

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 一 部 会 第 30 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年9月3日（火） 14：00～15：10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（エトベンザニド）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、津田専門委員、福井専門委員、堀本専門委員、
山崎専門委員、若栗専門委員

（専門参考人）

平塚専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、
横山課長補佐、南係長、丸野専門職、木村専門職、齋藤係長、大田係員

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 エトベンザニド農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より早いのですが、先生方お揃いでございますので、ただいまから第30回
農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

外は非常に暑い状況が続いております。内閣府はまだまだクールビズの期間中ござい
ます。御理解、御協力のほどどうぞよろしくお願いいたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方8名に御出席いただいております。また、

専門参考人として平塚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 2 名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を上路先生、よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

お暑いところ本当に御苦労さまでございます。

それでは、本日の議事に入りたいと思います。本日はエトベンザニドの食品健康影響評価でございます。

開催通知等で御連絡いたしましたけれども、本日の会議は非公開でございます。よろしくお願いいたします。

それでは、事務局から資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元でございますが、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 といたしまして農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 は本日御審議をお願いいたします農薬エトベンザニドの評価書案、資料 3 は前回の審議の概要をまとめた論点整理ペーパーでございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

○ 上路座長

よろしいですね。

それでは、続きまして、事務局のほうから専門委員の調査審議等への参加についての報告をお願いします。

○ 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、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。

○ 上路座長

よろしいですね。

それでは、早速食品健康影響評価のほうに入っていきたいと思います。これまでの経緯も含めまして、事務局のほうから説明をお願いします。

○ 横山課長補佐

資料 2 に基づき説明させていただきます。

まず、経緯ですが、資料 2 の評価書案の 3 ページをお願いいたします。こちらに記載がございますが、この剤につきましては、2007 年に魚介類への基準値設定に関して厚生労働省より意見聴取がなされまして、2007 年に 1 回目の審議を総合評価第一部会、この部会で 1 回目の審議をいただきまして、2012 年の 9 月、第 20 回の第一部会ということ

で、去年要求事項の回答が出まして、それに対して御審議いただきました。その折にまた一つ論点が繁殖のほうですけれども残りまして、要求事項が出されておりました、回答が出てまいりましたので、今回御審議いただくものでございます。

早速ですが、内容を説明させていただきます。

きょうは先ほど申し上げましたとおり、2 世代繁殖試験の要求事項に対する回答が出てきたということで、そちらを中心に御審議いただくのですが、すみません、行ったり来たりで申しわけありません。好氣的土壤中運命試験、あと土壤残留試験につきましても、これは単純に新しい試験成績ができたということで追加資料として提出されましたので、そちらも評価書内に盛り込ませていただいておりますので、そちらも御審議いただければと考えております。また、若干評価書の修正、先生からいただいたコメントと事務局のほうで修正した部分がございますので、そちらも御確認をいただければと考えております。

それでは、内容のほうを説明させていただきます。

まず、事務局で修正させていただいた事項で、動物体内運命試験なのですが、12 ページをお願いいたします。

12 ページの 14 行目から 15 行目になるのですが、もとの文章で主要排泄経路は低用量群で尿中、高用量群で糞中でありというような文章があったのですが、排泄経路は尿中であるとか糞中というような記載はちょっと理解しにくいということを幹事会の際に御意見をいただきまして、その際に主に尿中に排泄されたであるとか、主に糞中に排泄されたというような記載にしたほうがわかりやすいというような御意見をいただきましたので、その内容に沿って今回修正させていただきました。このような修正でよろしいか御確認いただければと思います。

13 ページになりますが、こちらも同様に 12 行目から 13 行目の記載を修正させていただいております。

動物代謝につきましては全て審議済みで、今回ほかに修正点はございません。

14 ページから植物体内運命試験になります。こちらも 14 ページ、15 ページと水稻の試験がございますが、特に修正等はいただいております。主な代謝物として代謝物 E というものが認められております。

16 ページ、土壤中運命試験になります。16 ページの 18 行目からの網掛けの部分、新しく追加された試験がございましたので、追記してございます。この試験では、好氣的な条件下で試験が実施されまして、分解物としては F、I、E などが認められております。E が主要な代謝物として 30.8% TAR 認められております。推定半減期ですが、エトベンザニドで 3.7 日、分解物 E についても算出されておりました、73 日となっております。

