

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

幹 事 会 第 89 回 議 事 録

1. 日時 平成 24 年 12 月 12 日（水） 13：58～17：26

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（プロパクロール、モリネート）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（ γ -BHC（リンデン）、メビンホス）の食品健康影響評価について
- (3) 農薬（フェントエート）の食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

（農薬専門調査会専門委員）

納屋座長、西川副座長、赤池専門委員、上路専門委員、三枝専門委員、
永田専門委員、長野専門委員、松本専門委員、吉田専門委員

（農薬専門調査会専門参考人）

小澤専門参考人、林専門参考人

（食品安全委員会委員）

上安平委員、佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部課長、前田調整官、堀部課長補佐、
横山専門官、鈴木技術参与、星野技術参与、磯技術参与、
工藤係長、南係長

5. 配布資料

資料 1 γ -BHC（リンデン）農薬評価書（案）

資料 2 プロパクロール農薬評価書（案）

資料 3 モリネート農薬評価書（案）

資料 4 メビンホス農薬評価書（案）

資料 5 フェントエート農薬評価書（案）

資料 6 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成 24 年 4 月農薬専門調
査会決定）

資料 7－1 アメトクトラジンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）について

の御意見・情報の募集結果について

資料 7-2 アメトクトラジン農薬評価書（案）

資料 8 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

資料 9 食品安全委員会での審議等の状況

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いのですが、先生方皆様おそろいでございますので、ただ今から第 89 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方にはお忙しい中御出席いただきまして、ありがとうございます。

本日は幹事会の先生方 9 名に御出席をいただいております。また、専門参考人として小澤先生、林先生にも御出席いただいております。食品安全委員会から 4 名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を納屋先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。

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

親委員の先生方におかれましては、御指導を賜りますとともに審議にも加わっていただきますよう、お願い申し上げます。

最初に、事務局より資料確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元でございますが、議事次第、座席表、農薬専門調査会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 から 5 までは本日御審議をいただきます農薬評価書の案でございます。まず、資料 1 はγ-BHC（リンデン）の評価書、資料 2 はプロパクロール、資料 3、モリネート、資料 4、メビンホス、資料 5、フェントエート（第 2 版）、ここまでの農薬評価書の案でございます。資料 6 は論点整理ペーパー及び農薬専門調査会の体制。それから資料 7 でございますが、資料 7-1 と 2、枝番で分かれております。資料 7-1 はアメトクトラジンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果についての案、これは 1 枚の両面刷りのものでございます。資料 7-2 は農薬評価書アメトクトラジンの案でございます。資料 8 は、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について、2 枚刷り、1 枚目が両面で、2 枚目が片面の 2 枚ホチキスどめのものでございます。資料 9 は食品安全委員会での審議等の状況、これは 1 枚、片面刷りでございます。

本日の配付資料は以上でございます。これらは近日中にホームページに掲載させていただきます。

資料の不足等ございませんでしょうか。過不足等ございましたら、事務局まで、途中でも結構でございます、お申しつけいただければと思います。

○ 納屋座長

資料はおそろいですね。それでは続けます。

続きまして、事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づいて必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します先生方の調査審議等への参加に関する事項についてを御報告いたします。

本日の議事につきまして、先生方から御提出をいただきました確認書を事務局で確認させていただきましたが、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。提出いただいた確認書について相違はございませんですね。

それでは、議事（1）に入ります。

事務局より説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

既にお気づきかもしれませんが、私がマイクを消しますと、全員のマイクの赤いところが薄く光っております。ちょっとアンプの不具合で、この状態です。単なるマイクの不具合でございます、何か特別な仕掛けがあるわけではございませんので、よろしく願いいたします。誰かが話されているときにはその方の分だけが赤くついているというのはいつもと同じでございますので、申しわけございませんが御理解いただければと思います。

前置きはさておきまして、資料 1 をお願いいたします。

前回の幹事会でも御審議をいただきました γ -BHC（リンデン）の評価書でございます。

前回審議の際には長期毒性までざっと評価書を御覧いただきましてコメントをいただいております、本日スタートは発生毒性からになるのですが、前回の審議のときに雄のラットで認められました腎臓の所見について、メカニズム上、 α_{2u} -グロブリンということがわかっておりますので、これらの所見については落とし、かつ本文中に α_{2u} であることを記載しましょうねという整理をいただきまして、事務局のほうでその御指示に沿って整理をさせていただきましたので、発生毒性に行く前にその内容を若干確認しながら、それから前回の審議のときに私、随分はしょって御説明をした関係で、先生方から所見の用語の使い方などについて意見が分かれているところを確認しないままに進めてしまったところがございますので、そのあたりをまず御確認をいただければと思います。ですので、幹事会ですが、まず長期毒性のところだけ御説明をして、その部分の内容だけ御確認をい

ただいて、あと、その先に進めさせていただければと思っております。よろしくお願いいたしますします。

それでは、評価書の 31 ページ、32 ページからスタートさせていただきたいと思います。31 ページのラット 28 日間亜急性毒性試験でございますが、こちらにも雄のラットで表 12 の 100 ppm 以上のところがございます、見え消しで整理をさせていただいておりますが、腎臓に関する所見がございました。これらを全部削除させていただくとともに、3 行目から 9 行目のところにこれらの所見が α_{2u} -グロブリンに関連するもので、ヒトへの外挿性がないということを記載させていただきました。

次に、同様のところでございますが、1 ページおめくりいただきまして 33 ページ 8 行目から、(3) の 6 週間のラットの亜急性毒性試験でございます。こちらにも表 13 の一番下、80 ppm 以上の用量で硝子滴腎症というのがありましたけれども、これを削除させていただきました。雄の 800 ppm のところに腎臓の重量変化があるのですけれども、これをどう取り扱ったらいいかという点、後ほど御意見いただければと思います。 α_{2u} であるという事実は本文中 14 行目から 19 行目は同様の記載をさせていただいております。

続いて、(4) 番の試験ですけれども、こちらの 90 日間のラットの試験におきまして、表 14 の 20 ppm のところの腎臓の所見、それから関連して 4 ppm のところの BUN の所見でございますが、こちらにも削除をさせていただきまして、3 行目から 10 行目を整理させていただいております。

同様の処理、続いては 36 ページでございます。1 行目から (7) 番の試験ですけれども、ラットの亜急性経皮の試験でございます。こちらは本文だけなのですけれども、6 行目からのところで腎臓に関する所見を記載しておりまして、これらは α_{2u} に起因するもので、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられたというふうに整理をさせていただいております。

7 行目の真ん中、「壊死を伴う尿細管変性」という言葉について、17 行目、ボックスにあります。三枝先生と吉田先生から修正案をいただいております。どのような表現にしたらいいかという点、後ほど御意見いただければと思います。

それから、1 ページおめくりいただきまして、37 ページ 4 行目から (9) 番の試験でございます。こちらにも同様の記載をさせていただいております。13 行目のところなのですが、蛋白質及び増殖性尿細管を含む腎尿細管拡張という点について、37 ページ 18 行目の下のほう、三枝先生と長野先生から修正案をいただいております。この点の取り扱いを御検討ください。

それから、38 ページの表 18 でございます。こちらにも下のほうの用量での雄の腎臓の所見についてはすべて削除をさせていただいております。また、5 mg/m³ のところなのですが、グレーでかけているところ、松本先生からの修正をいただくとともに、長野先生からこれらをまとめてはどうかという御提案をいただいております。この点も取り扱い、後ほど御意見をいただければと思います。

それから、39 ページにまいりまして、こちらは腎症の話ではないのですけれども、網かけ部分につきまして、松本先生から改訂案をいただいております、長野先生からは別に御意見をいただいております。どのように取り扱うか御指示をいただきたいと思いますのと、それから、10/5 mg/m³ の雄の下のほうにありますが、「結節性細胞過形成」という用語についても長野先生と三枝から御意見をいただいておりますので、後ほど御意見いただければと思います。そのあたりの修正はここまででございます。

それで、もう一点、前回からの積み残しになっておりますのは、41 ページでございます。(3) の 104 週間のイヌの慢性毒性試験と (4) の 2 年間のイヌの慢性毒性試験なのですけれども、28 行目、ボックスにありますように、吉田先生から同じ試験ではないのですかという御質問をいただきました。事務局で調べておきますということで、宿題としてちょうだいしていたものなのですけれども、事務局で調べたのですけれども、両者の関連性はよくわかりませんでした。ただ、(4) の試験においては、ヘマトロジーに影響がないという記載がありまして、上の試験では PLT の増加というようなことが書いてあったものですから、それはもう評価機関の見解の相違なので、同じものを見て違う見解を出されたのかもしれないのですが、そこはちょっと峻別がつかなかったもので、そのままにしてございます。

それから、3 番の試験をなぜ参考資料にしたかということなののですけれども、確かに先生御指摘のとおり、ここまできちんと書かれているので、参考資料にすべきかどうかという点については御議論をいただければ非常にありがたいと思っております。ちなみに、JMPR の資料には確かに NOAEL として副腎の変化を根拠にして 25 ppm、それに対しては 0.83 mg/kg 体重/日という数字が入っておりますので、3 番の試験に関して評価資料とすることも可能かと思っておりますので、御検討いただければと思います。

ここまで説明、一たん止めさせていただきます。まず、腎臓のところを全体として御覧いただいた上で、個々御確認いただければと申し上げたところを進めていただくとありがたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、31 ページから 44 ページの途中までを含めてということでもいいですね。

最初から確認をさせてください。まずは 32 ページの網かけ、3 行から 9 行にかけての修文は、これでよろしゅうございますか。基本、次のページにもこれの趣旨の記載がございますので。

御異存なければそのように、この事務局案で進めたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、33 ページの 14 行から 19 行にかけましてもお認めいただけますか。

33 ページの表 13 の 800 ppm の雄の腎臓の重量変化については取り扱いを投げかけられております。これは残しているのか、あるいは削除するのか、そのあたりはいかがでしょうか。お願いします。

○ 西川副座長

雌の同群で腎比重量増加が残っていますので、雄についても残しておいたほうがいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

西川先生、ありがとうございます。

今、西川先生から残しておいてもいいのじゃないかということでございますが、ほかの先生方はお認めいただけますか。

ということなので、ここの雄の腎臓の重量変化はそのまま残すということをお願いいたします。

それから、事務局から御依頼がありましたのは、36 ページの 17 行のボックスの中でのいいのですか。

○ 堀部課長補佐

先生、34 ページの 3 行目からも腎臓、よろしいですか。

○ 納屋座長

これは 32 ページ、33 ページと……。

○ 堀部課長補佐

同じです。

○ 納屋座長

同じということで、ここもお認めいただいているかなと思いましたが。あえて確認をしておりますでしたが、よろしゅうございますか。

34 ページにつきましてもこのような記載でいいということで、お認めいただけたようです。

36 ページの 10 行から 14 行に関しましても同様にお認めいただけるということですね。

17 行のボックスのところは、三枝先生と吉田先生のところの調整をといることを……。では、吉田先生お願いいたします。

○ 吉田専門委員

若干前に戻って腎臓のところなのですが、長期になると影響がないのですよね、雌は。と申しますと、かなりの確率では α_{2u} ではないかというような気が私はするのですけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

今おっしゃったポイントは、どこをどういうふうに変えたらいいということでしょうか。

○ 吉田専門委員

今回、事務局からの雄の腎臓に対するというところで、これはヒトにおいては外挿性がないということを入れていただいたのですが、これは一応毒性として今回はとるという今お話でしたよね。腎臓のほう、雌で重量の増加——ちょっと私が勘違いしているのかもしれない。

○ 西川副座長

腎重量の話ですね、最高用量での。

○ 堀部課長補佐

論点になっているのは 33 ページの表 13 の 800 ppm 投与群、雄の腎臓の重量変化でございます。

○ 西川副座長

どっちでもいいと思うのですけれども。そうすると、メスの比重量を削除したほうがいいのじゃないですか。ですから、メスの腎比重量の増加を残すのであれば、雄についても残しても、という考えです。

○ 吉田専門委員

すみません。確かに、西川先生のおっしゃることもわかるのですが、今ずっとこの、すみません、続きのほかの一般毒性を見ていますと、長期になれば、用量は若干低くなりますけれども、42 ページの 2 年間の慢性毒性／発がん性併合の 400 ppm でも出てこないのですね。私はひょっとしたら 1 つ腎重量の増加は、以前も申し上げたかもしれないのですが、腎臓の S2 の尿細管には代謝構造にかかわる部分があるので、今回は肝肥大が起きますから、そういったこともあるのかな。これはある程度、あくまでスペキュレーションですけれども。ので、ひょっとしたらこの腎重量の増加自体はダブルなのかもしれないのですよね。すみません、議論をもとに戻しまして。

○ 納屋座長

確認をさせてください。表 13 の雄の腎臓の重量増加については、そのまま残していいと。それは酵素誘導の可能性も否定できないからと。α_{2u}-グロブリンだけの因子ではなくて、ほかの因子も考えられるからと。残そうということではよろしゅうございますね。

ありがとうございます。

それから、36 ページの 17 行のところに関しましては、吉田先生から最初にコメントをいただいたほうがよろしいですか。

○ 吉田専門委員

この所見名ですよ、これはどちらでもよいかと思うのですが、より短くすると、よく我々は所見をつけるときに、真ん中にポイントをつけて変性・壊死みたいなことを言うだけで、こちらはどちらでも私は同じことを言っていると思います。

○ 三森委員

よろしいですか。36 ページの 6 行目のところに「尿細管上皮の」という、そこが全部ひっかかってくると思うのです。ですから、三枝先生がおっしゃっている「壊死を伴う変性」という形で良いと思います。そこでまた「尿細管」という言葉を入れると重複すると思います。6 行目の尿細管上皮の硝子滴沈着、そして次はその壊死を伴う変性、そして好塩基性化及び円柱と、全部、尿細管上皮の変化と読めると思います。いかがでしょうか、吉田先生。

○ 吉田専門委員

どちらでも。

○ 納屋座長

それでは、三森先生から御提案いただいたように、三枝先生の修文を残していただくということでここは進めたいと思います。

○ 西川副座長

9 行目にも「壊死を伴う尿細管変性」という言葉が出てきますけれども、これは削除ですか。

○ 堀部課長補佐

ここは、9 行目のところは、これが回復期間終了時にも認められたというふうにかかるので、ここは別なことを。すみません。

○ 西川副座長

わかりました。そのまま結構です。

○ 納屋座長

次の 37 ページを確認……

○ 堀部課長補佐

すみません。この評価書の中で所見名に関して先生方に御確認をいただくために、英語を全部わざわざ追記をしているのですが、この英語追記の必要が全体としてありますでしょうか。所見名として先生方に御議論をいただいて確定されたものであれば、あえて英語と日本語をずっと併記していく必要もないのかなというふうに思ったのですが、いかがでしょうか。

○ 西川副座長

それほど特別な言葉じゃないので、英語は要らないと思います。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。それでは、全体として整理も、迷わずに訳が当たっているところに関しては英語を全部削除するというので、全体の評価書を見直させていただきます。ありがとうございます。

○ 納屋座長

37 ページの 12 行から 18 行にかけてのところの確認です。事務局からコメントが出ていて、三枝先生と長野先生からこれはお返事をいただいているのですね。ここの調整をしてほしいということなので。三枝先生と長野先生、よろしくお願いします。

○ 三枝専門委員

多分、長野先生と私、同じことを言っていると思うのですが、それが強調されるとすれば、拡張があるかないかということの差ではないでしょうか。長野先生、いかがですか。

○ 長野専門委員

この英文の問題だと思っております。「The lesions included」、この文章の中の 2 行

目の「containing」というところがありますね。この「containing」の次の「protein」と「proliferated tubules」、これが両方とも「renal tubules」にかかるのか、「and」で1回切って、増殖性の尿細管かということだと思います。多分、この英文からしますと、この病変に含まれるものというのは混濁腫脹が1つ目、それから2つ目としてたんぱくを含む尿細管の拡張、それともう一つが「and」でくくられまして、増殖性の尿細管という文章だと思います。

○ 三枝専門委員

私の判断は、すべてを含んで尿細管が拡張していたのじゃないかということで、これは三森先生に伺いたいのです。これはいかがでしょうか。

○ 三森委員

私も長野先生の御指摘の言葉かなと思っていて、尿細管上皮の増殖性と尿細管拡張は別なかなととれたのですけれども。よろしいでしょうか。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、3つの所見を併記するという形で記載しておけば間違いがないのかなと思いますので。

○ 堀部課長補佐

では、長野先生の御提案のように記載させていただきます。

○ 納屋座長

よろしくお願いします。

それから、表18はどういうふうにすればよろしいのですか。聞き漏らしたかな。もう一回説明していただけますか。

○ 堀部課長補佐

5 mg/m³のところ松本先生と長野先生から、これも恐らく同じことの整理論の問題だと思うので、どのように表現……。表中ですけれども、骨髓の変化のところですね。2つ目のポツのところをどう整理させていただければよろしいか、御指示をいただければと思っています。

○ 長野専門委員

骨髓の変化が大変ずらずらと書いてあるんですね。それで、それぞれの変化にどの程度意味があるのかということで、まずはわかりやすくするのでしたら、骨髓の変化として書いて内容を書くのが良いと思います。僕の真意としては、全部は書かなくてもいいと思っています。単に骨髓の変化として、ほかの変化については書く必要がないというふうにと思っています。

○ 松本専門委員

私は、この試験自体が骨髓の細胞を分類した結果をあらわしているということで、その場合に末梢と同じように血球名を並べたらいいと思うのです。ただ、一番最初に「骨髓」

という言葉を入れておかないと細胞がわかりにくいので、まず「骨髄」ということを入れて、それぞれ細胞を並べればよろしいのではないかとということで、こうさせていただきました。

