入っております。泉先生、吉田先生からコメントをいただきました。

40ページ「(6) 18カ月間発がん性試験(マウス)②」も表をつくるという横並びの整理をいたしまして、重複する本文を削った修正をかけております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。結局ほとんど全部みたいなことになってしまいましたが、26ページから御説明いただいて、まず最初に追加資料要求事項が29ページに出てまいります。これは松本先生からですね。再確認して訂正したと申請者から答えが返ってきて、吉田先生が御確認くださいということですが、松本先生、よろしいですか。

○ 松本専門委員

確認しました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。30ページが吉田先生からの追加資料要求事項1ということですが、これは用語の整理をしたということでありまして。ここはよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。同じページの下の方に吉田先生から修文をいただいているということ。22行目からのECLの網かけはどういう意味合いでしたか。新たに付け足したという意味合いですか。

○ 高橋評価専門官

前回の審議から変えたのをお送りしたときに、ここを変えましたとしたのを残してしまったみたいですね。

○ 小澤座長

特段の意味はないということですね。31ページにパネルミーティングの再評価が実施されて、32ページの表番号がまだ載っていない「表●」という腫瘍性病変の発生頻度を載せ

ていただいておりますが、従来は表 13 しかなくて、再評価結果を記載してくださいという吉田先生の要請の下にこれを書いていただいたのですが、泉先生からも同じ御意見をいただいております。ただ、表 13 は取ってしまっていていいのかということはあるのかもしれませんが。その辺りから先生方の御意見がいただければと思います。

その前に 31 ページのぶどう膜障害はどうなんでしょうか。事務局から答えが載っていますが、実際の障害の内容は不明ですとあるのですけれども、吉田先生、ここはどうしましょうか。

○ 吉田専門委員

恐らく、ぶどう膜の障害はマクロあるいは眼科学的検査の結果ですけれども、恐らく眼科学的検査の方が感度が高いときもあるので、これは残しておいた方がいいのかと。でも、何だったんだろうと。これは眼科学的でよろしいということだけです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。全く素人の疑問で恐縮ですけれども、表 12 の中に「ぶどう膜」と平仮名で書かれていますけれども、こういうときは平仮名ですか。

○ 吉田専門委員

平仮名でいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

わかりました。それならそれで結構です。そうしましたら、このパネルミーティングの再評価の表です。新たにつくっていただいたものですが、これを見ていただいていると思いますが、表 13 との兼ね合いでどうするかということで御意見を伺っておいた方がいいのかなと思いますが、いかがでしょうか。表 13 は取ってしまったら、それはそれで混乱するのかなという気もするのですが。

○ 吉田専門委員

新しく追加されたのは主に胃ですから、それを取ってしまうと鼻腔と甲状腺が。

○ 小澤座長

そうですね。では、そのままということで行きます。

○ 鈴木調査会座長

このパネルミーティングの再評価ですが、林先生からも言われたのですが、このままの形だと何が何だかよくわからないので、どこかにパネルミーティングの再評価は何で、いつどんなふうにしてやられたのかという脚注みたいなものを入れて、後のところでも何か所か出てきますから、それについては同様ということをしていただいた方がいいのかなと思っていまして、要らなければどちらでもいいですけれども。

○ 小澤座長

私は素人目で見るとそうかなと思ったんですけれども、吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

恐らくこの再評価をしたのは、この胃に出た腫瘍のオリジンといますか、どんな細胞

を起源とするかということを一明らかにしたくて再評価をしたのだと思うので、もし書かならば、より起源を一明らかにすることを目的として、多分再評価のパネルミーティングのところに目的が書かれておりますから、それを書いたらいいと思います。でも、オリジナルは残しておいていただきたいと思います。

○ 小澤座長

ということで事務局はよろしいですか。そのように対応していただければと思います。ここで毒性所見あるいは毒性学的に何か学問的なコメントをいただけるようでしたら。よろしいですか。

32 ページの下、追加資料要求事項 2 は廣瀬先生からいただいています。前回の審議で一番問題になった点だと思うのですけれども、胃の病変です。類似化合物であるブタクロールで認められた胃の腫瘍と比較して、腫瘍の分類及び発生頻度を整理しなさい。また、胃の組織写真を提出しなさいということで回答が来ております。2 ページ少しに渡って四角で囲っていただいたのが回答ということになっております。

この試験は 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験ですから、ラットの試験が①、②、③と続いておりますが、どうでしょうか。回答その他について、疑義あるいはコメントなどがありましたら、先生方からいただければと思います。

○ 泉専門委員

神経内分泌腫瘍ということをはっきり書かれていまして、免疫染色は NSE というものだけですが、およそそれでいいのかなと思います。それをいつやったかは調べなかったんですが、もう少しクロモグラニンとかシナプトリジンという、もっといいマーカーがあるのに、何でこんな古いマーカーを使ったのかという気がします。

神経内分泌腺腫あるいは腺癌なのかどうかはわかりませんでしたけれども、およそいいのかなと。写真だけではなかなか難しいと思いました。

ここで言う混合という意味は、神経内分泌腫瘍と腺癌を混合と呼んでいますけれども、それは動物の呼び方ではそういうことをするのかどうか調べていませんが、ヒトではこういう呼び方はしませんので、動物の診断をよくやられている先生にお聞きしたいと思いません。

○ 小澤座長

先生方、その点についていかがですか。

○ 吉田専門委員

私も泉先生と同じ意見です。写真を提出していただいたのですが、勾配があまりなく、やはりよくわからない。写真ですとエンテロクロマフィンセルがこの中に含まれていることは確かですが、問題はその後に出てくる二段階発がんのところもありますので、本当に出た細胞がかなり分化したエンテロクロマフィンセルなのか、もっと未熟な細胞から出る可能性はないのか。そういうことへの考察はないので、ここでは泉先生がおっしゃったコメントしか言えな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す。廣瀬先生、コメントを出していただいたので。

