

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第三部会 第9回会合議事録

1. 日時 平成23年8月8日(月) 13:58~16:55

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(テブフェンピラド)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)

三枝座長、納屋副座長、石井専門委員、臼井専門委員、川合専門委員、
佐々木専門委員、高木専門委員、津田専門委員、八田専門委員、増村専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、畑江委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、
堀部課長補佐、高橋評価専門官、清水技術参与、工藤係長、南係長

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 テブフェンピラド農薬評価書(案)(非公表)

資料3 テブフェンピラド論点整理ペーパー(非公表)

机上配布資料1 テブフェンピラド抄録差し替え部分

机上配布資料2 なす及びぶどうの抽出フロー図

机上配布資料3 テブフェンピラド染色体異常試験(英文)

机上配布資料4 テブフェンピラド繁殖試験(抜粋)

机上配布資料5 専門委員のコメント

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より少しお時間が早いのですが、おそろいの先生方、皆さんお集まりいただいておりますので、ただいまから第9回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。本日は、評価第三部会の先生方、10名にお集まりいただく予定でございますが、先ほ

ど津田先生から御連絡がございまして、30分程度、遅れられるというようなことでもございました。また、食品安全委員会からは5名の委員に出席をいただいております。

議事に先立ちまして、まず、人事異動の御報告をさせていただきます。長いことお世話になりました高橋基子専門官でございますけれども、7月15日付でFAMICに戻りまして、後任としてちょっとややこしいのですけれども、高橋伸英専門官が着任しておりますので、御紹介いたします。

○ 高橋評価専門官

ただいま御紹介にあずかりました高橋と申します。よろしくお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を三枝先生、どうぞよろしくお願ひいたします。

○ 三枝座長

本日はお暑い中、どうもお集まりいただきまして、ありがとうございます。

本日はテブフェンピラドの食品評価について審議したいと思ひます。審議に先立ちまして、親委員会の先生方にもぜひ議論に加わっていただき、サジェスチョンをいただきたいと思ひます。よろしくお願ひします。それから、本日は御案内もしましたけれども、非公開ということで開催させていただきます。よろしくお願ひいたします。

それでは、事務局のほうから資料の確認をお願ひいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料確認をさせていただきます。

まず、お手元に議事次第、それから本日の座席表、それから農薬専門調査会評価第三部会の専門委員の名簿に続きまして、資料1といたしまして、先週の金曜日現在でございますけれども、専門調査会で審議状況一覧の表、それから資料2といたしまして、本日、御審議をいただきます農薬テブフェンピラドの評価書（案）たたき台、資料3といたしまして、振り分けの際に用いましたテブフェンピラドに関する論点整理ペーパー。

それから、机上配布資料が本日、5種類ございます。

最初が机上配布資料1ですけれども、テブフェンピラド、(6)番、90日間反復経口投与毒性というところから始まっているものでございますが、こちらは評価書作成の段階で抄録の中に不備が多々見受けられましたので、事前に申請者側に対して抄録の確認をさせたところ、修正が出てきたものでございます。内容につきましては別途、先生方には後からでございますけれども、メールでお送りをした内容と同様でございます。

それから、机上配布資料2としまして、1枚紙表裏でナスとブドウの関する植物体内運命試験の処理のプロトコルをまとめたものでございます。こちらは石井先生のほうからコメントをちょうだいいたしまして、本来、申請者に作成させるようにという御指示だったのでございますけれども、それは本日には間に合いませんので、全容を御理解いただくために、抄録中から読み取れる範囲で事務局にて作成したものでございます。

それから、机上配布資料3というのがかなり大部の資料でございますけれども、こち

らはテブフェンピラドに関する染色体異常試験の報告書でございます。増村先生のほうから報告書をごらんになりたいとのコメントをちょうだいいたしまして、あらかじめ準備をさせていただいたものでございます。

それから、机上配布資料 4 でございますが、こちらは横のテーブルから始まっているホチキスどめでございますけれども、テブフェンピラドの繁殖試験に関する体重増加とか、それから摂餌量に関するところ、それと要約の部分、一部、後ほど納屋先生の御指摘の議論があるかと思っておりますけれども、そちらの関係で繁殖の試験の関係の報告書を取り寄せたものでございます。

それから、机上配布資料 5 でございますけれども、こちらは評価書のスタイルのものが先生方のお手元についているかと思っております。先週、評価書の全体を整えました後で、津田先生のほうから亜急性から発がん性試験までのところについて、追加コメントをちょうだいいたしましたので、先生のコメントを溶け込ませた形で御用意をさせていただきました。後ほどの亜急性から発がんの試験に関しましては、その際に私が申し上げますけれども、こちらの机上配布資料 5 を用いまして説明をさせていただきたいと思っております。

いろいろと資料があちこちしておりますけれども、不足等がございましたら事務局までお申しつけくださいませ。

○ 三枝座長

皆さん、資料はよろしいでしょうか。

それでは、審議に入りたいと思っておりますので、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、評価書でございますけれども、まず、要約の部分につきましては、食品健康影響評価の部分が固まってから、修正等をかけさせていただければと思っております。それから、本日の御説明でございますが、ちょっと変則的なのですけれども、作物残留試験まで、動物と植物と環境、作残のところまでを高橋専門官から、それから毒性分野に関して私のほうでということで、分担をして説明をさせていただきますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

それでは、資料 2 に沿いまして御説明させていただきます。

まず、初めに 3 ページをごらんください。本剤の審議の経緯でございますが、1993 年 4 月に初会農薬登録されております。2010 年 11 月に農林水産省から厚生労働省へ、サトイモ、リンゴの適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼がございまして、2011 年 1 月にえごまの葉のインポートトレランス設定の要請、2011 年 5 月にトマト、モモ、アンズ、ネクタリンのインポートトレランス設定の要請がございました。さかのぼりますが、2011 年 1 月 27 日に第 364 回食品安全委員会で要請事項説明が行われております。

続きまして、5 ページ目の要約は先ほど、堀部補佐からの説明があったとおりでございます。

6 ページ目でございます。本剤の概要でございます。本剤、テブフェンピラドは、日本農薬株式会社が開発したピラゾール環を有する殺虫剤（殺ダニ剤）でございます。作用機構は、ミトコンドリア電子伝達系阻害による呼吸阻害により、殺虫作用を示すと考えられています。

続きまして、7 ページ目のほうでございますが、本剤は海外では EU 諸国、豪州、韓国、中国等、13 か国で登録されているということでございます。

続きまして、8 ページ目から安全性に係る試験の概要でございます。

10 行目から動物体内運命試験です。こちらはすべてラットで実施されております。

まず、初めに吸収でございますが、全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示しております。低・高用量群ともに雌雄間で T_{max} 及び $T_{1/2}$ に差は見られず、低用量群では T_{max} が 8 時間、 $T_{1/2}$ が約 30 時間でした。また、高用量群では $T_{1/2}$ は低用量群と同等で、 T_{max} は 3 倍遅くなったという結果になっております。

25 行目のボックスでございます。Fischer ラットのスペリングにつきまして納屋先生に御指摘いただき、すべて修正させていただきました。ありがとうございます。また、26 行目のボックスでございますが、永田先生より、この剤は吸収が比較的遅く、その結果、投与後の排泄が遅くなっているようです。剤の大半は吸収され、そのほとんどが代謝を受けます。胆汁中への排泄が主であります。いくらかの腸肝循環があるようです。個々の代謝産物の正確な毒性はわかりませんが、多種の代謝産物（硫酸抱合体）が生成します。代謝産物による影響は少ないでしょうと。また、(2) の分布で御説明いたしますが、リンパ節に残留性があるところが気になりますというコメントをいただいております。

同じく 9 ページ、2 行目からの吸収率でございますが、テブフェンピラドの経口投与後 24 時間の吸収率は、低用量で 73.8~74.4%、高用量で 45.6~52.5%と算出されました。

8 行目のボックスでございます。永田先生から、経口投与後の吸収率は 24 時間までのデータであり、投与 168 時間までにはかなりのものが吸収されているようですので、正確に表現するために 5 行目になります。24 時間を加えました。また、ボックスの中では「後ほど」と書かれてありますが、前のページの表 1 の C_{max} は雌雄間で大きく異なっています。この理由の考察を求めますというコメントをいただいております。

10 行目から分布でございます。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示しております。大腸、小腸、胃などの消化管は比較的高い値を示しておりますが、消化管及びカーカス以外の組織への放射能分布の合計は、168 時間後には高用量群の雄で 1.9% TAR を示したほかは、いずれも 1% TAR 以下でした。168 時間後の血漿中濃度を超える組織は、消化管以外では雌雄でリンパ節、雌ではさらに卵巣及び子宮でした。蓄積傾向を示す組織は見られませんでしたという結果になっております。

続きまして、10 ページ目でございますが、5 行目のボックスで永田先生より、胃、小腸、盲腸、大腸での残留放射能濃度は、管内に存在するえさの中に残留しているものと考

えられます。そうであるならば、主要臓器及び組織の残留放射能濃度として、他の臓器のものと同等に扱うのは不相当であると思いますというコメントをいただいております。

続きまして、7行目の代謝の試験でございます。尿、糞及び胆汁中代謝物は表3に示しております。尿、糞中とも親化合物は0.1%TAR以下で、尿中の主要代謝物は雌雄ともカルボキシル基を有するNで、その量は雌雄で差があり、雌では雄の約半量でした。投与量の違いによる代謝物の種類や生成の違いは小さく、糞及び胆汁中において代謝物の種類や生成量の変化の傾向は、性差、投与量の差にかかわらずほぼ同じという結果でございました。

11ページ目に入ります。以上の試験から、ラットにおける主要代謝経路は、ターシャリーブチル基やエチル基の水酸化、さらにケトンやカルボキシル基への酸化、水酸基の硫酸抱合体等であり、これらの酸化や修飾位置の違いの組み合わせにより複数の代謝物が生成されました。一方、分子中のCONHCH₂結合の開裂はわずかでした。

続きまして、12ページ目の4行目になりますが、排泄の試験でございます。

まず、初めに尿及び糞中の排泄ですが、投与後168時間における尿及び糞中排泄率は表4に示してございます。こちらは永田先生からの修文をいただいております。ありがとうございます。投与後168時間では低・高用量とも86%TAR以上が尿・糞中に排泄され、主要排泄経路は糞中でした。また、呼気への排泄は認められませんでした。

続きまして22行目、胆汁中排泄です。投与後24時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表5に示しております。投与後24時間における胆汁中排泄率は雌雄間にほとんど差がなく、低用量群で約60%TAR、高用量群で約40%TARであり、主要排泄経路は胆汁中でした。尿・糞中排泄試験に比べ、胆汁排泄試験では尿中排泄が少ないことから、胆汁排泄の一部は腸肝循環を受けて尿中へ排泄されると考えられました。

以上が動物体内運命試験でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

きょうは永田先生が御欠席なのですけれども、確認なのですけれども、永田先生が要求されている雄と雌の間の差というのは、申請者に回答を求めたいと思いますので、よろしくをお願いします。

○ 高橋評価専門官

了解しました。

○ 三枝座長

それでは、次に進んでいただけますか。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、永田先生のほうから10ページの5行目のところで、臓器の中と消化管内の残留の話がございすけれども、プロトコルを確認しましたところ、臓器の内容物を洗うとか、洗わないとかいうようなことが特段、示されていなかったと、それからガ

イドライン上もそのようなことを明確には定義をされておられません。これまでもこのような形で特に中を洗う、洗わないということを区別せずに血漿以上のところ、検出された放射能のものを全部ピックアップしているということなので、あくまでも屠殺時の放射能がここにありましたよという傾向を示したものということで、ごらんをいただければと思っております。おそらく、内容物がもし含まれていたとしても内容物を洗い流せば、さらに放射能の量としては低くなるので、蓄積性ということに関連する蓄積性のデータとしては、これ以上の影響はないものと考えておりますが、そういう理解でよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでいいと思います。主に胆汁に排泄されるということですから、これより増えることはまずないので、今の御説明でいいと思います。ありがとうございます。

それでは、次に進みたいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

それでは、13 ページ目の 7 行目から、植物体内運命試験でございます。

まず、初めになすの試験でございますが、こちらにつきましては①として根部施用（水耕法）、②として葉面及び果実施用、また、③として代謝物の同定・定量試験の計 3 試験が行われております。

まず、初めに根部施用（水耕法）の試験でございます。こちらの各試料中の残留放射能分布は表 6 に示しております。施用した放射能の大部分が根にとどまり、根から上部への移行量は 3.8～3.9%**TAR** でした。

19 行目のボックスからは石井先生のコメントと記載させていただいております。

まず、初めに植物代謝試験成績の取りまとめについてですが、（1）分析手順の流れ図を示すことということで、こちらは事務局のほうで抄録修正要求事項といたしますが、推定部分を含んだ流れ図を作成しましたということで、先ほど説明いたしました机上配布資料 2 をごらんください。

（2）フラクションの定義を記載すること、例えば表面残留とはどのように測定しているかということですが、こちらにつきましても事務局のほうでメーカーに確認しましたところ、表面残留に関しましてはエチルエーテル 200 mL で 2 回、表面を洗浄しているという回答を得ております。その他のフラクションの定義についても、抄録修正要求事項とさせていただきます。

（3）水溶性画分のアセトニトリル分配とはどのような操作をしたのか、例えば抄録 327 ページあるいは 355 ページの水溶液とはどういうものかということで、こちらも事務局のほうでメーカーに確認しましたところ、抄録の 327 ページに関しては、10 倍量のアセトニトリルで 2 回抽出しているという回答を得ております。355 ページの水溶液に関しましては抄録修正要求事項といたしますが、推定部分を含んだ流れ図を作成していません。御確認いただければと思います。

また、14 ページの初めになりますが、その他、試験の結果には影響しないが、リンゴの試験では果肉と果汁を分けているが、分ける必要があるか（回答の必要はない）というコメントをいただいております。

続きまして 5 行目、葉面及び果実施用でございます。こちらについても石井先生より修文をいただいております。各試料中の残留放射能分布は表 7 に示してございます。表面に塗布したテブフェンピラドは徐々に組織内に浸透移行し、処理 28 日後の表面の残留放射能は葉及び果実、それぞれ 10.9 及び 17.6%TRR に減少しました。浸透移行した ^{14}C は組織内にとどまり、処理葉あるいは果実から無処理の他の組織への移行は少なかったということでございます。

めくっていただきまして 15 ページ目、2 行目から代謝物同定・定量試験でございます。まず、初めに 22 行目のボックスから説明させていただければと思いますが、事務局より代謝物 F の抱合体の量について石井先生からの御指摘を受けまして、表 8 に抱合体を追加いたしました。また、それに合わせまして、また、石井先生の御意見も合わせた形で、今回の案として修正させていただきました。御検討をお願いできればと思います。よろしくお願いたします。

戻りまして 5 行目からになりますが、なすの葉及び果実中における主要残留代謝物は表 8 に示させていただきます。葉・果実とも表面残留性画分の大部分は親化合物でした。一方で、植物体内に吸収されたテブフェンピラドは容易に代謝され、親化合物は処理 28 日後には葉で 26%TRR、果実で 45%TRR まで減少しました。主要代謝物は葉・果実ともターシャリーブチル部分の水酸化体である F 及びその抱合体、さらに F が水酸化された J 及びその抱合体でした。F 及び J の β -グルコース抱合体はそれぞれ H 及び M として同定されましたが、ほかにも複数の形態の抱合体が見られました。処理葉では 28 日後に F の遊離形が 3.2%TRR、全抱合体が 34.8%TRR、果実では 28 日後に F の遊離形が 3.7%TRR、全抱合体が 32.0%TRR でした。