それで、この「Stem Cell」という言葉が出てくるのですけれども、ちょっとこれは余りそぐわないし、ちょうどその後ろに骨髄芽球が出てきますので、その辺のことを含めて削除してもよろしいのかなというふうに思いました。

以上です。

○ 納屋座長

というふうにすればよろしいでしょう。

○ 長野専門委員

私は「骨髄の変化」という 1 つの言葉だけでいいというふうに思っています。括弧以下の部分は削除というふうに思います。

○ 松本専門委員

それはそれでいいのですけれども、その次に表 19 のところでも細胞が幾つか出てくるのですね。ですから、中身がある程度わかるようにはしておいたほうがよろしいのじゃないかと私は思いますけれども。

○ 長野専門委員

特に表 19 を見てみますと、表の中のリンパ球細胞数減少とかずっと出ているのですけれども、読んでいても私、よくわからないのです。それだったら全部まとめて「骨髄像の変化」ぐらいで表現はいいのかなというふうに思いました。文章がある割にはよくわからないということです。

○ 吉田専門委員

私も松本先生の御意見——「骨髄像の変化」だと、減少しているということもありますが、今回は増加なのですよ、芽球系の。なので、私は血液、松本先生は御専門でもあるので、松本先生の御意見を支持したいと思います。

○ 西川副座長

私も松本先生の意見を支持したいと思います。

○ 長野専門委員

賛同します。

○ 納屋座長

そうすると、表 18 と表 19 は松本先生の修文を中心に直していただいて、整合性がとれているようであれば先へ進むし、事務局でよくわからんというのがあれば、毒性の先生方にもう一度御確認をいただくということで先に進めたいと思いますが、よろしゅうございますか。

○ 堀部課長補佐

先生、松本先生からは特に表 19 に関しては、細くなり過ぎているところはまとめて

いただいているので、これで先生方がよろしければ、松本先生の修文案でそのまま入れさせていただきますと非常にありがたいのですが。

○ 納屋座長

事務局も処理できるようなので、それで。じゃ、事務局にお任せしたいと思います。よろしくお願いします。

41 ページの (3) と……。

○ 堀部課長補佐

すみません。40 ページ……。

○ 納屋座長

まだ残っている。

○ 堀部課長補佐

すみません。もう一つ、副腎の結節性細胞過形成の用語ですけれども、40 ページの 1 行目、ボックスの一番下の三枝先生と長野先生、これも多分同じことをおっしゃっているのだと思うので、どちらかいただければ、そのようにします。

○ 三森委員

それでは私から、「nodular cortical-cell hyperplasia」という形ですから、「結節性」を前に出されたらどうでしょうか。

○ 納屋座長

三森先生から助け船をいただきましたので、そのようにしていただければと思います。いいですね。

それでは、41 ページのイヌの長期の試験、(3) 番と (4) 番、同じかどうかということと、それから参考資料としていところを外すかどうかということの確認ですが、同じかもしれないし違うかもしれない、よくわからないということだったのですね。吉田先生、どうしましょう。

○ 吉田専門委員

年代が大分違うのですが、同じ用量の試験を繰り返すかなというのが一番私の中で疑問だったものですから。ただ、これ以上わからないというならば、もういたし方ないのではないかなと思います、評価書評価ですから。

○ 納屋座長

それでは、もう整理できないから (3) も (4) も残すということできたいと思いますが。参考資料としたことの扱いですが、これを参考資料とするのであればその理由も書かなきゃいけないのですが、理由が書けないのだったら「参考資料」を取る。それでいいですか。

ということだそうです。参考資料としたところの (3) 番と (4) 番、これは普通の評価資料にするということでございますので、よろしくお願いします。

42 ページの表 21 に関しましては調整が必要ですか。

○ 堀部課長補佐

1 つだけ確認をさせていただきたいのは、雄のほうの体重増加抑制について、そもそも事務局が体重減少というふうに最高用量群を書いたので、それはまず長野先生も三枝先生も消していただいたというところは一致しているのだと思います。三枝先生はさらに体重増加抑制を 1 段上に上げていただいたのだと思うのですけれども、これはこの用量でとるということで御確認がいただければ、それだけで、特にそれ以上の調整は必要ないと思いますが。

○ 納屋座長

それでは、表 21 に関しましては、体重増加抑制は 400 ppm のところに記載するというので先生方、ここをコメントくださっていますので、そのようにしたいと思います。

長期の試験、全体を通じて何かまだ漏れとかございましたら、お願いいたします。

それでは、よろしければ前回の幹事会で審議ができなかった箇所に入りたいと思います。よろしいでしょうか。

○ 三森委員

43 ページの表 22 です。前回の幹事会でここまで審議はしていると思うのですが、肺胞の細気管支腫瘍の発生頻度が雌の 160 ppm で有意な増加を示しているということについて、最終的な結論は出されていたのでしょうか。有意差はついたけれども、これは背景の発生頻度で問題ないという御議論であったのでしょうか。というのは、長野先生から最後の食品健康影響評価のところで、66 ページでしょうか、33 行目のところのボックスにその指摘がされておりますので、これを議論しておくべきだと思います。

それと 44 ページの表 23 です。2 年間の発がん性試験（マウス）で肝細胞腫瘍は増加しているのととるのかとらないのか、これについては御議論をいただきたいと思います。

○ 納屋座長

ついぞ 1 か月前のことなのですが、ちょっとよく正確に覚えていないので、事務局、そのあたりフォローできていますか。

○ 堀部課長補佐

私、前回、一つ一つの試験について細かく御説明をしておりませんで、毒性の所見はこんな特徴でございますと申し上げただけなので、こういう癌があったようでございますとは申し上げたかと思いますが、それをどうとらえるかということに関しては特段私が発言した事実はないと記憶しております。JMPR の資料上もアデノーマなりカルチノーマが増えたということは文章としては記載してあるのですけれども、それ以上のことが記載されていないので、ここに何か農薬専門調査会として判断を加えるかどうかという点も 1 つ議論があるかとは思いますが、御検討をいただければと思います。

ですので、マウスの 78 週の肺についての所見とそれから表 23 にありますマウスの肺と肝臓の所見、両方ともこれらに発がん性のあるなしということを書くのであればですけれども、評価書評価なのでそこまで書かないという整理もあるかとは思いますが、食品

健康影響評価でどう表現するかと関連しますので、御意見をいただければと思っております。

○ 吉田専門委員

すみません。JMPR の——私の見違いかもしれないのですけれども——資料の 1 で、29 ページあたりにリエバリュエーションしたことが書いてあって、JMPR は最後に **cartinogenic** がどうだったかって必ず書きますから、そこですと、そこは資料のページ数でいうと 57 ページになりますけれども、「Long-term studies of toxicity and carcinogenicity; Carcinogenicity: Unlikely to pose a carcinogenic risk to humans」と書いてあります。これはエクスポージャーレベルにおいて **not relevant to human** なのかもしれないのですけれども、ちょっとそこをよく読んでから、今もう一回戻ったほうがいいと思うので、先に進んでいただいて、こちらを毒性の先生方に皆さん読んでいただいてということをお提案いたします。

○ 納屋座長

吉田先生、どうもありがとうございます。今御指摘いただいた JMPR の資料を毒性の先生方には見ていただいております。先に進みますか。それとも、ここを今、先にまず片づけてから行かないと、食品健康影響評価のところにも大きくかかわりますので、しっかり時間をかけてここを確認したほうがいいと思いますけれども。

はいどうぞ。

○ 堀部課長補佐

吉田先生が、恐らく中身、その直前の評価のところですが、すみません、私も今探して見つけたので申しわけありませんが、53 ページ、御覧ください。53 ページの一番上のところは前のページからつながっているのですけれども、このページのファーストパラグラフになる 5 行のところですが、ここがリンデンの発がん性に関しての評価のところだと思いますが、「Lindane did not induce a carcinogenic response in rats or dogs, but increased incidences of adenomas and carcinomas of the liver were observed in agouti and pseudoagouti mice」と書いてあるので、少なくともマウスの肝細胞腫瘍に関しては発がん性があるというふうに JMPR も認めているように見られます。

それから、肺に関しましても、その 3 行目から **in another study** というところで、これも肺のアデノーマが最高用量では観察されたけれども、用量相関性が **limited** であるということと、それからこの系統のマウスでは肺の腫瘍は **common** であるというようなことが書いてあるので、マウスの 1 番目に試験に関する肺の腫瘍に関しては、発がん性を否定されているように読めます。御検討をいただければと思います。場所がわかりましたので、ここで結論を出していただいたほうがいいかと思いますが。

○ 吉田専門委員

すみません。その前に、29 ページを読まないということ。

○ 堀部課長補佐

29 ページの内容はこの評価書に記載している内容なのですからけれども。

○ 吉田専門委員

リエバリュエーションも書いてある。

○ 堀部課長補佐

リエバリュエーションの結果をこの表に載せています。

○ 吉田専門委員

最初のオリジナルじゃないのですね。

○ 堀部課長補佐

すみません。28 ページのテーブル 8 がオリジナルのものかリエバリュエーションの後のものかというのは、すみません、読み切れておりません。申しわけありません。この表 22 に記載した数字は、このテーブル 8 から拾ってきたものではございます。すみません。

○ 吉田専門委員

系統が違うのじゃないですか。28 は系統が違う。29 でしょう。

○ 堀部課長補佐

29 ページのテーブル 8 からとってきています。これが評価書の 43 ページ、表 22 と合っています。

○ 三枝専門委員

よろしいですか。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 三枝専門委員

今、堀部さんから御説明あったように、ここでは dose dependency、dose related ではないということをあえて言っていますし。ですから、さっきの評価も多分それに基づいて、ドーズと無関係であるということなので、これは偶発的というか。それと、評価書評価なので、バックグラウンドというか、この試験したところの背景データがわからないので、これは JMPR の見解が妥当かどうかということを私たちが判断すればいいのじゃないかと思います。それで、私個人としては、dose dependency がないので、これは問題にはならないだろうという評価です。

○ 吉田専門委員

私も三枝先生に賛同します。

○ 長野専門委員

私の意見では、表 22 を見ますと、腺腫と癌の発生が雄のほうでは増えておりませんけれども、雌のほうではコントロール群が 6、次の 10 ppm が 8 で、40 ppm が 9 例で、160 ppm が 14 ということで、14 で有意差が出ています。これはやはり用量相関があると思います。

表 24 のほう、つまり 2 年間のもう一つの実験のほうですけれども、Agouti の Yellow

での肺腫瘍が対照群が 4/95 に対して投与群は 18/95 ということで増えていますし、過形成も 14/95 と 68/95 ということで、明らかに増えていますので、ヒトへの外挿性という面では別の問題ですけれども、実験としてはこの物質によってマウスでの肺の腫瘍が増えるというのは、やはり否定するのは難しいと思います。

○ 三枝専門委員

今、長野先生がおっしゃったとおりだとは思いますが、1 つ、表 22 の場合に、アデノーマにひっばられてプラスしたのが有意に出ていると思うのですね。がんのほうは、**dose dependency** もないし有意差がないので、こういうことを考えると、このデータというのはそれほど重要ではないような気がします。

それともう一点は、いろいろ交配したマウスを使った実験で、これはどういう目的でやっているのかがよく理解できなくて、実は事務局にそのオリジナルが手に入るかどうかお願いしたのですが、残念ながら手に入らなくて、詳細がわからないのですが、ただ、この毛色と絡めた理由がわからなかった。細かいことはわからないのですが、ただ、この成績でもやっぱりそれほど意味はないんじゃないかと私は判断しました。

○ 吉田専門委員

私もやはり三枝先生の意見に賛成です。やっぱり詳細な資料がわからないことにおいて評価する場合に、そのときに生データまでさかのぼって見た評価の結果というのを尊重すべきではないかというふうに思います。1 つ先生が **Agouti** 等の表 24 のこともおっしゃっていますけれども、例えば **Black** では全く有意差を持って増えておりませんし。ということが、有意差はないわけですね。有意差がない増加につきまして、それを増えているというのはやはり危険だというふうに思います。トータル、このコンパウンドについては **not carcinogenic** とした評価を受け入れるか受け入れないかといったら、受け入れるしかないのだというふうに思います。

○ 納屋座長

吉田先生、どうもありがとうございます。評価書評価のやはり限界ですね。

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

今、山添先生から指摘を受けたのですが、これは文献をとれますね、**Carcinogenesis** ですので。

○ 納屋座長

オリジナルの文献にアクセスをして、そこを評価し直すということであれば、もう評価書評価ではなくなってくるので、そういうことをやるのかどうかということなのですね。評価書評価はこういうふうにやりましょうというふうに今言っていますから、それをそこから外れてでもさらに突っ込んで、オリジナルをとって我々は独自の解析をするかどうかという判断なので、親委員からそういうふうにすべきだというふうな方向を御指示いただいたのであれば、そのように従います。

○ 吉田専門委員

ただ、いずれにしろ、この表 22 というものがありますので、この委員会としてはなぜこのかくかくしかじかの評価を受け入れたかということを書きとおかないと、この表だけを見ると、「*」も 1 個ポチッとあるし、さも、これはマウスにおいて肺腫瘍が増えたような印象を受けると思うのです。ですから、以前もあったと思いますけれども、この評価を農薬専門調査会の幹事会としては受け入れた……受け入れたって何かありましたですね、文言が。それをきちっとこのマウスの発がん性のところには文言を追加する必要はあると思います。

○ 三森委員

判断資料という形で文献がとれるわけですので、そこでやはり理由を明確にしないと、この有意差はどうするのですかというところの議論には入れないと思うのです。判断資料としてそういう文献を取り寄せるということではだめでしょうか。

○ 林専門参考人

確かに判断資料というような言葉は耳には非常に響きはいいのですけれども、でも **Carcinogenesis** のペーパーをとったとしても、具体的なデータというのは余り拾えないですね、やっぱりまとめたペーパーになっていますので。そういうことでこの評価の信憑性がどれだけ上がるかということと、もしここでそれをとってしまうということを認めれば、今後そういうリファレンスの中にとれるペーパーがあれば、それとらないといけなくなってくるというようなことになると、今これだけたまっている評価書評価の消化がどんどん遅れるというか、遅れてもいいのであれば、ゆっくりしていればいいのであれば、そういう細かい評価も可能かと思いますが、やはりスピーディーな評価というようなことも考えると、今までの評価書評価のルールにのっとった評価がなされるべきではないかなというふうに考えます。

○ 三森委員

おっしゃることはわかるのですが、いずれにしてもこの表 22 のデータからどういう結論を専門調査会として出すのか、そのためには何らかの根拠が必要だと思うのですが、ここをくぐり抜けるためには何らかの根拠資料がどうしても出てこざるを得ないのではないかと思います。その辺のところは気になります。

○ 納屋座長

とりあえずすぐとれるよね。オンラインで契約しているでしょう。とろうと思ったら、今たちどころにもとってこられますよね。

○ 堀部課長補佐

我々が契約している中でとれなかったのとれないと御回答したものなので、ほかのツールを用いていただかなければとれない。少なくとも私たちが今すぐにはとれないので、それでとれませんと申し上げたというのが実際です。

それから、1 つちょっと林先生の御懸念とも関連して申し上げますと、この前幹事会でお

決めいただいた評価書評価のやり方としては、出されたもの、JMPR などの評価を受け入れるかどうか、先ほど三枝先生からも御発言がありましたが、受け入れるかどうか一つのメルクマールではないのかという御議論をさせていただいているので、ここでもしそのルールを変えるのであれば、あの幹事会決定を変更していただく必要も生じると思いますので。とれるものは取るということであれば、あの幹事会決定自体を見直していただくことも必要かと思いますので、事務局からはその点だけ申し添えておきます。

○ 納屋座長

幹事会の決定は尊重するつもりですが、幹事会の上部機関として親委員がございまして、親委員からの御指示なので、これは幹事会決定を変えろという御指示だと思ったのです。ですから、親委員からの御指示があればやりますというふうにお答えしたのです。その結果、評価書評価が遅れるよという林先生の発言にもつながるわけです。

○ 吉田専門委員

先生、よろしいでしょうか。確かに、文献に当たれるというのは、その文献が GLP 準拠で、かつガイドラインにのっとった、GLP 実施施設で、かつガイドラインにのっとった試験であればいいのかもしれないのですが、論文を我々、通常書くときはそのエビデンスしか、ある目的があって書くので、論文の書き方と毒性試験の報告書の書き方が違うということがございます。我々が一番信頼を置いているのは GLP に準拠した試験ということになりますので、その Carcinogenesis の載ったペーパーがそういう形で書かれているということはなかなか考えにくいのではないかと思いますと、私の意見といたしましては、先ほど堀部さんがおっしゃった、JMPR の 53 ページをもとにして判断——2 パラ目ですよ。2 パラ目をもとに判断して、この判断を受け入れるのか、それともやっぱり肺の腫瘍は増えているとこの幹事会としては判断するのかということを御議論いただいたほうがいいのではないかと。それで親委員に上げるという判断をしたほうがよいのではないかと。うように思います。

○ 西川副座長

今お話のあった 53 ページの 4 パラ目、ここに JMPR の結論が出ています。そこを読みますと、がん原性試験の *weight of the evidence* に基づくことと遺伝毒性がないことから、委員会はヒトに対する発がんリスクがないであろうと結論したというふうに書いてあるのです。したがって、通常の取り扱いとしては、マウスでは発がん性があるかもしれない、しかし遺伝毒性がないので閾値は設定できるというような、そういう方向に持っていたほうがいいのではないかと思います。

○ 山添委員

先ほどからの議論なのですが、多分、三森先生もそうだと思うのですが、この部会のあるところで、このところ、幹事会のところで結論が出ないのであれば、論文に当たっていないということをおっしゃっていたのだと思うので、こちらのほうでこれの中身を見て判断ができるのであれば、もう見る必要はないし、判断ができない場合には、やはり理屈はど