おめくりいただきまして、17 ページをお願いいたします。

1 行目から網掛けになっておりますが、これは 17 ページの 30 行目から記載しておりました試験の記載場所を上路先生から修正いただいております。順番を変えていただきまして、前回の御審議までには畑土壤中運命試験という表題で整理させていただいていたの

ですが、今回新たな好氣的土壤中運命試験が出ることもあわせて、こちらも好氣的土壤中運命試験と整理をしていただいたところでございます。

17 ページの 5 行目の本文中の記載も好氣的条件下というふうに御修正いただいております。

また、18 ページの 10 行目からの (5) の試験ですけれども、16 行目の記載もやはり畑土壤でという試験の条件が記載されておりましたが、(3) の試験の修正をいただいたのとあわせまして、修正いただいて、好氣的及び嫌氣的というような条件で試験がやられたというふうに修正いただいております。

また、19 ページをお願いいたします。

19 ページから 20 ページにかけての土壤残留試験ですけれども、20 ページの表 11、ほ場試験の中の下の部分ですね。畑地の試験が追加されました。エトベンザニドの推定半減期とエトベンザニドと土壤中の主要分解物の E をあわせたものの半減期が算出されております。エトベンザニドですと、2.5 から 7.2 日、エトベンザニドと分解物 E をあわせた推定半減期が 3.6 から 8.5 日と推定されております。

6 の残留試験等につきましては、特段修正はございません。

ここまででよろしいでしょうか。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、動物のところ、12 ページと 13 ページの書き方について、幹事会での議論を受けて、こういう書き方に直したということでございます。これについてこれでよろしいかどうか、御同意いただけるかどうかをお願いしたいと思います。山崎先生のほうから。

○ 山崎専門委員

はい、結構です。

○ 上路座長

平塚先生、よろしいでしょうか。

○ 平塚専門参考人

はい、結構です。

○ 上路座長

それでは、直してください。

あと、その次の 16 ページ、17 ページ、18 ページ、これにつきましては、新しい試験が加わってきたということなのですから、前にあった畑土壤というのは好氣的土壤と同じ条件でございますので、それを整理したということでございます。

あとは加えていただいたとおりで問題ございません。ということで、20 ページの終わり、21 ページまで終わったということにしてください。

その次をお願いします。

○ 横山課長補佐

毒性は 21 ページからになります。一般薬理試験、特に御意見等いただいております。急性毒性試験も審議済です。急性毒性は表 14 にお示ししたとおり、LD₅₀ が非常に大きな値となっております。

23 ページから亜急性毒性試験になりますが、ラット、マウスとも特段に御意見はいただいております。

25 ページ、お願いいたします。

慢性毒性試験になります。16 行目からのラットの 2 年間の併合試験につきまして、24 行目から 25 行目、肺の所見についてなのですが、用量相関性がないため検体投与に関連するものではないというふうな記載をしていたところですが、削除いただいております。

一般毒性については、今の 2 年の併合のところだけになります。

○ 上路座長

亜急性もそれでいいですね。相磯先生、あとほかの毒性の先生方、よろしいですね、修正。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

27 ページの表 22 の一番最後、どうしますか。ごめんなさい、27 ページの上のほうの表の 1,000 ppm のところ。これは後からまとめましょうか。

○ 横山課長補佐

今、座長から御指摘があったのは、27 ページのこれはちょっと途中で切れているのですが、表 22 の 1,000 ppm 以上の雄の肝絶対重量の増加についての御指摘ですよね。こちらは前回御審議いただきまして、この剤の標的臓器が肝臓であること、あと、上の用量で変異肝細胞巣などが認められていることもありまして、絶対重量だけの変化ですが、毒性所見ととるということで御審議いただいた経緯がございまして、一般的には絶対重量と比重量が相伴って変化したときに所見ととっていただいているのですが、そういった病理の変化が上の用量であるということで、絶対だけでもとっていただいたというようなのなのですが、よろしいかという座長の御指摘かと思います。

すみません。今、雄の 1,000 ppm だけ申し上げましたが、雌の 10,000 ppm、これはちょうど病理が出ている用量なのですが、こちらでも肝の絶対重量増加が出ておりまして、こちらは所見としてよろしいかどうか念のため御確認をいただくということでよろしいでしょうか。

