

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 三 部 会 第 22 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成24年12月14日（金） 14：00～16：48

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- （1）農薬（テトラジホン）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、納屋副座長、浅野専門委員、小野専門委員、佐々木専門委員、
田村専門委員、永田専門委員、八田専門委員、増村専門委員

（専門参考人）

高木専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山評価専門官、
高畑技術参与、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 テトラジホン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻でございますので、ただ今から第22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、部会の先生方9名に御出席をいただいております。また、参考人として高木先生に今日もお越しいただいております。食品安全委員会からは3名の委員が出席されております。

以後の進行は三枝先生にお願いしたいのですが、すみません、このマイクなのですが、実は全員がマイクのスイッチを切ってしまいますと、お手元、何か赤くぼやっとなついていると思います。どなたかがスイッチを入れれば他の人ののは消えますので、大変申しわけありません、何かマイク装置の不具合でございまして、みんな光っているから何かということではないので、普段どおりお使いいただければと思います。大変申しわけございません。

それでは先生、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

お忙しいところをお集まりいただきまして、ありがとうございます。

本日は、農薬テトラジホン食品健康影響評価について審議したいと思います。

開催通知でも御連絡申し上げましたように、今日のこの会はクローズドで行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局のほうから資料の確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料確認をお願いいたします。

本日の議事次第、座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 は農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料 2 は本日、御審議をいただきますテトラジホンの農薬評価書案、資料 3 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパー、資料 4 としまして、これは 11 月の幹事会で検討いただいた事案でございますが、部会にフィードバックをとということでペーパーを用意しました。中身は植物体内運命試験についてでございます。後ほど御説明を差し上げられればと思っております。

本日の配布資料は以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○ 三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査・審議方法について」に基づき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、御報告をお願いします。

○ 堀部課長補佐

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、御報告をいたします。

本日の議事につきまして、先生方からあらかじめ御提出をいただきました確認書を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。

すみません、先ほど私、専門委員の先生方 9 名御出席と申し上げましたが、佐々木先生は 1 時間ほど遅れて来られるという御連絡を賜っております。申しわけございません。

確認は以上でございます。

○ 三枝座長

委員の先生方、相違はないでしょうか。ありがとうございます。

それでは、テトラジホンの審議に入りたいと思いますが、親委員会の先生方におかれましても積極的に御助言賜れればと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、説明を開始してください。

○横山評価専門官

資料 2 をお願いいたします。

まず、この剤の経緯になりますが、3 ページをお願いいたします。

国内では 1957 年に初回農薬登録されている剤でございます。ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準が設定されておりまして、2010 年 9 月に厚生労働大臣から意見聴取がなされたものでございます。

5 ページの要約につきましては、一通り審議をしていただきまして、食品健康影響評価とあわせて修正などさせていただければと思います。

6 ページをお願いいたします。

このテトラジホンという剤ですが、6.に構造式がございまして、このような構造のものでございます。ジフェニルスルホン骨格の殺ダニ剤で、各種ハダニ類の卵、孵化幼虫に対して高い活性を示すほか、雌ダニの卵巣に作用して無精卵化する特性を有するものでございます。

7 ページから、動物体内運命試験の説明をさせていただきます。

まず最初に、13 行目からのボックスになりますが、動物体内運命試験全体について、永田先生から御意見をいただいております。1 グループの個体数が 2 匹であるとか薬物動態学的パラメータですとか代謝産物の詳細なデータがないことから、このデータだけでの評価が難しいという御意見でございます。

中身を御確認いただきたいと思います。

7 ページの 15 行目から、まず吸収ですが、胆汁と尿中放射能から推定した吸収率は、少なくとも 47.3%と算出されております。

21 行目からの分布ですが、脂肪ですとか肺、肝臓、腎臓などに分布しております。

8 ページの 2 行目から、代謝です。

尿中及び胆汁中には未変化のテトラジホンは認められず、主要代謝物は、尿中の代謝物パターンから代謝物【a】であると推定された。胆汁中には他のピークが認められたとまとめさせていただいております。

この尿中の代謝物の【a】と推定されているものについては、TLC で確認はされているのですが、代謝物パターンから代謝物【a】であると推定されたとの記載しかございまして、この代謝物【a】と推定されたというところまで、この評価書に記載してもよいものかどうか、御意見いただければと思います。

8 ページの 10 行目、排泄の試験になります。

96 時間までに 74%TAR 以上が尿と糞に排泄されたというデータが出ております。主要

な排泄経路は糞となっております。

21 行目から、胆管の結紮をして試験が実施されておりました、この試験ですと、無処置の場合の結果に比べまして糞中排泄率が著しく低くなって、テトラジホンが体内吸収された後、胆汁中分泌を経て尿中に排泄されることが示唆されております。

9 ページは、カニューレを挿入したラットでの試験です。

主要排泄経路は、胆汁中という結果になっております。

11 行目からのこの結果は、2 年間の慢性毒性試験の臓器のテトラジホン濃度をまとめた結果でして、こちらについては永田先生から、余りにも古いので参考資料扱いとしてくださいという御意見をいただいております、参考資料というふうに記載を追記して、理由は、今のところ古いからということで脚注に記載させていただいております。御確認いただければと思います。

動物については以上になります。

○ 三枝座長

永田先生から、このデータではというお叱りを受けていますが、何しろ古い剤ですので、それも含めて先生、コメントをお願いします。

○ 永田専門委員

確かにそうなのですが、今までこの委員会で見させてもらって、一番データが出ていないものです。

それから、一昨日の幹事会でも言いましたが、評価書評価ならまだ、外国である程度評価されているもので、それで数値を見て「妥当である」でいいのですが、そうではない、抄録という形でデータが上がってきていますよね。それから、今まで審査した剤は、きちっとやっているメーカーはやっていて、これだけ非常に少ないデータでの評価は、非常に無理だと思うし、今まで他社がやっている内容が何だったのだということになりますので、やはり最低限、私が書いておりますように動態パラメータと、先ほどお話にありましたが、代謝産物をきちっと同定していない。恐らくこの化合物を見ると、1 つだけではなくて幾つもの、特に抱合体も含めてあると思うのですが、その辺もきちっと出ていないというところを見ますと、やはりそこはきちっとしてもらわないと、私としては認めるわけにいかないというのが見解です。

それから、先ほど最後の参考資料というのは、実は古いからというのはありますが、他のところを見ると、同じ年代のものは参考資料なのですね。だから、古いからというわけではないのですが、ほかのものととの整合性というのもありますので、やはりそこは参考資料にさせていただくのがいいかなと思います。

それから、実はデータが、この最初の動態ですね。これが 1975 年ですが、他のデータを見ると 2000 年にやったデータとか、その辺が入っているのにこれだけなぜこのときのデータしかないのかという疑問もありまして、こういうコメントをさせていただきました。

○ 三枝座長

この資料がないと ADI 決定ができないということについては、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

問題なのは、この吸収・分布のところのデータが 1 例。ここはやはりどうしても譲れないところでして、私 2 例と書いていますが、文書の中で 2 例と私が勘違いしたのかも知れませんが、ここが 1 例というのは決定的に問題だと思います。

ほかのところの排泄、胆汁とかその辺の問題を見ると 3 例使ってあって、データとしては GLP でもありますが、信用してもいいかなと。剤としては胆汁に排泄が主で、糞中に排泄されるというところはある程度出ていますし、蓄積性も、比較的排泄は、速いとは言えませんが、1 週間ぐらいで大半は出ますので、剤に特異的な毒性がない限りはこのデータで ADI が決まらないということはないと判断します。

○ 三枝座長

事務局から業者に今の永田先生の御意見を伝えていただいて、データが少ないので再試験ということは要求できますか。

○ 堀部課長補佐

部会の御決定としてそういったことを出せということであれば、それは評価に必要な資料でございますので、そこは何ら事務局が止めるようなものではございません。

その際に、今、永田先生からも、多分大丈夫だがここはきちんとということがございましたので、どの範疇に関してデータをきちんと出しなさいとか、あるいは業者が何か他のことから総合して考察すればいいものなのか、明らかに動物実験をやり直さなければいけないのかといった点を明確にさせていただけると、なお業者には伝えやすいかなと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

それでは永田先生、ミニマムこれだけはといった試験を御指示いただければ。

○ 永田専門委員

さっき言いましたように、今、大体薬物動態パラメータというので、去年からそういうデータを出すという方向で話がいつていると思いますので、少なくともそこと、それから、この年代から 30 年ぐらいたっていますので、分析方法が非常に進化したと思いますので、できれば代謝産物をメジャーなものと、ある程度できるところは出していただければいいと思います。

あと臓器の、これ 1 例だけなので、やはり 1 例だけだと非常に怖いので、少なくとも 3 例か 4 例できちんととっていただくことを要求したいと思います。

○ 堀部課長補佐

そうすると、トキシコキネティクス関係と代謝物の同定、これは排泄関係の代謝物の同定と、それから体内分布に関して、現行のガイドラインに沿ったようなもので、その場合に、例えば業者の解析ではなくて、動物のデータがマストという形のほうがよろしいですか。

○ 永田専門委員

そうですね。

○ 三枝座長

では、永田先生の御指示に従って、業者に要求していただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

最終的に ADI が決まるかどうかという点については、先ほども特異的な毒性がなければ ADI は大丈夫だということもいただいておりますので、そこは最後のところで、また御判断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。

○ 三枝座長

それでは審議を進めまして、最終的にまたこのところを、永田先生の御意見を伺いながら進めたいと思います。

○ 納屋副座長

9 ページの脚注の理由が、古いだけでいいですかというのを事務局から言われています。これはこのままにしておいていいですか。データを要求すれば、ここはもう必要なくなるのでしょうか。ちょっと確認だけ。

○ 永田専門委員

我々が、この何年前ですか、半世紀前のデータを信じられるかどうかですよ。他のところも同じような年代のものがありますので、そこには特別古いからとも何とも書いてありませんが、結局、参考データにした理由というのはどこにあるのか。私としては、今、言ったように半世紀前のデータであるということと、もしできるのであれば、本来であればやってもらうほうがいいのですが、1 年間の実験をまたやれということのも非常に無理というのがありますので、これはある程度データを信頼して判断するしかないかと思いますが、現状では、参考資料というのが一番いいのではないかと思います。

○ 堀部課長補佐

非常に古いというのがあります。今まで評価いただいたのは、確かに 70 年代というのはございましたが、50 年代の試験というのなかなか見ることのないデータでもございますので、まずは古いことと、それから、先ほど要求の中に臓器分布というの含まれておりますので、新しい動物試験の結果でカバーできるということで、参考資料とするのか、むしろ永田先生に伺いたいのですが、これを評価に使う資料として載せておいていいのか、あるいはこの動物の分布のデータを削除するという手もあるので、そこをどうしましょうか。古いからという理由で落としてしまうと、何かそれだけで全部落としてしまうということにもなりかねないので、例えばもうわかり切ったことであって評価に使えないということであれば、この部分を削除という手もありますので、取り扱いについて少し見ていただければありがたいのですが。

○ 永田専門委員

実はこれ、ちょっとコメントをつけるのに迷ったのですが、そもそもなぜこんなものが

あるのだろうかと思ってしまって、塩素化合物ですから絶対的にこれは脂質にたまりやすいというのは予想できる。それで、先ほど言いましたように、一番最初の毒性、要するに投与の動態とトキシコキネティクス、これがきちっと有意な値といいですか、それで出していれば、これも結局、慢性毒性試験の投与後に臓器中のものを見ただけですから、むしろこのデータよりそちらのデータのほうがきちっと出れば信頼性が高いわけで、それで出してくれれば、私は、あえてこれは必要ないと思いますので、削除して結構だと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

それでは、繰り返しになりますが、永田先生の要求された 3 つの試験の成績をまず要求して、それで、基本的に表 5 のデータは削除ということでお願いします。

○ 山添委員

永田先生、この濃度の表示ですが、これはラベル体から換算した値ですか。9 ページの表 5。

○ 永田専門委員

いや、そこまで見ていません。

○ 堀部課長補佐

これは長期毒性試験のもので、そもそも投与体はホットではなくてコールドを投与していますので……。

○ 山添委員

よくあるのは、試験が終わったときに、最後にホットを投与するという手もあるのですが、これはコールドなのですね。

○ 堀部課長補佐

抄録上はそういうことは書かれていないので、恐らく解剖したときの臓器を潰して、その中のこのものの濃度を測っただけだと思います。ホットでやっているとは書いていないです。

○ 永田専門委員

恐らく抽出して、GC で測ってピークを見てという……。そこまで書いていませんよ。でも、化合物としては恐らくそうですよね。

○ 山添委員

だから、分析の精度とかそういうものの信頼性が充分、はっきりしたデータが得られないのだったら、そういう理由で棄却をするほうが、サイエンスとして、今の基準に照らし合わせて問題点があるなら、そちらのほうがむしろはっきりするのかなと思ったので、ちょっとコメントしました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、次に進んでいただけますか。