ということで、16 ページになりますが、5 行目のボックスで事務局からですが、本剤は塗布部からの吸収は迅速で、内部移行後、代謝は速やかに進むものの、放射能半減期が長いという特徴があります。評価書では表面から速やかに消失する等を中心に記載しましたということで、御検討をお願いいたしました。

6 行目からのボックスは石井先生のほうから、代謝物 F と J は遊離体と抱合体を合わせると残留放射能の 10%以上になる、F と J を規制対象化合物とするのかどうかについて検討する必要がある、代謝物 F と J 及びそれらの抱合体が検出されているのはナスであり、リンゴ及びブドウでは少ないということで、事務局からですが、抱合体の全体がわかるような表を作成しましたということと、また、F のグルコース抱合体 H の量が多いことから、本日、御欠席の永田先生に H の代謝について質問し、以下のような回答を得ております。

お尋ねの F の抱合体の伴ですが、F の抱合体 H はグルコースが抱合されているようで

す。人（動物）における抱合は、主にグルクロン酸及び硫酸の抱合です。グルクロン酸抱合体は腸内細菌に分解され再度吸収されることが多く、硫酸抱合体はどちらかというところ余り分解されないと考えております。一方、グルコース抱合体は人ではほとんどできませんが、しかし、一般的には食品中の化学物質の多くは糖が付加されたアグリコシドが多く、腸内細菌のβグルコシダーゼで糖が切断された後に吸収されます。データがないので断言はできませんが、H は人の腸内細菌のβグルコシダーゼで糖が切断され、脱抱合を受け F に戻る可能性は非常に高いと思いますというコメントをいただいております。

2 行目からひめりんごでございます。施用葉中の残留放射能分布は表 9、施用果実中の残留放射能分布は表 10、葉及び果実の代謝物は表 11 に、それぞれ示させていただいております。残留放射能の大部分は親化合物で、また、主要代謝物はひめりんごの葉では F と H、果実では B ということでしたが、果実において 10%TRR を超える代謝物はございませんでした。

続きまして、ページをめくっていただきまして 19 ページ目になります。6 行目からりんごの試験でございます。果実中の主要代謝物は表 12 に示しております。抽出性放射能の大部分は親化合物で、その他の代謝物は非常に少ない結果でございました。こちらのほうは白井先生のほうから修文をいただいております。

20 ページ目の 3 行目のボックスでございますが、こちらは石井先生のほうから、まず、抄録に分析法の流れ図を挿入すること、果肉・果汁及びマルクの間隔を説明すること、ジクロロメタン、アセトニトリル、水溶液の間隔を説明することということで、こちらにつきましては抄録修正要求事項とさせていただきたいと思っております。

もう一つのコメントといたしましては、問題点は規制対象化合物が親化合物のみでよいかどうかです。EU での登録はりんごとなしで主としてりんごがターゲットです。したがって、EU ではリンゴの代謝試験と残留試験から評価して、規制対象化合物を親化合物のみとしています。一方、日本ではりんごのほかぶどう、カキなどの果実類、ナスを初め、きゅうりやトマト、今回、申請されたサトイモ、その他に茶に登録があります。本剤は浸透移行性がなく、代謝が遅く、光に安定です。植物の主たる代謝物として代謝物 F が生成していますが、りんごではその生成量は少なく、したがって、EU では親化合物のみを規制対象としています。しかし、なすでは経時的に F とその抱合体が増加しています。今回、この F の取り扱いについて皆様のご意見をお聞かせくださいというコメントをいただいております。

続きまして、5 行目からぶどうの試験でございます。こちら、果実中及び干しぶどう中の主要代謝物は表 13 に示しております。残留放射能の大部分は親化合物であり、主要代謝物はなすと同様に F、H と、ついで J でした。11 行目からですが、白井先生のほうから修文をいただいております。これらの結果から植物体における主要代謝経路は J を生成する 2 つの経路であり、①番としてターシャリーブチル部分の水酸化に続くピラゾール環エチル基の水酸化、②番としてピラゾール環エチル基の水酸化に続くターシャリー

ブチル基の水酸化と、それに続く抱合体の生成及び水酸基の酸化によるケトン体の生成でした。

続きまして、19行目から土壌中運命試験でございます。

まず、初めに土壌中運命試験でございますが、こちらでも臼井先生のほうから修文をいただいております。好氣的土壌における放射能分布は表14に示しております。主要分解物としましてはI及びADが10%TRRを超えておりました。

続けて22行目、土壌吸着試験でございます。こちらはFreundlichの吸着係数は52.1～1,090、有機炭素含有率により補正した吸着係数は1,380～4,930という結果でございます。

5行目からは水中運命試験でございます。

まず、加水分解試験ですが、pH4、pH7及びpH9で、50℃条件下でテブフェンピラドの分解は認められなかったという結果でございます。11行目のボックスですが、事務局から使用された緩衝液の組成につきましては、抄録修正要求事項とさせていただきます。

13行目、水中光分解試験（緩衝液）の試験でございます。こちらのほうのテブフェンピラドの推定半減期は187日ございました。

24行目は水中光分解試験（蒸留水、自然水）の試験でございます。こちらはテブフェンピラドの推定半減期は133日ございました。

24ページ目の1行目、土壌残留試験でございます。こちらの推定半減期は表15に示しております。圃場試験におきまして、テブフェンピラドの推定半減期は20～50日という結果ございました。

12行目、作物残留試験でございます。結果につきましては別紙3～5に示しております。国内で実施された試験におけるテブフェンピラドの最大残留値は、散布30日後に収穫したミカンの皮で認められた2.26 mg/kgでした。また、この作物試験におきましては、代謝物BとF、それと、これらのグルコース抱合体を分析してございますが、こちらはすべて検出限界以下でございました。

以上が作物残留試験のところでございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

では、まず、石井先生からコメントをいただきます。よろしくお願ひします。

○ 石井専門委員

問題は代謝物、その前に幾つかの例えば表面残留とか何かの問題で、抄録を少し直してくださいという要求をしてあるのですが、実は何も書いていないから、多分、何かで洗ったのだろうとは思いますが、どうやったのか、何も書いていないということがあって、こういうふうになりました。

それで、実は13ページのところにコメントを書いた中で、おおよそ事務局のほうで調べていただいて直していただいているのですが、実は不思議に思っているのは、水溶性画

分をアセトニトリルで抽出したというところがどうしても解せないのですね。普通、アセトニトリルと水というのは自由にまざり合います。であるのに、どうやって抽出したのだろうかというところが非常に不思議でして、それも 2 回もやったと書いてある。しかも 10 倍量ぐらいの量でやったと書いてあるとなると、一体、どういうことをおやりになったのだろうかということで、別に評価に直接関係ないのですけれども、非常に不思議に思っています。

ただ、アセトニトリルという溶媒は非常におもしろい溶媒でして、実は水の溶液でも糖とか塩の濃度が高いと、一たん、まざり合って、今度、分かれるのですね。そういう性質があります。それがアセトンなんかとちょっと違うところとして、非常におもしろい性質を持っているのですけれども、そういうことが起こったのだろうかかと推定しながら読んでいたのですけれども、ただ、書いている文章だけを見ると、一体、どういうことをおやりになったのか全くわからないので、それでちょっと質問したのですが、評価に余り直接は関係ありませんので。

それから、もう一つはりんごのところで果肉と果汁に分けたという点について、これも実は不思議に思っているのですけれども、一つはヨーロッパではりんごの場合は調理・加工をしているんなものに、例えばソースをつくったり、ジュースをつくったりして加工していますので、加工のための残留放射能がどういうふうに移行したかという、いわゆる調理係数というのを測定して、送っていただいた EU の評価書の中にもそれが書いてありますので、多分、そういうことをやると、やっぱり果肉と果汁に分けるという操作は必要なのですが、日本ではそこまで要求していませんから、それをどこか途中でちょん切ったのかなと思ったりするのですけれども、そうやって分けますと、結局、分ければ分けるほど、一つ一つの試料に入っている放射エネルギーは少なくなりますので、分析が非常に難しくなるのです。わざと難しくなるように選んだというふうには考えないこともない。

いや、そういうことをやるのですよね、時々。ですから、初めからジクロロメタンをまぜ一つは抽出溶媒に使っているのですけれども、アセトニトリル抽出を申請者も実施している例もあるので、初めからアセトニトリル抽出を行えば話は非常に簡単だったのですが、わざわざちょっとややこしく分析をしているので、ちょっと読むほうにしてみれば、わざわざこんなややこしいことをしなくても思ったわけなのです。

それで、実はすべてに共通することなのですが、なすの場合の代謝物 F がトータルで見ますと結構できてきています。ただ、実際の残留試験では親化合物の残留量というのは非常に少なく、0.01 ppm にも達していませんので、それに対して代謝物が同レベルあったところで、そんなに大きな残留にならない。なすの試験というのは塗っていますので、実際の散布に比べれば 10 倍量ぐらいたくさん高い濃度になっているだろうと思うのですね。実際は 30% も代謝物がありますけれども、実際は非常に低い濃度であろうと。ですから、そういう点では F を問題にしなくてもいいかなというふうには考えたのです。

もう一つは、今度、えごまとかお茶の場合なのです。これはもともと非常に高い残留

があります。その場合になすの葉っぱの残留値を見ますと、やっぱり 28 日もたちますと代謝物が結構できてきていると。そうなると、お茶とかえごまはちょっと気をつけなければいかんかな。ただ、データがないからどうしようもない、判断のしようがないのですね。そこで、なすで、今、コールドの試験で B とか代謝物 F が残留していないというふうに、そういうデータも確かに見ました。見ましたが、これは実は 1 週間で試験を打ち切っています。この薬は代謝がゆっくりですから、1 週間ぐらいではそんなに出てこないのですね。やっぱり 2 週間から 3 週間ぐらいたったら、多分、できてきているかなということ、出されたデータは不十分です。

そういうことから、現状では登録は親化合物だけでされていますので、それはそれで評価は評価として進めれば良いと思うのですが、基準をつくる時にどうするかということになりますと、ちょっとやっぱり F あたりは気にしておく必要があるかなというのが私の意見です。メーカーさんにどうしろというのはちょっとほかの薬剤との横並びの問題がありますので、やっぱり全体として考えていただければと思います。

そんなところですかね、代謝に関しましては。

それから、ぶどうもそうなのですね。ぶどうの場合も同じように、実はぶどうは少しりんごよりは代謝物が余計にできていたように思うのですが、この場合は総残量放射能では、やっぱり代謝物が多くなっている事例が一つ見受けられました。どこですかね。ぶどうの……。

○ 堀部課長補佐

表 13 でしょうか。21 ページですが、先生、代謝物関係の表は表 13 だと思いますけれども、その多分、F と H を足し算していただいたのかなと思ったのですが、違いますでしょうか。

○ 石井専門委員

実はこのぶどうのところに書かずに、私は評価書の一番最初のまとめのところに少し書いたのですね。

○ 堀部課長補佐

後ろの食品健康影響評価のところだと 43 ページになります。

○ 石井専門委員

ぶどうでも、ちょっとそういうひっかかる F が多い残留値を示す例があったものから、実はヨーロッパではぶどうはどうも登録されていないみたいで、だから、向こうでは余り問題にされなかったのだらうと思ったのですが、微妙なところですよ。全部が全部、確実に超えるわけではないので、ただ、F は気になる化合物で代謝物であるということです。

一応、以上です。

○ 三枝座長

先生に伺いたいのですが、24 ページの作物残留試験では、30 日後でほとんど検

出限界以下であったというような記載がありますけれども、この点に関してはいかがでしょうか。

○ 石井専門委員

果実はどうも余り残らないのかもしれないですね。それで、葉っぱと果実を比べますと、葉っぱのほうがはるかに代謝機能が盛んですので、なすの場合でも葉っぱのほうが多いですね。葉っぱのほうがそういう意味では代謝物ができやすい。みかんの場合でも一応、調べてあるのですが、みかんではそんなにできないのかもしれない。ただ、なすでも実はこの分析をやっています。それは 7 日で打ち切っているのですが、それもやっぱり検出限界以下なので、なすの実際の残留レベルから見れば、親化合物自身が低いものですから、代謝物ができてほとんど検出されないかなど。ただ、みかんのように 2.26 mg/kg あったという場合に、B も F も出なかったということは、一つは果物では余りできないのかなということはあると思うのです。もう一つ、だから、葉っぱの場合にどうなるかなというのが気になる場所なのです。

○ 三枝座長

そうすると、お茶とか、そういう方面が懸念されるということでしょうか。

○ 石井専門委員

そうですね。今回、余りお茶は気にしなかったのですけれども、えごまというのを見たら物すごく高い残留値が書いてあるのですが、親化合物に、これは代謝物を見ておかなくてもいいのかな。ただ、この薬はダニ剤でして、ダニ剤というのは使う頻度が 1 回、せいぜい 2 回なのです。ほとんど 1 回。余り使いますと抵抗性が出て使い物にならなくなりますので、大体、使うほうも気をつけて、1 回ぐらいしか使わないようにしているのですけれども、1 回使って、普通、なすとかトマトみたいなものは使ってすぐの残留が気になるものですから、すぐ翌日に収穫してはかってみるということをやりますけれども、この代謝物の場合は翌日にはかっても意味がない。

1 回使ったものが 2~3 週間たった、なすの場合は、大体、栽培しますと夏場で 3 週間から 4 週間で収穫されることになりますので、ちょうど、小さいときにひっかかると、ちょうど 3 週間ぐらいで収穫する。すると、できるかなというようなことも想像したりもするのですけれども、もともとつく量が少ないですから、それは無視してもいいかなど。その点、葉っぱはちょっとそういうところから、親化合物の残留値が高いですから、できているかもしれないというところが気になるわけです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

石井先生、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

今、話題になりました作物残留の点なのですけれども、みかんの場合は使用の基準といたしますか、からすると前日まで使えるというふうに書いてあるのです。ですから、本来で

あれば 1 日後ですか、を測定すべきところで、ここで高い値が出ているのは 30 日後で、その前ははかっているようなのですが、ほかのデータを見ますと 1 日後といますか、あるいは 7 日後はこれほど高くないというので、その点は問題ないのかなと思います。

それとあと、そのほか、作物によって何日前まで使えるかというのが大分、いろいろと違うようですので、その点は考慮する必要があるかと思いますが、一応、ここに出ている値が最高値のようです。

それとあと、代謝のほうなのですが、石井先生の御指摘はごもっともだと思います。それで、私のほうは水酸化体ができて、それがグルコースなり、そのほかの抱合される抱合体がかなり高い濃度で残留しているところに注目したといますか、この剤の特徴で、しかも先ほど石井先生がおっしゃいましたように代謝が遅いものですから、だんだん、増加していくと。普通であれば、それがさらにほかの生体の物質、繊維とかに取り込まれていくのですけれども、この場合は取り込まれる量はほとんど少ないといますか、抱合体でとどまっているのが多いということで、それで、先ほど F の抱合体が問題になりましたけれども、永田先生のほうからコメントがありまして、もしかしたら抱合体が切れて F に戻るのではないかというふうな話がございました。

それで、F が高いのは葉っぱのほうですので、例えばなすの葉は食用といますか、その点から言うと問題ないのかなというふうにも思いまして、特にコメントしませんでした。石井先生が御指摘のような議論は残っていると思います。

私のほうからは以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今、臼井先生からも御指摘があったのですけれども、石井先生に伺いたいのは、F の取り扱いを対象にするかどうかということなのですけれども、先ほどのお話ではしなくてもいいのではないか、あるいはしたほうがいいのではないか、どちらがよろしいでしょうか。