うであろうと真実を確認するほうがより重要なことは確かなので、それはちゃんと見ないといけないと思うのですね。だけれども、ここでそれが JMPR の結果も見て、おおよその判断のできるのであれば、もうそれでこちらで決めていただければいいのじゃないかと思いますが。

○ 納屋座長

山添先生、どうもありがとうございます。

長野先生、すみません、腰を折ってしまいました。

○ 長野専門委員

今の西川先生の意見に賛成で、書いた上で発がん性については心配ないというような文章かと思います。それで、今の EPA のほうを見ますと、EPA の資料の 3 の 22 ページの Carcinogenicity の中のマウスの結論として、「In conclusion, dietary administration of lindane resulted in the induction of liver and lung tumors in the agouti and pseudoagouti mouse strains」というような書き方がしてありますので、EPA としては肝腫瘍と肺腫瘍の増加については投与の影響というふうに使っていると思います。したがって、西川先生がおっしゃるように、ある種の系統では増えたという情報があるとする上でという文章かと思います。

○ 納屋座長

そうすると、少しここは文章を丁寧に修文し直す必要がありますよね。それが事務局のほうから提案ができるのか、あるいは専門委員の先生方にその原稿を書いていただくのか、どちらがよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

そうすると、表 23 と表 24 の、要するに 43 ページの (9) 番の試験については、肺腫瘍と肝腫瘍と両方ともに腫瘍の増加が認められたという EPA の判断を受け入れるということによろしいですか。まずその辺、どの評価書の判断を受け入れていくかというところを決めていただければ、事務局のほうで修文は御提案可能なので、そこさえはっきりさせていただければと思います。

と申しますのは、JMPR の評価書では、(9) 番に関しては、肝臓の腫瘍に関しては腫瘍が増加したということは認めているのですね。肺の腫瘍に関しては、私が今読む限りにおいてはそこがはっきりしないという状況にあります。それから、表 22 のほうの試験の肺の腫瘍に関しては、これは JMPR の評価書上は、先ほど三枝先生から御紹介があった用量相関性がないからという理由で否定をされています。EPA のほうは、この表 22 のほうに関しては何ら言及がなく、表 23、表 24 については両方とも腫瘍が増加をしているという判断をしています。

ですので、表 22 については EPA の判断がない以上、JMPR の判断を受け入れていただけるかどうかということが 1 つです。表 23、表 24 に関しては、表 23 は EPA も JMPR も肝臓の腫瘍は増えていますよねということは認めていますので、ここもそれを

受け入れていただけるかどうかだと思います。問題は表 24 の Agouti マウスでの肺の腫瘍の話なのですが、これは JMPR では言及されていないように私には読み取れて、EPA ではこれも腫瘍が増えているということなので、JMPR の判断をとるか EPA の判断をとるかという点さえ、その 3 点がクリアになれば、その点を事務局で文章をつくり、かつ食品健康影響評価にそれを反映させた修文をつくることは事務局のほうで可能だと思っております。

○ 納屋座長

お願いします。

○ 林専門参考人

今の堀部さんがおっしゃられたことを文章にして書かれたらいいのじゃないですか。それで我々としては最終的には、この一番最初の健康影響評価に書いてあるもとの文章に持っていくということで私はよろしいのじゃないかと思っておりますけれども。

○ 納屋座長

林先生の御指示のとおりになんかここを改訂してください。

○ 堀部課長補佐

すみません、粘るつもりないので 1 つだけ。表 24 の肺の細胞に関しては、今申し上げたように JMPR と EPA で判断が分かれています。農薬専門調査会はどちらかを支持したと恐らく書くことになると思うのですが、あるいは、そこが判断が分かれていますので、この試験における肺の腫瘍をどうするかという点だけは、どちらの判断をサポートするのか、あるいは、JMPR の言及がないだけの話なので、EPA にこう書かれているから肺の腫瘍が増えたと書くのであれば、それも一つの手かとは思いますが。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。この評価書の 43 の Agouti 等、毛色の違うマウスの試験はワンドーズでしかやっていなくて、かつ参考資料ですね。その下がわからない。そういうこともありますので、そういう資料を果たして発がん性で、統計学的なこともここには書かれていないというようなことを、使うのかということも判断しなければいけないと思うのです。すなわち、(6) の試験と同様の扱いをするのかどうかということをもまず判断して、この試験をまず評価に使えるかどうかを判断して、評価に使えるのであれば、次のステップとして Carcinogenicity の評価に使えるということをしないと、ちょっとごちゃごちゃになっちゃうのじゃないかなと思うのですが。まずデータとして使えるかどうかということです。

○ 三枝専門委員

よろしいですか。

○ 納屋座長

はい。

○ 三枝専門委員

実はさっき言い忘れたのは、資料が手に入らなくても構わないと判断したのは、実は参考資料だからそれほど重みはないのじゃないかというのをさっき言うのを忘れていまして。ですから、吉田先生から御指摘のあったように、ドーズを振っているわけでもないし、それでペーパーにしてあるようなことだけなので、さっき吉田先生がおっしゃったように、本当にガイドラインにのっとって試験をしているかどうかということとはまた別なので、私は参考資料というところでこれにそれほど重みを持たなくてもいいのじゃないかというように思います。

○ 納屋座長

三枝先生、どうもありがとうございます。

ここはいろんな参考資料があって、これはこういう理由で参考資料にしたとか、全部書いて、きれいに書ければいいけれども、書けないやつも結構あるのですよね。この(9)のやつは書けますよね、今のようなことで。だからこれは評価には使わなかったのだというのは書けるので、それはそういうふうにしておけば、EPA がどういうふうに判断したかはわからないけれども、我々は 1 用量の試験は評価に使わなかったのだと書くことはできますよね。そういうことでこの試験は使わないということは書けると思いますが。ほかのところの参考資料のところで理由が書けないやつがあって、書けるやつと書けないやつがあるというのがちょっと悩ましいなと思っておりますので、ぜひともそのあたりのところを。

○ 堀部課長補佐

すみません。脚注のつかない参考資料については、戻って恐縮なのですが、12 ページのところにまとめて実は理由めいたことを記載していまして、12 ページの 11 行目から 15 行目のところで、「本剤においては、試験成績の内容を詳細に確認できないものも多かったことから、農薬専門調査会ではそれぞれを評価に使うかどうかというのを振り分けて、よくわからない資料だけれども載せたものについては参考資料」と書きましたということで、中身がよくわからないから参考にしましたということで、一応の理由はつけています。それよりもさらに強力な理由がつくものに関して、今の試験のようなものは、1 ドーズだったことから参考資料としたという脚注がついているものですから、参考資料の中でも特に参考資料になっているものだということで、一応の整理はさせていただきました。口を挟んですみません。

○ 吉田専門委員

あともう一点、先ほど長野先生から御指摘のあった EPA の資料、①ですね、これは 2000 年に評価されていますけれども、これにはこの ICR のデータが入っているんですか。というのは、この ICR のデータは 2000 年のレポートですよね。これを踏まえてちょっと EPA がこの 2000 年、評価しているのか。その後を私、ちょっと今急いで見ますけれども、米国ではもう一回 2002 年にもリンデンを評価していて、これは資料の⑤かな。こちらをちょっと見まして、もし変化があるならば、ひょっとしたらこの 2000 年の EPA

の評価というのは使えないということにもなります。

○ 堀部課長補佐

2002 年の資料は、これは環境中動態に関する評価資料なので、毒性試験の結果ではないと思います。毒性試験の結果については、先ほどから御議論をいただいている、2000 年の資料に掲載されているものが EPA の判断というふうにとらえて問題ないと思いますので、JMPR の資料に出てきた 2000 年のデータというのは、その段階では考慮されていないものと考えました。

○ 吉田専門委員

EPA。

○ 堀部課長補佐

EPA は。2002 年というのは、全く別な環境とかの、例えば水生動物とかに関する毒性評価とかの資料がメインですので

○ 吉田専門委員

そういたしますと、2002 年の JMPR の評価のほうが新しいということになりますよね。

○ 堀部課長補佐

使ったデータパッケージとしては新しい可能性が高いと思います。断定はできませんけれども、そういうふうに推論するのがよいのではないかと思います。例えば (9) 番の資料が参考資料なのということであれば、今脚注に書いてあるこの理由をどこか本文にきちんと書いて、これは参考資料としたということをもう少し明確にした上で、表 22 のほうの肺胞の腺腫に関しては、JMPR はこれは用量相関性がないことから発がん性はないと判断しており、農薬専門調査会はその判断を支持したというふうに。(6) 番の試験にはそういうふうに記載をするという手は、一般的なやり方としてあろうかと思っていたのですけれども。

○ 吉田専門委員

すみません。いいですか。といいますと、もう一回繰り返しますけれども、2000 年の EPA のときにはこの ICR の 2000 年に行った ICR マウスの Carcinogenesis study は、評価の対象にはなっていないと考えられます。というのは、EPA の評価書の Carcinogenicity のところには一切、Agouti のデータしか出ていない。ということは、もし EPA がこの ICR のデータも見たら、評価は変わっていた可能性があるということになります。となると、EPA のこの評価を支持する支持しないというよりも、より新しい国際機関の評価なり海外の評価ということになれば、これは JMPR をとるしかないのじゃないですか。というように思います。

○ 堀部課長補佐

吉田先生のおっしゃるとおりだと思います。今、EPA の評価書、さっき長野先生から御指摘いただいた 21 ページなのですからけれども、マウスの feeding study のところに「A new study is expected in December 2000.」という記載があるので、その後で 6 番の試

験が出てきているものだから、この EPA の評価の段階ではそのマウスの 1 本目の試験というのは考慮されていないと読むのが正しいのではないかと思います。すみません。

○ 三森委員

そういうことであれば、2002 年の JMPR の評価の、資料の 1 番の 53 ページにある第 2 パラグラフのところの用量相関性がないということと、よく見られる腫瘍であるという、そこを当専門調査会としては納得するかどうかという御議論をしていただければよろしいのではないのでしょうか。

○ 西川副座長

今の部分ですけれども、一番最後のところに他のコントロール群の頻度よりも高いと。19%に対して 27%の発生が見られたということが書いてあります。ちょっと繰り返しになりますけれども、その 2 つ下の段落に、したがって委員会は遺伝毒性がないことを含めて、ヒトに対する発がん性リスクはないというふうに評価しています。だから、同じような評価をすればいいのじゃないかと思えますけれども。

○ 林専門参考人

よろしいですか。だから、今の部分も、西川先生おっしゃったようにというか、淡々と書いておいて、後ろの食品健康影響評価のところの文章として、今、西川先生がおっしゃったような、遺伝毒性もないことも含めて、総合的に判断してがん原性はないものと当委員会では考えたということ、そこに表明しておけばいいのじゃないですか。

○ 納屋座長

今の林先生のお言葉でこの書き方も終わったし、食品健康影響評価にも、そこにも記載をするということになりましたので、44 ページの 12 行まではそれで一応審議済みということでよろしゅうございますでしょうか。

すみません。座長の不手際で、本来ならば前回にこの剤は終わっていたはずなのですが、大変不手際で皆様方にはお時間をかけて、申しわけございません。

それでは、前回未了になったところに入ります。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、生殖発生毒性試験以降、まず試験成績のところを最後まで御説明させていただきます。食品健康影響評価の前でとめさせていただきます。

44 ページ 13 行目から生殖発生毒性試験の結果でございます。21 行目からのグレー書きをしているところは、 α_{2u} に関する腎症の否定に関する書きぶりで、こちらは先ほどまで御覧いただいたものと全く同じものでございます。本試験におきましては生存率の低下が認められておりまして、繁殖能に対する影響があるというふうに考えられております。

45 ページ 7 行目ですけれども、吉田先生からで、網がけをしているところ、F₁ の親世代の 20 ppm 以上の肝細胞肥大についてなのですが、小葉中心性の肝細胞肥大と肝細胞肥大というのが 2 つ並存していたことに対してのコメントだと思いますが、参考資料からとってきた記載ぶりが若干違ったので 2 つに分ち書きをしていたのですけれど

も、もう部位がはっきりしている小葉周辺性の肝細胞肥大のほうが適切だということであれば、そちら 1 つでもいいのかなと思っております。後ほど御指示をいただければと思います。

それから、46 ページに関しまして、1 世代の繁殖試験ですが、これは用量設定試験ということで、事務局ちょっと勇み足で NOAEL の記載をしてしまったのですけれども、納屋先生から全部削除をいただいております。

それから、発生毒性試験の関係は 47 ページ 7 行目からになります。ラットの経口での試験ですけれども、催奇形性は認められなかったということで、14 肋骨に骨格変異であることをはっきりとということで、納屋先生から記載をいただいたものでございます。14 肋骨の増加の用量に関してですけれども、JMPR の判断に基づいたということで、納屋先生から御了解をいただきました。

48 ページ 12 行目からはマウスの発生毒性、経口の試験ですけれども、こちらは投与時期を変えて、2 種類の投与時期での発生毒性試験が行われております。この試験におきましては、49 ページ、表 26 を御覧いただきますと、6 日から 15 日まで母動物に投与した場合の胎児の最低用量群、これは母動物に何ら影響の出ないところなのですけれども、生存胎児数の減少が認められているということで、催奇形性なしという判断は記載しておりません。

2 行目のボックスで事務局からお問い合わせした点については、納屋先生から表中あるいは本文中の修正で御対応いただいて、回答をいただいているところでございます。

発生毒性試験、ウサギでも行われておりますけれども、この経口の試験、12 行目からの試験ですが、こちらは米国において用量設定が不適切で参考資料とされたということで、参考資料扱いを踏襲させていただきました。ちなみに、この試験、JMPR では評価対象とされておりましたが、納屋先生からは参考資料でよいという御判断をいただいております。

経口の試験だけかいつまんでお話しすると、50 ページ 16 行目からはイヌの試験もございました。こちらは催奇形性に関して、胎児の死亡に関しては JMPR は影響だとしていて、IPCS と EFSA は検体投与による影響ではないというふうに判断していますが、これに関しては催奇形作用は認められなかったとする判断が適切であるということを納屋先生から加筆をいただきました。

発達神経毒性試験、51 ページの 6 行目からになります。発達神経毒性は認められなかったという結果でございました。

52 ページ、遺伝毒性試験の結果でございます。一部の試験におきまして陽性の結果が見られておりますが、JMPR はリンデンに遺伝毒性は認められないと結論されておまして、食品安全委員会もこの判断を支持し、リンデンに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しております。

54 ページ以降、リンデンのプロモーション作用ですとか、それからホルモン代謝に関

する検討のかなりたくさんのメカニズム試験が記載されております。時間も押しておりますので、またおしかりを受けるかもしれませんが、余り細かいことを御説明していると時間が足りなくなってしまうと思います。幾つか略称で記載していただいたものに関して、略称と正式名称を評価書中に記載していただいた部分があるのですが、これは略称を記載して、後ろの略称等一覧に正式名称を入れるというふうに整理をさせていただければと思っております。

先生方で御検討をいただきたいところといたしましては、58 ページ 28 行目からの免疫毒性の試験に関してなのですが、34 行目からの網かけ部分について、59 ページ 5 行目、ボックスで、松本先生と三枝先生から、中身は同じようなことだと私は勝手に読み取ったのですけれども、書きぶりが違っております。どうしたらいいか教えていただければと思います。

また、二重下線部について松本先生から修文をいただいておりますけれども、三枝先生からは記載内容から結論が導けないのではないかということを御意見いただいております。

それから、腎障害に関する、これは α_{2u} -グロブリンの検討の部分なのですが、三枝先生から解剖的にはこうではないかというような御指摘をいただいております。適切に修正させていただければと思っているので、先生方からいただいた修文どおり直してよいということであれば、そのまま直させていただければと思っております。

駆け足で、その他いろいろな試験がなされておりますけれども、時間の関係もございます、大変申しわけございませんが、本日は説明を省略させていただければと思います。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

ここまでのところで補足の追加コメント等ございましたらお願いします。

どうぞ、吉田先生。

○ 吉田専門委員

すみません。基礎的な間違いをしてしまいました。すみません。periacinar は小葉中心性となります。申しわけございません。

○ 堀部課長補佐

下の肝細胞肥大は削除するということでもいいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 納屋座長

遺伝毒性のところでは試験を整理したらどうかということでございますが、林先生、お願いいたします。

○ 林専門参考人

本間先生のほうから修文が入ってしまして、これはこのままでいいと思います。それとあと、網かけの部分で、とにかく余り聞きなれないような試験だとか、今はもう全くされ

てないような試験で評価に影響を与えないようなものというのは、消してもいいのじゃないかという御意見でした。それで、それには私も賛同しますし、さらに個人的には、例えば Ames 試験なんかでも、これはたくさんこの表の中に並んでいますけれども、本当にこれだけ全部載せる必要があるのかどうかということは、少し疑問に思います。同じような試験条件でなされているものであれば、GLP 試験だけを残すとか、何かそういう整理をもう少し機械的にしてしまってもいいのではないかというふうに思います。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。そうしますと、非 GPL とかいうのは外し……。

○ 林専門参考人

同じ試験で GLP があれば、ごめんなさい。という条件つきです。

○ 堀部課長補佐

先ほど事前に座長、副座長と話をしていたときに先生方から見つけていただいたのですが、けれども、必ずしも GLP か non-G かわからない試験というのも存在しておりますので、そうするとある試験で non-GLP だと示されていたことをもって削除をしてしまうと、それは整理論として大丈夫なのか。例えば Ames の試験なのですが、一番上の試験は 1976 年で、これは GLP か non-G かわからないのですよね。2 つ目の試験は 77 年の non-GLP であることがわかっているのですよね。そうすると、上の試験はわからないから残すという話になってくると、かえって話がややこしくなるかなと思ったので、もう事務局がつくっちゃった表だし、しょうがないかなというのもあったのですが、どうしましょうという。林先生の御意見で、GLP と書いてあるもの以外は削除していいということであれば、それはそれで対応のしようがあるのですが、GLP か non-G かわからないものがあるので、どうしたらいいでしょうか。