○ 横山評価専門官

9 ページの 19 行目から、植物体内運命試験です。

まず、りんごの試験ですが、こちらですと放射能の大部分は抽出物中に認められておりまして、処理葉では、未変化のテトラジホン以外の分解物は認められておりません。果実中のテトラジホンの濃度ですが、0.03 mg/kg 以下であったということでございます。

あと、非処理の葉ですとか果実への移行はわずかという結果になっております。

ここは田村先生から御修文いただいております。

11 行目から、かんきつの試験でございます。

こちらは残留放射能の大部分が、やはり未変化のテトラジホンという結果で、2 つのリング構造、ベンゼン環ですね、こちらの構造を有する 5 種の未同定代謝物が、いずれも 10%TRR 未満という結果になっております。

こちらも田村先生に御修文をいただきました。

11 ページにまいりまして、なすの試験です。

やはり残留放射能の大部分は未変化のテトラジホンという結果で、2 つのリング構造を有する 5 種の未同定代謝物が検出されていますが、いずれも 5%TRR を超える代謝物は検出されなかったという結果になっております。

22 行目から、土壌中運命試験です。

まず、好氣的土壌中運命試験ですが、半減期は 16 週間で、分解物【b】、【c】、【d】が確認されております。

12 ページの 9 行目から、好氣的土壌中運命試験で、こちらは分解物が【b】、【c】、【d】、【e】の 4 種類認められております。

20 行目から、こちら好氣的土壌中運命試験ですが、半減期は 26 週間から 33 週間という結果になっております。

こちらは田村先生に御追記いただきました。

13 ページにまいりまして 3 行目から、湛水土壌中の運命試験です。

湛水条件下でテトラジホンはほとんど水層には存在せず、土壌中に存在していて、二酸化炭素はほとんど発生しなかったという結果です。半減期は 36 週間で、土壌抽出物中で分解物【b】、【c】、【d】が認められております。

土壌吸着試験ですが、土壌の有機炭素含有量と係数の K の相関が認められないために、土壌吸着平衡定数を求めることができなかったという結果になっております。

21 行目から水中運命試験、まず、加水分解試験です。

いずれの pH でもテトラジホンの分解は認められなかったという結果になっております。

14 ページ、水中光分解試験で、推定半減期はこちらは短くて、蒸留水と自然水中で 6 日及び 4 日と算出されております。

12 行目からも光水中分解試験で、純水と滅菌自然水で試験が実施されておまして、

推定半減期は純水、自然水で 5.6 日及び 6.3 日です。東京・春の換算ですと、11.6 及び 13.1 と算出されております。

27 行目から、土壌残留試験です。結果は 15 ページの表 11 になります。

ほ場の結果ですと、25 日から 55 日という結果が出ております。

4 行目から、作物残留試験です。分析対象化合物テトラジホンとして試験が実施されております。最大残留量は、夏みかんの果皮で 3.80 mg/kg が認められております。

以上になります。

○ 三枝座長

田村先生、修文いただいておりますが、全般的に解説していただけますでしょうか。

○ 田村専門委員

今、御報告があったとおりです。ほとんどが親化合物であるということで、代謝物は同定されていないということです。

植物体内運命試験の目的が、親化合物の残留と代謝物の決定ということですので、代謝物の有無とその濃度を追記させていただきました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、一般薬理に進んでください。

○ 横山評価専門官

15 ページをお願いします。

11 行目から一般薬理試験で、結果については表 12 にまとめさせていただいております。これは高木先生から御修文いただいております。

影響は、ヘキソバルビタール睡眠時間で睡眠時間の延長が雄で認められております。

17 ページ、急性毒性試験になります。

表 13 に結果をまとめさせていただいておりますが、高い値が出ております。

一番上の白色ラットの経口の試験で、観察された症状の身づくろいですが、身づくろいがどのようになったかという変化がわからなかったため確認したところ、原本に戻ってもこれ以上の情報が得られなかったということで、この記載をどのようにするか、削除すればよろしいかも含めて御確認いただければと思います。

18 ページの 9 行目から、刺激と感作になります。

目につきましては軽度の刺激性、皮膚では刺激性は認められなかったという結果です。皮膚感作性は、Maximization 法で陰性の結果が得られております。

急性毒性については以上になります。

○ 三枝座長

薬理の試験では高木先生から修文いただいておりますが、先生、これでよろしいでしょうか。

○ 高木専門参考人

はい。

○ 三枝座長

急性毒性のほうで、今、お話がありました身づくろい。意味がよくわからないのですが、浅野先生が書いておられるように、身づくろいの頻度が増したというか、そんなことだろうとは思いますが、これは残しますか、それとも削除してしまいますか、どうでしょうか。

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

この試験では、少なくとも自発運動の低下は認められていないのですね。どちらかという行動がより活動的になっている、過剰な咀嚼運動というのがありますので、「身づくろい行動の増加」のほうがいいのかなと思ったのですが、原文でもそれが出てこないのだと。

残したほうがいいかなとは思いますが、行動がちょっと、何というか、亢進しているというか、そういうところで記述はあったほうがいいと思います。

○ 三枝座長

小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私も今の意見に同感です。身づくろい、多分増加だと思いますが、ただ原文には書いていないようですので、このまま残すということではよろしいのではないですか。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

私も、このまま残しておいたらいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

では、増えたかどうかはわかりませんが、一応記載として身づくろいという、このまま残していただければと思います。

○ 堀部課長補佐

中身は何なのということをもしどこかで問われるようなことがあれば、専門調査会としては、咀嚼行動が亢進していることとあわせれば、恐らく何らかの活動性の亢進があったものとは判断するが、その裏打ちがないのでとりあえず報告書で確認のできた「身づくろい」という記載を残しましたという説明をさせていただければと思います。

ありがとうございます。

○ 三枝座長

それでは、亜急性のほうに進んでいただけますか。

○ 横山評価専門官

19 ページをお願いいたします。

まず、【事務局より】で説明させていただいておりますが、統計検定が実施されていな

い試験につきましては、表の脚注に「統計検定が実施されていないが、投与の影響とした」など注意書きをした上で、コントロール群に比べまして発生頻度の増加したものについてまとめさせていただいております。それぞれ御確認いただければと思います。

19 ページの3行目から、まず90日の亜急性毒性試験、ラットの試験です。

こちらは非GLP試験と記載してしまいましたが、GLPで実施された試験で、誤記載でした。申しわけありません、修正させていただきます。

こちらの試験ですが、所見につきましては表15のとおりとなります。脳下垂体の肥大につきましては肉眼所見でございまして、臓器重量、病理検査で所見がないという御指摘を浅野先生からいただいておりますので、削除でよろしいかどうか扱いについて御確認いただければと思います。

また、雄の3,000 ppmのTPについて、三枝先生から削除いただいております。

20 ページの6か月の亜急性毒性試験、マウスの試験ですが、こちらは検査項目と検査内容が足りないことなどがございまして、参考資料とさせていただいて、脚注でその理由を説明させていただいております。御確認いただければと思います。

また、この試験を参考資料とすることで、NOAELの設定には使わないものとなりますので、検体摂取量の表は不要ということで御意見をいただいております、削除させていただきました。

所見といたしましては、4,000 ppm投与群の雄と2,000 ppm以上投与群の雌で脾臓の非特異的炎症反応が認められまして、4,000 ppm投与群、雌では体重増加抑制、肝臓、脾臓及び腎臓の血管周囲白血球浸潤が認められております。

20 ページの16行目から、イヌの90日の試験です。

所見につきましては、おめくりいただきまして表17を御覧いただければと思います。

こちらにつきましては、まず三枝先生から、この50 mg/kg 体重/日以上肝胆管増生につきまして、程度ですとか用量相関の有無を確認するために病理組織写真を要求という御意見をいただいております。

また、小野先生から「肝類洞腔内白血球増加」は死亡例の所見という御指摘をいただきました。死亡例の所見につきまして、一番上で「死亡例」という括弧の中に入れているのですが、この中に入れるのがよろしいのか、それとも死亡例の行動性低下などの影響自体も必要ないということであれば、全部削除してしまうというのもあるかと思いますので、こちらの扱いについて御確認いただければとおります。

また、雄の所見で網かけさせていただいているのですが、「好酸性型変異肝細胞巣」は「肝細胞好酸性変性」ではないかという御意見をいただいております。

また、単球数の減少につきまして、単球数の比率減少という御意見と、8週のみの変化ということで御追記いただいております。また、これ自体、毒性的意義について御検討いただいて、削除でよろしいのではないかという御意見もいただいているところでございます。こちらについて御審議いただければと思います。

21 ページの 9 行目から、亜急性神経毒性試験です。

こちらの試験では症状などは認められておりませんで、亜急性神経毒性は認められなかったというまとめとさせていただいております。

また、表 19 の所見ですが、肝肥大は肉眼所見でして、神経毒性の試験で脳ですとか神経については病理も検査されているのですが、肝臓の病理のほうは見ておりませんで、その点も含めて、この肝肥大をどのように扱うか、削除でよろしいかどうか御確認いただければと思います。

亜急性は、以上になります。

○ 三枝座長

それでは、順に進めていきたいと思います。

最初に、亜急性毒性試験の 90 日ラットです。

これは今、御説明がありましたが、浅野先生、私もこの脳下垂体肥大というのは裏づけがないということで削除していいと思うのですが、その辺いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

私もそのとおりに思っています。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

私も同感です。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

削除で結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

(2) のマウスは、古い試験で参考資料なのですが、特にこれは、私は推定摂取量は要らないと思ったのですが、先生方、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私も要らないと思います。特に、これは実際の量を測ったわけではなくて推定ですから、そういう意味でも要らないと思います。

○ 三枝座長

次に、亜急性のイヌの試験です。

一番最初に小野先生にお聞きしたいのは死亡例の所見の書き方なのですが、1 つは、事務局から提案がありましたが、雄の死亡例の錯綜とか行動性低下とか、こういうものは削除するという手もあると思うのですが、その辺はいかがでしょうか。

○ 小野専門委員

この場合、死亡例の所見をこれまでどう記載していたかを私が知らないのですが、それと合わせるのいいのではないかというのが私の意見です。肝臓の類洞腔内白血球増加は死亡例の 1 匹の所見で、消してしまいましたが、もし死亡例の所見は上に括弧書きで今の形で書くということであれば、そちらに入れていただければよろしいと思います。

○ 堀部課長補佐

これまでのという話がありましたので、これまでの取り扱いですが、正直言うと、いつもの決め台詞になってしまって恐縮ですが、ケース・バイ・ケースで御判断をいただいております。

ということかという、この死亡例の所見をこの剤の毒性の兆候としてきちんと残す必要があると判断されれば、死亡例に関しての所見を入れているケースもございますし、他の、生存動物の剖検例等と合わせればおのずとわかるよねとか、あるいは特筆すべき所見ではないからいいよねという場合には、あえて書かないケースもございます。

したがって、死亡所見についてどう扱うかは、この場合に出てきている所見を見てどう判断されるかを御検討いただければありがたいと思っています。

ちなみに、先生に御指摘いただいた雄の肝臓の類洞腔内の白血球ですが、雌ですと、死亡動物でも出ているのですが、生存動物でも最後、出てきているので、その辺もあわせて所見の取り扱いを御検討いただけるとありがたいと思います。

○ 三枝座長

ということですが、小野先生、いかがいたしましょうか。

○ 小野専門委員

そういうことであれば、今、事務局から話がありましたように、雌では生存例、死亡例 1 匹ずつこの所見が出ていますので、死亡例の所見のところに記載していただければと思います。

死亡例の所見ですが、今この試験はイヌで、各群 4 匹しかいない試験ですので、死亡の 1 例の所見、完全に死因を特定できるかと言われるとちょっと微妙ですが、死因を示す所見として残しておいたほうがいいのではないかとはいいますので、今の形で上に載せていただければと思います。

○ 三枝座長

高木先生、今、小野先生は残すようにという御意見でしたが、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

私も残したほうがよいと思います。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

私もその意見に賛成です。

○ 三枝座長

それでは、この所見は表の中に残すということ。

それと、肝類洞腔内の白血球は死亡例のところに含めるということで、お願いします。

○ 堀部課長補佐

すみません、今、申し上げたように雌のほうは死亡例でも生存例でも出ているのですが、死亡例のところに書くとかなりリダンダントな形にはなりますが、雌のほうの所見の取り扱いはいかがいしましょうか。

○ 三枝座長

雌はこのままでいいように思うのですが、小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

雌は生存例にも出ていますので、このままでよろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

あと、小野先生と高木先生から「好酸性型変異肝細胞巢」は「肝細胞好酸性変性」ではないかということです。私もこちらのほうがいいと思うのですが、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