○ 石井専門委員

物によりけりで、ちょっとその前に事務局にお尋ねしたいのは、24 ページ目に代謝物 B、F が検出限界以下であったと書いてあるのですが、これは何の話、この文章の流れでいくとみかんという話になるのですけれども。

○ 高橋評価専門官

すみません、ちょっと文章的な部分で申しわけございません。

○ 石井専門委員

みかんではそんなデータはなかったと思う。

○ 高橋評価専門官

そうですね。すみません。こちらのほうは、抄録の 41 ページのほうから残留試験結果ということで記載させてありますが、抄録のほうを見ますと、なす、りんごという試験になっております。こちらのほうの試験結果では代謝物 B、F 及びこれらのグルコース抱合

体は検出されなかったということでございます。申しわけございません。

○ 石井専門委員

それで、F ですよ、問題は、F をどうするかということについて、全体的にはできるのだけれども、親に比べて親と同レベルでもなすなんかは非常に低いから問題にしないでいいだろう。ただ、葉っぱ物だけが気になるというのが私の前から繰り返す結論でして、この剤がお茶の場合は散布してから、せいぜい 1 週間、2 週間、3 週間、そのぐらいの期間で多分、収穫されていくと思うのですけれども、えごまのほうはちょっと輸入品ということによくわかりません。使用実態がわかりませんし、何かでとりあえずはそんなに大きく影響はしないとは思いますが、何もデータがないところで何かを言えと言われても、何も判断のしようがないところなのですね。

○ 白井専門委員

あと一つ、よろしいですか。330 ページの表の差しかえがきておりまして、差しかえというのは前のを新しいのかえるということだと思っておりますけれども、差しかえのほうはその前のページの流れて TAR で表示されているのですが、一応、ここで議論されているのは TRR ですので、差しかえ前のは TRR でパーセンテージが出ていると思いますので、むしろ両方あったほうがよろしいのではないかなというふうに私は思いました。

○ 三枝座長

両方ということで事務局のほうで対応していただけますか。

○ 高橋評価専門官

了解いたしました。

○ 三枝座長

あと、石井先生のほうに話が戻るのですけれども、後で代謝物 F の毒性試験の成績も少し出てきますし、それから動物のほうの代謝では、F というのは余り出てこないというか……。

○ 石井専門委員

F は余り出てこないのですけれども、多分、あってもいわゆる親化合物の毒性の中で込みで考えられるかなとは思っておりますけれども、だから、規制対象にするとすれば、その部分は測定しなければいけないというだけという語弊がありますけれども、ADI とか、何か、そんなものには何ら影響は多分ないと思うのですね。

○ 三枝座長

それでは、後の毒性のデータも含めて、後ほどまた対象物にするかどうかというのを討論したいと思いますので、よろしく願いいたします。

今までのところでほかにございますでしょうか。

それでは、次の一般薬理のほうに進んでください。よろしく願いします。

○ 堀部課長補佐

先生、今の植物と環境のところの確認だけさせていただきます。事務局のほうから抄録修正

要求ということで確認をさせるというふうにしたところを全部、メーカーのほうに確認をさせるということで進めさせていただければと思います。

それでは、説明者がかわりまして、24 ページの 24 行目、一般薬理のところから私のほうで御説明をさせていただきます。

24 行目から一般薬理でございます。結果は表 16 のほうに示させていただいております。一部、三枝先生、高木先生から記載ぶりについての修正をいただいております。ここの中で着目をしていただきたいのは、25 ページ、表 16 の一番下のカラムなのですが、体温に対する作用というところがございます。ここで最大無作用量 50、最小作用量がバーということになっておるのですが、右側、結果の概要のところをごらんいただきますと、50 mg/kg 体重で全例死亡ということで、この量が無作用量でしょうかということを三枝先生のほうから質問をいただいております、そのところが 27 ページの 4 行目のボックスに記載させていただいているところがございます。

それから、薬理試験なのですが、多くの試験がウサギでやられておりまして、後ほど御説明します急性のところから三枝先生から、これに関連したコメントをちょうだいしております。

それから、27 ページに飛びまして 6 行目でございますが、急性毒性試験の結果でございます。原体の急性毒性試験結果は表 17 のほうに示させていただきました。マウスのほうでは若干、強めの毒性が出ているように思います。ラットではそうでもないのかなというふうに見受けられました。

28 ページにまいりまして 3 行目からでございますが、代謝物、先ほどから話題になっております F、それから B、J、それから原体混在物 IP-9 という 4 種類につきまして、マウスを用いた急性経口毒性試験が実施されまして、結果が示されております。7 行目、表 18 をごらんいただきますと、一番上に代謝物 F の試験結果がございますけれども、マウスでの急性経口で、27 ページへ戻っていただいて表 17 の経口、下から 2 つ目のカラムと比較をしていただきながらごらんいただきますと、F の急性経口の毒性は、原体とほぼ同等であろうというふうに見受けられます。

28 ページ、9 行目のボックスでございますけれども、三枝先生のほうから私が先ほど申し上げましたように、一般薬理試験ではウサギに経口投与した場合に、かなりの低用量で死亡例が出ているということで、急性等の毒性試験にウサギを用いなかった理由を申請者に問い合わせてくださいというコメントをいただきました。事務局のほうとしては抄録修正要求事項といたしますとしておりますけれども、この点は後ほど先生のほうからもコメントいただければと思いますけれども、テストガイドラインの中で一応、げっ歯類（主にラット）という規定があるので、申請者は多分、それに素直に従っただけではないかと推測がされますけれども、もし何か追加で聞くことがあれば、先生のほうから御指示をいただければと思います。

それから、28 ページ、11 行目からでございます、ウサギを用いた眼刺激性試験におき

ましては軽度な眼刺激性が認められましたけれども、皮膚の刺激性は認められておりません。15 行目からモルモットにおける皮膚感作性試験の結果でございますが、29 ページにまいりまして、Maximization 法では陽性、Buehler 法では陰性という結果でございます。高木先生のほうから記載ぶりについて修文をいただいております。

急性まで以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

これに関しては高木先生から、一般薬理のところでは表の中の修正をいただいておりますけれども、先生、これでよろしいですか。

あと、私のほうから体温に対する作用で、全例死亡が無作用量というのはちょっと解せなかったのですけれども、これに関して、川合先生、何か御意見はございますか。

○ 川合専門委員

ここの項目の中でよくわかりにくいのが最小作用量というものの考え方と、最大無作用量という考え方をちゃんと理解しないといけないのだらうと思います。三枝先生のおっしゃっている今の項目のほかにも炭末輸送のところまで見ますと、確かに炭末輸送のほうは 50 mg/kg かもしれないけれども、死亡例のところから見るとおかしなことになりますから、考え方をそこのところをはっきりした上で、ここの項目の運用をしないと誤解を生むと思いますね。目的としている薬理項目のほかに一般毒性的な意味でのことも成績を書いておりますから、これはちょっともう一回、事務局で洗い直しをしていただかないと誤解を生むと思います。ですから、ここのところは 2 項目、少し私は疑問が残るなと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

事務局、これを整理するのはなかなか大変だと思うのですが、これを知りたいという試験の種類があって、ところが、今、申し上げたように全例死んでしまうようなものが、この検査に合っているのかどうかということも考え合わせると、どうも、今、川合先生が御指摘のように整合性がとれなくなるということがありますので、この辺もちょっと整理していただければと思うのですが、なかなか難しいのですけれども、ちょっと工夫していただけますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

ちょっと検討させていただいて、先生方に御相談に乗っていただければと思います。よろしく願いいたします。

○ 三枝座長

よろしく願いします。

○ 川合専門委員

おそらくは薬理の専門家の方にお聞きすれば、こういうときの扱い方がわかると思いま

すね。目的としている薬理項目のほかに一般商業的なものがあった場合には、どういうふうに扱うのかというあたりをやっぱり踏まえて、表の作成をする方法を考えると、そこは薬理の専門家の方に少し御意見を聞かれたらいいと思います。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 納屋副座長

三枝先生がウサギの 50 mg/kg で死亡が出たところでコメントされまして、25 ページの体温の表だと最大無作用量というのは 12.5 mg/kg になる。これはだれが考えても間違いないので 50 mg/kg が間違えています。そこを修正すればいいと思います。申請者にもあえて確認する必要はないと思います。

それから、次のページの血液のところでは、何もなかったというふうに抄録には書いてあるのですね。50 mg/kg で。これは死亡が発現する用量です。死亡したとも、していないとも書いていません。ただし、死亡が発現するような用量しかなくて、それ以外のところでは検討しておりませんので、ここでは血液に対する影響は、この実験系からは観察できないということになるのではないのでしょうか。もしもそのデータが必要ということになれば申請者に要求しなければなりません、なくても ADI にはいけるよねという気がしますので、あえてそこまでする必要はないかなというのが私の感触です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、納谷先生から御指摘がありましたようにちょっと整理をし直していただいて、それからデータの確認をして表を再検討していただきたいと思います。よろしくお願いします。

あと、急性毒性について、川合先生、何かございますか。

○ 川合専門委員

特段、ございません。農薬の場合には急性毒性は、2 種は要らないのですね、大丈夫です、1 種でいいですね。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

2 種、要るかどうかということですか。

○ 三枝座長

それも含めて急性毒性で何か。

○ 津田専門委員

特にありません。

○ 三枝座長

あと、私が勝手に思ったことなのですけれども、ガイドラインではやらなくていいので

すけれども、こんなに感受性の高いウサギを使つての毒性試験をしないということが不思議に思ったのですけれども、その点に関して、津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

ウサギのことは素人でよくわからないので、感受性が高過ぎるかどうかにについてはちょっとコメントできません。

○ 三枝座長

この点に関して、高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

特にはないです。経済的なこともあるでしょうし、ただ、経皮毒性試験でウサギの 21 日間試験があるので、それが余り毒性はないですけれども、ひとつ参考にはなるかなと思います。

○ 三枝座長

川合先生、いかがですか。

○ 川合専門委員

私が急性毒性で言いたかったのは、げっ歯類と非げっ歯類を上手に選んだほうが得ではなかろうかなということですね。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

では、個人的な問題で申しわけないのですけれども、申請者に一応、聞いていただけますでしょうか。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

先ほどの急性毒性試験の動物の問題でございますけれども、お手元にテストガイドラインがあろうかと思いますが、テストガイドラインの中で急性経口毒性試験については被験物質ごとに 1 種の供試動物（通常、ラット）というふうに規定をされておりますので、申請者はこのガイドラインどおりに試験を実施したものと思います。

○ 三枝座長

それでは、亜急性毒性をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先ほど申し上げましたように、津田先生からのコメントを事務局のほうで最終的に体裁を整えるまでに反映し切ることができないという状態になりました。大変申しわけございませんでした。机上配布資料 5 のほうにすべて溶け込ませていただきましたので、お手元の机上配布資料 5 をごらんいただければと思います。記載ぶりについては、それまでに先生方からいただいたものも、この 5 の中に入れて追記をさせていただいておりますので、こちらで説明をさせていただきます。

机上配布資料 5、もともとのたたき台でも同じページから始まるのですけれども、29

ページの 5 行目からでございます。ラットの 90 日間亜急性毒性試験の結果でございます。結果は表 19 のほうに記載をさせていただきました。三枝先生、高木先生、川合先生から修正をいただいております。

コメントボックスが 30 ページのほうにございますので、このコメントのボックスと両方を合わせながらごらんいただければと思います。事務局からあらかじめお尋ねをした点が 3 点ございます。

1 つ目は 400 ppm 投与群の雌のところの小葉中心性肝胞肥大がございますが、これは統計学的には有意差がないのですけれども、抄録のほうでも生物学的意義ある変化ということととってございましたので、たたき台のほうでも投与の影響としてとってありますけれども、この点についての御見解を伺いました。川合先生、三枝先生、津田先生から今のたたき台のとおりでということでコメントをいただきました。特に津田先生のほうからは、肝肥大は雌雄とも用量効果があつて有意です。ミクロゾーム増勢によるアダプティブ変化とするには立派過ぎるので、毒性ととるべきというコメントをちょうだいいたしました。

2 番目でございますが、雄の 100 ppm 以上投与群の心臓及び腎臓の絶対及び比重量の増加でございますけれども、これが 400 ppm では比重量しか増加していないということ、それから抄録上、心臓では群間差を反映したものと考えられ、腎臓の病理組織学的変化も伴わないということで、検体投与による影響ではないとされておるということでございすけれども、この点についての取り扱いを伺いました。

川合先生のほうから、まず、心臓では群間差を反映したと、この部分の意味がわからないということで、この部分について申請者に見解をお問い合わせくださいということ、三枝先生からも、心臓では群間差を反映したものとすることは意味不明だということですが、三枝先生は全体としては抄録の判断を支持するというので、これらは毒性としない、それから津田先生は心肥大は雄では 100 ppm と 400 ppm、雌で 400 ppm では有意なのでとるべきであるということ、それから腎重量の 1.2 倍というのは病的と考えるということで、こちらは両方ともたたき台に記載したようにとるべきという御見解であるというふうに理解をいたしました。

それから、3 つ目のあらかじめ投げかけさせていただいた御質問でございます。血液の変動に関してなのですが、10 ppm 投与群雄で見られたリン脂質、リンの増加、グロブリンの低下、それから同じ 10 ppm 投与群の雌で見られたトータルプロテイン、アルブミンの増加、トリグリセライドの低下については雌雄で同様の変化が見られないことから、抄録では検体投与による影響ではないとされておりますとのことで、これに関しての御見解を伺いましたところ、川合先生からは本剤の影響というのの中で肝臓への影響というのが無視できない、変動しているパラメータが多少雌雄で異なるようであるけれども、肝臓に対する毒性の一環と考えるので、申請者に改めて見解を求めたらいかがでしょうかというコメントでした。三枝先生は抄録を支持しますということでした。津田先生からはリンやリン脂質、生化学の検査値が雌雄同様にないから、検体の影響でないというのは詭弁に

近い、聞いたことがありませんということで、津田先生のほうは毒性ととるというふうな御見解であろうと思います。

それから、1行目にいきまして川合先生からボックスでございますけれども、400 ppm 投与群の雄で見られた尿 pH の低下が回復期間を経た後でもなぜ低下したままであるかということのを代謝・排泄の観点から考察すべきというコメントでございました。それから、先ほど申し上げました血液中の生化学のパラメータに関して、毒性をどのように判断するかということによって、恐らく本文 29 ページの 14 行目、15 行目のところの所見の書き方が変わるということで、2 行目、ボックスで三枝先生から要議論というコメントをちょうだいしております。

30 ページ、4 行目からマウスでの 90 日間亜急性毒性試験の結果でございます。結果は表 20 にまとめさせていただきました。毒性としましては、体重増加抑制、それから血液の指標が動くこと、それから肝臓、胸腺、心臓などの重量の変化というようなものが見られておりました。

こちらについても 31 ページ、3 行目から事務局から、あらかじめ幾つかの点についてお尋ねをさせていただきました。

1 目でございますが、1,200 ppm 投与群の雌の体重変化でございますけれども、96% 程度ということございました。統計処理は未実施ということでございましたが、たたき台では有意差は見られないものの、投与の影響として記載させていただきましたが、この点についての御見解を伺いましたところ、川合先生、三枝先生、津田先生から、投与の影響だろうというコメントをちょうだいしております。