○ 廣瀬委員

大分昔に組織を見て、最近見ていないので覚えていないところもありますけれども、たしか非常に難しい腫瘍だったということがあって、特にかなり未分化なところが HE 染色だけでは神経なのか、どこか他の間葉系なのかよくわからないというところもあるし、明らかに胃がんの成分も腫瘍の一部に入っています。上皮性胃癌の神経性の NSE の部分もあるという、いわゆる混合腫瘍的な腫瘍もあるし、非常に多彩な腫瘍だったということは記憶しております。

この腫瘍のオリジンですけれども、ECL 細胞だけに発がんの標的性があるというのでしたら、良性の神経内分泌性の腫瘍、あるいは悪性の腫瘍だけが出るはずですがけれども、この場合には比較的珍しい骨肉腫とか上皮成分の増殖も見られたり、多彩な成分があるということで、神経内分泌細胞だけではなくて、もうちょっと基のステムセル的なところに対して、何か発がんの標的性があるのではないかと考えていたところでした。非常に難しい。

以前の評価書でステムセルに発がんの標的があるというディスカッションがあったような記憶があるのですが、なかったでしょうか。まだ後ろは見ていないですけれども、そういうディスカッションがあれば、腫瘍について理解がしやすいのかなと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。胃の腫瘍についてはメカニズム試験まで立ててあって、いろいろなことをしているのですけれども、もうちょっと後にしますか。

○ 吉田専門委員

後からの方がいいかと思います。

○ 小澤座長

そこは後にとっておいて、発がんのところだけさらっておきます。メーカーの答えがどうなのかということだけでも。

○ 吉田専門委員

メーカーの答えは最後のところまでいかないとこれで良いかというのがあって、私のコメントは直前に出したのに表をつくっていただいて、ありがとうございます。助かりました。

○ 小澤座長

では、今のところは廣瀬先生からステムセル的な標的性を本剤は持っているのではないかという御疑問をいただいたところではありますが、そういう御指摘があったということを踏まえておいて、先の方を見させていただくことにします。

35 ページの (3) の②の試験。これは整理をしていただいているということですのでよろしいですか。ここは先ほど高橋さんから指摘をいただいていますけれども、表 14 の雄の胃腺癌の 2.5 mg/kg 体重/日と鼻の腫瘍で雌の 2.5 です。両方とも抄録では毒性として取っ

るということですが、ここは御議論をいただかなければいけないです。これは投与と関連すると考えましたかという御質問を吉田先生からいただいています。

○ 吉田専門委員

単純にこれを拝見しますと、確かに今回の剤の標的は胃ですけれども、36ページの表14だけを見ますと、いきなりこの2.5 mg/kg 体重/日だけで腺癌が1例出ているので、これはひょっとしたら影響ではなくて、たまたま自然発生のものなのかなと思ったので、私はもしこれが誘発で起きるものならば、15 mg/kg 体重/日でも起きていいのではないかと思います。同じことが呼吸上皮の2.5 mg/kg 体重/日の雌です。

もう一つ、これが投与の影響が本当にどうなのかなと思った鼻腔に関しましては、ここで炎症が確かに認められていなかったのではないかと思います。炎症の所見がない用量での呼吸上皮の腫瘍は取扱いがどうなのだろうと思ったので、先生方の御意見をお伺いしたいと思ってコメントをしました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。結構ここはNOAELも変わってきてしまいますし、御議論をいただいた方がいいかと思います。今の吉田先生の御意見に対して、何か御意見をいただければと思います。

今、見え消しで直していただいているのは、雄で胃腺がんが2.5 mg/kg 体重/日で認められていますね。15 mg/kg 体重/日の雌で鼻腔の腫瘍等が認められたので、無毒性量は雄で0.5 mg/kg 体重/日、雌では2.5 mg/kg 体重/日と考えられたとあるわけですが、これはこれでいいのかな。

○ 吉田専門委員

その腫瘍がなくなれば、1つ上がってしまいます。他の所見がないです。

○ 小澤座長

たたき台の直し方はこのままでいいですか。

○ 吉田専門委員

他の先生方が投与による影響でないと言われるのであれば。

○ 小澤座長

よさそうということのようなので、よろしいかと思います。

36ページの(4)に進ませてくださいと、ここは修文をしていただいているということです。

37ページも表にさせていただいたということで、これはいいだろうと思います。

37ページの再評価結果は15行目につくっていただいた表●に示されているということであり、この表はつくっていただいたわけですが、これは番号を入れていただくということでもいいですね。

○ 吉田専門委員

これは番号を入れていただければ。

○ 小澤座長

再評価された腫瘍の発生頻度も表をつくっていただいているということですね。あとは用語の問題、その他の御指摘がありますが、39ページに行くとマウスの18か月の発がん性試験になります。ラットで何か御追加はありますでしょうか。よろしいですか。胃の病変については廣瀬先生からおまとめいただいたことを念頭に進むということですか。

では、39ページのマウスの18か月発がん性試験の結果に関してです。肺の細気管支・肺胞腺腫について追記していただいたということですか。網かけのところがそうなのかなと思いますが、いかがでしょうか。泉先生から肺腫瘍の記載は良いと思います。吉田先生から一部修正していただいたということで、表もつくっていただいているということですか。

(6)のマウスの試験も修文、表をつくっていただいて、これでよさそうです。EPAの評価結果を載せていただいているわけですが、どうでしょうか。先生方、特に御追加等がよろしければ、生殖発生毒性試験をよろしくお願いします。