用語としては、そちらのほうが適切だと思います。

○ 三枝座長

では、これは小野先生と高木先生の御指摘のように変えていただければと思います。

それから、胆管増生で私がこういうことを思ったのは、ラットのほうで胆管増生があるが、あれがどうも怪しげなので、イヌでも出るかどうか確認したいという意味で、写真があればと思ったのですが、浅野先生、これについていかがですか。

○ 浅野専門委員

ラットの場合、長期の場合は胆管増生は一般的に出てくる所見だと思うのですが、イヌでどれだけ出てきたのか、先生が病理所見を見たいと書かれたやつですね。

○ 三枝座長

はい。

○ 浅野専門委員

ただ、例えばこれに付随した変化が考察できるのであれば、ここに書くべきなのかもしれませんが、現状ではこれは、胆管増生だけでは毒性所見として取り上げる必要はないのではないかと私は思っています。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

そうですね……、私も、ここで取り上げる必要はないのではないかなというのが一応意見ですが、その一方で、今日、代謝のほうの話を伺っていたらこの物質は胆汁排泄がメインだという話でしたので、そういう意味からすると、何らかの作用があった可能性は否定

できないかと思います。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

病理の表のデータを見ると 4 匹中 1 例、2 例の変化なので、これをもって明らかな毒性ととるのも行き過ぎなのではないか。ですから削除してもよいのではないかと私は思っております。

○ 三枝座長

投与量がかなり高いこともあって、後でまた議論したいと思いますが、ADI には余り関係がないような所見なので、一応残しておくということではよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○ 納屋副座長

せっかく動物代謝のデータをとり直していただくこともありますので、写真が残っているのであれば写真も提出していただいて、御専門の先生方に中身を確認していただくのも、別に審議が遅くなる理由にはならないと思いますので、確認していただくことはそれなりに意味があるのではないのでしょうか。

○ 三枝座長

では、写真を業者に要求していただいて、それを専門の先生方に見ていただくということではよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

その結果によって、どこでとるか、とらないかという結果が変わってくるという理解でよろしいですね。

○ 三枝座長

そうですね。

○ 堀部課長補佐

いずれエンドポイントに何か影響するわけではないが、この試験に関しての NOAEL は、その写真を御覧いただいた結果、変わり得るということで。わかりました。

○ 三枝座長

次に、28 日間亜急性神経毒性試験ですが、肝肥大は要らないのではないかと小野先生と浅野先生の御意見、私も要らないと思うのですが、高木先生はいかがでしょう。

○ 高木専門参考人

私も要らないと思います。

○ 三枝座長

では、これは削除ということでお願いします。

それでは、慢性試験をお願いします。

○ 横山評価専門官

22 ページの 16 行目から、まずラットの 2 年間の試験です。

こちらの試験も、動物数の不足ですとか試験項目の不足がございましたので、参考資料とさせていただいて、脚注にその理由を記載させていただいております。

23 ページをお願いします。

先ほども御指摘いただきましたように、検体摂取量については削除させていただきたいと思います。

所見につきまして、表 21 で「肝 PAS 染色陽性斑」と記載したもののについてですが、こちらは毒性学的意義について記載すべきではという御意見をいただいているところでして、こちらをどのように扱ったらよろしいか、御審議をお願いできればと思います。

また、雌雄の 1,200 ppm 以上で脾水腫性変性部位脂肪化というのが出ておりまして、この部会の前に親委員から、これは一体どういうものかという御質問をいただきました。原文の記載は「more fattening on those parts where the hydropic degeneration occurs」となっておりまして、どのように扱えばよろしいか御確認いただければと思います。

23 ページの 17 行目から、イヌの 1 年の試験でして、所見は 24 ページになります。

こちらは最高用量 25 mg/kg 以上で ALP の増加が認められておりまして、さらに 125 では肝肥大、こちらは肉眼なのですが、認められております。

肝肥大がありまして、抄録に肝重量増加も認められたという記載があったのですが、その数字の記載がございまして、報告書を調べたのですが 4 例の結果でして、読み上げさせていただきますと、コントロール群が 253 g、173 g、244 g、182 g に対して最高用量で 255 g、394 g、416 g、324 g とばらばらの数字が出ておりまして、ちょっと判断しにくいかと思います。肝臓の影響といたしましては 25 以上の ALP が出ていることもありまして、この辺、どのようにまとめたらよろしいか御確認いただければと思います。

また、雌の 25 mg/kg の網かけしている腎小体腫脹につきましては、先生方から、寄生虫の迷入に起因する変化で肉芽腫ではないかという御意見をいただいております、寄生虫の迷入に起因するものと検体投与の影響ではないということになるかとも思われまして、こちらの削除をという御意見ですが、こちらについて御確認いただければと思います。

5 行目から、ラットの併合試験になります。

所見につきましては 25 ページの表 24 になります。

25 ページの下ボックス、いただいている御意見から説明させていただきますと、まず、小葉中心性肝細胞肥大につきまして、抄録で、本文中にその記載があったのですが、何例出たかという記載がございませんでした。こちらにつきましては報告書にその記載がございまして、300 ppm 以上で肝細胞肥大が認められていることが報告書で確認できます。また、この hepatocyte hypertrophy ですが、報告書の result のところに「with a centrilobular distribution」といった記載もありまして、そこを踏まえて「小葉中心性肝

細胞肥大」とたたき台の原案で書かせていただいたところでございます。

こちらについて、どのような記載にしたらよろしいか御確認いただければと思います。

続きまして肺胞上皮化、こちらは 300 ppm の雌雄の所見ですが、こちらも用語を確認するよういただいております、alveolar epithelialisation、大丈夫ですか、すみません。そういう原文の記載がございまして、どのように記載したらよろしいか御指示いただければと思います。

浅野先生から、肝脂肪空胞化、囊胞変性と、こちらで「肝細胞脂肪化」とした変化は同一のものかという御質問がありました。報告書の記載ですと、所見について別々にまとめられているようでございます。

甲状腺の重量につきましては、雄ですね、104 週で有意差がないということで、52 週と 78 週の変化という御追記をいただいております。

事務局からお伺いしていた内容としましては、30 ppm 以上の肝絶対重量と脾重量の増加について、あと胆管増生について御意見を伺っているところでございます。こちらの扱いについても御審議いただければと思います。

26 ページの 2 行目から、マウスの 18 か月の試験になります。所見は 27 ページです。

こちらも先生方から御修文いただいております。

小野先生から、「明細胞型変異肝細胞巣」は擦り硝子様変化かという御質問をいただいておりますが、原文では「eosinophilic and clear cell/ground glass foci」という記載がございまして、こちら記載について御意見いただければと思います。

腫瘍性病変につきましては、表 27 のとおりとなっております、こちらは全動物について、報告書の取りまとめが「肝細胞癌、肝細胞腺腫又は癌」というまとめで、それぞれについて有意差検定がございましたので、このような取りまとめとさせていただいておりますが、肝細胞腺腫について、取りまとめがなかったためにこの表に入られていないということもございます。三枝先生から背景データの要求もありまして、こちらはどのように扱ったらよろしいか、御審議いただければと思います。

それと、肝細胞肥大なのですが、27 ページ下の【事務局より】のボックスの中に原文を記載させていただきました。「peri-acinar (centrilobular)」細葉周辺ということで、小葉中心性に該当するのではないかと考えましたので、「小葉中心性」と記載しましたという御説明をさせていただいたところでございます。こちらはどのような記載にしたらよろしいか、御確認いただければと思います。

次に 28 ページになりますが、浅野先生から、640 ppm 群の雌雄の変性と肥大について御意見をいただいております。こちら報告書で記載する限りでは、640 ppm の雌雄で肝細胞肥大があつて、変性は雄のみかと考えてこのような記載とさせていただいておりますが、この御意見、御解説をお願いしたいと思います。

それと、25 ページのラットの併合試験で重要な点を 1 つ御説明を忘れておりました。申しわけございません。

ラットの併合試験で、甲状腺のろ胞腺腫を、腫瘍性病変として切り出して表をおつくりするのが漏れてしまいました。例数といたしましては、抄録ですと 153 ページから 154 ページに記載があるのですが、まず、78 週の雄ですと対照群 1 例、10 ppm 投与群 1 例、30、ゼロ、300、ゼロ、3,000 で 3 例。雌ですと出ていないという結果で、104 週で対照群で 3 例、10 ppm で 3 例、30 で 2 例、300 で 5 例、3,000 ですと 13 例、雌の 104 週で対照群 1 例、10 ppm ゼロ、30 ppm、1、300、1、3,000、7 と、検定の結果が出ていないのですが、数字としては高用量群で増えておりまして、こちらの扱いについて御審議をお願いできればと思います。申しわけございませんでした。

長期についての説明は、以上になります。

○ 三枝座長

59 年のラットの 2 年間の試験、これは参考資料ということですが、この所見が、事務局から御説明もありましたがなかなかわかりにくいというか、浅野先生も PAS 染色陽性斑ということで、あと、英語を聞いても脾水腫性変性部位脂肪化というのもよくわからなかったのですが、この取り扱い、いかがいたしましょうか。

小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

これは参考資料の扱いですよね。ですから、そのように抄録には書いてあるのでそのままでもいいかなという気がするのですが、一応申請者にほかの試験の病理の写真等を要求するときに、実際はどんなものなのか確認したほうがいいかなと。

○ 三枝座長

59 年なので、写真はないかもしれない。

○ 堀部課長補佐

関連してですが、そもそもこのよくわからないものを評価書の中に評価資料として載せる必要があるかという点についても、あわせて御検討いただければと思います。先ほどの 2 年の臓器と同じなのですが、本当に評価に、用語がわかれば評価に耐えうるのかもしれませんが、これ以上当たれないとなると、これは本当に評価書に残すべきかという点も含めて御検討いただいて、業者に問い合わせ正しいものにして載せるのか、あるいはよくわからないということで、そもそも評価に使わない、要するに評価書から落としてしまうという御判断も可能かとは思いますので、あわせて御検討いただければありがたいです。

○ 三枝座長

では、残すか残さないか先に御意見を賜りたいのですが、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

結局この所見、毒性所見として載せたことがない、私自身、経験のない所見ですので、これは使わないほうが無難かと思います。判断できないのではないかと思います。

○ 三枝座長

小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私も、特に評価にはあってもなくても影響はないと思いますので、そういう意味では、削除してしまってよろしいかと思います。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

私も、他の GLP の試験があるので削除していいと思います。

○ 三枝座長

では、この参考資料は削除ということでお願いします。

次に、イヌの 1 年の試験ですが、肝臓の肥大という点。先ほど説明いただいた数字だとコントロールがやけに軽いという印象があって、それから個体間の数値もかなりばらばらであるということで、肝肥大という肉眼所見をどう扱うかなのですが、小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

これもかなり古い試験で、しかも 1 群 2 匹の雑種犬と書いてありまして、どんなイヌを使っているのかよくわかりませんが、ちょっと……。削除でもいいかなという気はします。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

最初は削除という考えでいたのですが、今、数字を言っていただきましたよね。これでハイドーズのほうは明らかに高い数字が出ていると思うのですよ。だから体重と比較して、体重比のものも……。ちょっと難しいところなのですが、肝肥大、数字は倍ぐらいのものもありましたので、入れておいたほうがいいのかという感じがしました。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

少ない匹数で明らかに出ているということなので、残したほうがいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

アルフォスの増加も見られますので、では、一応残すということでお願いします。

それから、腎小体腫脹とあったのは皆さん同じ意見で、多分、寄生虫迷入による肉芽種だろうということです。ですから、これは削除ということでお願いします。

○ 堀部課長補佐

今、肝臓のほうを重量の変化から御覧いただきまして、所見名は今「肥大」となっているのですが、「肥大」のままでいいのか「重量変化」と書いたほうがいいのか、その辺ど

のように取り扱いますか。所見としてとられているのは、確かに肥大なのですが、どのように扱いますか。

○ 三枝座長

数値を見てということだったら「肝重量増加」のほうがよろしいですかね。

○ 堀部課長補佐

ちなみに比重量ですが、データは申し上げなかったのですが、対照群、先ほど申し上げた 4 匹の対照群の平均値をとってあるものもありまして、平均値で対照群 2.75 に対して最高用量群 3.76 という数字があります。有意差検定はできておりませんが、そういう意味では両方とも増加傾向は、絶対重量、比重量ともに増加傾向は認められるのではないかと思いますので、それであれば、絶対重量と比重量の変化というふうにとって、統計処理はされていないが判断という形でとるのが、今までの整理と符合できるのかなと思います。

○ 三枝座長

そういう扱いでよろしいですね。

それでは、今、御提案のあったような表現に変えていただければと思います。よろしくお願いします。

次に、(3) 慢性毒性／発がん性併合試験ですが、これは、1 つは肝臓の所見がかなり混乱しているような印象を受けたのですが、先生方に修文していただいて、こういう表になりましたが、これでよろしいでしょうか。