○ 林専門参考人

そうしたら、Ames はなくなりますね。

○ 堀部課長補佐

そうなのです。

○ 林専門参考人

あっ、なくならないのか。なくならないのものもある。前のページにたくさん残っているから。

○ 堀部課長補佐

いや、ないですね。

○ 山添委員

確認できるものが何も……。

○ 堀部課長補佐

確認できるものがなくなりますね。

○ 山添委員

残るのがないよね。

○ 林専門参考人

確認できるものがなくなりますね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 林専門参考人

じゃあ撤回します。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そうすると、削除するのは網かけの試験 3 つだけでよろしいですか。

○ 林専門参考人

はい。今回はそうしてください。もう少し考えます。

○ 納屋座長

遺伝毒性のところまでで特になければ、その他の試験につきまして御確認を賜りたいと思います。

吉田先生、何か補足のコメント等はよろしいですか。

そうしますと、65 ページまでは御確認をいただいたということで先に進みますが、よろしいでしょうか。いいですか。

じゃ、説明をお願いいたします。

○ 三枝専門委員

59 ページの吉田先生と私の。

○ 納屋座長

ああそうでした。すみません。

○ 三枝専門委員

内容は同じだと思うのですが、結論が私は言い切れないと思うのですが、その辺、松本先生はいかがでしょう。

○ 松本専門委員

私は実はこの文章で直してしまったので今読み直したのですが、変化としては、いわゆる NK 細胞は最高用量では増えたという事象があった。しかし、**circulating lymphocyte** と書いてあるので、循環リンパ球全体を見ると、数的にも比率的にも影響は認められなかったという結論ではないかというふうに思いますけれども。

○ 納屋座長

松本先生、そうしますと、59 ページの上の 2 行から 3 行に関しては、ちょっと修文が必要だということになりますでしょうか。

○ 松本専門委員

そうですね。多分、59 ページの 2 行目の「本試験の条件下の結果はリンパ球数のみの変化であり」というところが、NK 細胞じゃないかな。のみの変化であり、循環リンパ球全体——全体という言葉は変ですけども、循環リンパ球数に対する影響はなかったという、そういう結論だと思います。

○ 納屋座長

三枝先生、今の修文でよろしゅうございますか。

事務局、大丈夫ですね。

○ 堀部課長補佐

そちらは大丈夫です。それで、網かけの部分、松本先生と三枝先生のどちらを採用するか、お願いします。

○ 吉田専門委員

今、松本先生にチェックしていただいています、免疫毒性試験、58 ページですけども、37 ページから 38 ページ、普通、シクロホスファミドを打つと抑制ですよ。なのですけども、今回増加なので、ちょっとここを、先に進んでいただいているのですが、中身を確認いたします。

○ 三枝専門委員

この実験のやり方がこの文章でよくわからなかったのですよね。リンデンの影響とそれからプラス、シクロホスファミドをどういうふうに組み合わせているのかというのが実は私よく理解できなくて、それでこの場で松本先生にお聞きしようかと思っていたのですけれども。

○ 松本専門委員

これは結果だけしか出ていないので、どうやって調べたかというところまではちょっとわからないと思うのです。

○ 吉田専門委員

納屋先生、先に進んでいただいて、ここだけ松本先生とでチェックします。

○ 納屋座長

食品健康影響評価に入るようになりますけれども、それでいいのでしょうか。その他の試験のところでもどこかまだ確認——はい。

○ 西川副座長

細かいところですけども、58 ページの 21 行目とそれから 25 行目に「massive」という言葉の訳があるのですけれども、「massive」というのは程度ではなくて広がりを示す言葉だと思います。したがって、訳としては「広汎性」——広い、さんずいの平凡の「凡」——あるいは「広汎な」とか、そういう言葉のほうがよろしいかと思います。

○ 三枝専門委員

ありがとうございます。私は範囲も広くて程度も強いと思ったのですが、その辺を西川先生、教えていただけますか。

○ 西川副座長

病理学的には程度を示す言葉ではないと理解しておりますので、広がりという意味から「広汎性」のほうがいいかと思います。

○ 堀部課長補佐

すみません。60 ページのボックスなのですが、4 行目の網がけをした部分、「上向脚」の真ん中の字は、「行」という字か「向」という字かどちらでしょうか。先生方の御意見が違っている。

○ 長野専門委員

「行」だと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 三枝専門委員

あと、私が書いたのですが、解剖的にこれはおかしいので。そういうふうに文章として書いてあったのですが、解剖的には近位尿細管から下行脚に行って、上行脚から遠位尿細管に行くので、この文章はおかしいと思うのです。文章にはこういうふうに書いてありました。ただ、JMPR の書いた人が多分誤解しているのじゃないかと思う。

○ 堀部課長補佐

後で先生、ここを修正案いただければ。病理の先生方なり解剖学、お詳しい先生方から御修文をいただけると非常にありがたいです。

○ 三枝専門委員

どっちなのか。要するに、近位から下行脚に行く場合、その位置を示しているのか、上行脚から遠位に行く分を示しているのか、これがわからないのですよね。ただ、この表現自体がおかしいという。

○ 長野専門委員

たしか、僕もこれを読んでいて大変おかしくて、ヘンレの係蹄と近位尿細管がくっつく場合、上行脚とくっつけられて。文章としては近位尿細管とヘンレ係蹄等への移行部というような文章がいいかなというふうに思いました。

○ 三森委員

おかしいですね、やっぱりこれは。ですから、その移行部という形のところだけを言っているのではないかと思うのです。

○ 三枝専門委員

ただ、その移行部が近位に近い部位なのか遠位に近いのかという。

○ 三森委員

近位から降下してきていますので。ですから、上行脚ではないですね。近位尿細管とヘンレ係蹄への移行部という形でどうですか。

○ 納屋座長

その他の試験のところ、ほかに漏れはございませんか。よろしゅうございますか。

それでは、食品健康影響評価の説明をお願いします。

○ 堀部課長補佐

前回からの分でおさらいも含めますけれども、経口投与されたリンデンは消化管から速やかに吸収されて全身に分布しておりまして、吸収率は少なくとも 20%でございます。放射能は主に脂肪組織に分布しております。尿中に 72 時間で 46%**TAR** が排泄されておりまして、代謝物としてはクロルが切れたようなものが幾つか出てきております。

畜産物においてもやはり脂肪組織に認められておりまして、クロルが切れたものが主な代謝物です。植物体内運命試験においては主要成分はリンデンで、りんごの果実中で代謝物 **PCP** が最高で 14%認められたほかには、10%**TRR** を超えるものはありませんでした。畜産物の残留試験でもやはり残留は脂肪組織中に認められておりまして、乳汁中では投与後 7 日でほぼフラットでございます。

投与による影響は肝臓に認められております。それから、腎臓への影響に関しては、雄ラットでは $\alpha_2\mu$ -グロブリンの影響であると考えられております。

30 行目のところ、発がん性、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったとございますが、本日の御審議の結果、30 行目は、「生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった」ということだけになります。発がん性に関しましては、マウスの試験で肺の腫瘍が認められたけれども、**JMPR** ではこれを否定していること、また遺伝毒性がないことから、本剤については閾値がとれる変化であるというようなことを加筆させていただければと思っております。

それから、催奇形性に関しては、先ほどラットの試験におきまして、母動物に影響の出ないところで胎児死亡がございますので、その事実を記載させていただければと思っております。

繁殖試験では、発達遅延、体重減少、生存児数減少等が認められております。

吉田先生からここで、リンデンのエストロゲン・抗エストロゲン活性についての記載は不要ですかという御質問をいただいておりますが、これはもし必要であれば、どのような文章を書くべきかという点について御指示をいただければと思います。

67 ページにまいりまして、暴露評価対象物質は農産物中及び畜産物中でリンデン、親化合物のみとさせていただきました。

無毒性量の最小値でございますが、90 日の亜急性毒性試験での無毒性量 0.04 というのが最小値になるのですけれども、長期の試験において 0.47 というものがございました。各機関ともに長期の試験の結果から **ADI** を決めておりますので、食品安全委員会としてもこちら、長期の試験をとるのが妥当だと。ここは用量設定とかそういうことが書けませんが、各機関がこれを採用したのでこれですということしか書けません。

以上のことから、農薬専門調査会といたしましては、やはり長期の試験を根拠といたしまして、これに不確実係数 100 で除しました 0.0047 mg/kg 体重/日を **TDI** というふうに

御提案させていただいております。

この剤につきましては、今、評価書の 68 ページにまとめておりますけれども、POPs 物質であるにもかかわらず、JMPR や米国、EFSA 等はまだ ADI というふうに示されておりますが、前回の幹事会におきまして POPs 物質では TDI を決めましょうというふうに合意をされておりますので、農薬専門調査会としては TDI で結論を出してはどうかという御提案をさせていただいたところでございます。

御説明は以上です。

○ 納屋座長

以上のとおりです。追加のコメント等ございませんでしょうか。

30 行目の催奇性については修文をするとおっしゃいましたけれども、催奇性については問題ないを書いていただいて構わないと思っています。説明をいたします。ラットの発生毒性試験では催奇性はありません。それから、イヌに関しましても催奇性評価ができていると考えております。マウスは最低用量で子供が死んでいるということがあるので、そこでは催奇性の評価がされていないということはありますが、基本的には他種の動物で催奇性がないということを確認していて、JMPR や米国 EPA も催奇性に関しては懸念を持っていませんので、ここでわざわざ外す必要はないと思います。

○ 堀部課長補佐

マウスに関して何かエクスキューズする必要もないでしょうか。マウスにおいては、母動物に影響の出ない用量で生存胎児数が減少しているものの、ラットやイヌにおいては催奇形性はなく、JMPR でも催奇形性はないと結論されていることから、農薬専門調査会もこの判断を妥当としたみたいなことを書く必要があるかどうか、その点を御判断ください。

○ 納屋座長

今のとおり書いてくださったらいいのじゃないでしょうか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 納屋座長

お願いします。

○ 林専門参考人

すみません。発がん性のところなのですけれども、先ほど西川先生おっしゃったのは、EPA のほうはいろいろ条件があって、十分に評価に耐えるデータでないの、あれはいわば無視。そうすると、JMPR のほうではがん原性なしとしているし、また遺伝毒性もないということから、ヒトに対する発がんの懸念はないというふうに結論をしてもいいのじゃないかと思うのですけれども。先ほどの西川先生の御発言はそういう感じじゃなかったでしたっけ。

○ 西川副座長

マウスの肺に対しては、安全サイドに立って発がん性ありという評価をしてもいいと思うのですよね、場合によっては。だけれども、遺伝毒性はないので、ヒトに対する発がんリスクはないという結論になると。それが JMPR の結論だと思います。

○ 吉田専門委員

その当時の JMPR がわからないのですが、JMPR はもし高い用量でげっ歯類に腫瘍が認められていた場合には、非常にそれが高い用量で、ヒトの間が十分マージンがあるとなった場合は、**at human exposure level** というのを加えるのですが、今回はそれが加わっていないので、私は、その当時はわからないのですが、今の書き方だとすると、JMPR はこのマウスの腫瘍そのものを **slightly increased** だということであって、発がん性ありというふうにとらなかったのかなというのが私の判断なのですが。最終的な結論は西川先生と同じです。

○ 納屋座長

そうすると、マウスの発がん性試験の判断については、発がん性なしと判断もできるし、ありと判断もできるということなのではないでしょうか。それを両方とも、だから食品健康影響評価のところで書くということなのではないでしょうか。

○ 吉田専門委員

そういたしましたら、その JMPR のが、今はそういう書き方をしていますけれども、2002 年当時はわからないわけですよね、まだ。ということになれば、この少なくとも腫瘍が増えたというレベルだけは述べて、そこでどちらかに確実にジャッジをしていくというのは、評価書評価ですから無理なのではないでしょうか。それについては、そういたしましたら、1 行増えた。それが投与かどうかはわからないけれども、増加と、どう考えるかは別として、事実を述べて、この健康影響評価で書き込んでいくしかないのではないかなというように思います、残念ですけれども。

○ 納屋座長

評価書評価の限界なのですよね。ですから、おっしゃるようにマウスでは最高用量で増加があったというふうにした上で、西川先生が御説明になられたあの文章をここにいう形ですとまとめるということではよろしいでしょうか。

御同意いただいたようなので、そのような形で修文をしていただければ。

○ 堀部課長補佐

さらっとまとめるとするならば、「マウスを用いた発がん性試験において、肺胞－細気管支腺腫の発生頻度が増加したが、リンデンには生体にとって問題となる遺伝毒性は認められないことから、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるとは考えがたく、評価に当たって閾値を設定することは可能」という、いつもの文章を入れるということではいかがでしょうか。

○ 納屋座長

上手にまとめていただきました。ありがとうございます。

それでは、TDI の確認をいたします。TDI は事務局案のとおり、ラット 2 年間の試験、慢性毒性/発がん性併合試験から得られた無毒性量の 0.47 mg/kg 体重/日を不確実係数 100 で除した値、0.0047 mg/kg 体重/日とするということを幹事会の決定事項としたいと思います。

どうもありがとうございました。

以上で、まだ先ほどのところ——はい。

○ 山添委員

先生、すみません、余計な文字だけの問題なのですが。62 ページの 21 行目、「肝ミクロソーム混合機能酸化酵素系」って、大昔の名前がそのまま昔の名前で出ていますので、「混合機能」というのをもう切ってもいいと思います。後ろに mixed-function oxidase が入っていますので。

それから——デサチュラーゼは後で直してくれるのだっけ。

○ 堀部課長補佐

先ほど山添先生から御指摘いただいたのですが、同じページの 26 行目で、「シトクロム b デサチュラーゼ」という言葉があるのです。「デサチュラーゼ酵素系」というふうに書いてあるのですけれども、これ「不飽和化酵素系」でいいので、「デサチュラーゼ」ではなくて、「不飽和化」として「酵素系」とつないだらいいのではないかという御提案を受けていました。すみません。説明を失念いたしました。

○ 三森委員

もう一点あるのですが、66 ページの食品健康影響評価のところ、吉田先生からリンデンのエストロゲン・抗エストロゲン活性について何らかの説明を健康影響評価に入れておくべきではということについては話が進んでいなかったと思います。

○ 納屋座長

吉田先生、よろしくお願いします。

○ 吉田専門委員

むしろこれは納屋先生にお伺いしたいのですが、ここでなくてもいいのですけれども、これだけいろいろスペシャルスタディーをしているので、何か一言どこかに入っていたほうがいい、これはどういうためにやって、どういう結論だったかということだけは書いておいたほうがいいのかと思うので、むしろ納屋先生にこちらは。

○ 納屋座長

事務局で適当な案をつくってください。

○ 堀部課長補佐

それが一番困ります。

○ 三森委員

JMPR が何か書いていませんか、評価書に。

○ 堀部課長補佐

53 ページの下から 2 つ目のパラグラフに、endocrine system に関しての記載がございまして、「The meeting reviewed several published studies of the effect of lindane on the endocrine system. Although lindane had anti-estrogenic properties in several studies, effects were reported only at doses of 5 mg/kg bw per day or more.」という文はございますが、これは淡々と事実が書かれているだけなので、これをどうしたものかと、これから事務局が適当な文章を起こすことができず、困っております。

○ 納屋座長

そのとおり書いていただくか、まるっきり書かないか、どちらかだと思いますので、吉田先生に御判断をゆだねたいと思います。

○ 吉田専門委員

多分ここで言いたかったのは、かなり高用量ではそういったエフェクトが示唆されるけれども、この ADI を設定する、多分この当時は EPA とかも判断の中にそういったフレームがあるので、必ず評価の際にはそこに言及するというルールがあるので、きつとこういう試験がされたのだと思います。ただ、精巣に対する影響はありなのですよ、たしか。ただ、余り性周期等についてはなくて、アンタイ・エストロジェニックな作用は若干ありますけれども、多分ホルモン作用に比べたら 1,000 倍高いとか、そういったオーダーだと思うのです。0.2 µg とかで、EB でも EP でも効いてきますので。

○ 堀部課長補佐

極めて高い用量でエストロゲン様作用を示したとか、そのぐらいのことを一言加える必要がありますか。

○ 吉田専門委員

か、あと、今まで結構ステロイド代謝に——これはホルモン様作用じゃないですよ。ステロイド代謝に影響するような薬はありましたけれども、それは健康影響評価のところではなくて、スペシャルスタディーのところを書いてあったと思うのですが、それぞれのところでアンタイ・エストロジェニック作用があったというようなところはあり……。

○ 堀部課長補佐

エストロジェン・ライクというのはあるのですけれども、アンタイになっていないですね。

○ 三森専門委員

56 ページですね。31 行、32 行、これはアンタゴニストですね。あと、58 ページの 12 行目にはエストロゲン様作用という言葉が出てきていますね。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。それぞれのところに、例えば今、三森先生から御指摘のあった 56 ページの 31 行目から 32 行目あるいは 58 行目等にも、58 ページの 12、13 にもそれぞれ書いてあるので、あえて健康影響評価には入れてなくてもよいのかもしれませんが。私が余計なことを申し上げたのかもしれません。納屋先生、いかがでしょうか。それぞれ書

かれているならば、評価書からも読み込めるのではないか。今までも特に評価書においてその項目はつくってこなかった。例えばこれがある程度強い抗アンドロゲンあるいはエストロゲン作用がある場合はやはり言及すべきかもしれませんが、かなり高い用量ですし、私は特に、申し上げましたけれども、それぞれのところで書き込んであるのでいいのかもしれないなと思っております。