○ 上路座長

どうもすみません。先ほど打ち合わせをしていて、今までの話の流れで肝絶対重量あるいは比重量と両方の変化が出た場合に所見としてとるというルールがあったのだけれども、

これは片方だけで所見としてとっていいのかねということで確認をさせていただいた経緯がございます。それで、こここのところにつきましては、前回の審議の際にかなり慎重に検討して残しておくということで審議が済んでいますので、それでいいというふうに思っています。

○ 相磯専門委員

それでよろしいと思います。

○ 上路座長

幹事会で聞かれたときは、そういうことで議論したということで説明させていただければと思います。

それでは生殖発生毒性お願いします。

○ 横山課長補佐

それでは、27 ページからお願いいたします。2 世代繁殖試験につきまして、要求事項をいただいております。

内容につきましては、28 ページの下の方、15 行目からになります。要求事項といたしまして、妊娠率だけが算出されていたのですけれども、ガイドラインに沿って交尾率と受胎率を分けて算出することというものと、繁殖能に対する影響と膣開口の遅延との関連について考察することというものを 1 つ目としていただいております。また、交配期間の延長が抄録上記載されていたのですけれども、根拠を明確にすることというものの、3 番目といたしまして、膣開口日齢の値を再度確認することと、有意差の有無を再確認することという要求事項をいただいております。

回答が出てまいりまして、まず、交尾率と受胎率を分けたものが出てまいりました。妊娠率、交尾率、受胎率のいずれにも有意差はなかったのですけれども、修正後の抄録の記載で、受胎率の低下があったという記載もございまして、少し戻りますが、表 25 の親の F₁ の雌のところ、受胎率の低下を追記させていただきました。

また、交配期間の延長につきまして、F₁ 世代の 1 回目の交配で僅かな延長が認められたというような記載がございました。2 回目の交配では認められていないのですが、1 回目の交配であったというような説明が抄録上ございまして、こちらの交配期間の延長というのも評価書上、残させていただいているところでございます。表 25 の網掛けの部分になります。

また、膣開口の遅延についてなのですが、新たに統計検定が実施されまして、表 25 の F₁ の児動物の 20,000 ppm と F₂ の膣開口観察用の児動物の 20,000 ppm で有意差がついたという結果が出ております。

また、膣開口の遅延と繁殖能の関連についての考察ということで要求事項をいただいていたのですけれども、これについては抄録に若干説明が記載されまして、膣開口の遅延は交尾能力の低下に伴う妊娠率の低下の一因と考えられるが、妊娠率低下の全ての原因ではないと考えられるというような説明がなされておりました。

回答については以上になるのですけれども、少し表 25 と、あと本文中の記載について、評価書案をお送りするときに事務局のほうで御確認をお願いすべきであったのですけれども、2 点御確認をお願いしたい点がございます。

表 25 の中で、先ほどマウスの試験でも御確認いただいたのですけれども、親動物の所見のほうで、親動物 P 世代の臓器重量なののですけれども、肺比重量の増加、肝及び副腎比重量の増加という比重量だけの変化を影響ととっております。この重量の変化につきましては、前回御審議の際にも御審議いただきまして、影響として残すということで御結論はいただいているところなのですが、記載ぶりについて今、比重量という記載をしているのですけれども、こちら実際は補正重量、体重を共変量として補正した臓器重量ということで説明がされているのですけれども、例えばこの評価書ですと、24 ページのマウスの 90 日の試験の表 18 ですね。表の一番下になるのですけれども、肝補正重量の増加というような所見がありますけれども、この試験と同様に補正重量で有意差が認められているという結果が出ておりまして、そういったこともございますので、比重量ではなくて補正重量増加というふうに修正させていただければと考えているのですけれども、そのような修正をさせていただいてよろしいか御確認をお願いいたします。

それともう一点御確認をお願いしたいのですけれども、F₂ の児動物、1,400 ppm のところで膈開口観察用の F_{2A} 児動物で不完全な膈開口発現数の増加というのが認められております。これは、抄録では開口した膈をふさぐ組織糸発現数の増加というように表現されていまして、F₂ の 1,400 ppm 以上で認められたというような説明があり、それを受けて前回の御審議の際にこのような記載ぶりでここに所見として入れていただいていたものなのですけれども、この表ですと、F₁ の児動物に記載がございませんので、確認させていただきました。