○ 代田専門委員

その前に確認をさせていただきたいのですが、表14で雄の胃腺がんが2.5 mg投与群だけで出ていて、15 mg/kg体重/日投与群には出ていないわけですが、35ページの13行目からの無毒性量に関する記載で、これは2.5 mg/kg体重/日投与群の胃腺がんは影響として取ったという理解でよろしいでしょうか。0.5 mg/kg体重/日が無毒性量になっています。

○ 吉田専門委員

ここは文章を直していただくことになると思います。

○ 高橋評価専門官

そうすると雄が15で鼻腔の腫瘍がLOELの所見になって、雌は死亡率増加とかぶどう膜もあるんですけども、それと鼻腔呼吸上皮腺腫がLOELの所見で、雌雄とも2.5 mg/kg体重/日が無毒性量という理解でよろしいですか。

○ 吉田専門委員

そうですね。

○ 小澤座長

雌雄とも2.5 mg/kg体重/日です。ありがとうございます。そうしましたら、生殖発生毒性試験をよろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

41ページからになります。前回の追加資料要求事項5のコメントと回答、代田先生のコメントを書かせていただきました。その関係で先ほどの別紙の3ページでございます。EPAの資料との記載が合わない点の確認のやり取りがあったことを書いてあります。関連する資料を後ろの方に付けさせていただきます。

生殖発生毒性はその3世代のところのみだと思います。以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。別紙を見ながらになるわけですが、代田先生の追加資

料もありますので、よろしく申し上げます。

○ 代田専門委員

3世代繁殖試験は若干 NOAEL が変わるということで御説明させていただきます。追加資料要求でかなりいろいろとデータを細かく示してくださいました。抄録の 104 ページに表 2 の結果の概要がありまして、そこに例数とか増減の程度も含めて入れていただいています。その中で今回 NOAEL を少し変えた方がいいのではないかと、変わるのではないかとというのが慢性腎炎、腎臓に対する影響のとらえ方になっています。

親世代、その次の世代では特に影響が認められていなかったのですが、F<sub>2</sub> 世代になりますと雄の動物に慢性腎炎が増加しています。小さい文字で見にくいのですが、親世代と縦のカラムになって、病理組織学的検査、慢性腎炎という項目がありまして、雄、雌とそれぞれの世代で対照群と高用量群について、約 10 例サンプルを取って検査をしています。

雌のスタートの動物数と雄のスタートの動物数が違っていますが、雄の方に関して言えばスタートの動物数が大体 12 程度ですので、10 例選ぶということはほとんど全部の動物について検査が行われていると理解していいのではないかと考えております。

そうして見てみますと、その F<sub>2</sub> 世代では雄動物の 8 割にこういった所見が得られています。慢性腎炎はラットでは自然発生でも出ますので、御覧いただくとわかりますように、他の世代でも 40% 程度は出ていますが、この世代になるとかなり頻度が高くなっているということで、ここは自然発生と言うには少し頻度が高いのではないかと。あとは病理の先生方に教えていただかなければいけないのですが、この週齢でこのくらいたくさん出るものなのかどうも伺わなければいけません。

更にその 8/10 の上の腎臓重量を見ていただきますと、こういう所見が認められた雄だけでなく、雌の動物についても腎重量が増加しているということが認められています。更にそのままずっと下に下りていって児動物を見ていただきますと、児動物の臓器重量、つまりこの親の子どもになるわけですけれども、この子どもの雄動物の相対値だけですが、重量が増加しているということで、腎臓に対する影響は検体投与の影響に考えた方がよろしいのではないかと判断しました。

評価書の方では最初に子どもに対する無毒性量を 30 mg/kg 体重/日と設定されていたのですが、やはりここは比体重値ではありますけれども、10 mg/kg 体重/日を取った方がよろしいのではないかとということで修文をさせていただきました。

腎重量の増加に関して言うのが EPA の評価書との記載のそごがあります。EPA の方ではこのものを腎重量の現状と記載されています。事務局からの御指摘のとおり記載がありますが、やはり抄録のこういったデータを見てみますと増加と私たちは判断した方がよろしいのではないかと考えております。この辺の齟齬の取り方はこのまま出しておいていいのかなど、よくわからなかったのですけれども、記載は記載ということなのだと思います。

その他に卵巣重量の低下についても認められている世代の書き方がこちらの抄録の書き

方と抄録、私たちのところの評価書の書き方と EPA の書き方では違っているということもございました。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。慢性腎炎の病理所見について、先生方の御意見をいただければと思います。NOAEL が変わることでありますし、エキスパートジャッジで良いということであれば。

○ 廣瀬委員

確認ですけれども、慢性腎炎は慢性腎症とは違うのですか。

○ 代田専門委員

私が読んだ資料には慢性腎炎と書いてありまして、一般的には同じことではないかと理解しております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。特段の御意見がなければ、御修文案いただいたように本部会は判断するということになりますが、どうぞ。

○ 吉田専門委員

週齢はどのくらいですか。

○ 代田専門委員

週齢にしますと大体三十何週齢です。SD ラットです。

○ 小澤座長

増えているので取りましょうということによろしいですか。ありがとうございます。

EPA と合わないというところですが、これは書かれていることは書かれているので、どうしようもないということですね。卵巣もそうですね。これは実際にどう取り扱ったらいいのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

メーカーに確認するというのはあるかもしれないです。EPA ではこう取っているんですけども確認することは可能かと思います。

○ 吉田専門委員

もしメーカーに聞くことができれば、頻度としては確かに上がっているのですけれども、程度がどうかということもあるので、それも重量を見るとそう激しい上がりでもないんですね。慢性腎症はかなりごろごろして重量が重くなりますから、それも聞いてみてください。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それはそういうことで仕方がないかなと思います。生殖発生毒性試験はこれでよろしければ、遺伝毒性試験の御説明をいただきたいと思います。お願いします。