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

表 24 に関しましてはこれで結構だと思いますが、1 個、所見がすごくたくさん書かれているのですが、それぞれ別々の所見名として挙げられているもので、脂肪化と空胞変性とかありますよね。結局これは全部 300 ppm の部分を削ることになりますから、問題ないと思います。多分、脂肪染色をやって決めたものではないのではないかと思いますのですよ。かなり気になっていたのですが。所見でこういうふうに削った場合には、特に問題ないと考えます。

○ 三枝座長

あと先生に確認していただきたいのは、肝脂肪空胞化、囊胞変性、これは事務局に伺いたいのですが、別の所見としてまとめられているという意味ですね。

ちなみに浅野先生、先ほど事務局からいただいた元データを見ますと、整理の仕方として「mid-zonal fat vacuolation」とか「periacinar fat vacuolation」といったことで整理しているようすが。

○ 浅野専門委員

場所ですか。

○ 三枝座長

はい。

○ 浅野専門委員

では、それは脂肪化とは全く別の所見としてとらえているのですか。

○ 三枝座長

別だと思います。**vacuolation** という表現ですから、空胞化というか……。あ、違いましたか。

○ 堀部課長補佐

今、先生が御覧いただいているのはマウスのデータではないかと思います。

○ 三枝座長

hepatocyte vacuolation、それから **cystic degeneration**。嚢胞変性となっているのがこれですね。それと、**congestion**。かなり曖昧な。

○ 浅野専門委員

そうですね。ただ、所見としては消せるという意見は皆さん同じだと思いますので、そこを追求しなくてもいいと思います。

○ 三枝座長

先生方に直していただいたこの表現でよろしいですかね。

高木先生、それでよろしいですか。

○ 高木専門参考人

はい。

○ 堀部課長補佐

先生、肝細胞肥大のところですが、先ほども御説明いたしましたように、**result** のところに部位として「**hepatocyte hypertrophy with a centrilobular distribution**」となっているので、肝細胞肥大については小葉中心性肝細胞肥大と書いてもいいかとも思うのですが、部位を明確にしないほうがいいという御判断もあろうかと思いますが、その辺いかがか御意見いただければと思います。

○ 小野専門委員

本文にそう書いてあるのであれば、「小葉中心性」と入れてください。

○ 三枝座長

あと言葉のことですが、肺胞上皮化と最初にあったやつで、先ほどの御説明では **alveolar epithelialization** ということなので、そう聞くと、過形成ではなくて上皮化生ではないかと思います。ただ、気管支上皮が扁平化したのか、それがよくわからないのですが。

○ 三森委員

epithelialization ですので、腺上皮化生と思うのです。**metaplasia** の変化だと思いますので、過形成ではない。

よく使うのは、肺胞の腺上皮化という言い方もするのです。肺胞のⅡ型上皮がはがれてしまって、そこに細気管支上皮が内張りしてしまったような状態のことを言っています。

腺上皮化、あるいはもっとわかりやすくするのであれば、腺上皮化生のほうがいいかもしれません。

○ 三枝座長

それでは、上皮化生ということをお願いします。

○ 堀部課長補佐

腺上皮化生ですね。

○ 三森委員

表 24 ですが、300 ppm 以上のところで肺のコレステリン裂と書いていますね。クレフトのことだと思うのですが、コレステリン結晶で良いのではないか。空隙になっているという意味ですね。

○ 三枝座長

ケッシュウ……。

○ 三森委員

クリスタル。コレステリン結晶。

○ 堀部課長補佐

先ほど申し上げたように、甲状腺ろ胞腺腫に関しては作表させていただきたいと思えます。すみません。

それから先生、甲状腺に関してはデータを確認しておいていただいたほうが良いと思うのですが。良性腫瘍で腫瘍性病変に当たりますので、どこから増えたかを明確にしないといけないので、データを御確認いただければと思います。

抄録の 153 ページ、154 ページ、合算はしてきていないので何とも申し上げにくいのですが、改めて御覧いただければと思います。

153 ページは、52 週は 30 のみで、雄で 1 例増えているだけで、ここは余り、最終的には足し算しないといけないと思いますが、余り影響ないと思います。78 週ですと、雌はゼロですが雄で 1、1、0、3 です。3,000 のところでは恐らく増えているだろうと思います。

それから 154 ページをごらんいただくと、中段ちょっと下に甲状腺の項の一番上にろ胞腺腫がございまして、雄で 3、3、2、5、13 という事なので、雄のほうは全部足し上げると対照群が 4、15 ppm でも 4、50 ppm が 3、300 ppm が 5 で 3,000 ppm が 16 という形になります。ここをどこで切るか。まず雄のほうですが。

○ 三枝座長

3,000 でいいと思うのですが、先生方いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私も 3,000 でいいと思います。

○ 浅野専門委員

私も 3,000 でいいと思います。

○ 三枝座長

では、雄は 3,000 ということで。

○ 堀部課長補佐

雌のほうは 104 週のみで出ていまして、154 ページ、今、御覧いただいたところのすぐ右脇を御覧いただきますと、1、0、1、1、7 ということで、こちらも 3,000 ということでよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

はい。

○ 堀部課長補佐

そうしましたら本文中に、今、14 行目に「発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった」となっておりますが、「雌雄とも 3,000 ppm で甲状腺ろ胞腺腫の発生頻度が増加した」と置き換えさせていただいて、かつ最後の「発がん性は認められなかった」というところは不適切ですので、ここを削除させていただく。文章上はそういう処理をさせていただきます。すみません。

○ 三枝座長

胆管増生の扱いですが、ほとんどの先生方と同じ意見で、用量依存性がないことと、必要ないかと思うのですが、このドーズによって病変の程度が変わるかどうか確認する必要は、どうでしょうか。ないような気もしますが。

○ 小野専門委員

いや、確認したいなと思って事務局にお願いしたのですが、報告書のテーブルのほうにグレードの記載がなかったし本文中にもないようすし、多分グレードの変化もなかったのではないかと推測しましたので、そうであれば、これは加齢性で増えているものと思われるので、削除ということでよいのではないかと思います。

○ 三枝座長

浅野先生、それでよろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

高木先生いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

結構です。

○ 三枝座長

それでは、30 ppm の胆管増生は削除をお願いします。

あと、雌の肝絶対及び比重量増加となっているのは、いかがでしょうか。用量相関がなかったり単発的だったりということで、私は要らないと思ったのですが。

高木先生、いかがですか。

○ 堀部課長補佐

抄録 130 ページです。雌は 78 週で絶対重量、比重量が両方動いています。

○ 高木専門参考人

削除で結構です。

○ 堀部課長補佐

そうすると、上のドーズをどこからとりますか、それともとりませんか。

○ 三枝座長

そうなりますと毒性所見なしが 30 ppm 以下となりますが、それでよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

雌の肝臓の重量は、今、三枝先生と高木先生からは 3,000 ということで加筆いただいているのですが、そこでよろしいですか。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

そうですね、3,000 であれば、体重低下があるせいもありますが、比重量で 130%以上となっていますので、3,000 であればとってもよろしいかと思います。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

3,000 は比重量だけなのですね。

○ 三枝座長

104 週は。

○ 浅野専門委員

78 週が両方上がっている。傾向はずっと続いていますので、3,000 をとってよろしいと思います。

○ 三枝座長

高木先生、それでよろしいですか。

○ 高木専門参考人

はい。

○ 三枝座長

それでは、肝臓のほうは 3,000 以上ということでお願いします。

○ 堀部課長補佐

今の、戻っていただいて 24 ページの 15 行目、LOAEL の典型的な所見を挙げるところなのですが、小野先生から「肝細胞過形成」より「肝細胞肥大」のほうがいいのではないかという御提案をいただいていますので、ここを御検討ください。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

今、持ってこなかったのですが、事務局から送ってもらった病理のサマリーのテーブルに、私の見間違いでなければ **hyperplasia** という所見が見つからなかったのですよ。農薬抄録に書いてある所見の数値と照らしたら、抄録のほうで過形成と書いてある数字が **hypertrophy** というところに書いてあったような気がしたのです。

○ 三枝座長

ということは、業者が間違えたのですね。

○ 小野専門委員

業者が写すときに間違えたのではないかなと思ったので。

○ 堀部課長補佐

今、確認しているのですが、サマリーのほうには確かに先生おっしゃるように **hyperplasia** はないのですが、テーブルのほうには **hyperplasia** の記載があるようです。今、すみませんがサマリーのところとテーブルのコピーをお持ちしますので、用意する間、先に進んでいただいて、御用意ができた段階でごらんいただいたほうがよろしいかと思います。

申しわけございませんが、なぜ先生のお手元に届いていないのに事務局がこの報告書を持っているのだということですが、余りにも抄録がよくわからなかったことと、先生方から報告書を見たいという御要請もありましたので、普段ですとこれは報告書がついてこないタイプの剤なのですが、あえて取り寄せて事務局が一部控えとして持っております。

今、テーブルとサマリーのところを御覧いただけるように御用意いたしますので、申しわけございません、先に進んでいただいて。そうすると、恐らく所見の取り扱いが変わってくる可能性があるのです。

○ 三枝座長

それでは確認ですが、今の (3) のところで胆管増生と肝重量を 30 ppm ではとらなくなりましたので、NOAEL は、先生方から修文していただきましたが、無毒性量が雌雄とも 30 ppm で雄では 1.39、雌では 1.62 mg/kg 体重/日と変更となります。それでよろしいですね。

では、(4) の 18 か月発がん性試験ですが、これは途中殺があるということを追記させていただきました。

それと、**periacinar** の扱いですが、これは私も含めて混乱してしまして、正解は、小野先生。浅野先生と私の間違いでした。**periacinar** は **centrilobular** ということで、これは事務局でも調べていただいて確認させていただきましたので、言葉の間違いは写真を見ればわかるだろうと思って、私を見せてと言いましたが、もうそれは必要ありませんから。**centrilobular** ということで表現していただければと思います。

あと小野先生の、明細胞型変異肝細胞巣というのは、すみません、もう一度言っていた

だけですか。

○ 堀部課長補佐

clear cell/ground glass と、「／（スラッシュ）」が入っていたのですね。それで、どうしようかなと。もう少し正確なものをお伝えしたほうがいいと思うのですが、いずれ…。そこにはスラッシュがございまして、どのように所見をとるべきなのか。

○ 三枝座長

三森先生、教えていただけますか。

○ 三森委員

先ほど聞いたときには、clear cell focus と eosinophilic focus with ground glass appearance と聞こえたのですが。ground glass appearance は好酸性細胞変異巣には起こることですので、そういうことかなと思います。clear cell には起こらないので、英文でいけばそうかなと思ったのですが、原文を見たほうが良いと思います。

○ 三枝座長

スラッシュとなると、扱いはどうなるのですか。「アンド」ですか。

○ 三森委員

clear cell/eosinophilic cell であったら、別段問題ないと思います。

○ 堀部課長補佐

読みます。「eosinophilic and clear cell/ground glass foci」です。

○ 三森委員

ground glass foci というのは、細胞質が真っ赤に染まっているということです。好酸性の変異細胞巣に付き物です。だから、そちらのことだと思うのです。「and」と書いてあるなら、明細胞と好酸性細胞変異巣、両方が増えたととっておいたほうが良いのではないですか。

そして今の「擦り硝子様」というのは、別段入れる必要ないと思います。

○ 堀部課長補佐

そうすると、三枝先生が消された「好酸性型変異肝細胞巣」を復活させて、明細胞型と好酸性型の変異肝細胞巣と両方あるととらえるということですか。

○ 三森委員

それはテーブルで確認できませんか。

○ 三枝座長

三森先生に見ていただいて……。

○ 三森委員

120 ページですか。

○ 堀部課長補佐

レポートをお持ちします。

○ 三森委員

これは好酸性と明細胞と、両方増えていますよ。これは 80 週の最後のものですね。

○ 堀部課長補佐

抄録ですと、今、三森先生がおっしゃった 120 ページの一番下に肝臓、計画殺 80 週の最終屠殺群ですが、好酸性細胞巣とクリア細胞巣という形で記載されているものかと思われます。

先ほどのラットのほうを今、お持ちいたします。御覧ください。

ただ、議論が散逸するといけないので、どちらからかというのはありますが。

○ 三枝座長

これは好酸性変性巣とクリア細胞巣が増えた。640 ppm で増えたということでしょうでしょうかね。このデータからしますと。

○ 三森委員

そう思います。

○ 三枝座長

それでは、私の消した好酸性……抄録のほうの言葉をそのまま使えば、好酸性変性巣とクリア細胞巣が 640 ppm で増えたということになると思います。

○ 堀部課長補佐

その「クリア細胞巣」という言葉を使うと、他部会では「明細胞巣」と直されるケースがときどきあるのですが、「クリア細胞」と書くべきか「明細胞」と書くべきか部会で御検討いただければと思います。