それから、②番でございますが、1,200 ppm 投与群の雄のトリグリセライドについては、1,200 ppm のドーズでは雌雄ともに下がっているのですけれども、300 ppm の雄ではトリグリセライドが逆に増加をしているという反対の動きになっております。この点についてどのように取り扱うべきでしょうかと伺いましたところ、まず、川合先生のほうからは、抄録の記載から判断すると、肝臓への影響として重量増加はあるものの、病理組織学的には少数例で肝細胞肥大があるものの、明確な肝毒性を示すものでないといわれているので、おそらくトリグリセライドへの影響も同様と判断しているようですということで、念のために申請者に背景データとの対比を含めて、見解を求めてはいかがでしょうかというコメントをいただきました。三枝先生からは、これは重要なデータではないので、そもそも表から削除してはいかがでしょうかという御提案でございます。津田先生からは、トリグリセライド 300 ppm での増加というのをとらない、すなわち、今の表 20 に記載してあるとおり、1,200 ppm での低下をとるということでよいのではないかとということだと思います。

それから、③番目として 300 ppm 投与群の雌で心の絶対重量及び比重量の増加というのが見られるのですけれども、これが上のドーズにいくと比重量の増加のみしか見られないということについて、どのように見たらいいかということをお伺いしました。川合先生

からは、確かに明瞭な毒性としがたいという見方もあると思いますが、総合的に考えると本剤の毒性と考えますということ、三枝先生は、重要なデータではないので表から削除してはいかがでしょうかというコメントでした。津田先生からは、雄では 300 ppm、雌では 30 ppm までとるべき、300 ppm では雌雄ともに 1.2~1.3 倍の増加で無視できないというコメントをいただきました。全体の表 20 につきましては、高木先生のほうから修正をかけていただきました。

32 ページにまいりましてイヌの試験でございます。まず、1 本目の試験でございますが、こちらでは投与の影響による毒性が見られておりませんので、無毒性量は雌雄ともに本試験の最高用量である 6 mg/kg 体重/日であると判断されたところでございます。

ところが、この試験で最高用量である 6 mg/kg 体重/日のところで、検体投与に起因した毒性の所見が見られていないということから、8 行目からもう 1 本、イヌの亜急性毒性試験が行われておりまして、こちらでは用量を上げて、より高用量での毒性所見を検索するという目的での試験が実施されております。表 21 のほうに所見をまとめてございますけれども、体重増加抑制、嘔吐、下痢・軟便、それから雌では卵巣の重量変化というものが見られておりました。

19 行目、事務局からのボックスでございますが、1 つ目は体重増加抑制については投与第 1 週でのみ有意差がございましたけれども、これを毒性と取りましたので、この点についての御見解を伺いました。川合先生、津田先生からは毒性とすべきと考えますということ、三枝先生からは、表現ぶりとして一過性の体重増加抑制というような記載をしてはいかがでしょうかという御提案をいただきました。

2 つ目でございますけれども、雌の 20 ppm 投与群での卵巣の絶対及び比重量の有意な減少が認められておりますけれども、病理の所見がないことから毒性を否定しておりますが、この点についてということですが、川合先生、津田先生は、これは毒性とすべきだという御見解、三枝先生は抄録どおり、毒性を否定しているという見解を支持しますということでございます。この結果から、単位はすべてきちんと直させていただきますけれども、10 mg/kg 体重/日投与群で、嘔吐、下痢・軟便が見られておりますので、無毒性量としては 2 mg/kg 体重/日であると考えられております。

20 行目から、高木先生からこの嘔吐に関してなのですけれども、抄録のほうの考察としては 20 mg/kg の雄、それから 2 mg/kg と 10 mg/kg の雄で認められた泡沫液の嘔吐については用量相関性ないことを理由にして、検体投与に起因した変化でないというふうにしておりますけれども、嘔吐作用がより強くなっている高用量群では、えさまで嘔吐するようになったので、泡沫様の嘔吐が見られなくなっていると考えるのが妥当ではないかというコメントをちょうだいしました。

33 ページ、2 行目から、ウサギでの経皮での毒性試験の結果でございます。この結果では 1,000 mg/kg 投与群の雄で無排便状態、それから同群の雌雄で摂餌量の低下、作重増加抑制が見られておりますので、無毒性量としては雌雄で 200 mg/kg 体重/日であると

考えられております。

亜急性試験は以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは、順繰りに議論したいと思いますけれども、総合的に言って私だけがちょっと皆さんと意見が違うということですが、それでは、川合先生、まず、お願いいたします。

○ 川合専門委員

ここの亜急性のところ、私は今や反省しているのですが、ラットならラット、マウスならマウス、イヌならイヌで、その範囲で見てもだめだなということですね。特にげっ歯類、マウス、ラット、両方とも並べて評価しないと評価が分かれると思います。私の反省点は、実は最初のほうのところ、心臓に関しては全く、まあ、いいだろう式で、2番目の試験のほうでは毒性だろうということを言っていますから、そういう意味で、やっぱり統一した尺度で評価していかないといけないだろうと思います。

それで、そういう中で、この薬剤の毒性のターゲットはどこかということを中心に考えてから議論しないといけないなと思いますね。どうも肝臓は一つの毒性の場であることは、多分、これは皆さん方、御納得できるだろうと思いますけれども、そのほかに腎臓に対する作用という、毒作用というものもやっぱり考えるべきだと思います。それにあわせて今の心臓に関しましても、ある意味で循環器系に対しても毒作用が出てくるのだろうと思います。

それから、もう一つは私どもは考えねばならないのですが、申請者の方にももう一回、キャッチボールしていただきたいのは、血液系のパラメータがかなり動いていますね。これは直接の造血系に対する影響では、個人的にはないと思うのですが、何らかの循環器系に対するものが間接的に影響して、こういう赤血球パラメータの変動になっていると思うのですが、一応、造血系も毒性のターゲットとなり得るかどうかに関しては、我々もメーカーのほうもきちっと見解を持って、これからは備えないといけないなというふうに思います。

大局的な意味から言うと、そんなところが私の意見でございます。

○ 三枝座長

個々の例えば意見が分かれて、津田先生と川合先生が大分、見解が一致しているのですが、その点についてはいかがでしょうか。

○ 川合専門委員

三枝先生は、かなり抄録のほうまで細かく見た上で判断しておられるのですが、私は抄録の範囲を読んだ場合には少し、もう一回、三枝先生にも御意見を改めて私どもはちょうだいしたいと思っておるのですが、

○ 三枝座長

一つはトリグリセリドとか、それから、これらが下がったということで、コレステロールが下がったということが毒性的に意義があるかどうかというのを私はちょっと疑問に思ったのですけれども、その点はいかがでしょうか。

○ 川合専門委員

やはり、毒性用量をやっているから腎機能並びに肝機能とかに影響が出ているものの一環だろうと、私はそう理解しているのですけれども、そうでなくて、単独にトリグリセリドだけが動くというのは全然違う系統の薬剤で、特殊なケースしかあり得ないと思いますね。

○ 三枝座長

高木先生、この点についてはいかがですか。

○ 高木専門委員

例えばトータルコレステロールの低下が毒性かというのと、やはり、これは毒性ととらえるべきだと思います。コレステロールはいろんな生理的というか、生化学的に重要な役割を持っていますし、それこそステロイドホルモンのもととなるようなもので、コレステロールが下がるということは生体にとっては悪影響であると考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

津田先生、こういう血液生化学の変動について、一言、お願いできますか。

○ 津田専門委員

私が書いたのはトリグリセリドよりもリン脂質の上がるほうをとった。だけれども、トリグリセリドが下がるというのは別に人間の場合は下がったら、みんな、喜ぶのですけれども、一定に生体維持に必要な成分がきちっとあるわけですから、それが下がるということはやはり毒性の一つと考えたほうがこの場合はいいと思います。

○ 川合専門委員

しつこいようですけれども、私が言いたかったことは、個々の一つずつのパラメータを議論していると、そんなにいろんな議論の余地があるのですけれども、トータルで肝臓なら肝臓という毒性ということを考える、あるいは腎毒性なら腎毒性を考えて、それに関連してさまざまなパラメータが動くだろうという理解した上で、データをとらえたいなど願っているのですけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それで、例えば最初のラットの亜急性の場合に無毒性量が 10 ppm 未満というところで、今の御議論をいただくと、これがラットの場合は 10 ppm 未満ということになりますけれども、それでよろしいでしょうか。川合先生、よろしいですか。

○ 川合専門委員

はい。ですから、29 ページの 14 から 15、16 行目のところが一番の抄録のポイントの

ところですから、やはり、これはいろんなデータを見た上で、やむなしというふうに考えざるを得ないなと思います。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私も同意いたします。

○ 三枝座長

津田先生、それでよろしいですか。

○ 津田専門委員

申し上げたとおりです。

○ 三枝座長

それでは、マウスの場合は意見が一致していると思うのですがけれども、それとイヌの場合、イヌの卵巣については川合先生と津田先生は毒性としたほうがよろしいということなのですがけれども、高木先生、この点はいかがでしょう。

○ 高木専門委員

私もこれは毒性とすべきものと考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 川合専門委員

ただ、この生殖器の変化は唐突過ぎて、ちょっと機械的に無作用量とかを考える場合には、確かにプラスかマイナスでいけるのですけれども、なぜ、こういう変化がこの薬剤で起こってくるかに関しては、もっと我々は一步進んだ理解が必要かなと思います。その点で何かこれを理解するのに足るような背景的なデータとか、あるいは文献等がもし申請者のほうにあれば少し勉強させてもらいたなと、そう思っています。

○ 八田専門委員

これは薬剤を代謝するときに肝臓が中心だということですが、加水分解をすごくしてというような、脱水が起きているのではないかなという気がちょっといたしまして、アルブミンが上がっていますよね。ヘマトクリットが何かちょっと動きが余りうまく動いていない、上がっているのもあれば下がっているのもあるのですけれども、それにつられて腎臓 BUN が上がったりとかというようなことも起こるのかもしれないですし、何か、そうであれば心臓も恐らく影響を受けるだろうなという気がするのですよね。

後のほうで水をすごく飲むというのが出てきていまして、もしかしたら代謝の過程でアルコールでよくある脱水ですよ、組織中の脱水というようなことが代謝の産物が出てくる過程で起きていることというのはないのかなというふうにちょっと思いました。私はそこは全然わからないので、専門の先生にお聞きしたいのですけれども、もう一つは代謝された産物が抗コリンの作用を持っていないかなという、消化管の運動を抑制していますの

で、イレウスの状態になっていたら嘔吐というのは容易に起こりまして、それも後ろのところでもまた発生毒性のところに出ていて、納得がいかないなと思っていて、きょう、実は亜急性毒性のところをまじめに初めて拝見したら、もしかした派生物が抗コリン作用を持っていると、説明がつくかもしれないというような印象がちょっとありまして、ただ、全く素人ですのでピント外れかもしれません。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。なかなかサジェスションに富んだ議論だと思えます。それに、先生が御指摘のように下痢があったりして、確かにそういう可能性は高いと思えますので、いろいろ考える材料になると思えます。どうもありがとうございます。

イヌの場合の無毒性量は、皆さん、これは問題ないと思えます。ですから、後で問題になりますのは、ラットの無毒性量が決められなかったということで、これは後での ADI 設定のときに、もう一度、議論したいと思えます。よろしく願います。どうぞ。

○ 前田評価調整官

よろしいでしょうか。29 ページの表 19 でございますが、10 ppm のところの記載の毒性所見なしというのは削除ということでよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

これは削除ということで願います。

それでは、慢性毒性のほうに進みたいと思えます。よろしく願います。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。マウスのトリグリセライドに関しては、そうすると 1,200 ppm の低下をとるということで 300 ppm の上昇を落とすということではよろしかったでしょうか、31 ページ、表 20 ですけれども、(2) 番の。

○ 三枝座長

津田先生のほうからとらないほうが良いという御意見がありますけれども、それは残したほうが良いと思えます。津田先生、残したほうがよろしいですね。

○ 津田専門委員

これだけから見ると余りきれいに読めないもので、とったほうが良いとお申し上げたのですけれども、総合的にやっぱり毒性ととられるのだったら、それは結構です。

○ 堀部課長補佐

ただ、そうしますと、先生、1,200 ppm のところではトリグリセライドが低下という傾向になり、300 ppm のところでは上昇ということになりますけれども、そういう表になるということではよろしいですか。

○ 津田専門委員

私はそれをちょっと気にしたものですから。

○ 三枝座長

ただ、データとしてはそういうのがあるので、私個人としてはそのまま記載したほうが

いいと思いますけれども、その点は、津田先生、どうでしょうか。

○ 津田専門委員

どちらにしても余り影響はない。

○ 三枝座長

それはおっしゃるとおりで、川合先生、いかがですか、このトリグリセライドの扱いは。

○ 川合専門委員

こういう個別のパラメータを一個ずつ見ると確かに意味不明なのですが、どうもやっぱり肝臓の機能にある程度、変調があるから、いろんなフェーズによって違いが出たかなというふうに考えておきましょう。

○ 三枝座長

高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

そのドーズによって反応性が異なるということはあるので、今は残しておいてもよいかと思います。

あと、もう 1 点、先ほどのアセチルコリンの収縮ですけれども、薬理試験の摘出回腸のところ、モルモットのアセチルコリンの収縮に対しては抑制作用があるというデータがあります。

○ 三枝座長

あと、書きぶりなのですけれども、そのデータどおりに残すか、それとも思い切ってなくしてしまうか。津田先生から ADI のほうには影響しないのでどうでもいいというか、なくてもいいのではないかということだったので、むしろ、ないほうがすっきりするような気がしますけれども、それでよろしいですか。川合先生、トリグリセライドのデータを表から削除するというのでよろしいでしょうか。

○ 川合専門委員

実は何とも申し上げにくいところですね。ただ、私が思うと個々のパラメータのことにこだわり過ぎなくて、やっぱり肝機能の変動の一環であり、毒性の出方も用量とかフェーズによって違ったふうに検査値として出てくるから、ですから、余りこれとこれと記載が違うではないかということに、むきに私はなり過ぎたくないというのが本音でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、データをそのまま表に入れるということでお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、300 ppm の雄で上昇、1,200 ppm の雌雄で低下ということで整理をさせていただきます。ありがとうございます。

それでは、慢性毒性のほうにいかせていただきます。

まだ、机上配布 5 のほうをごらんいただきたいと思うのですけれども、33 ページの 10

行目から慢性毒性・発がん性試験でございます。

11 行目から、イヌでの 1 年間慢毒試験の結果でございます。結果は表 22 のほうにまとめさせていただいておりますけれども、高用量群では体重増加抑制、それから中用量群で嘔吐、下痢・軟便、慢性胃炎、それから雌では胃の幽門部粘膜の肥厚というような所見が見られておりました。

21 行目、ボックスでございますけれども、事務局からあらかじめ投げかけさせていただいておりますが、20 mg/kg 投与群での体重増加抑制についてですけれども、統計学的に有意差はないけれども、亜急性でも投与第 1 週で抑制傾向が見られるということから、抄録でも投与の影響としているということで、この点のとり方について伺いましたけれども、これは毒性ととるべきだということで、川合先生、三枝先生、津田先生から同じ見解をちょうだいいたしました。

それから、6 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で慢性胃炎、これは統計学的有意差はないのですけれども、病現組織学的にも胃幽門粘膜部に見られていまして、それから粘膜びらんも雌雄 1 例に見られたということで、検体投与に起因する変化であるというふうにされておりますけれども、この取り扱いについてということでございます。川合先生からは、病理学的変化の場合には単純に統計解析ですべてを判断すべきでなく、少数例の場合においても重要な毒性を示唆する場合も少なくないということで、この場合は毒性とすべきということ、34 ページにまいりまして、三枝先生は、抄録でも検体投与に起因するとされており、この見解を支持するということ、それから津田先生からも統計というよりは生物学的な意味から毒性ととってよい、動物では珍しい、ただし、ヒトでは幾らでもあるけれども、ということでございました。本試験においては 6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、慢性胃炎等が認められておりますので、無毒性量は雌雄で 1 mg/kg 体重/日であるというふうに考えられております。