○ 高橋評価専門官

43 ページ「13. 遺伝毒性試験」でございます。本文中を若栗先生から修文いただいていますけれども、これに関連するコメントが 45 ページの追加資料要求事項 4 でございます。この回答を踏まえた修文をいただいているところでございます。その他に表中で一部、数字等の修正をいただきました。

46 ページが代謝物の関係の試験になります。若栗先生から一部修文等をいただきました。

47 ページに代謝物 [57] の復帰突然変異試験の結果が抜けておりましたので、追記いたしました。

一番下からでございますが、追加資料要求事項 6、サルの代謝物に関するコメントが出されまして、その回答が 48～49 ページの 1 行目までに記載しております。

追加資料要求事項 7-2 から 7-4 について、これは用語の修正ですけれども、その下の部分に提出されました。

変異原性のところは以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。遺伝毒性試験の部分ですが、43 ページから見ていきますと、若栗先生からいただいた修文が一番最初に載っております。全般的に御意見をいただければと思います。

○ 若栗専門委員

表 18 を見ていただきますと、*in vitro* の試験で染色体異常試験だけすべて陽性という結果になっています。これにつきまして、メーカーの方でグルタチオン濃度に関連して起こる事象であると回答が来ております。それはそれとしまして、あと 45 ページの *in vivo* の方の試験結果を見ていただきますと、小核試験の方では GLP でやられていて陰性の結果が出ておりますので、*in vitro* で出た染色体異常は生体にとっては問題となるようなものではないだろうと最終的に判断しました。

代謝物の方ですとわからなかったのが、代謝物 [31] が抄録 IX-252 ページでは推定中間体となっているんですけれども、これは代謝物という書き方でよろしいのでしょうかというのが 1 点。あと 252 ページの [31] から [19] にいくという線はラットだけでいいということでしょうか。

抄録 IX-252 ページの一番下の欄に [19] があるんですけれども、その上から [31] というのが [19] に向かっている矢印がありまして、そこはラットだけでいいのかということです。あと上の [31] が括弧でくくっておりますので、これは代謝物と抄録中では書いてありますが、他の物質で推定代謝物とわざわざ書いてあるのがありますので、これも推定代謝物にした方がいいのかどうかをお聞きしたいです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。普通マップの中で括弧でくくっている場合は、不安定その他の理由で代謝物として構造決定できるようにつかまっていけないという印象を受けるんですけ

れども、もしそうだとすると、他の場所での書き方と統一した方がいいだろうとは思っているので、例えば代謝中間体とか推定中間体でしたか。中間体と入れた言葉に直してもらった方がいいように思います。

それから、これはラットで行くかどうかということですが。

○ 若栗専門委員

ラットだけで[31]から[19]になっているので、それはラットだけで推定中間体から[19]の方に流れていると考えてよろしいのでしょうか。

○ 小澤座長

それは私の疑問とも関わるのかな。どうぞ。

○ 小林専門委員

[31]からはラットでいいのだと思います。ブタクロールの[18]と同じものです。ブタクロールの方でもラットで出ています。

○ 小澤座長

スルホキシドである[33]に行く経路と、[31]から下に行く経路が問題になったと思いますけれども、この矢印の太さも示しているのですが、[31]から下に行くのはラットで起こる経路ということでよかったですと思います。他のマウス、サル、ヒトに比べて、[31]から[19]に行っている経路はラットにスペシフィックと言い切れるかどうかはわかりませんが、見られる経路だということだったと思います。

何もう一つありましたか。

○ 若栗専門委員

そうしますと代謝物の方のデータで[19]と[31]がたしか追加になっていたと思うのですが、それが両方とも弱陽性という形で出ているのですが、今のようなお話ですと、しっかり取れるような物質でもなければ、サルの方でもラット以外では出るような物質ではないので、ここに書いてあるような、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性があるとは考えがたいということの裏づけとして、それも使えるかなと考えております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そのように考えていただいてOKだと思います。根岸先生、何かコメント等、御追加をよろしく申し上げます。

○ 根岸専門委員

今、若栗先生が言ってくださったので、特にありません。表の中も数字を直していただいています。1つ付け加えるとしたら、抄録の方で *S. typhimurium* のつづりが違っているのがありました。ティフィムリウムの方の頭が大文字になっているところが多いです。統一されていないのに気が付きました。ちゃんと小文字になっているものもあります。恐らくこれは小文字で書く方が正しいと思います。一時期、大文字でもいいというのがあったような気がしますが、もし直せるなら抄録は小文字に直してもらった方がいいと思います。つづりの間違いは直してもらいたいと思います。

○ 小澤座長

事務局はよろしいですか。では、その点をよろしくお願いいたします。その他によろしいでしょうか。林先生、何かございましたら。

○ 林専門委員

これも抄録の単純なミスだとは思いますが、確認だけしてください。今回のキーになる *in vivo* のラットとマウスの小核試験のデータですが、例えばⅧ-121 ページの表 1 にラットを用いた小核試験の結果が出ています。MNPC という一番の指標になるところですが、その値が全部一桁くらい違うんです。もしこの値が本当であれば、この試験は全部成立しません。これは 0.16%、もしくはこの%が%の値。どちらかでないと、これはマウスもラットも試験は成立しないので、その確認だけしていただければと思います。恐らく単純な転記ミスだろうとは思いますが。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは重要なポイントですね。文章とそごがあるということもないですか。いずれにしてもおかしいので、これは確認をよろしくお願いします。林先生、他はよろしいですか。

○ 林専門委員

今のところさえ確認していただければ、あとはいいです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。根岸先生、若栗先生には追加資料要求事項を 2 つ出していただいておりますけれども、これは適切に答えているということでもよろしいですか。