以上です。

○ 納屋座長

吉田先生が同意していただけるのであれば、特に記載はしないということで進めたいと思います。

松本先生に何か調べていただいていたやつがまだ残っていたのじゃなかったでしょうか。

○ 松本専門委員

よろしいでしょうか。58 ページの下からの話なのですが、結局、ここに出てくる 37 行、一番下からですが、こういうふうに直せばと思います。リンデンの作用は、すべてここに出てきた項目は若干増加するという事柄ですね。シクロホスファミドでは減少するけれども、この剤では増加するという事で、37 行目の真ん中、「NK 細胞から (55%)」の間を削ってしまい、「CD19 抗体陽性 B 細胞数及び NK 細胞の有意な増加が認められた」というふうになります。すべて増加になります。

ちょっとここ、もう少し文章を書きます。

○ 堀部課長補佐

すみません。もう一度事務局も精査させていただきますので、後ほど相談に乗ってください。

○ 松本専門委員

はい。お願いします。

○ 堀部課長補佐

ちょっと時間が経過して。私が十分な準備しておらず、申しわけございません。ちょっと記載ぶり読み解いて、整理し直させてください。すみません。

○ 納屋座長

このところはじゃあもう一度再整理をするということで、ほかのところは一応もう完結ということで先に進めてください。

○ 堀部課長補佐

また先生方には御相談させていただきます。よろしくお願いします。

次に進んでいいでしょうか。

○ 納屋座長

次の議題に移りましょう。お願いします。

○ 堀部課長補佐

すみません。それでは、今日はやってしまいたいことがたくさんございますので、簡潔

にやらせていただきます。よろしくお願いします。

資料 2 はプロパクロールの評価書でございます。

3 ページをお願いします。本剤につきましては、1 回目の評価は 2009 年に行われまして、その後、遺伝毒性の文献をたくさん見ていただく必要が生じたためにしばらく時間があいたものでございます。まず前提でございますが、部会で審議をしていただいたのですが、この剤、評価書評価の剤でございます。評価書評価ばかりで申しわけございません。

6 ページをお願いします。米国等が行った評価とそれ以外に追加で出された遺伝毒性に関する資料を用いて評価を行っております。6 ページ 6 行目、7 行目につきましては、評価書評価なのですけれども、評価ができるかどうかという判断の記載漏れがありましたので、追記をさせていただきました。

7 ページをお願いします。本剤は酸アミド系の除草剤で、暫定基準値が設定されているものです。

8 ページにまいりまして、動物体内運命試験でございます。永田先生から余りにもデータが少なく、使用動物の情報が不明瞭なので、評価することは厳しいですねというコメントをいただきました。小澤先生が評価に携わっていただいたので、後ほどコメントをいただけるものと信じております。投与量、ラットにおきましては、投与後 56 時間で投与量の 91%が排泄され、主要排泄経路は尿中ではございました。メルカプツール酸に代謝後尿中に排泄されております。腸肝循環が示唆されております。ウシ、ブタ、ニワトリにおいて、代謝物 B、C、D の混合物の動態が検討されております。

次のページをお願いします。9 ページ、植物体内運命試験です。ソルガム処理による試験が行われまして、主要代謝物は B でございましたが、それ以外に検出された代謝物はすべて *N*-イソプロピルアニリン部分を含む化合物でございました。

土壌の試験におきまして上路先生から幾つか確認をいただいておりますが、事務局で確認をして、適切に修正をさせていただきましたので、御確認ください。

国内における作残試験の結果はありませんので、11 ページ 28 行目、実施されていないという記載になっております。

毒性試験関係、12 ページからになります。急性毒性の LD₅₀ は経口では 1,800 という結果でございました。急性神経毒性の試験においては、比較的高用量投与群でございますが、着地開脚幅の増加、軽度の異常歩行、前肢握力低下等が認められております。

刺激性・感作性については、目に重度の刺激性、皮膚に軽度の刺激性、それから重度の皮膚感作性が認められております。

12 ページの 26 行目からは亜急性毒性試験、長期の試験は 14 ページの 28 行目からになります。一般毒性のプロファイルとしましては、この剤は肝臓に影響が出る剤でございます、小葉中心性の肝細胞肥大や単核細胞浸潤等が認められております。

14 ページ 6 行目からは亜急性神経毒性試験の結果がございしますが、こちらでは亜急性神経毒性は認められなかったという結果でございました。

15 ページの 7 行目、お願いします。11 の 2 としてラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験がございますが、こちらが御提案させていただいている ADI の設定根拠となった試験でございます。最高用量群の雄の 1 例で腺胃腺癌が認められております。胃癌の自然発生というのがラットではまれであること、また表 8 のほうを御覧いただきますと、胃には投与に関連した非腫瘍性病変も認められていたことから、EPA ではこの腫瘍の発生と検体投与の関連性を否定できないと評価されておまして、部会でも EPA の評価を支持されております。NOAEL は雌雄とも 100 ppm、雄の 5.4 mg/kg 体重/日というのが ADI の設定根拠となる数字になります。

マウスの発がん性試験におきましては、雄で肝細胞腺腫、癌、それから腺腫と癌の合計の増加が認められております。

18 ページをお願いします。生殖発生毒性試験関係です。2 世代繁殖試験におきましては、1 本目の試験で一般毒性に対する無毒性量は、雄で 7.1、雌で 8.2、また、上のほうの用量ですけれども、平均産児数の減少ですとか児動物の生存率の減少が認められ、繁殖能に対する無毒性量は、雄で 69.6、雌で 80.1 と考えられております。2 本目の試験におきましては、親動物では肝臓に影響が見られましたが、児動物には影響がなく、無毒性量は親動物の雄では最高用量の 30、雌で 3.0、児動物で 30 という結果になりました。

この 2 本の繁殖試験の結果を合わせまして、18 ページ 33 行目以降に繁殖毒性試験における全体の NOAEL を記載させていただいております。12 の 2 の試験というのが非常に公比が大きかったこと、あるいは一般毒性のエンドポイントが両方とも肝臓の変化であったこと等を総合的に勘案していただきまして、結果的には繁殖試験における無毒性量は一般毒性、繁殖能ともに、ラット①番の試験の無毒性量のエンドポイントを採用したということで総合評価がなされております。

19 ページの 12 行目からラット、ウサギにおける発生毒性試験でございます。いずれも催奇形性は認められなかったという結果でございました。

19 ページ 34 行目から遺伝毒性試験の結果でございます。この剤につきましては、遺伝毒性試験の内容が不明なものが多く、要求事項として文献をとっていただきまして詳しく見ていただきました。結果として、*in vitro* の酵母を用いる体細胞の組み換え試験と *in vivo* のマウスの染色体異常試験で陽性の結果が得られておりますけれども、ラットにおける *in vivo* の試験で陰性であったことと、それからマウスの試験の詳細がよくわからなかったことを総合的に勘案して、プロパクロール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ております。

22 ページ、食品健康影響評価でございます。今私が述べたようなことがまとめられておりますが、すみません、22 ページの 11 行目で、神経毒性が認められなかったという結論を部会でいただいております。事務局が気づけばよかったのですが、急性神経毒性試験においてやや何か症状が出ているので、亜急性では神経毒性ないのですけれども、この書きぶりをどうしたらいいか、後ほど赤池先生に御判断をいただきたいと思っています。

暴露評価対象物質でございますが、農産物中及び畜産物中の暴露評価対象物質はプロパクロール及び *N*-イソプロピルアニリンを含む化合物全体というふうに設定されております。

ADI でございますが、先ほど御説明しました併合試験の結果から、安全係数 100 で除した 0.054 mg/kg 体重/日というふうにおまとめいただいております。

なお、すみません、25 行目に、本来暴露量に関していつもの一文が入るはずのところが抜けておりまして、申しわけございませんが、追記をさせていただければと思います。

御説明は以上です。

○ 納屋座長

御説明は以上のとおりでございます。

まずは 8 ページの永田先生のコメントと、それからそれに関しての小澤先生の御見解を賜りたいかなと思います。よろしくお願いします。

○ 永田専門委員

何もこの剤だけじゃないのですが、やっぱり評価書評価というふうになると限界があるかなと。そうすると、これを用いないともう評価ができないとなると、これは受け入れざるを得ないという状況、その辺のところをちょっとこの幹事会でどういうふうに——ほかの剤もあるんですけども、考え方を示していただければ私はいいと思います。

○ 小澤専門参考人

どうもありがとうございます。助け船を出していただいて十分ですが、少しだけ経緯を述べます。

私がかかわったのは、これは 2009 年の 5 月 13 日のものがそうだと思うのですが、もう 3 年も前の話ですけれども。少なくともこのプロファイルを見る限り、主要排泄経路が尿中であり、投与後 56 時間で投与量の 91%が確実に出ています。それから、代謝物に関しては、どこかに書いてありましたけれども、イソプロピルアニリンを含む代謝物が出てきているということなどなどを考えて、もうこれで評価するしかないよねという、そういう経緯だったと思います。

以上です。

○ 納屋座長

永田先生、いかがでしょうか。それでお認めいただけますか。

○ 永田専門委員

排泄のパーセンテージを見ると、この数値を信じるとオッケーと思います。だからそれ以上のことは言えないと思いますので。だから結局、他の機関である程度認められれば、これはもうこれだけのデータであれば、これをもとに判断するしかないと思うのですよね。

○ 納屋座長

何度も申し上げているところですが、評価書評価の限界というのがやはりございます。評価書評価をどうするのかということに関しましては、林先生が原案をおつくりくださっ

て、幹事会でのコンセンサスが得られていると思っております。これを海外の評価機関が評価をしているということをやはり尊重すべきかなと、私は思います。そういう基本方針で今後もやっていきたいと思っておりますが、ケース・バイ・ケースで場合によってはどうしてもやはりこのデータはだめだよねということも出てこようかと思うのですが、基本はそういうふうな形で進めさせていただければと思いますので、どうぞ御理解を賜ればと思います。部会ではこの動物体内運命試験については参考資料とはせずに、評価をさせていただいております。系統や性別、匹数が不明であっても評価をしたということでございますので、御理解を賜ればと思います。

動物体内運命試験につきましては御納得いただけたということで、次の確認に入ります。植物体内運命試験だとか土壌中運命試験につきましては、上路先生、いかがでしょうか。

○ 上路専門委員

今、動物と同じように植物もたったこれだけで評価せよということですから、それは限界です。もうこれより求めてもしょうがないなと思いますので、それで結構です。

あと、環境中のところは、ちょっとこれは評価書を書くときに、まとめるときにミスったのだらうなと思いましたので、指摘させていただきましたけれども、それはそれなりに直っていますので、それで結構です。

○ 納屋座長

上路先生、どうもありがとうございます。

それでは、11 ページまでは確認をしたということで、先を確認いたします。

まず、12 ページの 8 の (2) の急性神経毒性試験です。ここの項に関しまして、食品健康影響評価のところにも関連してきますので、赤池先生、いかがでしょうか。

○ 赤池専門委員

まず、変化が出ているのが高用量であるということ、特にすぐ上の 700 mg/kg で死亡例も認められているということですので、食品健康評価のほうで生体にとって影響がないという形の書きぶりになっておりますので、そのとおりで結構だと考えます。

○ 納屋座長

わかりました。いいですか。

○ 堀部課長補佐

神経毒性は神経毒性だけになっちゃっているのですけれども、いいですか。22 ページの 11 行目の真ん中です。

○ 赤池専門委員

ですから、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとっても——あっそうか。及び生体にとってか。というふうに分かれているのですね。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。部会の判断を申し上げたいと思います。部会の判断では、やはり今、赤池先生がまさしくおっしゃったように、死亡が出るような下の用量なので、むしろ

神経毒性の延長ではなく、一般状態の悪化というように考えました。

以上です。

○ 納屋座長

部会での御判断では、これは急性神経毒性ではなくて、急性毒性というか、大量単回投与による毒性だという御判断だということです、22 ページに関して特段の懸念はないということですし、赤池先生もそのように御判断をいただいております。LD₅₀ の 1/2 量ぐらいのところまで上げているわけですから、そこで死亡が出ていて、そういうところの症状を神経毒性として懸念を出す必要はないという御判断だと思いますので、どうぞよろしくお願いします。

遺伝毒性のところでは何か確認とかは必要ございませんでしょうか。林先生はいかがでしょうか。

○ 林専門参考人

これは本間先生が見てくれていまして、その修文も含まれているというふうに理解しております。ただ、ここで 1 つ問題なのは、要するに情報が少な過ぎるのだけれども、*in vivo* の染色体異常試験で陽性というような報告があるという、それをどうするかということなのですけれども、21 ページのテーブルの上のほうに UDS 試験が行われていまして、これも同じ強制経口投与で 1,000 mg/kg まで投与されていて、陰性ということです、とにかく DNA と直接反応するような遺伝毒性というのはないというふうに考えることができますので、それともう一つ、18 匹も使ったラットの骨髄の遺伝毒性、これも IP でされていますので、かなり体内には入っていると思われます。それが陰性ということもあり、この結論にあるような、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたということによろしいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

21 ページまでのところでそのほかにコメント等ございませんでしょうか。

お願いします。

○ 西川副座長

細かいことですが、16 ページの表 8 の脚注と 17 ページの表 11 の脚注の 3 番目、パーミエーションの説明があるのですが、これを「浸潤」という言葉で記載するのはやはりまずいと思います。「陷入」とか「陥頓」とか、そんなような言葉が適切かと思います。

○ 納屋座長

吉田先生が御同意いただけるのであれば、そのように修正していただきたいと思います。

○ 吉田専門委員

この点については、非常に発がんの先生も含めて三森先生にも御助言をいただきながら議論しました。これは酸アミド系ということで、いわゆるアラクロール・ブタクロールと類似した構造を持つということで、この 1 例でも発がん性として、今の西川先生から御

指摘の部分については、反応性の変化ということで、こちらについては癌というような判断とはしませんでしたので、「浸潤」ではなく「陥入」ということで訂正させていただきます。事務局、よろしくお願いします。大きな変更ではございません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

そのほかにございませんでしょうか。

それでは、ADI に関しまして部会の御決定をお認めいただけますでしょうか。

読み上げますね。ADI の根拠は、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 5.4 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.054 mg/kg 体重/日とするということで、幹事会の決定とさせていただきます。ありがとうございます。

これでこの剤に関しましてはよろしゅうございますか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 納屋座長

この剤の審議はこれで打ち切って、次の剤に入ります。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

資料 3 をお願いいたします。

モリネートという剤でございます。評価書の 4 ページにございますが、こちら也非常に経緯が長い剤でございます。一度 2009 年に幹事会で御審議をいただいたのですが、そのときに LOAEL の所見となりました骨格筋の変化につきまして、その重篤度合いをどれぐらいととるかということで、先生方の中で安全係数を幾つ掛けるかということに関して、かなり先生方の御意見が分かれました。結果的に幹事会の場でもう一度部会に差し戻して安全係数を審議していただくということで、差し戻しになったのですが、その間に生殖発生毒性に関するメカニズム試験がたくさん出ましたので、それもあわせて第一部会にこの剤は納屋先生にも御出席をいただいて御審議をいただきまして、今回幹事会に再度報告させていただくものでございます。

10 ページをお願いいたします。本剤は水稻用のチオカーバメート系の除草剤でございます。我が国でも登録のある剤で、構造式は 10 ページ 27 行目にあるような格好をしております。暫定基準値が設定されておりまして、魚介類への残留基準の設定が要請されております。

安全性に係る試験の概要は 12 ページからになります。動物体内運命試験におきましては、永田先生から表現ぶりについて御修正をいただいております。まず、薬物動態学的パラメータは 12 ページ 29 行目、表 1 に示させていただきました。

13 ページにまいりまして、吸収率でございますが、投与後 96 時間後で 74.6～77.9% TAR とされております。

代謝につきましては、尿中では代謝物 M6、M10、3-M14 プラス 4-M14、糞中では親

化合物のほか 3-M1 プラス 4-M1、M6、M10 というようなものが認められております。主要排泄経路は尿中でした。

次のページをお願いいたします。本剤につきましては、水稻用の剤ということで、植物体内運命試験は稲のみで行われておりまして、10%TRR を超えるような代謝物は認められておりません。

19 ページをお願いします。作物残留試験の結果でございます。玄米ではすべての試験で定量限界未満でした。魚介類における最大推定残留値は 0.488 mg/kg でございます。

毒性試験の結果は 21 ページからまとめさせていただいております。

23 ページにまいりまして、急性神経毒性試験の結果でございますが、ChE の活性阻害が認められております。24 ページでは、急性遅発性神経毒性試験も行われておりますが、脳や脊髄、末梢神経に病理組織学的な変化が認められたということでございました。

刺激性・感作性でございますが、ウサギの眼に対しては中等度から強度の刺激性、皮膚には軽度の刺激性が認められ、感作性は陰性でございます。

亜急性毒性試験の結果は 25 ページから、それから長期の毒性試験、28 ページからまとめられております。本剤における一番大きな影響は神経系に認められております。脱髄ですとか変性等があります。それから、骨格筋の萎縮等が認められます。もう一つの大きな特徴としては、卵巣ですとか精巣に影響があるということでございました。具体的には卵巣卵胞膜/間質細胞空胞化等、それから精巣の精細管萎縮等が認められております。

27 ページにおきましてはラットの 90 日間亜急性毒性試験が行われておりまして、こちらでも ChE 阻害が認められておりました。

29 ページをお願いします。29 ページの 4 行目、(2) 番の併合試験、ラット①というのが ADI の設定根拠となった試験でございます。この試験では、表 19 にございますが、精巣間細胞腫の発生頻度の増加が認められております。