34 ページにまいりまして、2 行目からラットでの併合試験の結果でございます。こちらについては本文は三枝先生、川合先生から、それから表については三枝先生、高木先生から修文をちょうだいしております。まず、毒性の所見でございますけれども、表 23 にまとめさせていただいております。血液のパラメータの変動、それから胸腺、精巣、それから肝臓の重量の変動、それから肝細胞肥大ですとか、それから尿の pH の変動ですとかというようなものが見られておりました。

それから、表 24 のほうには肝細胞腺腫の発生頻度をまとめさせていただいております。こちらでは 300 ppm の雄で肝細胞腺腫の増加、それから雌でも 150 ppm というところで有意差がついているのですけれども、これは用量相関性が認められず、発生頻度については背景データからの逸脱の程度は軽度であったということで、投与の影響ではないと考えられたというふうに修文をいただいております。そのほかに、300 ppm 投与群の雌では下垂体腺腫が優位に増加しておりますけれども、これも用量相関性がないこと、それから背景データの範囲内、発生率 43%で背景データが 16.7~72.2%ということで、投与の影

響ではないと考えられたということにさせていただいております。

35 ページ、6 行目から事務局よりのボックスでございますが、また、一つずつのパラメータの話になってしまって恐縮なのですが、1 つ目として雌の 300 ppm でのトータルコレステロールの低下について、投与初期では低いドーズから見られているのですが、雌雄で一定でなくて抄録では 300 ppm から投与の影響とされていますということで、この点についての御検討をお願いいたしました。この点については、川合先生、三枝先生とも抄録の記載どおりというふうな御判断をいただいております。

2 つ目ですけれども、同じ雌の 300 ppm 投与群における削瘦と後穹姿勢については、抄録において有意差がないけれども、投与の影響とっておりますので評価書に記載しましたということで、こちらについても川合先生、三枝先生ともに合意をいただいております。

それから、3 つ目でございますが、表中でも下線を付しておりますけれども、最低用量 5 ppm の雄、それから 20 ppm 投与群での雌の肝臓の絶対及び比重量の有意な増加についてでございますけれども、これはまず雄では 104 週、それから雌では 52 週も 104 週も見られた変化ですけれども、これについて抄録では肝臓重量の増加の対照群の重量が低かったため偶発的に生じたということ、それから病理組織学的変化が見られなかったということで、毒性所見とはしていないということございまして、評価書中では絶対重量、比重量がともに変化しておりますので、これまでどおり、毒性とっておりますが、この点についての御見解をお伺いいたしました。

該当のページは農薬抄録では 137 ページのほうになります。この中で川合先生からは、対照群の肝重量が低かったとのことですが、背景データの提示もないので判断の根拠が不明であり、評価書どおりの毒性のとり方でいいのではないかとございまして。三枝先生からは、血液生化学、病理組織の変化がないので毒性とは考えないということで、無毒性量は雌雄とも 20 ppm と考えますというコメントをいただいております。

それから、④番ですけれども、抄録では、精巣、卵巣、胸腺の重量の変化については毒性とっていなかったのですが、評価書では絶対重量、比重量が同じ方向に変動していたことから毒性所見として整理をさせていただきましたが、この点について、川合先生からは事務局案を支持、一方で、三枝先生は、これらの臓器が本剤の標的とは考えがたく、体重増加抑制や老化に伴う変化と考えますというコメントをいただきました。

それから、36 ページの 1 行目のボックスでございますけれども、これについては川合先生のほうから、雌の肝細胞腺腫について 300 ppm の投与群で有意差が見られるということで、本文中、修正をいただいていたのですが、表 24 をごらんいただきますように、雌の 300 ppm では有意差が見られなかったので、用量相関が見られないというふうなことではないかというふうに思いまして、その点、一文を付記させていただきました。

それから、2 行目のボックスでございますが、川合先生からで、表 23 の中で肝結節と

という言葉が出てきております。今、先生方の修文をまとめておりますので、削除するということについておりますけれども、肝結節というのが具体的にはどのような所見かと、肝臓における腫瘍性の変化というのは本剤の発がん性評価の要点にもなりますので、肉眼の診断名である肝結節という診断について、もうちょっとしっかり確認をすべきではないかというコメントをいただきました。

それから、3行目のボックスは三枝先生からですけれども、52週の所見と104週の所見が表中に一緒になっているので、これを区別するべきではないかということございました。

それから、4行目のボックスですが、津田先生から、肝細胞腺腫について背景データの範囲とはいうものの、この試験ではゼロ、投与群では雌雄ともに10匹ということをとどのようにとらえるかということで、この委員会での背景データを決めたいかがでしょうかというような御提案をいただいております。

結論でございますけれども、今の段階の結論は先ほどの肝臓の重量変化のところをとりまして、無毒性量は雄では5 ppm未滿、雌では5 ppmであると考えられたということで結論させていただきます。

36 ページ、6 行目にいきましてマウスでの発がん性試験の結果でございます。各毒性所見のほうを表 25 に示しておりますけれども、こちらでは胃壁の肥厚ですとか、体重増加抑制、食餌効率の低下、それから血小板数の増加というようなものが見られておりました。雌の全投与群では、腺胃部の異形成の発生頻度というのが有意に増加しておりますけれども、発生頻度が他の ICR を用いた発がん性試験の対照群の値と同等ということ、それから用量相関性が見られていないということから、検体投与の影響ではないというふうにしております。表 25 については三枝先生、高木先生からの修正をいただいております。

10 行目、ボックスでございますが、事務局からで、500 ppm 以上投与群雌雄の体重増加抑制についての取り扱いをお伺いしましたところ、原案どおりということで御了承いただきました。

それから、11 行目でございますけれども、先ほど申し上げた腺胃部異形成の発生頻度について、試験実施機関における他の ICR マウスを用いた発がん性試験の対照群の値と同等ということについて裏づけとなるデータ、あるいは試験実施機関の当該系統の背景データを入手して確認したらいかがでしょうかというコメントをいただきました。

それから、12 行目でございますが、三枝先生から、500 ppm 以上投与群の雌で食餌効率の増加、これは雌雄ともに見えておりますけれども、食餌効率の増加というのは毒性でしょうかということ、それから雌のほうで肝臓、腎臓の絶対及び比重量の増加というのは、肝臓は52と78週、それから腎臓は78週のみの変化ですということでした。

13 行目、ボックスですけれども、高木先生からも血液学的な変化について背景データ内として毒性学的意義がないというふうに抄録ではされていますけれども、背景データについての詳細な情報を示すことというコメントをいただきました。

それから 14 行目、ボックスですけれども、津田先生から、腺胃異形成というのは珍しい病変ですけれども、ここでは雄ではかなり多いということで、写真を見せていただきたいというコメントをいただきました。

ここまでで、長期は以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

○ 川合専門委員

議論に入る前に、三枝先生、大事なことを書いてあるのですけれども、104 週と 52 週の 2 つを分けて書かないといけないのではないかとということで、私は大変貴重な御意見だと思うのですけれども、今の表ですと、入っているものと入っていないものがあったりするのですけれども、こういう形式でよろしいですか。私は表の見やすさとか理解の仕方は大変重要だと思うのですけれども、いかがですか。

○ 三枝座長

私個人としては両方あったものと、どちらかしかないものが区別されていないというか、明記されていなかったもので、例えば 52 週しか見られなかったものとか、104 週しか見られなかったものというのは、はっきり書いたほうがいいのではないかとこのようにつもりで、こういうふうに加筆させていただきました。

○ 川合専門委員

それだったら、将来、評価書を第三者の方がごらんになるための、欄外あたりにそのあたりを添え書きでもしていくほうがいいと思います。そうでないとわからないと思います。何か節操ないなというふうに見られるのは嫌だと思いますので。

○ 三枝座長

では、この点に関しては専門部会長、座長である納屋先生にお願いして、幹事会で検討していただくということでよろしくお願ひいたします。

それでは、個々のデータについて議論したいと思うのですけれども、イヌのところでは皆さんの意見は一致していると思うのですけれども、高木先生、このイヌの試験に関して何かコメントはございますか。

○ 高木専門委員

皆さんの御意見に賛成いたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それで、次の 2 年間の慢性毒性／発がん併合試験では、やはり私だけが意見が違うわけですけれども、先生方がおっしゃるとおりで、今までのこの食品安全委員会の見解として、肝の絶対重量及び比重量が上がっていったら、毒性ととるといえるのはあるのですけれども、一つは私がデータを見せていただいて非常に軽微であるということと、20 ppm 以下では用量相関的なものが全然見られないというのがあって、それと、あとは血液生化学、

病理の裏づけがないということで、こういうふうに意見を述べさせていただいたのですけれども、これに関して、津田先生、何かよろしくお願いします。ラットの2年間、5 ppmとか、肝の絶対重量、比重量のところでは。

○ 津田専門委員

ここはコメントしていないのですけれども、この事務局の表で特に異論がなかったものだから。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私もこれは毒性ととる川合先生の意見に賛成しました。

○ 三枝座長

細か過ぎると言われればあれですけれども、雄の5 ppmの場合は104週だけでこれが見られていますけれども、要するに、これだけ長くならないと影響が出ないのだといえればそれまでなのですけれども、この点に関して、廣瀬先生、何かサジェスションをいただけますでしょうか。

○ 廣瀬委員

これは農薬抄録の137ページですよ。5 ppmで増加しているのが104週だけ。慢性毒性での52週では増加していないわけですね。一般的に104週までいってしまうと、いろいろな変化が出てきてしまって、それで、二次的にこういうふうに変化が出てくることもありますので、全体的に言うと、ちょっと信頼性がないかなとは思いますが、ただ、150 ppmでは肝細胞肥大がある。肝細胞肥大は途中及び最終屠殺例だけなのですか、これは。104週間で肝細胞肥大があるかどうかというのはどうなのだろう。

○ 堀部課長補佐

肝細胞肥大については、データが155ページに最終屠殺の動物が、それから途中で全最終屠殺対象だと156ページのほうにデータがございまして、上から4つ目に数字がございまして、150 ppmのところでは54分の6、それから300 ppmのところでは雄ですと55分の14、雌でも同じ150 ppmで55分の24、300 ppmで55分の44ということで、ここの4か所に有意差がついております。

○ 廣瀬委員

一応、150 ppmで有意差があるわけですね。そうしたら仕方がないかもしれないですね。どうせとるということでも、非常に微妙なところだと思いますけれども、それで、ちょっと別の話なのですけれども、先ほどこのラットに出ている所見が脱水によるのではないかというような意見がありましたけれども、私もこれを見ていて、これは脱水が起こっているのではないかなと思っていたのですよ。というのは、先ほど指摘がありましたけれども、アルブミンが、それからトータルプロテインも一緒に増加しているのですよ。こういうたんぱくが増加するということはめったにないのです。その原因として一番多い

のがやっぱり脱水ということになっています。

それからあと、トリグリセリドが低下したりとか、そういう所見もありますけれども、このあたりも何か栄養障害とか、そういうものが影響しているのではないかと、肝臓も多少、所見があるのですけれども、それよりも何かそういう栄養障害が何か影響しているのではないかなという印象は受けている。なぜかという、この剤の動物というか、殺ダニ剤、このダニに対する作用機序がミトコンドリア電子伝達系の阻害ということがあって、こういう剤の場合には今まで何回か見えていますけれども、やはり主な毒性所見として体重の増加抑制というのが幾つか出ているのですね。ですから、体重増加抑制の原因はわからないですけれども、そういう体重増加の減衰に伴った何か二次的な変化が随分出てきているのではないかと印象を私は受けています。これははっきりわかりませんが。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

今、廣瀬先生のほうからサジェスチョンをいただきましたけれども、トータル的に見てやはり雄の 5 ppm の肝の絶対及び比重量の増加というのは、毒性ととるべきだろうという御意見もありますので、この 2 年間のラットの試験では、雄では 5 ppm 未満、雌では 5 ppm というのを無作用量としたいと思います。

それから、肝結節について、川合先生、これは写真を要求したほうがよろしいですか。

○ 川合専門委員

もし可能であれば。なぜという、腫瘍性性格かどうかというのはちょっと私も関心を持って、それによって用語の使い方も変わってくるだろうと思いますので、もしございましたら。

○ 三枝座長

事務局に確認なのですけれども、これは肉眼的に肝結節が見られたということですか。

○ 堀部課長補佐

肉眼のところには肝結節という記載がございますので、肉眼の所見ではないかというふうにとらえておるのですけれども、抄録でいきますと 139 ページのところなのですが、この肉眼的病変の表の中に肝臓の結節というのが出てきております。病理のところでは非腫瘍性病変とかのところでは、そのような記載はたしか見当たらないので、対応する所見が何なのかはちょっとよくわかりません。

○ 川合専門委員

そうですね。私も実はそれがあつたから余計に不思議に思ったのですよ。私もラットの解剖を何回かずっとやっているのですけれども、ぽつんとあつて何も組織がないというのは多分考えにくいから、とりあえず、確認できる資料があれば、一回、勉強のために見せていただければと思います。

○ 三枝座長

では、もし可能であれば入手していただきたいと思います。

それから、最後のマウスの試験なのですけれども、これに関しては特段、意見の違いはないと思うのですけれども、津田先生のほうから資料の要求がありますので、それで、先生、これは写真があればよろしいですか。

○ 津田専門委員

これはマウスですね。胃の上皮の異形成というのは非常に珍しいし、めったに見られないので何を見ているか、ちょっとよくわかりません。MNU のような強烈な発がん物質をやってやっとな出るぐらいなので、多分、何か見間違えているのかもしれないし、ちょっとわかりません。

○ 三枝座長

では、今、御指摘のあったことの確認という意味でも、可能であれば写真を入手していただきたいと思います。よろしくお願いします。

マウスの場合の無毒性量については問題ないと思いますので、よろしいと思うのですけれども、今までの毒性のところを担当の先生方で何かコメントをいただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、川合先生と高木先生のマウスのところの要求事項は、どのように取り扱いますか。37 ページ……。

○ 川合専門委員

私は背景データと、それはやっぱり確認するほうの責任ですから、事務局のほうで一応、確認をとっていただいたほうがいいと思います。背景データについては、これはかなり大手のラボでやっていると思いますから持っていると思います。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

高木先生のほうはいかがですか。

○ 高木専門委員

ちょっとさかのぼってあれなのですけれども、イヌの 90 日のところで泡沫液の嘔吐と資料の嘔吐のところはまだだったと思うのですが。

○ 三枝座長

すみません、それを確認するのを忘れました。では、そちらのほうも資料の要求をしていただければと思います。

○ 堀部課長補佐

ここは、そうするとどのような状態だったかというようなことについての追加説明を求めるという格好でよろしいですか。

○ 三枝座長

そうですね。あと、高木先生の血液学的変化の背景データというのもよろしく申し上げます。

ほかによろしいでしょうか。どうぞ。

○ 納屋副座長

専門外の間人がちょっと口を挟んで恐縮です。34 ページの 15 行のところの「用量相関性は認められず」という言葉に私はちょっとひっかかっております。というのは、これは最高用量で出た変化なのですよね。中間用量だったら、それを言っていると思うのですが、最高用量で出て、用量相関性がないからいいよねというのはちょっとおかしいと思いますので、これは削除するか、あるいはこの系統ではよく見られることなのでというふうな言葉に変えるか、どちらからではないかと思うので、毒性の専門の先生方にここはもう一度、再検討していただければなと思います。