○ 三森委員

日本語ですから、「明細胞」が良いと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

そのときに、今、別々の項立てで好酸性と明細胞と書いているのですが、これは何か 1 つにつなげるものであれば、それも手なのですが。「好酸性及び」とか何か、つないでもいいものでしょうか。それとも別々の所見として立てておくべきものでしょうか。

○ 三枝座長

私は別々だと思います。

○ 三森委員

別々の変化なのですが、どうしても短くしたいというなら。

○ 堀部課長補佐

いえ、そこまでは。できるならということです。やめておきます。すみません。

○ 三枝座長

種類の違う変化ですから。

○ 堀部課長補佐

今度はラットのほうですが、報告書のコピーをお持ちしました。

一番最初、47 と書いてあるページですと 3 つ目のパラグラフの真ん中になります。
「minor degenerative fatty changes in hepatocytes, including focal cystic degeneration and vacuolation, were seen in association with the hypertrophy at some stages……」恐らく小野先生が読まれたのはこのあたりかなというのが 1 つ。

それから、1046 というページでは、テーブルのほうですが、hepatocyte hypertrophy と focal hyperplasia と cystic degeneration と 3 つになっていて、こちらだと hyperplasia がはつきり出てくるので、どんなふうに書きましょうかというところかと思います。

○ 三枝座長

数値的には hypertrophy のほうが圧倒的に多いので、このデータからすると hypertrophy が主な変化ととったほうが素直だと思いますが、小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

私はそれでいいと思います。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

やはり表の hyperplasia が若干気になるのですが。ここで急に出てくるのですよね、hyperplasia が。文章中には hypertrophy しか出ていないのに表で出てくるのですよね。

○ 堀部課長補佐

先生、次の文章に出てきますね。「The increased incidence of focal hepatocyte hyperplasia at the 3000ppm dose level could possibly be a……」ということで、表にも少し出てくるようではあります。

○ 三枝座長

47 ページの第 3 パラグラフの最初に「Hepatocyte hypertrophy is indicative of alterations in hepatocyte」と言っているので、多分業者も hypertrophy を主な変化ととっているように私は思えたのですが。

○ 納屋副座長

一番下の用量から出ているのは hypertrophy で、hyperplasia は最高用量で出ていると読めば、表もそのように記載しておけばいいのではないのでしょうか。表 24 の 3,000 のところには hyperplasia を入れればいいし、300 からは hypertrophy を入れておけばいいとこの両方からは読めたのですが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

今、納屋先生からいいアイデアをいただきましたが、先生方、どうでしょうか。

○ 小野専門委員

今の納屋先生の案に賛成です。

○ 三枝座長

高木先生、いかがですか。

○ 高木専門参考人

私も賛成です。

○ 三枝座長

浅野先生はいかがでしょう。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

では、今、納屋先生からサゼスチョンいただきましたが、hypertrophy を 300 以上、hyperplasia を 3,000 ということで表の中に記載していただければと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、雌も同じでいいですか。

○ 納屋副座長

雄も雌も同じだと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

26 ページの主な変化としては、hypertrophy のほうを採用していただければと思います。

慢性毒性については以上ですが、先生方、他に何かございますか。

○ 三森委員

マウスの肝細胞癌のことがまだ。表 27。

○ 三枝座長

すみません。

640 で 8 例出ていますが、一番下の「肝細胞腺腫又は癌」というところを見ると、ほとんど同じような数字が出ていて、肝細胞癌が 640 で増えています。この取り扱いについて、浅野先生、いかがでしょう。

○ 浅野専門委員

そうですね……結論として 640 でも癌が認められるということで、癌の頻度が……。

やはり表 27 の数字をもって、640 も変わらないとするのはちょっと抵抗があるのですが。やはり 640 の雄では肝細胞癌の発現数が増加したというのは、残したほうがよろしいかと考えます。

○ 三枝座長

小野先生、いかがでしょう。

○ 小野専門委員

私も、この数字からしたら残しておいたほうがいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門参考人

私も残したほうが良いと思います。

○ 三枝座長

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

1994 年に実施された GLP 試験ですね。他でもデータ取り寄せというのがあるので、ヒストリカルコントロールデータを見たほうがよろしいのではないのでしょうか。三枝座長が御指摘されているように。それでコントロールでも頻度が高いということであれば、無視しても良いということになるかと思います。

○ 納屋副座長

事務局にお尋ねしたいのですが、ここには用量相関検定で有意差がついたと書いてあるのですが、抄録のどこがそれに相当するか教えていただけますか。傾向検定で有意差があるということと群間で差があるということは全く違うので、そこをわかった上で書いてくださっているのかどうかを確認しております。

○ 堀部課長補佐

抄録上では、この統計検定に関する記載は全くございませんでしたので、27 ページのボックス③にも記載させていただきましたが、報告書の中に用量相関検定があったという記載があったので、そこから引っ張ってまいりました。ですので、抄録上トレースはできません。

○ 納屋副座長

背景データとの絡みにもなるのですが、ここは群間比較で差がないものを発がん性ありという評価にしかねないので、それでちょっと気になっていたのですよ。今まで、傾向検定で差が出ても群間に差がなければ発がん性ありとはしていなかったと思うのですね。その確認です。

○ 堀部課長補佐

群間検定は報告書上もやられていません。単純に傾向検定だけがなされていて、先生おっしゃるとおり、普段ですと群間検定での有意差がない場合には、ここで腫瘍が増加したという判断はしていないのですが、群間検定がなされていなかったのもので、ですから事務局の思いとしては、議論の俎上に乗せるためにあえて作表したものでもありますので、増えているという傾向は見えていることがわかったので、どうしたものかと。群間検定があれば当然もっとはっきりしたのだろうとは思いますが、そこがわからないものですから、すみません、もう少しきちんと御説明したほうがよかったのかもしれませんが、そういう意味もあって、これを発がん性ありとするかどうか見ていただければありがたいと思っております。すみません。

○ 三枝座長

そうしましたら、データとして発がん性が疑われますが、背景データ、ヒストリカルデータを業者に要求して、それを見ながら発がん性云々については結論を出したいと思いません。よろしくお願いします。

○ 納屋副座長

背景データを要求していただくときに確認していただきたいのが、農薬抄録では実施機関が **Toxicol Laboratories**（英国）となっていて、一体どこでやったのか皆目予想もつかないのですよ。**Centeal Toxicological Laboratory** というシンジェンタの下部機関、毒性の受託研究機関が一時期存在していたことがあります。それ以外で想像がつくところがないので、一体どこでやったのかもはっきりさせていただければありがたいです。

○ 堀部課長補佐

今、報告書のカバーページを確認しておりますので、そこでもう少し御説明できるかもしれません。

……すみません、確認をして何か言えるかと思ったのですが、報告書上も **testing facility** は「**Toxicol Laboratories Limited**」ということで、イギリスの、そう書いてあるだけです。試験機関として抄録に書いてあるとおりのことが記載されています。

○ 納屋副座長

GLP でやっていたら住所も書いていますよね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 納屋副座長

どこですか。

○ 堀部課長補佐

住所は……**Herefordshire** ですか。**Ledbury** ですね。

すみません、逆に申し上げると報告書にそういう情報しかないの、業者に尋ねても「こう書いてあります」ということにしかならない可能性が高いのですが。

○ 納屋副座長

今も存在している毒性研究所であれば、実施当時の背景データを持っているのですよ。それがあつたので、今も残っているのかが気になったのでお尋ねしたのです。

イヌの 90 日の試験のほうは今もカナダで営業しておりますので、データがとれるのですが、こちらのほうをとれるかどうかちょっと気になってお尋ねしました。

○ 三枝座長

今、納屋先生がおっしゃったことも含めて、会社の存在とデータの存在を確認していただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

今の納屋先生の御発言を考えると、もしかしたらバックグラウンドデータがとれないか

もしれないと懸念されるのですが、そうした場合、どうしようかというのがもう一つの懸念材料でして。今、背景データを待ってと御判断いただいたところですが、背景データ、当時のものが残っていないとなると、この剤の発がん性をどのように御判断いただくのがよいのか、あるいはそのことを見越して何か別な手法でもう一つアプローチをかけておく必要があるのであれば、そこを御検討いただいて御示唆いただけるとよいのかなと思ったのですが。

○ 浅野専門委員

その施設での背景データがとれないのであれば、使った動物に関しての文献上の背景データで、どれぐらいの頻度までは出る可能性があるということをしっかりコメントしてもらうことが大事なのかなと思います。

○ 堀部課長補佐

ICR ですので恐らくバックグラウンドはそれなりにあると思うのですが、その場合に、比較対象とすべきデータの年代とかその辺、何か限定したほうがいいのか。ICR でするので、全部となると今までかなりのバックグラウンドが集積されているような気はするのですが、例えばこの同年代ぐらいのものと限ったほうがいいのかであれば、その範囲を何年間ぐらいとか、何かそういう指定をしたほうがいいのかどうかはいかがでしょうか。

○ 三枝座長

ICR、クローズドコロニーなので、かなりバリエーションがあります。ですから、その地域とその年代をある程度絞り込まないと信頼できるようなヒストリカルデータにはならないと思います。ですから、その会社がどこにあって、多分その周りのブリーダーも、何軒もありますよね。これは困りますね。

○ 納屋副座長

GLP の報告書ですから、オリジナルデータはどこの由来の ICR かとか、全部報告書に書いていますよね。それと同じ動物の背景データを業者に出してもらえないですよね。

○ 堀部課長補佐

そのときに、ですから同じブリーダーの ICR のマウスで、あと試験実施年が 94 年のものなのですが、例えばピリオドを切るのであれば、どのぐらいで切るのか。

○ 三森委員

報告書が 1994 年に出ていますので、これは 80 週ですね。ですからデータのプレパレーションを考えると、1991 年ぐらいまででしょうね。その辺のバックデータですが、業者に探してもらったらどうでしょうか。その辺に限定して。英国ということはわかっているのですよね。

○ 堀部課長補佐

確かに抄録にも少しマウスの系統、「ICR」とだけではなくて、ブラウンで(VAF+)というように、何か少し……。

○ 納屋副座長

あ、チャールズリバーの ICR だと思います。

○ 堀部課長補佐

そういう系統の情報も載っておりますし、それから試験期間は、確かに先生おっしゃるように 91 年 6 月から 93 年 1 月ですので、そのあたりのものということで、わかりました。

あと、例えば最低何例分以上とか、もし何かあるのであればサジェストいただけると。

○ 三枝座長

まあ、多ければ多いほどいいですが。

○ 堀部課長補佐

わかりました、それで。ありがとうございます。

○ 三枝座長

とりあえずの結論として、統計的有意差があるので発がん性はあるという前提でよろしいですか。

○ 小野専門委員

でも、統計的有意差はないのですよね。

○ 三枝座長

癌は、あるのではないですか。

○ 堀部課長補佐

先ほどのお話だと、これは傾向検定なので、群間検定だとわからないということになるということですよね。

○ 納屋副座長

群間検定をやっていないから、やり直してこいと言うのか、あるいはここで単純に Fisher の直接確率でやってみて、ないから「これはないのだ」とするか、どちらかなのですよ。

○ 堀部課長補佐

今までの農薬専門調査会のルール、この部会でも何度も議論にはなりましたが、基本的に、専門調査会が統計検定をやることはせず、もし統計検定が必要なのであれば業者側にさせる。それは間違いを起こさないための一般ルールとしておりますので、もしもそれが必要なのであれば今の段階で言っておいたほうがいいかなというのがあります。

ただ、そこまで必要ないよということであれば、そこはあえて言いませんが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

それは業者にやってもらったほうがいいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

必要だと思います。統計したデータが有意差があるということから始まりますから、やってももらわないといけないのではないですかね。

○ 三森委員

抄録の 110 ページですが、表の下の「640 ppm 投与群」というところから記載してある内容を読むと、用量相関性検定では $P < 0.001$ です。その後に肝細胞癌発現率の Williams' test では有意差がつかないということですが、これは何を意味しているのですか。

○ 堀部課長補佐

最終屠殺群だけでやっていて、全動物がわからない……。

○ 三森委員

群間比較をしているのですか。

○ 堀部課長補佐

群間ですが、最終屠殺動物だけなので、全動物ではやっていない。

○ 三森委員

では、やはり業者に聞かなければいけないですね。

○ 堀部課長補佐

今までの判断のやり方からいくと、全動物で、手法は Fisher に限定しますか。それとも……今、Williams' test という話が抄録上、出てきましたが。

○ 三枝座長

両方やってもらったら。

○ 納屋副座長

Williams' test は傾向検定ではないですよ。

○ 堀部課長補佐

1 対比検定だったら群間検定とも読めるのですが、すみません、そこは不勉強なので、もしどなたか御存じの方がいらっしゃれば。

○ 納屋副座長

中段に申請者注とありますよね。ここで「腫瘍性病変及び非腫瘍性病変の統計検定は全動物を対象に実施し……」そしてずっと書いてあって、「発現率の低い場合には直接確率を適用した」と書いてありますよね。私がここから読んだのは、表 27 で出てきている 8 例の肝細胞癌についても、直接確率の検定をやって、その結果、統計学的有意差はなかったということを言いたかったのかなと思ったのですが、そうは読めないでしょうか。