○ 若栗専門委員

あと一言付け加えさせてください。追加資料要求事項 6 の質問の仕方が悪かったみたいで、事務局の方とメーカーの方には何回も書き直していただいたのですが、追加の代謝物の変異原性のデータを示して、それらの代謝物の遺伝毒性について考察することだったのですが、データが示せなかったんです。データが示せなければ考察は難しいというのは自明なので、次回からそこら辺を気をつけたいと思います。

○ 小澤座長

それでは、その他の試験をお願いします。

○ 高橋評価専門官

その他の試験で、58 ページまで飛びます。ここに追加資料要求事項 7-5 ということで、こちらは用量の単位の修正でございます。

59 ページ以降、発がんのメカニズム解明に関する特別試験ということで、表題、項立てを吉田先生の方で提案いただきましたので、その方向で訂正いたしました。吉田先生の修文等を反映させていただいております。表も追加させていただきました。

61 ページの試験でございます。項立てが変わっておりますが、甲状腺ホルモンに関する試験です。こちらが追加資料要求事項 7-10 でございます。甲状腺ホルモンの動きの関係。

こちらは抄録の中の修正ということで、評価書自体にははねてこないかと思えます。

63 ページの⑤の試験でございます。ここは根岸先生から修文をいただいたものを反映しております。

⑥の試験に関係して、追加資料要求事項 3 が 64 ページに示したとおり、コメント内容と回答を記載いたしました。

胃の関係で 66 ページのところで吉田先生から、このメカニズムに対するコメントをいただきました。

今回新たに多くの試験をまとめて腫瘍の総合考察をするということで、66 ページの(16)を新たに追記いたしました。ここについては吉田先生から修文、コメント等をいただいております。

67 ページに鼻、甲状腺もありますが、同じくコメントをいただきました。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。58 ページの追加資料要求事項は被験物質の単位ですけれども、これは根岸先生、よろしいですか。直っていますね。

○ 高橋評価専門官

事前の確認のときには了解いただいています。

○ 小澤座長

すみません。そうしたら 59 ページの発がんのメカニズムの特別試験。ここは重要なところだと思います。これは吉田先生の御指摘を受けて、まとめ直しているという理解でいいですね。吉田先生から御追加、コメントをいただければ。

○ 吉田専門委員

前回もこの試験は表として出ていたのですけれども、たしかこれは病理パネルによるピアレビューされていたものがなかったですか。もしあれば、それも加えていただいているのですが、私はこの試験はすごく重要だと思っていて、59 ページの 2 段階発がん試験は、一般的に胃の発がんを見る 2 段階発がん試験とイニシエーション作用があるかどうかということも見ています。

このアラクロールにイニシエーション作用がないということはよいのですけれども、私はここで一番気になりましたのが、60 ページの表です。これを御覧になればおわかりいただけると思いますが、これで出てくる腫瘍が投与によって増えるのですけれども、それがエンテロクロマフィンセル由来ではないんです。

ということは、このアラクロールがプロモータ作用があるということはいいのですけれども、どうもこれはエンテロクロマフィンセルだけではなくて、胃の粘膜上皮そのものにも催腫瘍性を示しているということになりますと、先ほど廣瀬先生がおっしゃったように、このアラクロールなりブタクロールで誘発されるのが、みんな神経内分泌だと申請者の方はずっとおっしゃっているのですが、どうもこの実験をした結果からは、それが言えない

ということがこの2段階発がんでの結果だと思っております。

甲状腺と鼻腔に関しては、私はこの説明でいいのかなと。経口でも鼻腔で出るということで、幾つかメカニズム試験をされていますが、それについてはこれ以上のことを求めるのは難しいと思いますが、胃についてはまだ納得ができません。

66ページの特にメカニズムのところできつい言い方で書かせていただいたのですが、最初に粘膜萎縮があるだろうということをメカニズム試験で言っていますが、今までの一般毒性試験で粘膜萎縮は一言も書かれてこないです。胃の炎症も書かれてこない。それなのにいきなりメカニズムで最初に粘膜萎縮があるからというのは、あまりにも乱暴ではないかと。それならば、ちゃんともう一回全部2年間も90日の試験も見直して、粘膜萎縮があるのかなのか、胃の炎症があるのかなのかくらいはやり直すべきではないかというのが私の意見です。

例えば他に今まで出てこなかったような悪性の腫瘍が出ておりますので、これはラットには感受性が高いから、ヒトには外挿がないねということが言えなくなるので、このメカニズムについては、これも一つかもしれませんが、もっと違うものがあるのではないかとというのが私の意見です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の吉田先生のコメントに関して、何か他の先生方から特によろしいですか。先ほどのラットの慢毒発がん性試験ですね。廣瀬先生から胃の病変について御意見をいただきましたけれども、その御意見との関連でもまた廣瀬先生から御意見をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

今、吉田先生がおっしゃったとおりで、この2段階発がん試験を見ると明らかに胃の胃底腺上皮に対してプロモーション作用がありますので、弱いながらも上皮に対して発がん性もあるだろうという結論がここから出ると思います。

ですから、発がん性試験で見られていた混合腫瘍も上皮成分、それに加えて神経内分泌、更にいろいろ見ていると、他にも骨肉腫とか平滑筋肉腫とか、そういう記載もありましたので、胃の非常にプリミティブな細胞に対して発がん標的性を示しているのではないかという感じがします。

そのメカニズムですけれども、ここでは胃底腺の粘膜に萎縮が起こって、その結果、細胞増殖が起こっているとか、そういう話を書いてあるのですけれども、それを証明するような結果がないですね。

○ 吉田専門委員

65ページの⑨で、もう一度胃の粘膜の厚さを測っていらっしゃるんですけども、それで萎縮があるという結論ですが、そのくらい萎縮するものだったら、今までも絶対わかっているはずなのに、どうなんだろうかなと。