ラット②の試験が 30 ページの 9 行目からまとめられておりますが、こちらでは腎臓の腫瘍の増加が認められております。この試験、ラットの②番におきましては、表 21 の雄の一番下なのですが、7 ppm 以上で骨格筋の萎縮と衛星細胞の過形成が認められておりまして、この試験は LOAEL というふうになっています。

マウスでは発がん性はないという結果でございました。

33 ページをお願いします。生殖発生毒性関係でございます。こちらでは卵胞膜/間質細胞空胞化肥大等、それから生存児数の減少等が認められておりまして、無毒性量は親動物で 6 ppm、児動物と繁殖能で 50 ppm というふうにまとめていただきました。

2 世代繁殖試験、2 本目は 34 ページに記載がございます。こちらの試験におきましては精子の運動能低下ですとか交配成功率の低下が認められております。後ろのほうでメカニズム試験が行われておりますけれども、これらの影響というのは、例えば膈開口の遅延が認められたのは、発達段階におけるエストロゲンの欠如によるものであるとか、テスト

ステロンの濃度にも影響が及ぼされるというようなことがありました。全体としてメカニズム試験、たくさんやられたのですが、生殖能に対する影響等が出るのは、モリネートとそれから代謝物 M3 というもので影響が出るということがわかってまいりました。

催奇形性についてはないという結果になっております。

発達神経毒性試験、37 ページにございますが、兎動物で驚愕時振幅の低下等が認められております。

遺伝毒性試験の結果は 38 ページにございます。マウスリンフォーマ TK 試験の代謝活性化系存在下で弱い陽性という結果がありましたが、*in vivo* の小核試験を含めてその他の試験がすべて陰性でございましたので、生体において特に問題となるような遺伝毒性はないというふうにされております。

その後、39 ページからその他試験で、1 番では腎腫瘍の発生機序が検討されましたが、メカニズム不明ということでございました。

その先は生殖に関する検討が多々行われております。こちら、大変恐縮でございますが、時間の関係上、細かく説明することは避けさせていただければと思っております。

最後のほうでございますけれども、代謝の経路が種間によって差があるのではないかなということがまとめられておまして、結果として 53 ページに動物種間の比較というのがなされたものでございます。

54 ページにいきまして、食品健康影響評価でございます。モリネートの投与により ChE 活性に対する阻害作用が認められておまして、種々の神経毒性の発現に関与することが示唆されております。

また、繁殖試験の機序検討の結果、雄の繁殖能への影響の主な原因物質は代謝物 M3 と考えられておまして、発生機序は Chol 代謝阻害によるステロイド合成阻害であることが示唆されております。

暴露評価対象物質ですが、農産物、魚介類ともモリネート（親化合物のみ）と設定されております。

先ほど申し上げましたラットの②番の試験で LOAEL になってしまったのですが、その点について 32 行目から解釈が示されております。7 ppm で見られた変化は大部分が軽微ないし軽度であり、中等度以上の病変の増加は高用量群のみに観察されたこと、また、同用量の雌では影響が見られず、無毒性量が得られていることから、雄の無毒性量も 7 ppm 近傍であるというふうに考えられました。したがって、それよりも併合の 1 本目の試験の NOAEL のほうが小さい数字になりますので、ADI でございますが、55 ページにまいりまして、ラットの併合試験 1 本目の試験における 5 ppm、すなわち 0.21 mg/kg 体重/日を無毒性量とし、安全係数 100 で除した 0.0021 mg/kg 体重/日を ADI と設定させていただきました。

御説明は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

全体を通じて追加のコメント等ございましたら、お願いいたします。ございませんでしょうか。

それでは、ADIに関しましても部会の結論をお認めいただけますでしょうか。

ありがとうございます。

読み上げたほうがよろしいですか。どうぞ。

○ 西川副座長

細かいことなので後にしようかなと思ったのですが、結論に行ってしまうので。

39 ページの(1)の機序検討試験で、「 $\alpha 2_u$ 」という言葉が4か所出てくるのですが、「 2_u 」は下つきになると思いますので、修正をお願いします。細かいことすみません。

○ 納屋座長

よろしくお願いします。

ほかにごございませんでしたら。よろしいですか。リンデンのときと同じ形に書いていただければ。お願いいたします。

ADIの確認をさせていただきます。ADIの根拠はラットの慢性毒性/発がん性併合試験①で得られた無毒性量 0.21 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した 0.0021 mg/kg 体重/日を、幹事会におきましてもADIとするということを結論づけていただきました。

この剤につきましては以上で審議を終わりたいと思います。

次の剤の説明に入ってください。

○ 堀部課長補佐

次なのですが、メビンホスに行こうかと思ったのですが、時間の関係を考えると、この剤、またまた評価書評価の全部見ていただく剤になりますので、ちょっと時間的に厳しいかなと思いますので、申しわけございませんが、先に資料5あるいは資料7、資料8のほうを先にやっていただいたほうがよろしいかと思ひまして、順番変えさせていただいてもよろしいでしょうか。

それでは、資料5にまいりますので、よろしくお願いいたします。

資料5はフェントエートの第2版でございます。こちらは1ページ、目次を御覧いただければと思うのですが、追加された試験には網掛けをさせていただいております。

3ページにいきまして経緯でございますが、第2版の審議の経緯は3ページ6行目からにまとめさせていただいております。りんごに対する適用拡大がありまして、それ以外に飼料の残留基準設定に関する評価要請がございましたので、重版ということになっております。

8ページに経緯を追記させていただきました。

9ページをお願いします。

剤の概要でございますが、9ページ17行目に永田先生からコメントで、構造名の中に「=」が入っていますという御指摘をいただきました。これにつきましてですが、事務局

としては基本的に構造名については農薬抄録に記載されているものをそのまま記載をさせていただいております。抄録の記載でございますが、日本科学会の化合物命名小委員会というところの命名法に準じていると考えられます。この命名法を 17 ページのボックスの下のほうに抜粋させていただいておりますが、化合物名が原語で 2 語以上にわたり続けて字訳すると難解となり、あるいは他の化合物と混同するような場合には、言語の語間に相当する部分につなぎ符号として「＝」を入れるというルールがあるようでございます。ただし、紛らわしくない場合には入れなくてもよいということになっているというルールがあるようでございます。この点を踏まえまして、どのように記載するのが——紛らわしくないのであればこの「＝」を取ってしまうのも一つの手かと思いますので、御検討をいただければと思いますが。

ただ、事務局の勝手な都合で恐縮なのですが、これを事務局で、では「＝」をつけるべきかつかないべきかということのをこれから全部直してくださいと言われても、なかなかその紛らわしい場合かどうかの判断というのができないので、それで私たちとしてもやむなく農薬抄録の記載そのままを記載しているという事情だけ、ちょっと私たちの事情で申しわけないのですが、申し添えたいと思います。すみません。

剤でございますが、構造式は 9 ページ 25 行目にあるような剤でございます。有機リン系の殺虫剤でございます。

13 ページをお願いします。今回追加された試験は 13 ページ 17 行目からのウシの試験と 14 ページ 3 行目からのニワトリの試験でございます。残留放射能が検出されているのは主に腎臓ということで、これはラットでも腎臓に認められるということで、結果は大きく変わるものではございません。

14 ページ 1 行目のところに小澤先生から、「オキソン体」と「オクソン体」というので、同一の評価書の中に表現が混乱しておりました。13 ページの 28 行目、「オキソン」と書いてあったところを「オクソン」に直させていただきました。御確認いただければと思います。

飛びまして、20 ページでございます。作残の試験でりんごの成績、後ろの表には追加されておりますけれども、最大値に変化はございません。また、畜産物の残留試験がブタ、ブロイラー、ニワトリで行われておりますが、こちらはフェントエートは検出限界未満ということでございました。剤の名前という根本的なところを間違えておりまして、大変申しわけございませんでした。

21 ページの 8 行目から乳汁移行試験の結果もございますが、乳汁試料のフェントエートも検出限界未満ということでございました。

毒性試験に関しましては追記はございません。

30 ページ、その他の試験として解毒試験の結果がございます。最近の評価書では解毒試験の結果は記載していないのですが、当時の評価書には記載がございましたので、そのまま残しておりますが、この点、もしこの版のときに消したほうがいいということで

あれば消しますので、御判断をお願いできればと思っております。

32 ページにまいりまして食品健康影響評価でございます。今回の経緯、それから家畜に関する結果の追記をさせていただきました。それから、畜産物が入りまして、暴露評価対象物質、特に問題になるものはないと思いますので、農産物と畜産物中の暴露評価対象物質をフェントエートと設定させていただいております。

毒性試験、追加がございませんので、ADI には変更がなく、既存のものが維持できるものと考えております。

御説明は以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

まずは 9 ページの「＝」をどうするかというところですね。永田先生、いかがいたしましょうか。

○ 永田専門委員

先ほど私、知らないことを教えていただいたので。それでよければ私は反対しませんが、普通はあけるというのが普通だったと私は思うのですよね。それもそうなのですが、ちょっと今、上路先生とお話伺って、代謝産物の——忘れないうちにちょっとお話ししようと思うのですが、37 ページのところに代謝産物がこれ「エート」となっているのですが——一番下ですね。でも、化学名は「アート」ですから、これは「アート」じゃないかと思うのです。「ホスホロジチオエート」というのが、これは前の今お話があったように、9 ページの IUPAC ですね、この名前が一番最後、「アート」になっていますから、これは「アート」にするほうが正しいのではないかと思います。

○ 山添委員

統一しろということね。

○ 永田専門委員

そうです。結果的にそういうことです。

○ 上路専門委員

ついでにあれですけども、IUPAC の命名法から見て、日本語訳というのは「カーバメート」なんかも「カルバメート」ですから。そうしますと、別紙の 1 のところの「チオエート」は「チオアート」、不思議なのは、代謝物 K のところは「マンデラート」になっていますよね。これはこれが正しい。「ラート」というのが日本語読みだと思います。確認してください。IUPAC のほう、命名法がそうなっていると。

○ 山添委員

事務方、いろいろ検討してくれているのですが、やっぱり命名規則で、例えば今日のここでも、IUPAC のときには「S」が入っていますよね。CAS のほうは「S」がないのですよ。これ、どっちが立体選択的なのか、そうでないのか、これは物質で全然違ってきちゃうのですよね、本当の話を言うと。だけれども、評価をするには結構難しいので、

提出者が提出した名前を一応書いてくれているのですけれども、そうすると、その辺のところも含めてきちっとしようとする結構大変なのですけれども、やるべきだとは思っているのですけれども、なかなかちょっと難しいなというのを思っていると。

○ 小澤専門参考人

山添先生、ちょっと教えてください。今おっしゃられた「*S*」というのは、IUPAC 名の「*S*」ですよ。

○ 山添委員

そう。

○ 小澤専門参考人

これは硫黄の「*S*」ですよ。

○ 上路専門委員

「*S*」についてというところじゃないですか。

○ 小澤専門参考人

ですよ。硫黄の「*S*」ですよ、これ。

○ 山添委員

そうすると……。

○ 小澤専門参考人

違う。

○ 山添委員

イタリックになっているというのはどういうことになる。だから、そういうところがいまいなのですよ、要は。

○ 小澤専門参考人

確かに。そうですね。

○ 山添委員

だから、原子なら立ったままですよ。だからそういう表記が、その辺の表記の統一をどういうふうにするのかというのが結構、何の資料をもとにやるか。それで、IUPAC の例えば番号でやるべきなのかなり CAS の番号でやるべきなのか、その辺のところも結構難しいところがあって。

○ 納屋座長

事務局が悩むようなことを我々がケース・バイ・ケースで指示をすると困るでしょうから、事務局では一括して単純に申請資料というか、依頼があった名称で書いてくる。それがどうしても許されなければ、専門委員のほうで手を加えていただくと。事務局は基本的にはそこは何もいじくらないで、機械的に出していただくということにさせていただきませんか。

ありがとうございます。名前は多分、厚労省から内閣府に依頼が来たときにも名前がちゃんと書いてあるのでしょうか。書いてないのか。だから、その辺のところの整合性も図り

ながらやるということで、間違っていたとしてもそのまま書いてくる。明らかな間違いだったら専門調査会が直すと。

ということにさせていただいて、そうすると、9 ページの「＝」は今日はどうしますかということなのですが。

○ 永田専門委員

これまでどうしていたか。

○ 堀部課長補佐

これまでは、ですので入れております。

○ 納屋座長

それでは、そのまま残しましょうということになりました。それでいいですか。

○ 永田専門委員

はい。私が認識していなかっただけで。すみません。

○ 納屋座長

それでは、ここは残すという形でお願いいたします。

その他のところでコメントを求められていたのが、30 ページの解毒試験を外すなら今のタイミングですということなのですが、ここはいかがいたしましょう。

○ 堀部課長補佐

今の評価書では書いておりませんということで、昔は書いていたので、そのときのものが残っているのですが、最近、部会に解毒試験を書いて出すと、これはもう要らないよねと言って削除していただくケースもあるものですから、消すのであればこのタイミングで消せるなと思ったので、どうしましょう。せっかく書いてあるから残しておけばいいじゃないという御意見もあるでしょうし、そこをどうしましょうかというだけです。

○ 納屋座長

削除でよろしいですか。削除でいいよというお声が結構ありますが、残したほうがいいのかという先生方がいらっしゃる、まだ考慮の余地はありますが。

削除で御賛同いただきましたので、削除してください。

あと確認しなければならないところは何かありますか。特にありませんか。

追加された資料からは ADI の変更はないということです。これまでの評価書どおりの ADI は変更なしという形で親委員会に御報告をしたいと思いますが、それでよろしい……。

○ 堀部課長補佐

畜産物の暴露評価対象物質も親だけでよろしいでしょうか、動物、植物の先生方。

○ 納屋座長

事務局案でいいという御判断です。よろしくお願いいたします。

ということで、この剤に関しての審議はこれで終わりいたします。

じゃ、次の剤、お願いします。

○ 堀部課長補佐

次に資料 6 をさっと流して、次の剤にいきます。

振り分けの御報告でございます。今回はフェンバレートとテトラジホンとピラゾスルフロンエチルについて振り分けをさせていただきました。フェンバレートに関しましては、評価第二部会でもう 1 回目の審議が済んでおります。テトラジホンにつきましては、あさっての評価第三部会にかかります。ピラゾスルフロンエチルにつきましては、すみません、部会名は書いてありませんが、評価第一部会でお願いをすることになっております。ここは先生方も決着がついておりますので、ここまででとめさせていただいて、次にいかせていただきます。

資料 7-1、7-2、お願いいたします。パブリックコメントの結果でございます。

実施期間のところを御覧いただければと思うのですが、実施期間が 12 月 12 日、本日までとなっております。実はパブリックコメントの時間はあと 30 分でございます。30 分で締め切りで、この後もし何か大きな意見がまた出てきたら、再度幹事会でそのコメントに対しては御審議をいただきたいのですが、次回の幹事会とタイムクロック等の関係で、できれば今までにいただいた御意見に対して御審議をいただきたいと思ひまして、出させていただきました。

1 点目でございますが、意見 1 の 2. でございます。この剤に関しましては、環境において分解しにくい化学的性質が提示されているので、生態系への影響を調査してほしいと感じた次第ですということなのですが、アメトクトラジンの環境中の動態を確認しましたところ、暗所での加水分解試験で分解しないという性質があるのです。ただ、土壌でも分解は速く、それから光があるところではそんなに分解の遅いものではないということでございます。いずれにしても環境中の話ですので、管理側でしっかりやっていただくべき話と思いますので、回答ぶりとしては、リスク管理機関にお伝えをしますということでまとめさせていただきました。これだけでしたら、ふだんですと幹事会にかけないような中身なのですけれども、意見 2 がございましたので、幹事会のほうにお示しをさせていただきました。

意見 2 でございますが、これは各国で評価されていて、前回このパブコメ入りの前の確認の幹事会でも御意見いただいているところでございますが、ほかの国では何も毒性がないと言われているのに、日本でだけイヌに毒性があったというのはどういうことでしょうか。イヌは n が少ないので、偶発的な所見を毒性ととっただけじゃないのかということでございます。それから、その下でございますが、2 回審議されているようですが、毒性がほとんどないような農薬を何回も審議するのは、細部にこだわり過ぎていて、適正評価がされていないことを反映しているのではないかという意見、さらに、議事録の内容を考えても、余り適切な評価ではなかったのではないかということに関しての厳しい御意見をいただきました。

回答でございますが、これは幹事会でも大分御議論をいただいたところで、先生方の御

記憶にも新しいところだと思います。部会でも個体別データまで確認をいただきまして、後期の体重増加が抑制されていたことを毒性ととったというものでございます。

また、 n が少ないという御指摘に対してですが、我が国のテストガイドラインあるいは OECD のノンローデントの毒性試験においては、使用する動物数は n が 4 以上というふうにされておりまして、この試験、 $n=5$ でやられておりますので、別に外れた試験をやっているわけではございません。

また、2 回の審議をやったことなのですが、1 回目のときに、議事録にも出ているのですけれども、子宮重量の変化とかが少し見えていたので、そこのところをきちんと背景データとかを確認をして、それから性周期との関係が出てくるので、性周期との関係がないかどうかを確認して、毒性ととらなくていいよねということを確認するために、追加情報もいただいたものでございます。安全側に立つという評価であれば、それも毒性ととるという考え方もできたのかもしれませんが、一度ちゃんと生データを確認していただく機会を持って、それを毒性から外したというような経緯がございまして、いずれも本剤の毒性に関する判断、それから食品健康影響評価を行う上で必要な審議であって、農薬専門調査会としては適切に評価を行っていると考えますという御回答をさせていただければと思っています。