○ 堀部課長補佐

……報告書を確認しております。すみません。

○ 三枝座長

では、確認している間に方針だけ決めたいと思います。

1 つは、ヒストリカルデータを要求する。それから、示されているデータに対して業者に統計をやり直してもらう。そのやり直してもらうのに Fisher だけでいいかということですが、先生方、何か御意見ございますか。

○ 堀部課長補佐

すみません、**Fisher** だけでという意味ではなくて、**Fisher** でいいかです。

○ 三枝座長

いや、それも含めて。私、統計のほうは余り知らないので、よく御存じの方に。

○ 堀部課長補佐

他の部会で前にも同じように発がん性に関して統計検定をとという御意見をいただいたときには、先生方から、「一般的には」という修飾語がつけましたが、**Fisher** をやっていたければよろしいのではないかといいた御意見をいただいたことがございます。

○ 三森委員

抄録の 104 ページに死亡動物数が載っていますが、最高用量の 640 ppm 群とコントロールを比べると、死亡動物数が増えているわけではありませんね。もしこれが増えていれば **Peto** の検定が入ってくるかと思いますが、この形であつたら **Fisher** の直接確率計算法で充分評価できると思います。それでネガティブであつたら、もうよろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

今、貴重なサゼスチョンをいただきましたので、この部会としましては、**Fisher** で検定していただいて、その結果を見るということで結論を出したいと思います。先生方、それでよろしいですね。

それでは、生殖発生の方に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

28 ページをお願いします。

まず、2 世代繁殖試験、ラットの試験です。

この試験では、検定投与による影響は認められておりませんで、無毒性量は親動物、児動物とも本試験の最高用量の 1,000 ppm で、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果となっております。

また、後で御説明いたしますが、この混餌の 2 世代繁殖試験の各世代で得られた胎児につきまして、胎児検査など実施している試験がございます。後ろの催奇形性試験のほうに参考資料としてまとめさせていただいております。

28 ページの 16 行目から、ラットの発生毒性試験です。

こちらにつきましては、摂餌量について、妊娠期間の 6～11、11～16 日のデータのいずれかは抄録に記載すべきだという御意見と、「総胎盤重量の有意な減少」と評価書案に記載していたものについて御修正いただきまして、あと 1 例で呼吸困難・体重減少・摂餌量低下が認められたという修正をいただいているところです。

催奇形性は認められなかったという結論という御意見をいただいております、抄録の数値を見る限り、骨化遅延はないという御意見をいただいております。

29 ページの 12 行目から、先ほどのラットの繁殖試験で得られた胎児で検査を行った試

験です。

投与期間など、十分に催奇形性を検討するための試験としては不十分ということで、参考資料として、その理由を脚注に記載させていただきました。また、各群の動物数が少ないことについても理由として追記させていただいております。

30 ページの 5 行目から、ウサギの試験です。

こちらは最初「未熟胎児の増加」と案に記載させていただいていましたが、原本の *runted fetuses* という記載を御確認いただきまして、矮小児——矮小児の基準は体重が 20 g 以下ということで記載を修正いただいているところでございます。

また、催奇形性は認められなかったという御判断もいただいております。

表 30 につきましても修正いただいております。

説明は以上になります。

○ 三枝座長

納屋先生、よろしくお願いします。

○ 納屋副座長

2 世代繁殖試験については、特にコメントはありません。問題なかったと思います。

2 世代繁殖試験の一部を切り取って、催奇形性試験として抄録の中にまとめてあるが、ガイドラインで求めている匹数の半分以下なので、とてもではないが評価はできないということで、削除してもいいのですよね。削除しましょうか。ほかのところでも削除したのがこの剤についてはありましたよね。こんなの評価できるかとおっしゃって。だから削除していただくのも構いません。皆様方の御判断に委ねたいと思います。

それから、ウサギの発生毒性試験ですが、未熟児が増えたという書き方があって、ここは八田先生も一体何を言っておるのかということで確認をするようにという御指示を出されました。それで事務局で御確認いただいたところ、体重が 20 g 以下のものをそのように判断したというのが、追加のオリジナルデータを見せていただいたところ 4 例である。その腹の中に全部で 97 胎児いて、その中の 4 例だったということなので、これは文章に書いた。そして残りの動物は十分にそれ以上大きかったことと、その 4 匹も含めて奇形に関する検査をして、奇形はないことが確認できておりますので、ここに関しても催奇性はないと判断することには全く問題ないということで、修文させていただいています。

○ 三枝座長

八田先生、よろしくお願いします。

○ 八田専門委員

ラットのところは、もう納屋先生が丁寧に見られたとおりで、私からのコメントは何もございません。

ウサギのところで、未熟児ですよね。納屋先生がいい言葉を立てられているのですが、20 g という、その根拠も実は何だかよくわからなくて、確かに人の基準を当てはめるのは適当ではないかもしれませんが、「未熟児」という言葉自体が余り専門的ではなくて、

体重で言うのであれば低出生体重児ですよ。そうすると、例えば人では 2,500 g という基準があるわけです。それより小さいということになるのですが、これは、この検査をしたところが独自に設定した体重でして、そのとおりなのでしょうが、データとしては。

だから厳密に言うと、今までよく出ていた低体重という扱いが多分一番いいと思うのですが、低体重と言うと、今度は多分平均をとらないと行けないのではないですかね。810 の。そうすると、810 で低体重の傾向が認められたという、4 例ではなくて全体の平均をとるという表現に変えないといけなくなって、そこでどちらがいいのかなという判断になるわけですね。

計算し直してくださいと言うべきか、納屋先生がおっしゃったように 20 g の根拠を一応認めようということであれば、体重が少ない胎児が増えたということで、それはそれでもいいと思います。

いかがですかね、納屋先生。

○ 納屋副座長

事務局からオリジナルデータの半分をいただいたのですね。ちょっと言ってしまうが。偶数ページだけをいただいたのですが、たまたまその偶数ページに根拠があったので解決しました。

申し上げますと、雄と雌のそれぞれの胎児体重が測ってあって、平均体重が出されています。コントロールが雄の場合は 36.8 なのですが、これが最高用量で 34.7 で、有意差はありません。それから雌も、36.0 が 33.3 で、有意差はないのですよ。ですから結果として低体重児が増えたと書くと、ちょっとそこもおかしいかなと思ったので、そして *runted* と書いてあるから、原文に忠実にいけば矮小児と言うしかないかなということで、あえてそのようにして、文章中で 4 匹いましたということがわかるように書いてみました。

もうこれ以上はできなかったもので、あとは、奇数ページをもらって全部きっちり見るかですね。

○ 三枝座長

八田先生、今の御説明でよろしいでしょうか。

○ 八田専門委員

納屋先生の修文のとおりで結構だと思います。

○ 三枝座長

それと、(3) のこれ、参考資料として残すか切ってしまうかということでは。

○ 八田専門委員

私は、なくてもいいのであれば要らないなと思って拝見していたのですが、脚注をつけてということであれば、出すということですけどね。

○ 三枝座長

削除ということではよろしいでしょうか。

では、(3)は削除ということをお願いします。

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

納屋先生から幾つか、抄録にこういうところを記載がないよと明示いただいたのですが、これは業者にお伝えしますということによろしいですか。

○ 納屋副座長

お伝えくださらなくても結構です。オリジナルデータがいただけない場合には、業者に「このデータを出してね」とお願いするつもりで書いていたのですが、事務局から十分なオリジナルデータをいただきましたので、抄録の訂正を求める意思是全くありません。抄録が間違っているとしてもオリジナルデータさえあれば正確に評価できますので、伝えなくて結構です。

○ 堀部課長補佐

半分の十分なデータを出しましたことを臥してお詫び申し上げます。申しわけありませんでした。

○ 納屋副座長

今のは事務局の責任ではないのです。業者が出してきた PDF 資料が偶数ページしかなかったのです。決して事務局の落ち度ではありませんので、それだけは申し上げておきます。

○ 三枝座長

納屋先生のお許しも出ましたので、遺伝毒性に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

31 ページから、遺伝毒性になります。

結果については表 31 のとおりとなります。すべて陰性の結果が得られております。

以上です。

○ 三枝座長

すべて陰性ということで、またまた佐々木先生に御苦労をおかけしますが、よろしくお願いします。

○ 佐々木専門委員

すべて陰性で、このままでいいような感じがしていたのですが、どうしても、また1つ引っかかっているのです。

というのは、テーブルの 31 を御覧いただくとわかるのですが、チャイニーズハムスターの遺伝子突然変異試験とヒトリンパを用いた染色体異常試験、ドーズが余りにもかけ離れているのですよ。両方とも 2 時間処理で、遺伝子突然変異のほうは+S9 で見ますと 1,000 までやっているのですね。ですが染色体異常のほうは 7.5 なのです。私たちの今までの経験からしますと、本当にわずかな経験ですが、大体ヒトの細胞のほうがタフなの

ですよ。そうすると、こんなことあるのかと。

さらにもう一つは、こういう言い方をするとあれなのですが、染色体異常試験というのはとにかく処理をして、1 回分裂したらそこを見るのですよ。ですから、その後どうなろうが、生きようが死のうがそれはどうでもいいという試験なのですね。ですが突然変異試験の場合はコロニーをつくらせるわけですから、何回も分裂しているはずですよ。ということは、毒性から考えれば遺伝子突然変異のほうが強く出るはずなのですよ。理屈から考えれば。そうすると、このドーズがちょっと信じられないのですね。いまだにそれに引っかかっています。

増村先生、どうでしょう。

○ 増村専門委員

まず全体に言えば、すべて陰性ということではないかと思っています。

今のコメントについては、佐々木先生と私には染色体異常試験のものと報告書も送っていただきまして、私も最高用量は気になったのですが、一応染色体異常試験のほうの最高用量設定根拠はちゃんと出ていると判断しました。

チャイニーズハムスターの遺伝子突然変異試験については、抄録の 177 ページにテーブルがあるのですが、33 $\mu\text{g/mL}$ 以上は全部沈殿が出ておりまして、試験自体は 333 あるいは 1,000 までやられておりますが、33 より上はもう全部沈殿の出ている領域でやっているところでして、一方で染色体異常試験を見ましても、こちらは現報告書からになるのですが、-S9 条件で、やはり 100 以上は沈殿ということで、この試験では 100 で沈殿が出るので、そのぎりぎり下の 90 をトップドーズにしたという形に設定されておりますので、遺伝子突然変異試験のほうは、沈殿はお構いなく高用量まで試験したということかなというところで、最終的な結果につきましてはすべて陰性になっておりますので、大きな問題はないかなと判断しました。

○ 佐々木専門委員

私も最終的には陰性でいいと思うのですが、まだちょっともやもややしてまして。

○ 三枝座長

増村先生の御解説で、沈殿の出ない量の一番高いところを押さえてあるようなのですが、その点はいかがでしょう。

○ 佐々木専門委員

報告書を見るとそうなっていますので、それでいいと思いますが。

○ 三枝座長

御納得していただけますか。

○ 佐々木専門委員

もちろんこれ嘘はないと思いますので。いや私、最初は、もしかするとヒトのリンパ球、これはよほど特殊な遺伝病を持っている方からとったのかなと思ったのですよ。でも、どうもそうでもないらしいので。例えば XP とか、そういう細胞でも使われたのかと思った

のですよ。でも、そうでもないらしいですから。

ですから、基本的にはこれで問題ないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今までデータを見てきましたが、最初に永田先生からデータが足りないという御指摘がありました。それから、慢性毒性試験のほうでも発がんのところでは統計処理が不十分であるということがありまして、それにもかかわらず ADI にいけるかどうかという点で、少し御議論いただきたいのですが。

小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

評価書の、健康影響評価の欄の記載の内容はちょっと、申請者に要求した資料等を待たないと最終的な詰めまでできないとは思いますが、ADI 自体は、数値としては設定できるのではないかと。今日評価できた試験の結果から、設定できると考えます。

○ 三枝座長

これは事務局に伺いたいのですが、こういう場合の取り扱いはどうなるのでしょうか。お示しいただいたデータでは、ADI は何とか皆さんの議論の上で決められそうですが、ただ、いろいろと要求する試験というか、追加の試験も多々ある。こういう場合の取り扱いはどうなりましょう。