○ 廣瀬委員

それから、胃酸が低いのは確かめられているわけですか。

○ 吉田専門委員

この辺りは調べていらっしゃると思います。

○ 廣瀬委員

ただ、それについても、そういうメカニズムだけだったら ECL 細胞のきれいな腫瘍が出るはずですがけれども、そういう腫瘍が出ないでポテンシャルな腫瘍が出るのは、このメカニズムでははっきり言えないのではない気がどうしてもします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。もう一步追求しますか。

○ 吉田専門委員

私はもうこれ以上要求することはないと思います。今回送っていただきました再評価の発生機序の基本的取組み、英文を含むオリジナル版の 23 ページに、発がんのこのようなメカニズムが考えられるのではないかという日本語があります。英文も 24 ページにあります。どちらも同じですがけれども、2つの件をおっしゃっていて、1つの低酸素症、高いガストリン血症ということだけではなくて、ECL 幹細胞という表現や未分化細胞集団という書かれ方もしているのですが、ひょっとしたら、この未分化細胞集団は胃がんの方に行く可能性もあるわけです。

恐らく ECL 細胞の高ガストリン血症になるような経路も 1つとしてはあったかもしれませんがけれども、全部ではない。だから、発がん機序は不明であると書かざるを得ないのではないかと思います。1つとしてはこういう可能性もあるかと思いますが、先生方の御意見をお願いします。

○ 小澤座長

ここはメカニズムをこれ以上追求することはないということですね。

○ 泉専門委員

写真を見ると、未分化な腫瘍を骨肉腫と書いてみたり、平滑筋肉腫と書いていますが、それは実は怪しい。例えばがんで石灰沈着が起こったものを骨肉腫と言っているのではないかという写真です。ですから、腺癌が出ていることは確かだし、神経内分泌腫瘍らしいものが出ているという方向には行っているんですけども、それ以外のものは本当にそうなのか。これ以上要求しても、結果は変わらないと思います。

○ 小澤座長

そう思うというつぶやきも聞こえるようなので、ここはそれでよろしいということで収めさせていただいて、61 ページの甲状腺ホルモンに対する影響に関して、藤本先生から追加要求が出ていますが、これは御指摘のとおり訂正しましたということです。

○ 藤本専門委員

確認いたしました。

○ 小澤座長

次に御説明いただいたのが 64 ページ。これは私からということになっています。鼻のタンパクとの共有結合にキノニンミンという代謝物が関与しているのではないかということです。その代謝経路と動物種差を併せて聞いて、明解に答えてくれています。

先ほど、若栗先生から代謝マップの上で御質問をいただいて、お答えしましたけれども、その部分に関連する話です。代謝経路の酵素活性の強さと鼻の腫瘍の動物種差とが一致しているということで、この考察は了承いたします。

もしこの部分がよろしければ、66 ページです。ここは先ほど吉田先生から御意見いただいているので、66 ページはよろしいですか。

○ 吉田専門委員

ですから、ここも修文していただかなくてはいけなくなって、甲状腺についてはヒトへの外挿性を加えていただければ、鼻部の質問はしましたが、大きな流れはいいかと思うのですが、胃はこのままではまずいと思います。胃のメカニズムは我々としては不明であると言わざるを得なくて、1つの経路としてはこういうのがあるかもしれないけれども、2段階発がん試験で胃の腫瘍が出たことから、恐らくかなり未分化な細胞辺りからの可能性も否定できない。

そこまで書き込まなくてもいいかもしれませんが、すべてが ECL 細胞によるものとは考えにくいことと、そう激しい粘膜萎縮が他にも認められていないわけですから、このメカニズムは言いにくいのではないかとということで、機序はまだ不明というように言っても私はいいのではないかと思います。他の先生方の御賛同が得られれば。

○ 小澤座長

今の吉田先生の御意見に関して、どうぞ。

○ 泉専門委員

賛成です。そのとおりだろうと思います。

○ 小澤座長

文章の修文が必要ということで、事務局はよろしいでしょうか。吉田先生と相談していただいて、そうするとメカニズム試験をこれ以上要求するものではないということなので、毒性に関して全般よろしいでしょうか。

○ 高橋評価専門官

甲状腺のヒトへの外挿の文章がよくわからないので、何か御提案いただければと思います。

○ 小澤座長

甲状腺腫瘍のヒトへの外挿ですか。吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

例の甲状腺のホルモンのバインディングがヒトとラットで違うからというのが、どこかに前にもあったと思うので、その文章を利用すればよろしいのではないかと思います。外挿性がないということは言えないですけれども、15~16 行目のような言い方をして、ヒ

トとのことも考慮しましたということを書く必要があると思います。

そうしますと、やはり胃の腫瘍が増えたところはヒトへの外挿というのは、そこまでは今まで踏み込んだことがなかったのですけれども、そこは「メカニズムが不明である」で切ってしまうてよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございました。他に何か御追加等があれば。

○ 林専門委員

気になるところですけれども、63 ページの根岸専門委員が修文されたところです。確かに抄録を忠実に反映させればこのとおりですけれども、これだと DNA との共有結合性が認められてしまったということになります。抄録の方では、その結合はバイオリジカル・レlevance (biological relevance) はないと結論しているのです、この委員会として、その試験を行った人たちの結論を我々が了承するのであれば、もとの文章のようにすらっと書いておいた方が誤解はないのかなと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。抄録 184~185 ですか。

○ 根岸専門委員

申請者がそういうふうに書いているので、それに従って修文はしてみました。ただ、他のものとどのくらい違うのかという考察が何もないので、林先生が言われたように認められなかったと書いていいのかどうかは、私には判断できませんでした。