それから、もう 1 か所は津田先生が 36 ページの 4 行のところボックスで、背景データについての取り決めにこの委員会で決めたらどうかという御提案をされていて、ここも確認する必要があるかと思って、一緒にあわせて、今、御提案を申し上げました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

2 番目のほうの津田先生の御提案についてお聞きしたいのですけれども、基本的にどういう形がよろしいでしょうか。

○ 津田専門委員

これで見ると、これはある程度、背景以内であるからいいということがメーカーからの言い分だと思うのですけれども、0 に対して 10、これは有意差が出るわけですが、それが上がっても背景データが多少、10 何%ぐらいあるのかという、いろいろデータがあるでしょうけれども、それをここである程度決めないと、今までのこともあわせて背景データによるのか、そのときのデータを重視するのかということにある程度、指針があったほうがいいと思って書きました。

○ 三枝座長

実は私が今回のいろいろ資料を見ていて思ったのは、都合が悪くなると背景データに逃げ込むという、実はこれは率直な意見で、非常にデータがプアであって、それで、その解釈をいかにするかというところで、都合のいいほうをとるには背景データに逃げ込んだり、それから都合によっては背景データを考えずに有意差があったからという、そういうところが非常に気になっていました。

それで、皆様がどう考えているかというのを実は、きょう、議論しながら話していただければと思っていたのですけれども、今、津田先生から御指摘があったように背景データをどうとるかということで、これは常につきまとうのですけれども、その実験のコントロールは重要ですが、それが特殊なというか、言葉を変えればそのときだけやけに発生頻度が低かったりということとはよくあるので、今の津田先生の御提案は非常に重いのですけれども、例えば背景データがある程度の範囲であって、そこからどれだけ逸脱しているかどうかという判断でよろしいでしょうか。その点を、津田先生、お教えいただけます

か。

○ 津田専門委員

背景データはどこの背景データかわかりませんが、例えばこの食品安全委員会で持っているのが一番いいと思うのですよ。本当、まじめな話ですよ。そのぐらいのデータベースを持っていけば簡単なのですが、おそらく不可能ですから、今、廣瀬先生が悲鳴のような声を上げましたけれども、となると、やっぱりメーカーから出てくる、あるいはコントララボから出てくるデータということによるのですけれども、その前に、被験物質の性質を考える必要もあると思うのです。この場合はマイクロゾームの増勢がありますね。そして、そういう意味での恐らく肝臓腫が出てきているという状況なので、それも加味して背景データと言っているかどうかという議論は必要だと思います。

○ 三枝座長

今の御説明で、川合先生、何かありますでしょうか。

○ 川合専門委員

特段ございません。背景データについては少し冷静に考えて、本当にこの委員会で持つというより、この委員会でどれをメーカーが出すもの以外に参照すべきかというリストをつくるか何かしないと、ちょっとデータをこの委員会で持って、それを管理してアップデートしていくというのは大変難しいと思いますから、どんなデータが今あるかということを一回、ちょっと関係の皆さんでリストアップされるというところがスタート台かなと思いますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

高木先生、何か御意見はありますでしょうか。

○ 高木専門委員

背景データの取り扱いについては、私もちょっと悩むところがあるのですが、コンカレントコントロールと背景データの比率のどちらかということではなくて両方を見て、ケース・バイ・ケースでその場で判断していかざるを得ないのではないかなと思います。

○ 三枝座長

よろしく申し上げます。

○ 廣瀬委員

背景データをどうするかというのは、たしか多くの部会でディスカッションがあったと思うのです。それで、原則的にはやはりコントロールと比べるのが原則なのですよね。それでもよくわからないときには背景データと比べることになるのですけれども、ただ、その場合も背景データだけではなくて何かほかの周りの所見も一緒に、例えば用量相関だとか、そういう所見も一緒に考えて比べるのがいいと思うので、いきなり背景データと比べるというのはやはり非常によくはないことですので、今までも大体、そういうふうにはしてきていると思うのです。ですから、とにかくいきなり背景データと比べて、どう

のこうのというのはやめていただきたいと思いますね。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今までの議論の中である程度、形が見えたと思うのですけれども、基本的には実験の成績をベースに考えると。それで、そこで判断しかねるような場合には背景データと、それからいろんなデータを勘案しながら結論を出すということになると思うのですけれども、そういう形で、津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

廣瀬先生の言われたとおりでして、それに被験物質の肝臓に対する作用、肝毒性とマイクロゾームの増勢作用と合わせると、マイクロゾームの増勢というのは恐らくラジカルが出ているということも合わせると、このデータのとおり、読んだほうがいいのではないかなというふうに思います。ちょっと前だとそう言うと、背景データはほとんどここで否定されたものですからちょっと遠慮しました。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

では、一応、考え方がまとまったようですので、慢性毒性についてはこの辺にしたいと思います。

事務局のほうは今までのところでよろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

2点だけ確認をさせていただければと思っております。

1点目は先ほどの納屋先生の御指摘の用量相関性に関する記載なのですけれども、抄録から評価書を起こすときにやや不正確な転記になっておりまして、抄録のほうでは幾つかのこの所見とこの所見とこの所見は用量相関性が見られないか、あるいは背景データの範囲内という記載になっているのをこちらで併記しておりますので、ここは最高用量群の話なので、御指摘どおり、用量相関性が見られないというのはちょっとおかしいので、ここは削除させていただくということでやらせていただければと思っております。

それから、もう一つなのですけれども、そうしますと、今回の場合に34ページの9行目からの記載ぶりなのですけれども、背景データとの関係も含め、腺腫があった、なかったという腺腫に関しての取り扱い、記載ぶりがこのままでいいかどうかということについて、先生方、評価書の本文の記載ぶりについてだけ御確認をいただければと思っております。すなわち、発がん性群 300 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫の増加が認められた、これは事実として一つ書いております。それから、150 ppm 投与群の雌でも肝細胞腺腫が有意に増加したが、用量相関性が認められず、発生頻度は背景データからの逸脱の程度が軽度であったことから、投与の影響ではないと考えられたというふうになっておりますが、この記載について、先生方の御見解を伺いたいと思います。

○ 三枝座長

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

大変重要なポイントなのですが、確かに第三者の方がこの概要書を読んだときに、理解が難しいかもわかりません。特に今の 150 ppm のところの文章は、もう少しストレートに書いてしまったほうがいいかもわかりません。

○ 三枝座長

ストレートといいますと、どういう表現になりますでしょうか。

○ 川合専門委員

これは本当はないと考えてしまっていいですか。座長に最終的な確認ですが、この 150 ppm のところもないというふうに結論づけてしまっていいですかね。これだけ最終的な確認ですが。

○ 三枝座長

津田先生、いかがでしょうか、その点は。

○ 津田専門委員

このデータどおりに書けばいいので、300 ppm で 10 匹ですからありと、それから雌では 150 ppm でありということだと思います。

○ 三枝座長

川合先生、その書きぶりによろしいでしょうか。

○ 川合専門委員

はい。その後のほうがむしろ意味深過ぎて用量関係云々と書いてある部分は、むしろやめたほうがいいと思います。ストレートに書いて簡潔に表したほうがいいと思います。後ろのところをつけるから、かえって第三者が読んでわからないだろうということだと思います。

○ 三枝座長

ということは、雄では 300 ppm で雌では 150 ppm で、投与によって肝臓腫が増加したという書きぶりによろしいですか。

○ 川合専門委員

実際、結論はそうでしょう。いろいろ考えたり、言ったりするのはいいのですが、結論はそうだから端的にいきましょう、それで。

○ 廣瀬委員

でも、やっぱり 300 ppm では有意差がないわけです。それに 150 ppm よりも頻度が低いわけですね。これはどういうふうに解釈すればよろしいのでしょうか。

○ 高木専門委員

300 ppm で低い理由は、はっきりはわからないのですが、一つは可能性として考えるのは体重増加抑制があって、栄養状態が高用量ほど悪いということで、一般的に栄養状態が悪いと発がん率は低下するので、そういった可能性があったのではないかなと考

えます。そういうことを考えると、やはり 150 は 150、肝細胞腺腫があったということを正直というか、正確にそのまま記載するのが妥当ではないかなと私は思います。

○ 廣瀬委員

有意差があるというのはいいのですけれども、それで雌で発がん性があるというところまでは、僕は言えないのではないかなと思うのです。5 ppm でも 2 例出ているわけですよ。ですから、これをもって雌で発がん性があるというふうに言うと、かなりほかの方は理解できないのではないかと思う。体重減少がどうのこうのと言いますけれども、それはあくまでも想像のことであって、ほかの腫瘍はどうかといたら、必ずしもそこで高用量のところまで減少しているのですか。そういうわけでもない。

○ 高木専門委員

それはちょっとわからないですけれども、例えば雄の 10 にしても逆に体重が減っている中で 55 例中 10 例が出て、もし体重が減らない条件だともっと高い可能性も……。

○ 廣瀬委員

それはわからないですね。

○ 高木専門委員

それはわからない。もう一つは発がん性に関しては、発がん性は一応ないという結論で、そのとおりでよいのではないのでしょうか。肝細胞腺腫が増加したということ。

○ 廣瀬委員

肝細胞腺腫が増加したら発がん性はないということになるわけですか。良性腫瘍が増加しても、やはりそれは強い、弱いの問題で、発がん性はあるという判断になると思うのですが。

○ 川合専門委員

これのもっと後から議論が出てくるのですけれども、プロモーション活性の話もあるから、そこのところも絡めて考えていかないと、ここだけの範囲で考えているとよくわからないなど。

○ 廣瀬委員

雌ではプロモーション活性は残念ながらやっていないですよ。雄だけでやってあるので。雄はそんなに問題ないと思うのですけれども、雌をどうするか。5 ppm で有意差があったと書くのはいいのですけれども、発がん性があるかどうかというのは、はっきり僕は言えないと思うのですけれども。

○ 納屋副座長

すみません、また、非専門外でお話を申し上げます。雌は 150 ppm では有意であった。ただし、300 ppm では有意差はなかったという事実を書いて、雄に関しては良性腫瘍の増加があったということは認めるけれども、雌については何も言及しない、事実だけを書くという形で、ここではおまとめいただくのがいいのかなと思うのですが、廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

構いません。

○ 納屋副座長

ありがとうございます。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 畑江委員

すみません、門外漢がわからないことを聞いていると思うのですが、ここにある表が幾つもありますけれども、有意差はなかったが、投与の影響としたというのがすごくたくさんありますよね。そうすると、普通、知らないというか、門外の人がこの評価書を読んだときに、どうしてここにこんなにたくさんあるのだろうと思うのは、多分、今、おっしゃった議論の中にあるのだと思うのですが、やはり、こういう書き方でいいのでしょうか。ちょっと変な質問かもしれませんが、見当外れの質問かもしれません。

○ 三枝座長

いいえ、大事な御質問だと思います。こういう議論はずっとしていきまして、それで、毒性の一つの流れとして高用量から例えば体重増加抑制というのが見られるけれども、だんだん用量が下がってくると頻度が下がってくると。それで有意差はないのだけれども、これは毒性の表現ですよという意味での、有意差はないけれども毒性とみなしたと、そういう流れです。ですから、統計的に有意ではないけれども、全体的に考えれば、ここまで毒作用がありますよという判断をこの委員会でしたという表現が有意差はなかったけれども、毒作用とみなしたということがあります。ですから、今の腫瘍の話とはちょっと違うのですけれども、専門家の判断としてこれは毒であるという、データの上でははっきりとはしないのだけれども、全体を考えるとこれは毒作用と委員会ではみなしますという表現が今、おっしゃった有意差はないけれども、毒作用とするということだと思います。それでよろしいでしょうか。

それで、今回の肝細胞腫、腺腫、これについては、今、納屋先生のほうから御指摘がありましたけれども、事実だけを記載するということでおさめたいと思いますので、よろしく願いいたします。

それでは、時間もおしていますので生殖毒性のほうに入りたいと思います。よろしく願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、本体の評価書、資料 2 のほうに戻っていただければと思います。ちょっとページ数が前後するかもしれませんが、資料 2 の 37 ページ、5 行目から生殖発生毒性試験の結果をまとめております。

まず、6 行目からラットでの 2 世代繁殖試験の結果でございます。表 26 のほうに毒性所見をまとめておりますけれども、親動物で体重増加抑制とそれから摂餌量減少、それか

ら児動物のほうでも体重増加抑制が見られておりました。

これにつきましては表のほうを修正いただいておりますけれども、38 ページの 2 行目からボックスでございますが、事務局から、体重増加抑制と摂餌量減少についての取り扱いを先生方にあらかじめ御意見伺ったところでございます。これについて、まず、八田先生のほうからは、まず、親の体重増加の抑制でございますけれども、有意差はないものの減少傾向にあるという解釈に特に反論はないということ、それから一定期間、途中のところでは体重の増加抑制に有意差がついておまして、例えば抄録の 178 ページあたりにまず総括表があるのですけれども、これについて週ごとのデータを申請者のほうでまとめたのが机上配布資料 4 でございます。

机上配布資料 4 のほうには、例えば F₁ 世代の雄の体重増加抑制から始まりまして、各週、週ごとのデータを示しておりますけれども、これですと、最高用量 4 というところが 200 ppm に当たりますが、テーブル 28 と書いてあるものの 200 ppm ですと 4 週目あたりから後半に関しては、F₁ 世代でも有意差がついているような状態にございました。

それから、児動物でございますけれども、こちらについても時期が特定されていますけれども、こちらも体重増加抑制に有意差がついているところがございますので、時期を記載した上で、有意差はないという記載は削除するのがいいのではないかと御提案でございました。

それから、親動物の摂餌量については、データが全く示されていないのだけれども、生データを示してくださいということでございました。

それから、親の 200 ppm 雄では体重増加量抑制がされているということですが、これについては抄録の 178 ページを見ると、F₁、200 ppm 雄では確かに体重増加は 95、雌は 97 で、0 の 100 に比べて減少しているとあるけれども、表の下に目を移すと 200 ppm 投与群の雌の体重増加も有意に減少となっていて、減少率が 95 ということで表の数字と入れかわっているということで、正しい数字を確認する必要があり、それに合わせて、表 26 を書き直すべきだということでございました。

先ほど申し上げた机上配布資料 4 のほうで原資料を添付しておりますけれども、添付の分量若干、順番が逆転しておりますして 4 枚目からに F₀ 世代のボディウエイトあるいはフードコンサンプションの資料がついておまして、後ろに F₁ 世代の表がついております。大変失礼をいたしました。それから、全体の体重増加抑制と判断するのに雄の資料だけがついておまして、雌の資料がついていないなどのいろいろ不手際がございまして、大変申しわけございません。

原資料について、事前に納屋先生、八田先生にお送りいたしましてごらんをいただいて、ボックスの下のほうにございますけれども、納屋先生のほうで全体を整理していただいたところでございます。ここからいきますと、F₀ の雄では体重は有意差ないけれども、増加抑制の傾向、摂餌量に関しては有意な減少、F₀ の雌については体重については有意差はなく変化は微妙で、摂餌量は有意差もなく変化もない、F₁ の雄は有意な増加抑制があ

る、摂餌量は有意な減少がある、F₁の雌については体重は有意差はなく変化は微妙、摂餌量、有意差なく変化もなしというふうにまとめていただいております、これを踏まえて表 26 を整理しますと、F₀の雄、それから F₁の雄について体重の増加抑制がかかっていて、摂餌量についても同じように、F₁、F₀の雄では有意な減少があるというふうを書くというようなことになるかなというふうに整理をさせていただき、これを受けて八田先生のほうから、「優位差は見られないが」という注釈をつける必要はないのではないのでしょうかという御提案をいただきました。