○ 堀部課長補佐

正直申し上げますと、私、ここに来てほぼ 2 年になるのですが、私も初めて経験するケースでございまして、今までこうと申し上げられず、どうしようかなと思ったというのが正直なところです。

とり得る手としては 2 つあるかと思っていまして、1 つは、もう毒性のエンドポイントとしてははっきりしているのだから、数字としての ADI と、それから、今回の場合には植物で特に目立った代謝物が出てこないの、曝露評価対象物質をセットすることは、今の状況からいくと可能ではないかと考えます。

それで、例えば動物代謝のところはわからないので要求しているので、その部分の記載ぶりをペンディングで残す、あるいは発がん性に関しての記載ぶりは統計処理の結果などを待ってからになるのでペンディングで残すということで、今日それ以外の部分を御審議いただいております。おまとめいただいておりますか、あるいは、それを待たないとだめよということでここで止められるのは、部会の御判断だと思います。

もう一つ、その先なのですが、例えば今日御議論をいただいてペンディングにした部分について、部会でもう一度フィジカルで確認をいただく手もありますし、メールで御覧いただいて、セットしていったら、部会の冒頭で単に文言だけ御確認いただく。それはいずれの方法もとるかなと。今の状況からいけば、表現ぶりには影響はしますが ADI が変わるようなことは想定し得ないので、それでも構わないかなと思います。そして業者から

出てきたデータを先生方に御覧いただいた上で、もう一度フィジカルで書きぶりも詰めないといけないねということであれば、それは部会の時間を割いていただいて御検討いただければいいかと思いますので、そこは回答を待ってから、最終的にどういう取り扱いにするかは追って御相談という形もとれるかなと思います。

事務局としてはいずれでも大丈夫かなと思いますが、今日決めないという御結論をいただくと、次回必ずフィジカルの会議が必要になる。今日決めるという場合は、フィジカルでやるかメールでやるかは後で御判断いただける状況になる。今日、御結論をいただくと多少のフレキシビリティが出る可能性があるということだけは、あるかなと思います。

○ 三枝座長

あと、事前の打ち合わせで少し話題に上りましたが、動物の代謝物の中でこんなものが出たら怖いよと山添先生から御示唆をいただいたようです。その点について、どういう代謝物が出てくるかというデータがない段階なのですが、山添先生、そこで少しコメントいただけますか。

○ 山添委員

8 ページの 6 行目に「尿中、胆汁中には未変化のテトラジホンは認められず、主要代謝物は、尿中の代謝物パターンから代謝物【a】であると推定された」と書かれています。その【a】というのは、後ろの何ページだったか……。

○ 堀部課長補佐

抄録の 220 ページを御覧いただいたほうがいいと思います。代謝分解物一覧表が抄録の 220 ページにございますが、これの上から 2 つ目、記号【a】というものを指しております。

○ 山添委員

そこで、【a】というのはスルホン酸なのですね。永田先生、こんな S のエーテルが、スルホンのエーテルが切れた代謝物を見たことがありますか。ダブソンでも……。

○ 永田専門委員

いや、余りないですね。

○ 山添委員

私は当初、これは原体の混入かなと思ったのですが、原体のリストの中にはないのです。それで原文を見ると、実は代謝物を完全には同定していないのです。TLC の挙動でよく似たところだと。恐らく別のものであろうと思うのですね。

ですからこれも、こういう記載になっているが、通常の代謝物としてあり得ないので、永田先生、どうせ代謝のパターンを調べるのであればここについても意見を求めるほうがいいのかもしれないと思うのですが、どうでしょうか。

○ 永田専門委員

そのとおりで、かなり酸性になるのですね。酸性のほうに…ですよ。だからそのままですと……。でも、今までの毒性のところを見るとそういう感じはないので、量的には少

ないのかなとは思いますが。

私が思ったのは、結局その半分のクロルフェノールなり、その辺の代謝物も絶対出てくるはずなので、そこがありますよね。反対側のところね。だから、あわせてきちんと代謝産物を同定してもらうことが重要で、その中でこの代謝物の物性について、あるいは毒性について詳しく要求するというのがいいと思います。

○ 山添委員

代謝については2点あって、1つは、私はこの代謝物は多分クロールがたくさんついていて環のSの反対側のところにコンジュゲートがまずできる、そのために胆汁排泄がメインになってしまうので、酸化的代謝がほとんど起きないのだろう。そして、ごく一部はバクテリアでC-S-lyaseが切って、Sメチル体で、土壌しか見つかっていないのですが恐らく類似の反応が起きる。多分そういうことが起きているのだろうと思うのです。

そう考えると、胆汁排泄がメインであって他のパターンが問題、排泄の速度とかいろいろなことについては、一応考えられなくはない。だから、データそのものについては矛盾がなくなると一応思っているのです。ただ、胆汁中に他のピークが認められたというのは、恐らくそれが、永田先生もお考えでしょうが、水酸化を受けたグルクロナイドみたいになっているのかどうか。要するに、解毒された代謝物だけですべてが説明できるのかを知りたいということだと思います。

もう一つ全然違うのは、220ページの一番下、光で分解されたところに、実は環が3つになって縮合して代謝物があります。これは構造を見たら皆さんよくわかりだと思いますが、ベンゾフランの誘導体なのです。これはSで還元を受けるのです。そうすると、Sオキサイトになってくるとダイオキシン類似になるのですね。本当にこんな代謝物が見つかるのかどうか。もしこれが土壌から見つかるの大問題なのです。

だけどこれは推定なので、本当にあるとして出しているのかどうか。この当時のことからよくわかりませんが、今だったらこれ難代謝の代謝物になってしまうと思うので、それも含めて一応伺うのが、我々見てしまった以上、やはり伺ったほうがいいのではないのでしょうか。

○ 三枝座長

田村先生、今の、最後のこの産物はいかがでしょうか。

○ 田村専門委員

まさしく山添先生がおっしゃるとおりです。ただ、私は記載されているとおりに記載しておくことにとどめただけで、特段コメントさせていただきませんでしたが、これが残っていると問題にはなってきます。

○ 堀部課長補佐

この産物の試験ですが、2007年に行われている試験で、構造同定はLC-MSとGC-MSでされておりまして、これは新しい試験で同定された分解物です。

○ 田村専門委員

ただ、土壌から出ていません。キセノンランプとか、反応が起こりやすい非常に厳しい条件でやっていますので、人工的な環境で出てきてもいいのかなと思ったのですが、危険サイドに立つと、実は田面水とかにはセンシタイザーも多いので、このような反応が起きるといったことは考えられます。しかし、この化合物については土壌では起きていないので、通常我々が予測するような微生物による分解とかとは違い、光反応のようなものが起こることは考えられるということです。

○ 山添委員

私、細かく読んでいなくてわからないのですが、土壌の試験も最近行われていて、その中に含まれているものが割と正確にフォローされているのであれば、実際の土壌から検出されていなければ、ここで議論して、それで OK になると思うのですが、その試験はどの程度のことをやられているのでしょうか。

○ 田村専門委員

土壌での試験は、たしか 2005 年ぐらいだったでしょうか。

○ 堀部課長補佐

好氣的土壌の最近のもので、97 年。最新のもので 97 年、それから湛水土壌の試験は 81 年ですね。81 年の試験の段階では、問題になっている G というのは、データ上は出てきていません。ただ、このときの分解物の定性分析は、TLC で引っ張ってオートラジオグラムで見ているだけなので、MS で同定されたものではありません。

ただ、三枝先生、これは光分解のものなのですが、動物体内で出るものでしょうか。

○ 山添委員

動物ではまずできないと思うので、それよりも環境に暴露されたもので、使っていくときに、ここでの問題ではなくなるかもしれませんが、多分生物作用を見るというのは多分、例えば酵素誘導なり催奇形性に懸念を示すのはここぐらいである程度しておかないと、だれがどう見るかよくわからないですよ。

だから、環境中からも、できるかできないかだけわかればいいのだと思いますが、それをどう判断するかということだけです。

○ 田村専門委員

こういう化合物ができるというのは事実としてあるわけですから、そういう点では懸念はしなければならないと思います。

ただ、重要なこととして、こういう植物代謝とか土壌の運命試験というのは作物が実は吸収して、それが作物に蓄積して、そして我々に暴露する可能性があるかどうかも含めて、この土壌代謝試験とか水中での分解試験をやっていると私は理解しているのですが、そうすると、私は懸念を持ちます。

なぜかという、ウリ科の作物が日本で 1970 年代に使用を禁止した塩素系のドリリン系殺虫剤を我々が食べるウリの部分に濃縮してくる、しかも検出されるレベルまで濃縮されてくるというのが問題になっています。問題になっているというか、むしろそれをどのよ

うに解決するかということで、監督官庁も含めて鋭意努力なさって、試験がずっと行われているわけですが、このような塩素系の化合物は、それに類する化合物になってくると私は予想します。

もし土壌中でそのような化合物が出てくるとなれば、ある特定の作物がこのような化合物を地下から吸い上げて、そして我々が食べるところにためてくることが懸念されることになります。

それをここで判断するとなると、これは古い試験なのでやり直しなさいと要求しなければいけないということになります。

○ 永田専門委員

環境の話になりましたので、実はこれ、単純に言うとスルホン酸がなければ PCB なのです。恐らくこのスルホンがついているから、ヒトの体に入ると比較的分解しやすい方向にいくのではないかと思うのですよ。

それから構造的に見ると、これは先ほどから肝重量とか肥大とかありましたが、誘導があります。HR は恐らく反対側にクロールが 1 個しかついていないからいけないと思うのですが、普通の誘導ですね、薬物代謝を誘導するようなものが恐らくこれはするので、結果的にああいうふうな肝臓肥大とかになると思うのです。

もう一つ言うと、これは加熱すると絶対フラン型になります。話は戻りますが、例えば PCB カネミ油症のときに、結果的にカネミ油症の原因物質は、あの使用法が、熱媒体としてステンレスの中でグルグル回していた。結果的に、調べてみると PCB はそれほど強くないのですが、媒体のときに熱触媒になってフランができてしまった。それが蓄積して HR の活性といいますか、毒性が強くなったので、結論は、結局フランの塩素化合物といいますかね、触媒でできたものが毒性が強かったのです。

これを見ると恐らく、熱がかかるかどうかはわかりませんが、そういう条件になると比較的簡単に、この一番下のような化合物といいますか、こういう形になって、環境に問題を起こす可能性はあると思うのです。ただ、実際に今回のものは別かもしれませんが、そういう危惧は、やはり否定できないと思います。

○ 田村専門委員

ただ、塩素が 1 個抜けていますので、ここの塩素が抜けると毒性は低下しますね。今までのダイオキシン等の知見によると。この 4 か所塩素が入っているのが最も毒性が強くて、塩素が抜けていくと徐々に毒性が低下すると理解していたのですが、いかがでしょうか。

○ 山添委員

この物質そのものは、先ほど言いましたように、恐らく単純に排泄されるところを見るとグルタル酸でコンジュゲートになるから、そのものの影響はないだろうと思うのです。ただ、代謝されないものがどちらかになるので、ここで扱うべきかどうか、ちょっと余計なことを言ってしまったかもしれませんが、農薬としての使用のほうの問題であって、こ

ここでは恐らく代謝はいくので——ということになりますよね。

だから、散布したものが野菜等に入って、田村先生がおっしゃったように環境中でできたものを吸収するときの懸念のほうが大きいのかもしれません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

話が環境汚染のほうに広がってきましたが、事務局が何か言いたそうにしていますので、お願いします。

○ 堀部課長補佐

今の話に関係して、幾つかデータと絡めて見ていただきたいなと思ったことがあったので、申し上げたいと思います。

植物の代謝の試験においては、代謝物として出てきているのは 2 つのリングを持ったものであるとなっています。2005 年とかの試験ですから、それがもし縮合した形であれば、2 つのリングという表現をするかどうかという、恐らくそれは違うものとして表現してくるのではないかというのが 1 つです。これはかんきつの葉っぱの上に施用して、しかも光分解を受ける環境でやっていますので、そうすると、少なくとも植物の表面上でこのようなものが生成しているとすれば、まず抄録のような表現にはなり得ないのかなと思ったというのが 1 点です。

もう一つは、かんきつの試験において果肉中には放射能がありません。果皮中の表面洗浄液などには出てくるのですが、量的にどれぐらい多いかということになると、仮に G というものが少しできていたとしても、かんきつの中で我々が口にするようなものの中に相応量残ることは、まず考えにくいと思います。同じことはなすにも言えまして、なすも「2 つのリング」という記載がありますので、経口で我々が食品を通じて食べるということに関して、G というものをどれぐらい懸念しなければいけないかはクリアにしておいていただいたほうがいいかなと思います。