○ 小澤座長

私も見せていただきますが、これは DNA との結合性ですね。

○ 林専門委員

DNA でもこの結合性なので、少しディスカッションをするのか、もうここで生物学的に有意なものではないと認めてしまうのか。そのどちらかではないかと思います。

○ 小澤座長

そうですね。これの実測の生データの表 2、DNA に対して組織への共有結合指数の計算。これは実測-対照 DPM ということですが、多分 4.88 が生データなのだろうと思うんですが、これは  $^{14}\text{C}$  で 5 dpm。これをどう取るかということだろうと思うんですけれども。

○ 根岸専門委員

補正後のデータがあるんですけれども、私も計算の方法がよくわからなくて、肝臓にはその補正後はマイナスになっているんですね。ただ、表 2 ですと肝臓と鼻甲介はほとんど数値が違わないと言えば違わない。表の中で mg が重複しているんですけれども、このどう判断するかと難しかったのですが、表 3 にある補正法で数値が出ているから、抄録では「極めてわずかな」という表現で「結合した」と表したのだと思います。

ですから、林先生が言われるように結合は値としては出てきたのだけれども、バイオリジカルな意味のある数値ではないということを書くのがいいかなとは思いますが、いかが



でしょうか。

○ 小澤座長

根岸先生さえそれでよろしいとおっしゃってくださるのであれば、私もそれでいいと思います。

○ 根岸専門委員

最初は評価書案に認められなかったとだけ書いてあったので、申請者が結合したと言っているのだからと思ったので修文を入れました。ですから、ここでメカニズムを説明できる有意なものではないという書き方ではなくて、生物学的に意味のある数値ではないと判断したというようなことでいかがでしょうか。

○ 林専門委員

書くのだったら、生物学的に意味がないものを我々が認めるのであれば、結合はなかったと書いてしまわないと、結合があれば、要するに極論はジェノトキシク・カルチノジェンというようなレッテルを張られてしまうと、それは ADI もつukれないことになってしまうので、その辺はやばいわけです。

もし我々がそれはバイオリジカルにレバントだということをここで認めてしまえば、もとの文章でいいのかなと思います。

○ 小澤座長

私が申し上げたかったのはまさにそういうことだったのですけれども、そういうふうに書いてしまってよろしいのではないのでしょうか。

よろしければ、食品健康影響評価です。

○ 高橋評価専門官

68 ページになります。動物代謝の記載でございますが、尿糞中で同程度の排泄率であったということ、それから、赤血球への結合性が高かったということを記載しております。すみませんが、吸収率が抜けていますので、後ほど追加させてください。また、鼻への局在化があるということ、ラットは尿ですけれども、マウスは糞中、サルでは尿中が主要排泄経路であったということ等を記載しております。

12 行以降が植物代謝の結果でございます。可食部への移行はごくわずかであったということ。主要代謝経路を記載しております。

17 行以降、作残試験の結果と魚介類の最大推定残留値を記載いたしました。

25 行以降に毒性試験の結果を記載しております。

69 ページでございますが、今さんごん議論をいただいた腺胃、鼻腔、甲状腺を標的臓器に加えた方がよろしいでしょうかという質問をさせていただいて、加えた方がいいというコメントをいただいておりますが、それを反映した形になっていないのですけれども、標的臓器としてはこの 3 つを加えた上で最近の書きぶりの括弧内の所見を、今までこのところは一般毒性を書いているので、腫瘍を並べていいのかどうか迷っております。

腫瘍に関しては 28 行以降に、発生した腫瘍はそれぞれの臓器ごとに記載をしております。

鼻腔、甲状腺、腺胃ということで3種類のがんの発生は28行目以降に記載しております。

最終的なADIですけれども、表30でございます。すみません。にわかにならなくなってしまうのですが、先ほど胃と鼻の1例を取らなくなったので、用量が上がってしまったので。

○ 前田評価調整官

こちらについてはアメリカと同じようにイヌの1年慢毒の1がNOAELになるのかなと思います。

○ 高橋評価専門官

そういう形でADIのところを変更になると思います。それが一部NOAELの取れなかったところ等を追記をしております。過不足等、よろしくお願いたします。

○ 小澤座長

ちょっと待ってください。私にもわかにならなくなってしまうんですけれども、今、高橋さんが迷われたところは、表で言うとどこですか。

○ 高橋評価専門官

表30の2年間慢性毒性/発がん性併合試験①です。

○ 小澤座長

農薬抄録は0.5 mg/kg 体重/日で、これは0.5ではなく2.5 mg/kg 体重/日になったんですね。ですから、NOAELが変わったところはここだけでいいのかな。

○ 吉田専門委員

今回このような悪性の腫瘍が出たということで、出た用量が2年発がん性試験の15 mg/kg 体重/日ですので、今回このような鼻腔及び甲状腺腫瘍はメカニズムはわかりました。確かに非遺伝毒性発がん物質だからいいとするならばいいのですけれども、追加の安全係数をかける必要はないでしょうか。

○ 小澤座長

そういう問題提起をいただいたところではありますが、いかがでしょうか。閾値が取れているからいいのだということで割り切るのか、それで大丈夫なのかということだと思いますけれども、ここは是非先生方に御議論をいただきたいところだと思います。

ちょっとお考えいただくとすると、吉田先生、もし追加ということになると、どのようにロジックを考えればいいのかということですが。

○ 吉田専門委員

私はまだこの考え方をちゃんと理解していませんけれども、一番低い用量で腫瘍が出たのが2年発がんの15 mg/kg 体重/日ですね。ですから、この用量を発がん用量として、もし発がん用量から下げるとするときの式がありますね。例えばベンチマークドーズとかエクスポージャのところとか、それが当てはまらないのかもしれないですが、今回、非遺伝毒性物質だからいいという考えならば、それはそれですけれども、非常に未分化の胃の腫瘍が出たということ私を懸念して、それを一度考えた方がいいのではないかと思った