この点について、納屋先生のほうから事前にこういうデータは問いかけなくても事務局のほうで整理をしてくださいというコメントをいただきました。事務局のほうとしては先生方からコメントをいただいて、データを請求するというので、事務局で事前にデータをというのなかなか難しいものですから、このような格好になってしまいました。大変申しわけございませんが、事前にお申しつけいただければ、このような先生にやっていたような整理は、事務局のほうでしっかりさせていただきたいと思っております。失礼いたしました。

もう 1 点、納屋先生のほうから机上資料 4 の最後のページと関連するのですが、雌の 1 例について切迫屠殺という記載がありまして、農薬抄録では「検体投与に起因したものと考えられなかった」とされているのですが、検体投与の影響でないとする根拠を示すことが必要であると。それに対して 39 ページにいきますけれども、事務局で原資料を入手しというのが机上配布資料の一番最後のペーパー、ページ数 12 と書いてある和文のところでございます。納屋先生のほうにごらんをいただきましたが、原資料の説明では不十分と考えるので、この点は当日に議論しますということでございました。すなわち、ちょうど試験結果、12 ページと書いてあるところの 1 の 2 の 1 の 1 というところの真ん中なのなのですが、投与とは無関係の動物愛護の観点から屠殺したという記載になっていまして、これが納屋先生のほうで不十分というふうに御判断いただいたものと思っております。

結論でございますが、37 ページ、10 行目に記載しておりますけれども、200 ppm 投与群の雄の親動物及び児動物で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量としては親の雄では 100 ppm、雌では 200 ppm、児動物では 100 ppm ということで、繁殖能に対する影響は認められなかったとさせていただきます。

早口で申しわけありません。39 ページの 2 行目から、ラットの発生毒性試験の 1 本目でございます。こちらについて所見は表 27 のほうに示させていただいております、中身を納屋先生から修文をいただきました。親動物のほうでは 50 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制ですとか、えさを食べない、それから先ほど八田先生からコメントがございました摂水量の増加というのがここに出てまいります。それから、胎児のほうでは母動物の毒性の出る 50 mg/kg 体重/日で低体重、骨化遅延が見られておりました。このことから、無毒性量は母動物で 15 mg/kg 体重/日、胎児では 50 mg/kg 体重/日であると考えられ、

催奇形性は認められなかったとしております。

この 1 本目の試験でございますけれども、最高用量群の母動物のところをごらんいただきますと、死亡または切迫屠殺というのが出てきます。ここの試験群で母動物の 4 例が、22 で試験をスタートしているのですけれども、母動物の 4 例が死亡しておりまして、テストガイドライン上は検査動物数を 20 匹確保することとなっています。2 匹足りませんので、試験が 1 本追加されていまして、そちらが 39 ページ、15 行目からのラットの 2 本目の試験ということになります。

こちらでは、結果のほうは特段、表にはつくっておりませんで、22 行目のところにまとめておりますけれども、50 mg/kg 体重/日投与群以上で体重増加抑制と摂餌量の増加、それから同じ用量で胎児での 14 肋骨の増加が認められておりますので、無毒性量としては母動物、胎児ともに 15 mg/kg 体重/日であると考えら、催奇形性は認められなかったというふうにさせていただいております。

40 ページにまいりまして、2 行目からウサギでの発生毒性試験の結果でございます。40 mg/kg 体重投与群では、親動物で体重増加抑制、摂餌量の減少、それから乾燥した糞及び無排便、流産が認められたということで、納屋先生のほうから「並びに」をとっていただいたということだと思われま。本試験におきましては、この母動物で体重増加抑制と、今、申し上げたような所見が認められておりまして、胎児では影響がございませんでしたので、無毒性量は母動物で 15 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量である 40 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったとしております。

13 行目のボックスでございますが、6 行目の乾燥した糞という記載についてはどうということか、客観性に乏しいので除外すべきではないかというコメントを八田先生のほうからいただいております。

発生毒性関係は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、納屋先生、コメントをお願いいたします。

○ 納屋副座長

堀部さんが丁寧に説明してくださいましたので、特に追加する必要もないですが、2 世代繁殖試験のところについては、最初のほうの体重増加抑制とそれから摂餌量については特に追加して説明することはありません。

それから、38 ページの 4 行のボックスで、100 ppm と 200 ppm でそれぞれ 1 匹ずつ切迫屠殺しているのですね。その理由を知りたいということで、オリジナルの資料を調べていただきましたら、動物愛護の観点からというふうに書いてありましたので、これだけでは、一体、何のことかわかりませんということだったのです。ただし、この後、この何ページか後に実験結果の文章が書いてあって、そこを見ますと、100 ppm のほうだったと思いますが、こちらは目に何か異常があったと、実験中に傷か何かがついたようなの

ですね。もう 1 匹のほうは陰部からの出血があったということで、この 2 匹は除外しましたということが書いてあったのです。

そういう理由であれば、これはとてもわかりやすいということなので、それであればいいのです。だから、評価書の中には何も書いてなかったのだから、何か追加してくださいということ言うわけでもありません。抄録を見ていたら、これはちょっと問題だよねというので指摘しましたが、切迫屠殺のそれぞれの理由については、妥当であるということを確認いたしました。

次に進んでよろしいですか。それから次ですが、ラットの発生毒性試験はあえて追加をやらなくてもよかったように思いますが、すごく正直に追加をやっていただいた。しかしながら、1 年ぐらちょっとずれてちょっとおくれて実験をやっておりますが、同じ系統の動物を使っても、同じ被験物質、検体を使っても、胎児に出てくる影響というのは微妙に変わってくる。これはバリエーションがあるのですね。ただし、奇形に関するパラメータで何か問題になるようなものというものは出てきておりません。ですから、再現性もあるし、比較的しっかりしたデータであろうかというふうに、これは考えていいと思います。

最初のほうの試験は、子どもには低体重と骨化遅延が出るということで、骨化遅延の中身を具体的に書いていただいておりますが、これは特に統計学的有意でもありませんので、全体として骨化遅延が出てきていると。それは子どもの体重が低いからだということで、おわかりいただけるような書き方がいいだろうということで、表を訂正させていただいております。(3)のところは、奇形を思わせる所見はありませんので、これは追加記載したほうが良いと思って提案しております。

それから最後のウサギ、なぜ「並びに」をとったのかという御質問があらうかと思いますが、便が出ていないことと流産を並列に書いてはいけません。流産があったのは 2 例だけ、便が出なかったというのはそれ以外の動物でも出ておりますので、これが同じ動物で起こったような誤解を与えるような記載はよろしくないと思って、ここは点か何かを打っていただいて、区切っていただくというのがいいと思って、そのようにしたつもりですが、どうも点がなくなっているみたいです。お送りしたメールには点がついていたと思いますので、御確認いただければと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今の点を事務局のほうで確認してください。

八田先生、よろしく申し上げます。

○ 八田専門委員

2 世代繁殖試験のラットのところは、ぐじゃぐじゃといっぱい書いていましたけれども、納屋先生に 4 行で片づけていただきまして、どうもありがとうございました。生データを送っていただいても、ちょっとどうしようかなと思って頭を抱えていたものですから、この場をかりてお礼を申し上げます。ありがとうございました。すごくわかりやすくなっ

たと思いますので。

私が指摘させていただいたのは、これと一番最後のウサギのところの便のところなのですが、乾燥した糞というか、ウサギの糞というのは一次便と二次便ございましたよね。下に落ちてくるのは二次便で、それが出なくて全く便が出なかったらウサギは生きていけない生物ですよ、一次便を食べていないと。だから、排便をしていないというような記述になると、生存することはまずできないので、排便が確認できなかったか、あるいは二次便が確認できなかったというところではないかと思うのです。乾燥したか、していないかというのは、乾燥した糞というのはもともとしないものですよね。今までの先ほどちょっと私が言った抗コリン的な作用があって、イレウスっぽい状態になっていたとしたら、便秘に近い状態になっているとすると、非常に便の出る頻度は少なくなるのだろうかという気はするのですけれども、これはどうなのでしょう、所見として入れるべきなのでしょうか。納屋先生、いかがですか。

○ 納屋副座長

便に関する記載は外しましょうか。なくてもいいですよ。

○ 八田専門委員

と思うのです。

○ 納屋副座長

と思います。外してしまったほうがいいと思います。多分、水分を減じてかなりぼろぼろになっているということがオリジナルのレポートではそういうふうなことが書いてあるのだと思うのですが、それをまた日本語に一生懸命しようとして苦労するよりは、なくたっていいのではないかとということだろうと思いますので、ここはあっさり便に関する記載は外して、流産が出ていますので、母体に対する毒性は非常に強く出ているということがおわかりいただけるとと思いますので、体重増加抑制と摂餌量の減少と流産ということで代表できるのではないかと思います。

○ 三枝座長

確認ですけれども、無排便は入れなくてもいいのですか。

○ 納屋副座長

無排便だったら死んでしまうだろうというお話ですので、ここも全部とってしまっていると思います。夜中にうんちして、それを食べているのですよ。出るとすぐに食べています。でも、夜中はだれも観察者がおりませんので、本当に便をしていないということを証明しているのかと言われるとつらいですよ。そういうこともあって便に関する記載はとってしまおうという提案です。

○ 三枝座長

では、そのようにお願いいたします。

八田先生、以上でよろしいですか。

○ 八田専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、遺伝毒性に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、40 ページ、15 行目から遺伝毒性試験でございます。

まず、表 28 のほうは原体に関する遺伝毒性試験の結果をまとめさせていただいております。こちらの中で 41 ページに表が続いているのですけれども、上から 2 つめのコラムで染色体異常のヒトリンパ球細胞での試験の 1 本目でございますけれども、-S9 で陽性という結果が出ました。これを受けまして、より高いレベルの用量でのヒトリンパ球細胞での同じ染色体異常試験がもう 1 本なされていまして、それがすぐ下の欄に記載をさせていただいております。高用量でやられた試験では陰性という結果でございます。それからまた、小核試験が表の一番下についておりますけれども、こちらも陰性でございます。

本文でございますが、40 ページの 22 行目から結論をさせていただいておりますけれども、最終的にはヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で陽性であったが、より高用量まで実施した同試験では陰性であり、小核試験でも陰性であった。また、その他の試験ではいずれも陰性であり、テブフェンピラドには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたというふうにさせていただきました。41 ページ、3 行目にまいりまして、代謝物の B、F、J、それから原体混在物-IP-9 というものの細菌を用いた Ames の試験が実施されましたけれども、こちらはすべて陰性でございます。

遺伝毒性は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

佐々木先生、よろしくお願いいたします。

○ 佐々木専門委員

基本的にはこれでよろしいかと思うのですけれども、私個人として、1 か所、ひっかかった点がございまして、というのは染色体異常試験のところ、評価書の原案でいきますと「より高用量まで実施した同試験では陰性」、これがちょっとひっかかったのです。というのは、抄録のほうを見ますと、本当に高用量かなというのがちょっと疑問なのです。

というのは、まず、1 本目、203 ページの表をごらんいただきたいのですけれども、これの染色体異常のデータではなくて分裂指数をごらんいただきたいのですけれども、そうしますと、分裂指数が平均値でいきますと陰性対象が溶媒対象 10.6 に対して 25 $\mu\text{g/mL}$ で 1.7 でございますね。これはむちゃくちゃな毒性が出ています。ですから、25 で 1.7 というところまで相当に毒性が出ていまして、一般的にこの試験の場合ですと、大体、分裂指数が 50%抑制のところまで見ますので、そうすると、リーズナブルなところといい

ますと下の 12.5 µg/mL なのですね、4.4 という。ですから、25 というのはほとんど無意味に近いような用量です。

それを頭に入れていただいて、それで 205 ページのほう、2 本目をごらんいただきますと、この場合、やはり同じように分裂指数のところをごらんいただきますと、溶媒対象が 6.55 に対して 20 µg/mL で 4.15、40 で 3.85、80 で 2.90 と。ですから、ほとんど先ほどの 1 本目の毒性が出ていないのです。ですから、これだけ毒性が振れるということは、これは別物ではないかなと感じがします。こう言うといけないのですけれども、これは本当に高用量かな、高用量なのでしょうけれども、本当にそうなのか、何か疑わしくなってきたデータなのですね。ですから、個人的には書きようがないと思ったので特にコメントしなかったのですけれども、より高用量で実施したより高用量というのがちょっとひっかかったということですね。個人的には、何となくより高用量まで実施したというのは消してしまっていて、単純に再試験では陰性でありというぐらいのほうがいいかと思うのですけれども。

そして、さらに再試験として考えるのであれば、また、ひっかかるのですけれども、常識的にということなのですから、ポジが出た用量を入れるはずなのですよ、普通であれば。それが入っていないのですね、2 本目は最低が 20 µg/mL なのですよ。だから、確かにやっている CRO が違うので、多分、情報の不備があると思うのですけれども、ですから、単純にこれを再試験としてもクエスチョンマークが幾つかつきますし、より高用量としてもクエスチョンマークが幾つかつくといいところで、書きようがないなというところなので、これでいいかなとも思いますけれども、一応、コメントだけです。増村先生、いかがでございますか。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

増村先生、今のことも含めていかがでしょうか。

○ 増村専門委員

まず、評価書（案）のほうを幾つか修正させていただいた部分は、これで結構だと思います。

あと、染色体異常試験が 2 本ありまして、1 本で陽性、1 本で陰性の結果になっております。私も佐々木先生がおっしゃったようなところをちょっと確認しようと思ひまして、報告書を見せてくださいと事務局の方をお願いしたのですけれども、ちょっと私のお願いの仕方がまずかったようで、分厚い資料が皆さんの机に全部配布されることになりまして、ちょっと紙をたくさん使わせてしまって申しわけありませんでした。

結論としては佐々木先生のおっしゃったような気になる点があるまま残りまして、要するに 2 本、試験があるので、2 つとも用量が全くかぶっていないのですね。ですので、しかも低い用量のほうが一応ポジティブという結論で、高い用量のほうで行われた試験がネガティブという結論でして、ネガティブのほうの試験で用量がかぶってませ

るので、これでもって 1 本の低いほうのポジを否定しましたという形にはちょっと解釈しにくいという、あくまで独立した 2 つの試験があって、一つは陽性でした、一つは陰性でしたという以上のことはちょっと言いがたいと思われまます。

ただ、評価書の書きようは確かに悩ましくて、高用量で実施した試験というのは確かに高い用量ですので、削るほどのことでもないという気もします。ですので、よくある言い回しになりますけれども、その他の試験ではいずれも陰性であり、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという、この言い回しで結論ということにしてよろしいかと思ひます。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

佐々木先生、この「より高用量で」を残してもいいのではないかという御意見ですけれども、いかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

確かに高用量であるが事実ですから。ですけれども、高用量は事実であるからこそ悩ましいというか、分裂指数を見ると悩ましくなるのですよ。これがなければ何も問題はないのですけれども、高用量は事実ですから別に削らなくてもよろしいかと思ひますけれども。

○ 三枝座長

表現はこのままでよろしいですか。ありがとうございます。では、この評価書（案）どおりの文章でいきたいと思ひます、結論には問題はないようですから。

では、その他の試験に入りたいと思ひます。よろしくお願ひします。

○ 堀部課長補佐

42 ページ、3 行目から、その他の試験でございます。肝発がんプロモーション活性試験が実施されました。よくあるのはこういうその他の試験を実施する場合に、試験実施の背景を記載することがよくあるのですけれども、抄録上から、この試験、おそらく先ほど御議論いただきました肝細胞腺腫が出ているからではないかと推測されますが、抄録からはそのような理由は記載が見受けられませんでしたので、理由を書かずに、そのまま事実だけを記載させていただきました。