それからもう一つ、環境中の汚染に関しましては、この農薬、例えばうちが評価を終えた後、環境中での、例えば水の話等は環境省のほうで別途見られますので、そちらで御検討いただければいいと思うのが 1 点と、仮にそういうところに懸念があるのであれば、うちが何らかの形で、答申を返すときなり、あるいは評価書中のどこかでもいいとは思いますが、G というものに関してはこういう懸念があるから、ちょっと気をつけたほうがいいということどこかに書くのは、それはそれで管理側へのアラートとしては、評価側の役割としてはあり得るかなと思います。

いずれこれだけ議論していただいて、議事録には全部残っておりますので、そういう懸念があったということは明確になっていると思います。

それで、植物のほうでは余りそういう懸念はないだろうということと、それから、では毒性のほうにどう出るかということに関しては、仮にこれが、今、出ないだろうとおっしゃっているので考えなくてもいいのですが、それから先ほどの分解物【a】というも

のに関しても、もしできるとしても、それ込み込みで毒性試験をやられているという理解は、多分変ではないのかなと、今までの経験から感じましたので、そうすると、評価という観点と今の G の議論は切り離してお考えいただきつつ、評価のときに何らかのアラートを鳴らすかどうかということは頭の片隅に置いていただくといいかなと思いました。

すみません。

○ 田村専門委員

実は私は、先ほど評価書の中にあえて 2 つのリング構造を持つという代謝物の存在を入れました。今、堀部補佐がおっしゃったのは、それは親とは違うということですが、NMR で見ているとすると、それは 2 つの、今のダイオキシン類似の化合物もチャート上は 2 つのリングを持ったようなプロトンのシグナル等が出てくるだろうと私は推測します。

だから何をもってして 2 つのリングと言ったかは、データを出してもらってもいいのかもしれませんが。

○ 山添委員

多分これ、GC-MS か LC-MS で測っていると思うので、フラグメンテーションのパターンからは、恐らくベンゼン環 2 つで独立していますので、環 2 つを持っているというのは間違いなくて、つまり、スルホンで挟まれたフェニル基というのは多分フラグメンテーションから割と読んでいるので、構造の同定が間違っているとは思わないのです。新しいものは 2007 年です。

縮合してくっついてしまうとフラグメンテーションがかなり変わってしまうので、恐らくないし、あったとしてもそんなに大量にできないと思います。ただ、一たんでききまうと分解しないということですよ。それはそれで環境のほうへ、先ほど話が合ったように別個なので、私としては、植物の中にそういうものが検出されなければ食べないわけですから、そういうことさえ保証があれば、私は、この場としてはこれでいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

田村先生、それでよろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

いろいろ議論を重ねてきましたが、アラートを発するというので、ある意味、これまでの議論は生かされるのではないかと思います。

この部会といたしまして、先ほど来の議論なのですが、今日 ADI を出すか、それともデータが揃ってからもう一度考えるか。今までいろいろ審議してきましたデータから、ADI が求められるのではないかと思います。まずその点について御意見を伺いたい

と思います。

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

求められると思います。

○ 三枝座長

先生方、よろしいですか。

そうしますと、一応今日審議したデータから ADI を求めて、その後の進め方なのですが、先ほど御提案がありましたように、もう一度この部会でそれを確認するか、メールで確認するかということがあると思います。

○ 堀部課長補佐

先生、出てきたデータなりを御覧いただいて、事前に御確認いただいて、その段階で御判断いただくということでいかがでしょうか。答えがすごく自明であって、最終的な結果だけ部会で報告してね、といったレベルであれば、それはそれかもしれませんし、例えば写真などでも先生方の解釈が違って、ここからだよねというのが違うようであれば、それは当然ながら部会で御覧いただく必要が出てくるかもしれませんし、そこは出てきた回答を御覧いただいてからもう一度御判断いただいたほうが。今、ここで議論してもよくわからない状態で議論することになりますので、そのような取り扱いで、事務局もそのように心得ておきますので、そのような形でいかがですか。

○ 三枝座長

今、事務局から御提案がありましたが、その形でよろしいでしょうか。

○ 小野専門委員

いいと思います。

○ 三枝座長

それでは、事務局の提案どおりにしたいと思います。

それでは、今日のところでデータを見ながら ADI の決定ということになりますので、総合評価を一応やっていただけますか。

○ 横山評価専門官

33 ページの食品健康影響評価をお願いいたします。

動物体内運命試験につきましては、パラメータなどデータが出てくるかと思いますので、必要に応じてその後で追記させていただきますが、今、出ているデータで御説明いたします。

経口投与されたテトラジホンの体内吸収率は、少なくとも 47.3%と算出されております。投与後 96 時間以内に 74%TAR 以上が尿糞中に排泄され、主要排泄経路は胆汁を介した糞中であると考えられております。

植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても残留放射能の主要成分は未変化のテトラジホンで、10%TRR を超える代謝物は認められなかったとされております。

作物残留試験の結果ですが、最大残留値は夏みかんの果皮の 3.80 mg/kg という結果です。

各種毒性試験結果から、テトラジホン投与による影響ですが、肝臓（肝細胞肥大等）、甲状腺（重量増加等）並びに肺（肺泡マクロファージ集簇等）に認められております。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。こちらは修文をいただいております。

発がん性につきましては、先ほどラットの甲状腺ろ胞腺腫、雌雄で増加と御判断いただき増したので、そこを記載させていただきまして、マウスの肝細胞癌の発生増加につきましては、要求事項の回答を見て検討するという事で、こちらはペンディングとさせていただきたいと思っております。

今のところ、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能と考えられたとまとめさせていただいております。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をテトラジホン（親化合物のみ）と御提案させていただいております。

無毒性量につきましては、35 ページ以降の表 32 に示させていただいております、2 年間の慢性毒性、発がん性の併合試験のラットの上から 3 つ目の試験ですが、こちらは御審議で NOAEL は 1 つ上がりまして、雄の 1.39 というのが得られている NOAEL のうち最小値となります。

33 ページにお戻りいただきまして、この 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.39 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.013 mg/kg 体重/日を ADI の案として記載させていただいております。

御検討をお願いいたします。

○ 三枝座長

先ほどからの議論で、ADI の根拠となる数値が 30 ppm に上がったということでこの数値に変わりましたが、これをお認めいただけますでしょうか。

それでは、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.39 mg/kg 体重/日を根拠にしまして、安全係数 100 で除した 0.013 mg/kg 体重/日をこの剤の ADI としたいと思っております。

○ 姫田事務局長

先ほど代謝物 G について堀部からお話しさせていただいて、大体そういう方向で決まったと思っておりますが、最後に確認させていただきたいのは、当部会は、いわゆる環境について評価するところではないというのはそのとおりでございますが、評価書にそれなりの文章を残していただいて、我々のほうからも環境省なりにきちっとお伝えするという事をさせていただいたほうがいいのかと思っております。

○ 納屋副座長

すみません、堀部さんから直接は言いにくいでしょうから、私が堀部さんの言葉を代弁いたしますと、G については何も書かないのです。食品健康影響評価のところには書か

なくて、リスク評価機関とのコミュニケーションの中で食品安全委員会の事務局から、土壌中のことに関してはこういったことが議論されていますとお伝えいただくだけでいいと私どもは理解しました。

間違っていたら言ってください。

○ 堀部課長補佐

私、今ちょっと外しておりましたが、どういう手で返せるかについて法律の担当に相談してきたところです。パブコメのときによく管理機関に対しての意見をうちにいただくことがあって、その場合には管理側に「あなたのところに関連する意見としてこんなものがありましたので、お伝えします」という形で課長名での公文を発出しているケースがございまして、この部会の中でこういう意見が出たよということに関して、同様に、環境省の担当課長宛に何らかの形で文書で発出することは可能ではないかという話をしてきたところです。評価書にというよりは、むしろそういう形があるのではないかというサジェストをもらってきたものですから黙っていました。すみません。

○ 姫田事務局長

どちらにしても、公文で出したいと考えております。こぼれるといけませんので、確実に公文で出したいと思っております。

○ 三枝座長

それでは、評価書には記載しないが関係省庁には公文書として出していただくという整理でお願いしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

その際の警鐘の鳴らし方については事務局でこれから考えまして、先生方にも、特に田村先生等に御相談させていただきたいと思います。また、幹事会の担当の先生とも御相談させていただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

それでは、本日の審議はこれで終了しますが、事務局から何かありますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

まず、剤の話につきましては、いただきました動物の代謝、それから発がん性のところに関しまして業者に問いかける内容を事務局でまとめさせていただきまして、先生方に御確認をお願いいたします。

また、修正しました評価書についても追って御確認をお願いしたいと思います。

お歳暮になるかお年玉になるかはちょっとわかりませんが、なるべく早くと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

その回答が出てきた段階で、くどいようですが、今後の取り扱いについては御検討いただくという形にさせていただければと思います。

剤の関係は以上ですが、次に進めてよろしいですか。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 堀部課長補佐

本日は資料 4 としてもう一つ資料を用意しておりますので、すみません、ここで終わりだと思われた先生多いかと思いますが、申しわけありません、あと数分だけお時間ください。

資料 4 です。

植物の体内運命試験の記載ぶりについて、幹事会のほうに検討を依頼された案件がございまして、それについて幹事会で検討いただいた結果の御報告でございます。

基本的には、植物体内運命試験の記載ぶりについて明確にせよということでございまして、まず 1 つ目は、投与された放射能の放射活性に関する書き方です。1 ページの一番下に【審議結果 1】とありますが、これは「安全性に係わる試験の概要」ということで、評価書の比較的冒頭、剤の概要のすぐ後ろになりますが、今後の記載として「放射能濃度および代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）から親化合物に換算した値を示した。」と、少し丁寧に書くということでございます。

裏にいつていただきまして【内容 2】というのは、処理放射能の濃度が書かれた評価書がありました。書いたこと自体が、やや書き過ぎ感が出てしまったのは事実なのですが、仮にこの処理放射能を書かなければならない場合には、まずベクレルにしたほうが、キューリーという単位で記載してあったので、ベクレルにしてはどうですかという御提案だったのですが、【審議結果 2】にありますように、植物体内運命試験において処理放射能の量が問題になることはまずあり得ないので、基本的には、処理放射能は記載しないという現行の表現を維持します。ただ、もしも処理放射能を特別に記載しなければならない場合には、当然ですが、今の単位であるベクレルの表記にしましょうねということで合意をいただきました。

3 つ目ですが、評価書中の放射能濃度の記載についてです。

表中と本文中で、%TRR と実際の濃度が、どちらも書いてあったり片方だけ書いてあったりと非常に混乱しておりましたので、そこの整理をしましょうということなのですが、【審議結果 3】にありますように、表中では、データが得られる限りにおいては実濃度と%TRR を併記する。本文中には、基本的には%TRR、これは暴露評価対象物質の判断の際に非常に重要な情報でございますので、%TRR あるいは%TAR になる場合が時としてございますが、こちらを書く。

ただし、例えば残留濃度が極めて低いような場合には、暴露評価対象物質から外すための判断材料になりますので、残留濃度を書く場合は 10%TRR を超える代謝物の場合で残留濃度が極めて低い場合。ここは、暴露評価対象物質ワーキンググループでも「極めて低い」をどうとるかは議論になったところですが、まあ小数点以下 2 桁目の割と小さい数字ぐらいのところが目安になるのかなということですが、その場合にのみ記載することになっています。

また、評価書の中で「放射能濃度」という言葉と「残留濃度」という言葉が混在している点については、植物の話だけではなくて動物の試験にもかかわってくるところでございますので、今後、暴露評価対象物質のワーキンググループの正式な取りまとめがまとまる際に、評価書の書きぶりについても検討することになっておりますので、そちらの検討を待って最終的な議論をしたい。その場合には、動物の先生、植物の先生両方にかんていただくような形で御議論いただきたいということでございます。

本件につきましては、植物の先生方で検討するというのがまず幹事会に上げる前の前段としてございました。本部会の田村先生にもこの議論には積極的に加わっていただきまして、成案を取りまとめるに当たって御協力をいただいたことを申し添えます。

今後、事務局としては、評価書をまとめる段階でこの点に留意してまいりますので、継続して御指摘いただければと思います。

事務局からは、以上でございます。

○ 三枝座長

田村先生、何か追加はありますか。

○ 田村専門委員

ございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、次回の日程をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、次回の日程をお知らせいたします。

本部会は、年内は本日で最後でございます。1年間どうもありがとうございました。

次回の開催でございますが、比較的間がなくて申しわけございません、次回は1月18日金曜日でございます。よろしくお願いいたします。

それから幹事会でございますが、次回の幹事会はそのちょうど1週間後、1月25日金曜日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

1年間どうもお世話になりました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今日が本年最後の委員会です。先生方には1年間御協力いただきまして、ありがとうございました。また、事務局にはいろいろ御苦勞していただき、ありがとうございます。

それでは、本日はこれで終了します。

どうもありがとうございました。