御審議、よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

御説明ありがとうございます。パブコメに対する回答案を準備していただきました。いかがでしょうか、コメントがありましたら。

お願いいたします。

○ 三枝専門委員

これは、ここにも書いてありますけれども、私たちの部会で評価させていただきまして、この前、幹事会で吉田先生からも御指摘があったように、本当にこれは——イヌのやつです——とるかどうかという話がありました。それで、この回答を見ていて思ったのですけれども、たしか最初のときに小野先生のほうから個別のイヌのデータを見てから判断しようよということがあったので、回答として、イヌの子宮だけじゃなくて、イヌの個別のデータも 2 回目に詳細に審議した結果だということを書いていただいたほうがいいというふうに思いました。

○ 吉田専門委員

私はあくまで反対なので、この期に及んでもやっぱりこれはとるべきでないというのが私の意見です。というのは、今年の 9 月に JMPR でこのアメトクトラジンは評価をして、私はそのディシジョンにかかわった人間なので、そのディシジョンにかかわった人間の一人として、やっぱりダブルスタンダードというわけにはいかないのです。有意差がないのですね。それに関して私は JMPR での結果を支持して、私はあくまでこれについては反対という意見を申し述べたいと思います。

以上です。

○ 納屋座長

まず、三枝先生から今提案があった、2 回目の審査で固体別データを入念に調べたということを追加記載するということに関しては、受け入れていただけるのでしょうか、それともそれも反対だということでしょうか。

○ 吉田専門委員

それについては特に。むしろ、子宮については余り大きな問題では……。それにどの動物というのが、この流れからいうと、恐らくイヌだろうなと思うのですけれども、この子宮重量の、むしろ書くとしたら、私も三枝先生がおっしゃるように個別データのところではないかと思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

すみません。話の腰を折って恐縮なのですが、この剤はフル評価の剤だったので、個別データを見るというだけであれば、1 回目のときに個別データを見られたのですね。ただ、子宮の背景データはその報告書の中に含まれていなかったのです。要するに、体重の個別データというのは……。

○ 吉田専門委員

何の試験かがわからないので。

○ 堀部課長補佐

ええ。今それは確認しますけれども、2 回やったのは何ですかということに対しては、イヌの体重の固体別データということはちょっと回答として書けなかったのです。要求をした内容を踏まえて、子宮重量というふうに書きました。動物はイヌですね。90 日の亜急性試験でのイヌの子宮の背景データ等を要求して——そのほかにも総胆管拡張の背景データとか幾つかあるのですけれども、そういうものを要求していただいて。それが背景データだったので、報告書に含まれていなかったのです。要求事項が出たものです。1 回目のとき、イヌは見えていただいたのですけれども、もう一度、小野先生から 2 回目のときにも体重に関しては慎重に見ましようということで、個体別データをもう一度見せてくださいという御意見があって、既に出されていたデータを 2 回目にももう一度入念に確認をいただいたというのが審議の経緯ですので、そこは少し切り離させていただいて。三枝先生がおっしゃったような体重のデータを 2 回目にも見ましたよということは書き込めるとは思うのですけれども。事実関係だけです。

○ 納屋座長

ADI の根拠になったのが長い試験なのに、ここに書いた子宮の話は 90 日の試験の話を持ってきているので、ここを書くとしたら、90 日の試験でのデータをさらに要求したとかいうふうな書き方をしないと、的確には答えていませんね。長い試験についてはイヌの個別データを入念に確認したということも、ここに追加をしていただくということ、ここまでは皆様方、御同意いただいたということによろしいですね。

それから、吉田先生があくまでも反対だとおっしゃるのは、それはここの会議でおっしゃるだけでいいのか、あるいはこのパブコメに対する回答の中にも書き込めということなのか、そこはどうなのでしょう。

○ 吉田専門委員

そこまでは申し上げません。前回の幹事会で幹事会の取りまとめをしたときに同じことを私は申し上げたと思うので、これはこの場で申し上げたということで議事録にも残りますし、これで結構でございます。

○ 納屋座長

そうしますと、パブコメに対する回答案としては、今の体重の個別データに関する記載を追加していただくことでよろしゅうございますか。

基本的にはこの回答で御同意いただけたと。あと 20 分以内に追加のパブコメが来なければ、これで確定になるということですね。ということよろしいですか。

○ 吉田専門委員

もう一点事務局にお尋ねしたいのですが、既にこれは米国、豪州、EU で決まっているということは御存じの上で審議に入ったということですね。もし事務局でそういう情報があれば、それでこちらの評価がぶれるということはないとは思いますが、やはりそういう情報もお知らせいただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

この評価に関しては、リスク管理側から評価に際して提出された資料は我が国の農薬抄録とフルデータパッケージのみですので、海外の評価について私たちは情報は持っていませんでした。

○ 納屋座長

パブコメ対応には今のは関係ない話ということで、切り離してよろしいですね。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

もし何かこちらでつかみ得ることがあれば、お知らせすることはできるのですが、今回の場合には私たちも JMPR での評価があったというのはこの前、吉田先生から教えていただいてという。私もプライオリティーリストにはリストアップされていたのは知っていたのですが、そのぐらいの認識だけでしたので、詳細に各国でどういう評価がなされたかは把握しておりませんでした。申しわけありません。

○ 納屋座長

資料 7-1 に関しましては以上でよろしゅうございますか。

すみません、時間が押しておりますので、ここでやめるか資料 8 にいくか、どうしましょう。

○ 堀部課長補佐

せっかく林先生来ていただいているので、納屋先生がうんと言っていたのであれ

ば、今日は資料 8 をやっていただきたいです。

○ 納屋座長

資料 8 をやりますが、5 時からまた別件の会議が予定されておりますので、5 時までには終わるように説明をよろしくお願いいたします。

○ 姫田事務局長

5 時から委員長が必須なので、ほかの委員の先生方は……。委員長の説明から始まりますので委員長は必須なのですが、今日は大丈夫でございます、少々は。

○ 堀部課長補佐

簡潔にはやりますが。

○ 納屋座長

資料 8 に関しましては、簡潔ではなくて、きちんと内容をわかるように丁寧に説明してください。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

その前に資料 9 をやってから、それでは資料 8 を説明させていただきます。

資料 9 は、審議状況だけですので、御覧いただければと思います。昨日からアルドリン・ディルドリンと 1,3-ジクロロプロペンパブリックコメントの期間に入りました。また、前回の幹事会以降に 7 剤について評価結果をリスク管理機関に戻しております。

それでは、資料 8 にいきます。丁寧にということでしたが、説明だけで時間が終わってしまうのは嫌なので、丁寧かつ簡潔にやらさせていただきます。

まず、既に何度か私、御説明をしておりますので、余り背景を細かく説明する必要もないだろうとは思っているのですが、1 つ目は、慢性毒性試験と発がん性併合試験における毒性所見の表のつくり方についてです。今までの農薬専門調査会の一般的な評価書におきましては、2 つの表をつくるのではなくて、1 つの表の中に中間と殺群の所見も、それから最後のときのと殺の所見も全部含めて、非腫瘍性病変の変化を全部まとめてまいりました。ある剤において、52 週の所見と 104 週の所見が余りにも異なっていて、それを一緒にの表にしてしまうとかえってわけがわからなくなるという問題が生じて、こんなことだったら、いっそのこと 52 週と 104 週、分けて表をつくった方がいいんじゃないのという提案がなされたものでございました。

それで、各部会の毒性の先生方に御意見を聞いて、幹事会で議論しようということで、事務局から毒性の先生方にアンケートをとらせていただきました。その結果なのですが、まとめておりますように、1 ページには現行どおりということといただいたコメントを、それから 2 ページには分割すべきというコメントをいただいております、先生方によって分けたほうがいいのかという方と一緒にしておいた方がいいという方がいらっしゃったということで、事務局はこうやってまとめさせてはいただいたのですが、正直どうしていいかわからなくなっております。

その他のコメントというところなのですが、先生方から折衷案を出していただいたよう

にも思えるのですけれども、これは恐らく最初の 2 つは、基本的には一緒でもいいけれども、必要な場合には分割してはどうでしょうかということとか、それから 3 つ目としては、剖検の時期が中間と殺の時期が 52 週だけでなく、26 とか 78 とかもっと細かく刻んである場合もあるので、そういう場合には経時的な変化を推測するデータとして別個作成する意義があるかもしれないねという御提案もありました。それから、分割する場合の留意点として、病理用語の統一等については整合性をとるべきだという、そこは留意しないといけないよということでした。

1 つの表のままにしたほうがいいという先生方のコメントの概要なのですが、今までの評価のやり方として、中間と殺群もそれから最終と殺群も含めて、全体の整合性などを全部トータルで判断をして表をつくってきているのだから、わざわざ分けて書くというのは誤解が生じる可能性があるのではないかとということ。それから、中間と殺の場合には n が 10 とか 20 ということもあるので、わざわざ分離しなくてもいいのではないかと。ただし、長期影響を見るために、この中間と殺というのは使えるものなので、試験自体を否定するものではないと。ただ、途中で死亡した動物の扱いとかもあって、それを 52 週に入れるのか、104 週に入れるのか、どこに入れるのかといったようなことでの整理論上わけがわからなくなるので、わざわざ分ける必要はないのではないかとという御意見。それから、前にも部会でもあったのですが、例えば途中で見えて後のところで見えない所見なんかが、あるいは後ろ、最後だけ見えて途中で見えないような所見であれば、その時期、認められた時期をちゃんと書けば、1 つの表でも書けるのではないかと。それから、慢性毒性試験と発がん性試験は主たる目的が違うので、きちんと目的を達するように試験成績を用いて、その目的に応じて作表すべきだというのが、一緒にしたほうがいいというところでいただいた御意見だと理解しました。

分割したほうがいいという御意見なのですが、見ているものが違うのと、途中で認められた所見が消えた場合などの取り扱いを考えれば、別々にしたほうがいいんじゃないか、あるいは、1 年までに認められた所見とその後認められた所見を区別するためには分けたほうがいいんじゃないかという御意見。それから、背景データの集積のためにも分けておいたほうがいいと。これは先ほどの 1 年超のところで見えた所見かどうかを確認するためにということと関連すると思います。それから、104 週の投与群というのは、加齢性病変とかそういう腫瘍を含む個体を含む母集団から得られたデータであるということ、ほかのノイズが入ってくることも含めてちゃんと考えなきゃいけないんじゃないかと。それから、毒性の発現というのは、ものによって全然発現する時期が違うのだから、それはきちんと混在させずに記載すべきではないかというのが分割すべきという先生方の御意見でございました。

この点をどうしたらいいかという点が 1 つ目でございます。

それから、2 つ目は、先ほどのアメトクトラジンとも関連するかもしれませんが、海外の評価機関と我が国の評価と結果が違うようなものがある。我が国の評価というのは、我

が国の考え方に基づいて行われるべきであるという点がある一方で、整合性をとり得るところがあれば、整合性をとったほうがいいんじゃないかということで、海外の評価機関との考え方の整合性をどう考えたらいいかという点について、これは検討を依頼するというよりも、一度幹事会の意見を聞いておいたらどうですかという御提案があったものでございます。

3 番目でございますが、これは（1）となっておりますが、（2）は発生毒性試験のリッターエフェクトの話で既に解決済みですので、（1）だけが残っております。

後づけの統計検定に関してどういうふうにやるべきなのか、どんな場合に例えば追加の統計検定結果が必要になるのか、あるいは、そもそもどんな検定をしてもらったほうがいいのかというようなことについて、先生方の御意見も随分異なっていたということがございます。例えば、Fisher がやられていた場合に Peto をやるべきだ、あるいは Peto だけがやられていた場合に Fisher を追加でやらせるべきだなどなど、いろいろな考え方が混在しておりましたので、どう考えたらいいかということを、特に発がん性の試験だと思えますけれども、どう考えるかということについて幹事会に意見を聞こうということで御提案されたものでございます。

以上、3 点が積み残しになっておりましたので、どうぞ御審議よろしく願いいたします。

事務局からは以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。時間はたっぷりあるようですので、しっかりと議論したいと思いますが。

まずは 1 番の慢性毒性試験と発がん性試験の併合試験の表をそれぞれに分けるかどうかということに関しては、意見が半分ずつに分かれていて、なかなか集約できそうもないのですが、まずこれはどうしましょうかということですよね。

○ 林専門参考人

これはやはり、その他のコメントのところの最初の御意見というのが一応全部を包含するのじゃないかというふうに思います。だから、52 週と 104 週で著しく所見が異なる場合には分割するというのも、それも専門家が必要と認めれば分割できるわけなので、原則としては 1 つにつくるということにしておいて、あとは専門家のエキスパートジャッジで分けるほうが良いと考えられた場合には分けるということによろしいのではないかとこのように思います。

○ 納屋座長

林先生、ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがでしょうか。

○ 西川副座長

何度も申し上げているのですが、そもそも慢性毒性試験と発がん性併合試験とい

うのは、慢性毒性試験とがん原性試験を同時にスタートしているだけというふうに認識しております。したがって、慢性毒性試験については ADI を設定するための非常に一番重要な NOAEL が得られる試験であるというふうに考えております。一方、がん原性試験というのは、発がん性があるかないかを見るのが一番の目的であって、したがって、それをそもそも合わせて表にすること自体が適切ではなかったというふうに私は認識しております。

52 週と 104 週で所見が違ふ。いろいろ理由があるのですが、実験条件が違ふということに加えて、一過性の変化である可能性もあるし、それから病変が進展して所見が変わるということもあり得るし、それを表を作成する前に専門家が判断して分割するかどうかというのは、やはりちょっと間違っているのじゃないかと思います。そもそも 2 つに分けて評価して、発がん性評価で得られた NOAEL がひょっとして 52 週で見られた NOAEL より低い場合は、それを採用すべきであるというのは当然ですが、そのあたりをもう少し議論していただかないといけないと思います。

1 つの表にまとめるべきという 2 つ目の点で動物数が少ないと言っているのですが、これは OECD で 10 匹が認められているわけです。決して少ない数ではないです。という点を強調しておきたいと思います。

○ 吉田専門委員

私は林先生の意見に賛成です。大変恐縮ですが、発がん性試験でもし血液や生化学のデータとかがない場合については私は西川先生の意見に賛成ですが、2 年はきちんと血液の結果も農薬では行いますし、生化学も行う。マウスで一部生化学の項目が少ないときもございますけれども。そして、この農薬評価書の表には発がん性の結果は入ってきませんですね。別表になっておりますので、多くが 2 年間の慢性毒性という考え方で恐らく評価をしてきたというように思います。ですから、52 週で消えてしまった、あるいは後期に出てきたようなことについては書き込むとしても、私は今までのような形か、もしそうでないのだとすれば、例えばもう少し詳細な、ここは NOAEL に関係するぞというようなところは別表でインシデンスを書くとか、もう少し手間のかかる表になってしまうのではないかというように思いますので。ただ、急にそういったことはできないということが 1 つと、今これだけ多くが評価書評価で行っておりますので、そうなった場合にはどうするかという非常にややこしい問題も出ますので、当分はケース・バイ・ケースでやってみる。ただ、ぜひ 52 週で出た変化と 104 週で出た変化はきちっと見るような努力を専門委員にもお願いするということで、しばらくは今と同じようなケース、あるいは、追加する必要があるかもしれないけれども、そのときは専門家が判断するというようなことを私は考えております。

以上です。

○ 西川副座長

繰り返しですが、反対です、それは。というのは、104 週で得られる所見という

のは腫瘍性変化、しかも死亡動物を含めた全動物で評価するのが通常です。それで、血液は生き残った動物だけの变化を比較するだけの話なので、52 週で一斉に同じ条件で解剖した動物と、どちらが毒性学的意義が大きいかというと、明らかに 52 週のほうが大きいわけです。したがって、104 週間のデータをどういう項目を書くか、それはやはりきちんと整理した上で考えないといけないと思います。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。反論なのですけれども、ラットにおける生存率というのは、確かに SD 等で 50%を超えるようなときもありますけれども、n が慢性毒性群の 10 よりも必ず多い動物が生き残ってまいります。そういう動物で検査をしている検査につきまして、やはりある程度の信頼性が得られていると思います。慢性毒性そのものですと、1 年間の場合は n を 20 で行わなければなりません。ところが、併合であるということで、n が 10 という半分でなっているというのは、この根拠を考えますと、やはり 2 年でも確認ができるということが含まれているのではないかと思いますし、農薬のガイドラインを見ますと、1 年間は慢性毒性試験のためのものであって、ここで慢性毒性を判断しなさいということは、ガイドライン的には日本では書かれておりません。ということも考え合わせますと、私は 2 年の慢性毒性/発がん性併合試験に関しましては、合わせわざでやはり決めていくというのがいいのではないかと思います。

○ 西川副座長

その合わせわざというところがよくわからないのです。52 週で得られた所見と 104 週で得られた所見をごちゃ混ぜにして表にして何がわかるかという、その辺が一番疑問なのです。

○ 吉田専門委員

そういたしますと、例えば 26 週とか 78 週のデータが出た場合にはどうしたらよろしいのですか。

○ 西川副座長

それはまた別の問題で、以前にコメントしたように、その他のコメントの 3 番目に書いてあります。それは当然、計画と殺ですから、経時変化を追うには非常に参考になるデータであるというふうには思っております。

○ 三枝専門委員

よろしいですか。

○ 納屋座長

はい。

○ 三枝専門委員

毎度幹事会をお騒がせする第三部会の代表なのですけれども。私どものお願いした希望は、先ほど堀部さんから御説明ありましたように、52 週の所見と 104 週の所見が余りにも違い過ぎるという例がありました。それで、あともう一つは、52 週で見えていた病変

というか影響が 104 週のときには、自然発生のほうでもうわからなくなってしまったというような、そういう経験からこういう提案というかお願いをしたわけですがけれども。

基本的には、実は私個人としては西川先生と同じような考えで、慢性毒性の目的と発がん性の目的が違うのじゃないかという考え方です。ですから、個人的には 52 週と 104 週は別のほうが良いというふうに考えています。いろいろ御意見あるでしょうけれども、その点をほかの先生方から御意見を伺いたいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 納屋座長