ここに関しては高木先生から修文をいただいておりますけれども、結果的には平均直径 0.1 mm 以上の全がん病変の染色解析の結果、150 ppm 投与群で面積が、300 ppm 投与群で個数と面積の有意な増加がそれぞれ認められ、弱い発がんプロモーション作用を有することが示唆されたということでございます。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、修文をいただいておりますけれども、コメントもお願ひします。

○ 高木専門委員

字句が間違っていました。13 行目の「全がん病変」は前という漢字で、その後、「(GST-P 陽性細胞巢) 染色」とありますけれども、この染色は除いてください。以上です。

○ 三枝座長

津田先生、お願いします。

○ 津田専門委員

これを行った目的は、フェノバルビタールと比べて強いか、弱いかということを行ったのであって、プロモーションがあるかないかではなく、あることはわかっているわけですよ、肝臓腫が出ているので。そういう試験なので、その心を読んであげれば、フェノバルビタールより強かったか、弱かったということ、もし同等か、弱かったら、記述の中で弱かったということを書きつつわかるように書いたほうがこの意味がというか、目的がわかると思う。単なるプロモーション作用を行ったというだけだったら、メーカーに言わせればわかっているわいということになると思います。多分、どうですか、データは出ているのかな、抄録に。

○ 堀部課長補佐

抄録の 227 ページをごらんいただきますとよろしいかと思うのですが、特に真ん中のところの第 2 回目の検索というところがいいのかなと思って読んでおりますけれども、ここで要請対象と比較すると、テブフェンピラドのほうが個数、面積ともに小さい値が記載されているということですので、これはフェノバルビタールよりも弱いというふうに読んでよろしいということでしょうか。

○ 津田専門委員

普通は 0.2 で読むのがスタンダードなやり方ですので、それで余り差が出なかったのに、0.1 で無理して読み直したので、0.2 のほうを評価すればいいと思います。そうするとほぼ同じということになります。間違えました。だから、弱いと。だから、この記載にも弱いとあったので、それでいいと思いますけれども、この試験の目的はそういうことです。

○ 三枝座長

あえてフェノバルビタールと入れなくてもよろしいですか。

○ 津田専門委員

別にいいと思います。この委員会で心を読んであげるとそういうことになりますけれども、弱いということを確認したということでもいいのではないですか。

○ 三枝座長

では、結論としては弱いということに記載していただければいいと思います。

それでは、データのほうはそろいましたので、食品安全影響評価のほうに入りたいと思います。それで、一応、説明していただいた後で先ほどの代謝物 F を入れるかどうか、それから、あとは最小用量が何々未満ということだったので、安全係数について議論した

いと思います。よろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

それでは、43 ページにまいりまして食品健康影響評価でございます。

先ほど来、御説明してきたところのおさらいになりますけれども、動物の中での体内吸収率は 45.6～74.4%、 $T_{1/2}$ は 30 時間強で緩やかに減少して、最後には蓄積傾向は見られないということで、主要排泄経路は糞中でございます。尿中の主要代謝物はカルボン酸の酸化体である N でございました。胆汁中、糞中では硫酸抱合体の K が多くて、尿中と同様に N とそれから I というのが認められております。

植物体内運命試験の結果ですけれども、移行性はなく、主要な成分は親なのですけれども、主要代謝物として F とグルコース抱合体が見られております。それぞれをとらえていきますと、可食部ではいずれも 10%TRR 未満ということになっておりますが、先ほどの御議論があろうかと思えます。作残の結果は温州ミカンの皮で高い傾向、それから海外ですとえごまの葉でございます。

19 行目に石井先生から、先ほど御説明をいただいているところでございますけれども、F に関しての取り扱いをというコメントをここにもちょうだいをしておるところでございます。

21 行目にいきまして毒性の関係ですけれども、投与の影響は体重増加抑制、それから小葉中心性肝細胞肥大など肝臓に認められております。それから繁殖能に対する影響、生体にとって問題となる遺伝毒性は見られておりません。

発がんの試験においては、300 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫の増加が認められましたけれども、ここ、「雌では認められず」という記載について先ほどの御議論を踏まえ、御修文をいただければと思えます、悪性腫瘍の発生増加は雌雄ともに認められなかったということ、それから肝発がんプロモーション試験では、弱いプロモーション作用が認められておりますが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考えがたく、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。

それから、ラットの発生毒性試験では、母体毒性の見られる用量で、胎児に 14 肋骨の増加が認められておりますけれども、ウサギでは胎児に影響が見られなかったということをあえて記載しておりますが、催奇形性は認められなかったということで全部、結論づけてよろしいようであれば、そういう記載もできるかと思えますので、ここも記載ぶりを御議論いただければと思えます。

暴露評価対象物質に関しましては、F の取り扱いによって変わってくるかもしれませんが、今の段階ではテブフェンピラド（親化合物のみ）、先ほどの御議論を伺っておりますと、ADI の設定は親化合物で、規制のときにどうするかという議論のようにもとれましたので、そのところも御整理いただければと思えます。

各試験の結果は 45 ページからにまとめておりますけれども、こちらをごらんいただきますと、最小値になりますのは、すべて NOAEL の変更はなかったというふうに思いま

すので、45 ページの上から 2 行目のところにある併合試験での雄の 0.21 未満という、これが最小になろうかと思えます。これを ADI の根拠とすることが適切であると考えられたということで、今の案では安全係数として追加の安全係数 10 を掛けて、安全係数は 1,000 ということで、0.21 mg/kg 体重/日未満の無毒性量に対して、安全係数 1,000 で除した 0.00021 mg/kg 体重/日というのを ADI というふうに設定するというようにしております。先生からございましたように F の取り扱いと安全係数の数字について、あわせて御議論いただければと思います。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今、事務局のほうからうまく整理していただいたのですけれども、一つは F を加えるかどうかということ、それからもう一つは安全係数の取り扱いだと思います。それで、その前に細かいことですが、今、御指摘がありましたように発がん試験について雌の扱いをどうするかということで、雌の場合は 150 ppm で出たのですけれども、それをすらすらと流してしまうか、入れるかというのがありましたけれども。

○ 津田専門委員

入れればよいと思います。といいますのは、プロモーション試験のデータを見ると、300 ppm、600 ppm とやっていて、上のほうはかえって減っていますね。やはり代謝してしまうのだと思うのですよ、誘導されて。ですから、そのものの発がん性という、そのままで見ればあったということで別にいいと思います。たまたま出たよりも最高用量では恐らくは誘導酵素が出て、そのものを代謝してしまった関係でなくなったと、それはプロモーション試験の結果を見ればかなりよくわかりますので、それで別に問題はないと思います。

○ 三枝座長

そうすると、44 ページの 2 行目からの表現は、300 ppm 投与群の雄と 150 ppm 投与群の雌でとはっきり書けばよろしいですね。

○ 津田専門委員

差し支えないと思います。もし 600 ppm があつたら、今度、雄でも 600 ppm で下がるかもしれないです。

○ 三枝座長

では、そのように記述していただきたいと思えます。

それから、もう一つ、催奇形性がなかったと一言ですませていいかという話がありましたけれども、納屋先生、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

ラットとウサギの発生毒性試験を行ったけれども、催奇性は認められなかったというふうに書いていただいて構わないと思います。八田先生、よろしゅうございますか、と思い

ます。

○ 三枝座長

では、そのように書きかえていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、通例では 43 ページの 22 行目からの並べるところに繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって影響となる遺伝毒性は見られなかったというふうに、すごくシンプルに 1 行でまとめる格好になると思います。

○ 三枝座長

では、そのようにお願いいたします。

それで、次に F を入れるかどうかというところで、今までの議論からしますと、毒性試験ではそれほど強くなかったということがありますけれども、植物代謝のほうではかなりの 10%以上出ているということがあります。その点について、石井先生、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

今、ちょっといろいろもう一回、見直していたのですが、大勢は親化合物だけでいいと思うのですね。それで、二、三、問題になるかなという作物があると。そういう場合に、そういうものだけ規制するかどうかということなのですよ。今、問題になりそうなのは、一つは、今、お茶とかえごまのような葉っぱもので、ただ、えごまはちょっとよくわかりませんが、お茶の場合は基準値が、今、2 ppm という設定値になっていて、実態値は 0.2 とか 0.3 ppm というふうに 1 けたぐらい数値が実態残留は低いと。これに代謝物がほぼ同レベル入ったところで、大した問題にはならないということから、お茶の場合は入れなくてもいくかなということが一つ。それから、えごまはそういう意味ではわかりません。

それから、もう一つ、ぶどうがちょっと気になるのですけれども、ぶどうも 2 つの放射性標識体で試験をやって、一方で超えて、一方で超えていないというデータなのです。ここはちょっと事務局に、私も最近に登録のことにうとくなくてよくわからないのですけれども、大粒ぶどうと書いてあるのですけれども、そういう登録分類があるわけですか。

○ 高橋評価専門官

農薬登録上はぶどうという登録になるのですけれども、厚生省の残留基準値のほうで、大粒種ぶどう、小粒種ぶどうという分け方をされていますので、そういうことになっているだけで、登録上は大体のものはぶどうという登録になっております。

○ 石井専門委員

ぶどうの基準値は 0.5 ppm という基準になっていて、それで、実態値は 0.18 ppm になっています。少数例ですから余りはっきりしたことは言えませんが、これも親化合物以上に残留していることはないということから考えれば、入れなくても大きな間違いはないだろうと、今、考え直しました。

○ 堀部課長補佐

石井先生、すみません、残留基準値のほうもぶどう 1 本で打たれておりまして、大粒、小粒はございません。

○ 石井専門委員

小粒だったら基準値をオーバーするかもしれないよ、この数値を見ると。平均残留値に対する 97%、要するに大きいほうの数字がどのぐらい出るかというのを見ると、大体、平均値の 3 倍ぐらい数字が出る可能性があるのですよ。すると、0.18 では 0.5 を超えるのですね。でも、ばらつきがどのぐらいあるかというので、今、国連あたりでもいろんな調査をやられていまして、それで見ると、大体、平均残留値の 3 倍ぐらいを見れば残留値の 97.5%は入るだろうということをやられているのですけれども、イギリスの人はそれに余りいい顔はしていないで、そうではないと、それでいっても 3 分の 1 は超えるよというような言い方をしている論文もあるのですけれども、今、言いましたように、だから、作物ごとに変えるというのが難しければ、当面、外しておいてもいいかなと。ただ何もせずに外しておくのかなというのが一つはあるのですね。

だから、ちょっと本当は残留試験をやって、例えばお茶ならお茶で、あるいはぶどうならぶどうで今の登録されている使い方、代謝物は本当に大丈夫だということがわかれば一番いいのですけれども、そこまで言う必要があるのかどうかというのが私としては悩ましいところなのです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

結論から言いますと、判断材料となるようなデータはないと思うのですね。ですから、先生の御指摘はもっともなのですけれども、ここは F は対象外ということでよろしいでしょうか。

○ 石井専門委員

それでおおよそ間違いはないと思う。わずかに気がかりだというぐらいのところですよ。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、先生も御理解いただけましたので、対象は親化合物ということでまとめたいと思います。よろしく願います。それでよろしいでしょうか。

それで、最後に残りました、きょうはラットの 2 年間の慢性発がん性試験のほうから、最小毒性量として 0.21 mg/kg 体重/日未満というのが出ましたけれども、これで先ほど、この値をとるか、とらないかというところで肝臓の絶対重量、比重量の増加が 10%程度あるということが判断基準でした。このときに安全係数にさらに 10 必要かどうかというところで御議論いただきたいのですけれども、川合先生、いかがですか。

○ 川合専門委員

よく判断が付きません。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

ちょっと難しいところで、最小用量で見られた毒性というのがそんなに重篤なものではないということがあるので、10ではなくても3ぐらいでもよいのではないかという気もいたしますが、ちょっと10か3かは判然といたしません。

○ 三枝座長

津田先生、この点はいかがでしょう。

○ 津田専門委員

高木先生の御意見でいいと思います。

○ 三枝座長

では、3くらいでいかがでしょうか。よろしいですか。

○ 石井専門委員

素人が口を出しても何ですけれども、例えば10にした場合に、理論的な残留農薬の摂取量というのは大分オーバーしてしまいますね、ADIを。そういうことをちょっと気にただけです。それを計算されたことはない。

○ 堀部課長補佐

そこのところは44ページ、22行目にも書いていますけれども、暫定基準値の見直しの段階で計算をするということで、現段階では行ってはおりません。基準値がこれから打たれる暫定基準からの見直しの段階でどのような数字が入ってくるかということと絡んでくるので、どちらかというリスク管理側の規制の問題というふうに理解をいたします。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

多分、石井先生が御懸念のことは生じるのではないかと思うのですけれども、当委員会としましてはこれまでの議論を含めて、安全係数を300ということでADIを決めたいと思います。ですから、0.21を300で除した数字ということで、本委員会の結論としたいと思います。よろしいでしょうか。では、そういうことで結論としたいと思います。

それから、きょう、いろいろ出ました議論の中で資料の要求とかがありましたので、その辺の扱いもよろしく願いいたします。

○ 堀部課長補佐

本日は先生方からたくさん指摘事項をいただいておりますので、この点につきましては追って取りまとめをしまして、先生方に御確認をいただいた上、申請者のほうに返したいと思います。ADIが決まりましたので、よく他の部会でも出てくるのですけれども、ADIが決まりますと申請者側がサボるのではないかというのがございますけれども、この点については私どものほうで、この回答が出ない限りは先には進めないということで厳しい態度で臨みますので、そこところはきっちりさせていただきたいと思うのですけれ

ども、1点、御確認でございますが、申請者側から回答が出てきました場合に、内容の確認について、もう一度、この第三部会、フィジカルな部会を開く必要があるのか、あるいは先生方にメールで御確認をいただいて御了承いただいたら、幹事会に上げてよいという御判断をいただくか、その点についての御判断をお願いいたします。

○ 三枝座長

今、事務局からありましたけれども、これについて修正案を委員会で審議する必要があるかどうかということなのですが、これについてどなたか、御意見はございますでしょうか。どうぞ。

○ 津田専門委員

前回にも卵巣のセルトリとかいってちょっと難しい話がありましたが、メールで写真で見て、コンセンサスを得られたようですので、そういうやり方でいいと思います。それで、コンセンサスが得られたことを報告されてやればわざわざ開く必要はないし、もしやるとしたら次回のときに冒頭にやるとか、そういうふうでいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今の津田先生の方針でよろしいと思うのですが、よろしいでしょうか。では、そういう進め方にしたいと思いますので、よろしくをお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

あとは、これで剤のほうがよろしければ、次回の日程の御説明だけになりますが、よろしいですか。

○ 三枝座長

よろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

本部会の次回日程でございますが、少し時間があきますけれども、今回は9月28日、水曜日に開催させていただく予定でございますので、よろしく申し上げます。幹事会でございますが、直近はあさって、8月10日、それから9月28日までの間にはもう一回、9月13日、火曜日に幹事会を開催する予定でございます。8月10日のときに9月28日の剤に関しては御決定いただけるというふうに思いますので、また、評価書をお送りいたします。どうぞよろしく申し上げます。

以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

委員の方から何かありますでしょうか。ないようです。

では、本日の委員会をこれで終了させていただきます。どうもありがとうございました。