んです。他の先生方がそんなことはいいんだと言うならば、それはそれなのかもしれませんが、私はその懸念を持ちました。

○ 小澤座長

ここはどうでしょうか。鈴木先生ないし親委員の先生の御意見を伺いたいところではあります。

○ 廣瀬委員

私自身は安全係数 100 でいいのかというのは、かなりシリアスに考えていたんです。発がんの臓器が鼻腔、甲状腺、胃とあって、それに加えて胃の腫瘍が今までにないような、転移があるかどうかはわからないし、ないかもしれないんですけども、悪性度が高いし未分化な腫瘍ということで、確かにメカニズムもまだわからないような腫瘍。

鼻については DNA の結合性が非常に微妙なところだという話とか、あるいは遺伝毒性は、生体では特段問題にはならないという話でしたけれども、たくさんポジティブなところがあるし、特に胃の発がんが本当に遺伝毒性を完全に否定していいのかなというところもあって、100 がなかなか納得できないところではあります。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どういう理屈を付けるかが一番問題になるのだらうと思います。

○ 廣瀬委員

それと評価書 68 ページの 30~31 行目にかけて、微妙な言い回しになっています。「腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによる可能性は低く」。いつもだったら、「遺伝毒性メカニズムとは考えられず」とか、そういう表現ですけれども、可能性は低くということになると若干は可能性があると感じるんです。こういう書き方を事務局がしたというのも、そういう不安があって書いたのかなという気持ちもするんです。

○ 小澤座長

非常に悩ましい問題ですけれども、遺伝毒性メカニズムである可能性が低くという、その言い回しを使う根拠はどこにあるのかなということです。DNA ダメージですね。

○ 佐藤課長補佐

今回はこの部分まで議論をしていないので。

○ 小澤座長

今これから議論をした方がいいということですね。この遺伝毒性試験のセットを見て、例えば 44 ページの結論は、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと書いているんです。先ほど林先生からも御指摘いただきましたが、DNA 結合性に関しては、多少こういう実験をやったことがある私としては、結合性の生データの 4.88 は確かにプラスではあるんですけども、何回も測定すればマイナスになることもあるし、測定値として結合したと言い切れるデータが本当にこんな数値で出るのかという感触を持つような数値なので、そういうこともあってメーカーはかなり遠慮がちに生物学的な有意性はないものなどという、非常に奥歯にものが挟まったような言い方をしているのだと思いますけれ

ども、データを見る限り結合性はないと考えられたと書いてしまえばいいのになと私は思いました。

○ 鈴木調査会座長

大変に難しい議論になってしまうと思います。これは何時までやるかという問題もあるのだけれども、まだブタクロールも残っている。基本的には同じようなところからがんが出てきて、しかも全く同じような議論にならざるを得ないところがあります。これは今回は結論が出ないとして、ここで打ち切って、4月以降、もう一度慎重審議をしたらいかがでしょうか。その方がいいような気がします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、そういう審議をするということを念頭に置いて臨んでいただくということで致し方ないと思います。時間とのこともありますので、先生方はよろしいでしょうか。

では、そういうことで、拙速に決めるわけではないので、それはそれでよろしいかと思えます。鈴木先生、どうもありがとうございました。

本日は2剤が残念ながら結論に至りませんでしたけれども、類縁化合物の2剤は今後、遺伝毒性であるという非常に難しいところから議論を再開すると。ブタクロールについては最初から、追加資料要求に対する対応などに関してもやらなければいけないということでございます。ブタクロールは完全に初めから全く審議ができないので、継続審議ということになってしまいますけれども、先生方はよろしく願いいたします。

特に追加資料要求事項が残ったということもないですので、メーカーに特別伝達することもなく、今後の進め方について事務局より御説明いただければと思います。よろしく願いします。

○ 高橋評価専門官

メーカーの方には先ほどの小核の結果ですとか、幾つか数値の確認は必要かと思えますけれども、併せて評価書をきれいにすると、もう少しすっきり見えてくるのかもしれないので、表番号等を整えた段階で一旦目を通していただいて、次回の審議の準備をさせていただきたいと思えます。

アラクロールである程度結論が出た部分は、ブタクロールの方にも反映させた形で次回見ていただければと考えております。

○ 小澤座長

わかりました。では、よろしく願いいたします。佐藤さん、何か御追加等。

○ 佐藤課長補佐

審議の方は以上で、長時間ありがとうございました。最後に参考資料で残っている資料が1つございます。これは本当に駆け足で申し訳ないですが、簡単に説明いたします。

この総合評価第二部会でも、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして、国内の登録はないですが、輸入品の基準値をリスク管理措置を取るために評価をお願いされてい

る農薬の審議は幾つか行っております。その場合に詳細なデータを報告された例がございませんで、海外の評価書に書いてあることを基に評価を行うことになっております。

非常にフラストレーションがたまるような評価になって難しいものですが、非常に難しい考察部分をオリジナルの方の評価書から持ってきて、主語がわかるようにしたらどうかというような提案が林先生からございまして、それを基にまとめた資料です。2月の幹事会で説明いたしまして、この方向性は合意されております。

どんな考察を盛り込むかというのは、農薬の特質によってケース・バイ・ケースだと思いますので、その場合は審議していただくことになるかと思えます。

めくっていただきまして、農薬評価書の見本がございまして。マーカーを付けたグレーの部分は評価書評価であることがわかるように定型として書いていこうと思っている部分です。四角で囲ってある部分。これは幾つか審議が行なわれている農薬で海外の評価の判断を引用した部分が幾つかございまして。四角で囲っている部分がいろいろなところに出てきますが、こういったものを順次取り入れていこうかと思っております。時間がないので駆け足の説明で申し訳ございませんでした。以上です。

○ 小澤座長

それでは、今日の審議はこれで終了とさせていただきます。どうもありがとうございました。