毒性を見ていただいている長野先生と松本先生にもそれぞれ御意見を賜りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 長野専門委員

基本的にはケース・バイ・ケースのような気はしているのです。ただし、今どうやって見ているかという点、見やすさという点からしますと、分かれていたほうが本当は見やすいですね。表と抄録を合わせながら見るときに、時期をチェックしながら見るわけです。チェックしないとわからない。それで、その上で判断していますので、ある程度最初からその時期がはっきりわかればというふうに思います。そこの形式というのは、事務局のほうにできるだけわかりやすい表をつくっていただきたいということに尽きます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

松本先生はいかがでしょう。

○ 松本専門委員

病理のことは病理の御専門の方が決めれば良いと思うのですがけれども、今のところ、先ほど吉田先生が言われたように、発がん性のところで重要な所見というのはボックスが分かれていると思うのです。一般毒性のほうなのですがけれども、例えば血液の変化なんかでいうと、やっぱり半年ごとに並んでいるわけなので、それを経時的に見ていって、すべてが同じ方向であれば非常に楽ですがけれども、動くわけですね。そのときに例えば 52 週だけでこの変化が見られた。それが毒性であれば、52 週だけだけれども、あのボックスの中へ変化があったというふうに、やっぱり流れを見て書いているところがあるのです。だけれども、病理の場合はそういう細かな点がないので、その辺をどうするかということは今議論されているのだと思うのですがけれども、その辺、病理の方、特に発がんじゃなくて毒性のほうの所見のことが問題なのだろうというふうに見ていましたけれども。ですから、私としては、ただ 1 つの表にして、この変化はここであったということがわかるように書き込めばいいのじゃないかというのが、私、病理のわからない人間の話なのですがけれども、そういうふうに思いました。

○ 納屋座長

私も毒性を担当していない人間なので口を挟むのは適切ではないのですが、専門家が必要と認めた場合には書きましようとする、多分事務局が一番困るのですよね。だから、

事務局にとって一番簡単なやり方というのは、1 年間のデータはまず表をつくっておくと。2 年間のデータは今までどおりのような形でつくっておくと。だから、新たにサテライト群としてある 1 年間のデータは作表していただくと。その上で、専門家の先生方に全部見ていただいて、1 年と 2 年が一緒だから 1 年は要らないよというのだったら、そこで部会で外せばいいし、残してもいいしというやり方が、事務局にとっては一番楽かなという気がするのですが、それではおさまりませんか。

林先生のその必要に応じてというところを、必要がなくてもというふうに拡大解釈をして、1 年の表を無理やり 1 つ追加すると。そうすれば、事務局も最初からつくれと言われてたら、それはつくるわいということになるでしょうから。それで必要がなければ、将来また外してもいいし。ちょっと事務局の汗をかく量が増えるのですが、そういう形が一番丸くおさまるのではないかなと思いましたが、いかがでしょうか。お認めいただけますか。

○ 堀部課長補佐

すみません。事務局、汗をかくことはしようがないかなと思っているのですが、1 点だけ。その場合に、先ほどから議論の中にも出てきている、2 年の表というのは、今までどおり 2 年間全部の表と 1 年の表を別につくるということでもいいですか。1 年以降のものとかいう切り分けをし始めると、正直わけがわからなくなるので、そこは 2 年間全部のものと 1 年のものという整理でさせていただければ明快かなと思ったので、それで……という理解で間違っていないでしょうかという確認だけさせてください。

○ 納屋座長

ガイドラインを先ほど確認いたしましたところ、1 年間の試験が衛星群で入る場合には、各群の動物は 10 匹でいいですよというふうにして追加をされているのですよね。ですから、衛星群ですから、その 10 匹のデータを作表していただいて、あるいは必要があれば 1 年間までの、その 1 年の時点での所見を文章にさせていただくというのが追加で来るのですよ。吉田先生がおっしゃったので、1 年だけの試験を確認したら、確かに例数は 20 匹求められていて。そうすると、併合試験の場合の 1 年の重みというのは、ただの 1 年の単独の試験の半分しかないの、そこはやっぱり判断するときには両方を見ないといけなことがあるのかなというふうに思いました。なので、機械的に 1 年の文章と表をつくっていただくと。あと、それが要るかどうかは専門の先生方に御判断していただくという形で、事務局が判断して悩まなきゃいけないことはなくていいですよ。ただ、作表の手間、文章作成の手間が増えるだけですよという形でとりあえずは進めたいと思いますけれども。

一番いいのは食品安全委員会でガイドラインをつくっちゃえばいいのですよ、私、前から言っていますように。農水に頼まなくて、おれたちはこういう試験方法が必要なのだ。これは議事録に残してくださいね。私はかねがねそう思っています。ここでそれをつくらせていただければ、もっともっと現実に即した、みんな専門の先生方が悩まなくていいような試験方法になるのではないかと思いますので、これは不規則発言で無理

やり今してしまいました。

○ 西川副座長

賛成です。OECD でも慢性毒性試験、がん原性試験、慢性毒性/発がん性併合試験がリバイスされています、最近。したがって、このガイドラインに沿った評価というのは少し古過ぎるという気がします。

○ 堀部課長補佐

西川先生、不勉強ですみません、OECD のガイドラインのリバイスっていつごろのことですか。

○ 西川副座長

正確じゃないですけども、二、三年前にあったのじゃないかと思います。コメントを求められましたので。

○ 堀部課長補佐

確認してみます。すみません。

今その話があったので、古いものになっているかもしれないという点を除けば、日本のガイドラインも一応 OECD のガイドラインには沿ったものでガイドラインとして立てられているので、基本的には食品安全委員会が新たなものを立てるということではないとは思いますが、ただ、リバイスされている場合にどうするのという話が出てくると思うので、そこは管理側とよく相談をさせていただければと思っております。すみません。

○ 納屋座長

1. については以上でよろしいですか。

2. に関していかがでしょうか、評価の考え方。これは先ほどの吉田先生のコメントにもありますように、海外の評価機関と農薬専門調査会、考え方が違うよねという御指摘だろうと思うのですが。今ここでは多分結論出ないと思うので、そういう御指摘があるということを考えながら、まさに ICH ができるかどうかですよね。リスク評価の ICH ができるかどうか。そういうことを事務局で何か計画できるかどうか、そういう大きな話になっていくのじゃないかと思いますので。局長がいらっしゃるので、ぜひここで声を大にして、その辺のところを御検討賜ればと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

2 は——お願いします。

○ 林専門参考人

議論のたたき台としてちょっと述べさせていただきますと、この 2 の評価の考え方というところに書いてあるように、私もこれは常々、少し厳し過ぎるのではないかというふうには考えています。それで、海外の評価に合わせるというのではないのですけれども、やっぱりレギュラトリーサイエンスとして評価の見直しというのは常に行っていくべきだろうというふうに考え、修正すべき点は修正していくというのが 1 つかなと。先ほどのパブコメ等にもありましたように、海外の評価も新しい評価であれば、それは参考にするというような、そういうところはあるのですけれども、やはり我々自身の評価をきちっと

データがある場合には行っていくというのが本筋かと思います。

EPA とか JMPR とベクトルがそろえば、それにこしたことはないというのは、それは私も思います。また、セーフティーファクターとして種差の 10 がかかるというのは最低のラインなのですけれども、やっぱりヒトにとってハザードとにならないようなそういう変化というのは、これは我々のところでももう無視してもいいのではないかというふうに考えています。確かに、過去の事例とかは横並びというもの、これもまたこういうふうな場面では必要ではないかとは考えるのですけれども、過去との横並びというようにことにしがみつくのではなくて、評価もやっぱり進化するのだということで、新しい評価というのは常に心がけるべきではないかというふうに思います。

以上、話のたたき台にいただければと思います。

○ 三森委員

前にもお話をしたと思いますが、確かに JMPR、JECFA とのリスク評価の原則というところで幾つか違うところが食品安全委員会にあることはよく認識しております。例えば、肝細胞肥大のことに關しては、今までの食品安全委員会ではかなりきつめな評価をしてきたということは皆さんもよくわかっているかと思いますが、これについては食品安全委員会の調査研究費のほうで公募して、これから研究していただいて、その上でどのようなところで落ちつくのか、その辺のことを食品安全委員会として考えたいと思っております。

それ以外にも、例えばラットの腺胃と前胃の間にリミッティングリッジというところがありますが、刺激性のある物質を投与すると、その部位が過形成を起こしてくることがありまして、強制経口投与でそのような変化が起こった場合は、JECFA、JMPR はほとんど毒性ととらないということもわかってきておるのですが、食品安全委員会はそれも毒性という形で評価をしてきている経緯もあります。

ですから、そういうことについては、今後横並びで、農薬の専門調査会のみならず、ほかの調査会にも関与してくることでございますので、親委員会において、そして局長にもその辺のことにはよく御理解をいただいた上で、前向きな方向で議論をしていくということになると思います。

御意見、ありがとうございます。

○ 姫田事務局長

なかなか今の VICH みたいな形にはまだできていないのですけれども、私どものほうとしても、とりあえずはジョイントレビューをしようじゃないかという話で進めております。それから、これはとらぬタヌキの皮算用になったらいけないのですけれども、今、組織・定員要求で国際共同評価班だったかな、1 班、組織・定員要求しております、これは来年の 1 月にならないとついたかつかわからないのですけれども、そういう意味ではジョイントレビューすることによって、皆さん方のほうの負担も小さくしたいなということ、それと今おっしゃったような趣旨のものもできるのじゃないかなと思っておりますので、前向きに進めていきたいと思っております。

○ 堀部課長補佐

補足でしゃべります。先週までニュージーランドで OECD の会議に行っていました。OECD のほうでも議論として同じような議論が今なされておりまして、リスクアセスメントのハーモナイゼーションをしようという話が議題としては出てきています。ただ、EU とアメリカとオーストラリアなり我が国なりというのは、ハーモナイゼーションということで何をハーモナイズするのかという点の思惑が多少ずつ違ってきます。EPA なんかは結果までハーモナイズしたほうがいいという考え方をしておりまして、実際に今アメリカとカナダはもうすべての農薬の評価をジョイントでやろうというようなことを、それはオバマ大統領とカナダの首相のトップダウンの指示でそういうふうによれと。両国が 1 つのような形でやれというような動きがあるようです。

ただ、OECD の中で今基本的なコンセプトとして合意されているのは、リスクアセスメントの手法はハーモナイズしましょうと。そこは間違いない。手法はハーモナイズすると。結果として出てくる結果がハーモナイズされれば、それにこしたことはないけれども、少なくとも手法なり考え方なりをハーモナイズするところまでまず取り組みましょうねということまでが合意されています。逆に言うと、数字が合わなくてもしょうがないよねということも一応、みんないろいろ反論はあるのでしょうけれども、表向きにはそうだよねということで今のところは落ちついていますが、それがこれから 2013 年から 2016 年までの大きな活動計画の一つになっておりますので、今後またいろいろな議論がなされて、どういう方向に行くかということは、OECD の場でも議論されていくのではないかと考えております。

蛇足でした。すみません。

○ 納屋座長

ガラパゴスになっちゃいけないという吉田先生の警告を真摯に受けとめて、本当に世界共通のやはり物差しでリスク評価をするということが必要だろうと思います。我々も積極的にそういったところに関与すべきだろうと思っておりますので、ぜひとも事務局と一体となってそういったことをやっていきたいと考えております。

3. に入りますけれども、よろしいですか。

少なくとも生殖試験では一腹を標本単位として統計処理をするのですよということは以前申し上げて、どこかでそれを反映したようなものを公表していただけるというお話でしたよね。

○ 堀部課長補佐

今、農水省と相談をしているところでございます。

○ 納屋座長

今ここに取り上げていただいたところの発がん性に関しても、これは皆様方、御同意いただける内容であれば、そのような形で規制当局に投げかけていただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 林専門参考人

これもまたたたき台として聞いていただければと思います。やはり統計というのは後知恵の統計学というのは、これはやはりよくないというのは確かであって、自分の考える方向に向かった手法をどうしても使いがちになるので、公平な使い方ができなくなるということは確かだと思います。しかし、間違った用法の統計をされた結果というのも、それもまたよくないということも確かだというふうに思います。それで、今 OECD のテストガイドラインで述べられているように、バイオロジカル・レレバンスに基づいての評価が優先すべきであって、統計学的な有意差というのは、それをサポートするように使うべきだというようなことが述べられています。したがって、私もそうあるべきだというふうに考えております。

それとまた、統計学的評価が本当に正しく行われた場合には、バイオロジカル・レレバンスと違いはなくなるというのが私の信念でございます。それで、もしがん原性等の統計学的評価法を統一するというのであれば、その辺はもう少し実際に試験をする人にもわかりやすくなるように、ガイドラインの変更も含めてそこにきちっと書き込むというようなことを考えるべきだろうと思いますし、こういう統計については私も素人ですので、本当にもう少し専門的にやっておられる統計の専門の先生方の御意見を踏まえてやはり考えていくべきではないだろうかというふうに思っております。

○ 納屋座長

林先生のお言葉に尽きましたので。

○ 吉田専門委員

本件につきましては、恐らくヒストリカルコントロールデータとセットではないかと思うのです。なので、ある意味では統計のこのもし何らかのガイダンスのようなものをこの専門調査会でつくるならば、ヒストリカルコントロールデータをどう考えるかということもある程度あわせて考えまないと、必ずしも有効なヒストリカルコントロールデータばかりではないと思いますので、ちょっと補足いたします。

あと一点が、EPA では恐らく申請者がしてきた統計とは別に、個別に自分の自前でたしか統計をかけている、すべての統計をかけ直していると思います。

以上です。

○ 納屋座長

大変貴重なコメントを……。

○ 長野専門委員

よろしいでしょうか。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 長野専門委員

発がん性試験の場合、腫瘍に関しては今は Peto あるいは Cochran-Armitage、Fisher

検定が一般的に使われています。ところが、僕は、非腫瘍性病変、特にグレードのある病変についてはカイ二乗検定をしていたのですが、出てくるデータがどうもおかしいのです。それは、一般的なカイ二乗検定というのは、ワンプラス、ツープラス、スリープラスがあったときに、赤、白、青というように、ツープラスがワンプラスより高いという認識をしていないのです。それで、本来は累積カイ二乗という検定がありまして、グレードを加味したタイプがあるのですが、それは一般化されていないのですね。それで、以前、僕は厚生労働省の審査している方に、非腫瘍性病変は何をするのが一番適切か聞いたことがあるのですが、わからないという回答で、ずっと困ったまま数十年試験を続けておりました。

○ 林専門参考人

今の追加なのですけれども、やはり統計学というのも非常に進歩していますし、コンピューターも非常に進歩しています。それで、昔だと非常に困難だった統計手法というのも今では本当にデータセットさえきれいに整理できれば、非常に簡単にいろんな手法が使えるようになっていきます。だから、そういうことを考えれば、やはり統計の専門家も交えて、どういうふうな手法が一番適しているのか、その辺のディスカッションというのは一度やってみるべきではないかなというふうに思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。農薬専門調査会だけのお話ではなくなって、すべての毒性試験を評価してくださっている多くの専門調査会にもこれはかかわることですよね。なので、幹事会の座長としては今のお言葉に対して、こうしますということは何も言えません。事務局で御検討いただくしかないなと思います。少なくとも統計については、間違った統計をやってきたらやり直していただくことがありますというのは、これは間違いのない事実です。ですから、実験計画を立てられるときに適切な、そのときの最新の統計手法を使っていただくということがやはり大事なことになるだろうと思います。

○ 前田調整官

専門調査会は横断的なこともございますし、また近々座長会も開催することを検討いただいておりますので、農薬専門調査会からの話題提供ということで議題に上げていただくこともまた考えてございますが、そのときは納屋先生、よろしくお願いいたします。

失礼いたします。

○ 納屋座長

すみません、座長会のことを忘れて、天に向かってつばを吐いてしまいました。自分に降りかかってきたようです。私の発言はひとり言だったようなことで、議事録から削除していただいたほうがいいかもしれません。

資料 8 に関しては以上でよろしゅうございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それでは、今日いただいた御意見まとめさせていただいて、可能な範囲で部会にもフィードバックをさせていただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

すみません。資料 4 は本日は審議できないままになりましたので、次回の幹事会ということにさせていただきます。

その他のことで何か連絡事項等ありましたら、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

まず、今の関連なのですけども、もう既にたくさんコメントをいただいておりますので、メビンホスに関しましては改めて先生方にコメントをお願いすることはしないということによろしいでしょうか。

それではそのようにさせていただきます。

それでは、あとは今後の会議日程の御連絡を差し上げたいと思いますが、よろしいですか。次回の幹事会でございますが、幹事会につきましては、本年は本日が最後でございます。1 年間ありがとうございました。次回は 1 月 25 日金曜日に予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

それから、各部会でございますが、こちらは申しわけございません、第二部会を除きましてまだ年内に残っておりますので、よろしくお願いします。各部会順に述べさせていただきます。評価第一部会でございますが、評価第一部会は 12 月 21 日金曜日でございます。それから、評価第二部会は、12 月は先週開催させていただきましたので、次回は 2 月 20 日水曜日でございます。1 月はお休みです。それから、評価第三部会は、申しわけありません、あさって 12 月 14 日金曜日でございます。評価第四部会は来週木曜日、12 月 20 日でございます。それぞれ先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。幹事会としては 1 年間、どうもありがとうございました。

以上でございます。

○ 納屋座長

ほかに何か御意見等ございませんでしょうか。よろしゅうございますか。ちょっと時間を超過してしまいましたが、申しわけございません。これで本日の議事はすべて終了いたしました。

以上をもちまして、第 89 回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。

どうもありがとうございました。