少し資料を御覧いただいたほうがよろしいかと思うのですけれども、この机上に配付させていただいております青いチューブファイルのエトベンザニド農薬抄録案、食品安全委員会からのコメント回答書一式という抄録ではないほうの資料ですね。こちらの資料のオレンジのタブの 4 番があるかと思うのですが、こちらに今回コメント対応のために改定された報告書がございまして、最初が日本語になるのですけれども、その後ろに英語のほうの報告書がございまして、その 9 ページに F₁ の所見、10 ページに今の F_{2A} の所見がございまして、そちらを見ますと、F₁ の所見でグループ 4 の最高用量 20,000 ppm で膈の狭窄ですとか今申し上げた組織糸の発現数の増加というようなものが記号ですと S という記号ですとか T という記号で入っておりまして、これがこの 20,000 ppm だと散見されるような形になっております。ちなみに F_{2A} ですと 10 ページになりますが、グループ 3 の 1,400 以上で少し見られるというような結果が出ておりまして、これらをあわせて御確認いただきまして、F₁ の児動物、これですと 20,000 ppm になるかと思うのですけれども、ここに F_{2A} と同様に不完全な膈開口発現数の増加を入れたほうがよろしいのかどうか御確認をお願いできればと思います。

また、本文の記載についてなのですけれども、回答の内容を踏まえて修正させていただいた内容について説明させていただきます。

27 ページ、17 行目から 19 行目になります。膣開口日齢の遅延に有意差が認められたということで、その点を踏まえた修正をさせていただいております。ただ、17 行目と 19 行目の記載、少しダブリもございますので、修正させていただいたほうがよろしいかと思っております。修正案を説明させていただきますと、18 行目の最後、膣口が正常より小さくという文章がありますが、膣口が正常より小さく正常な大きさに達した日齢は対照群より著しく遅れ、17 行目に戻って、膣開口発現日齢の遅延が認められたというようにまとめさせていただいてもよろしいか御確認をお願いいたします。今申し上げた中でもダブリがあるようでしたら、より正しい文案を御指示いただければと思います。

また、28 ページになりますが、こちら網掛けの部分、NOAEL についての記載についても修正させていただいております。

まず、一般毒性に対する無毒性量ですが、今の表 25 ですと、児動物の F₂ の不完全な膣開口発現数の増加が 1,400 ppm で認められていますので、児動物についてこの 100 ppm を一般毒性に対する無毒性量として、親もそうですね、100 ppm ということでまとめさせていただいております。また、繁殖能に対する影響としまして、20,000 ppm で受胎率の低下ですとか交配期間の延長が認められたので、無毒性利用は 1,400 ppm というふうにまとめさせていただいております。このような整理でよろしいか御確認いただければと思います。

繁殖の試験についての説明は以上になります。

また、29 ページから発生毒性試験がございまして、ラット、ウサギとも審議済みです。いずれも催奇形性は認められなかったという御判断を前回までにいただいているところでございます。繁殖試験につきまして、御確認のほどよろしくをお願いいたします。

○ 上路座長

ありがとうございます。最初に、表 25 のところから確認あるいは今後の考え方を整理していただきたいと思うのですけれども、親の 20,000 で肺比重量増加あるいは雌の肝及び副腎比重量増加あるいは 1,400 の雌の肺比重量増加、これに関しては 24 ページの下に出している体重共変量として補正した臓器重量、すなわち補正重量として考えられるので、これにあわせるということにしたいというような御説明です。これで堀本先生はいかがでしょう。

○ 堀本専門委員

はい、よろしいと思います。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。福井先生構いませんか。では、それはそれでいいということにしてください。

それともう一つ、その表 25 のところの親の F₁、児動物の 1,400 のところの不完全な膣

開口発現数というのですか、これについて所見として残すことが妥当なのかどうかということに対する御判断はいかがでしょうか。

○ 堀本専門委員

わかりにくいと思うので少し補足説明しますと、膣開口の定義が施設によって大分違うと思うのですが、この試験がやられたところの定義は、恐らく膣の開口が不完全でも膣開口したと判定するのだと思います。恐らく膣口が非常に普通の動物よりも小さい、まだ不完全なのだけれども、一応開いたと判定をして、膣開口の日数を算出し、膣は開口したのだけれども、やっぱりまだ正常なものよりも小さかったり、まだちょっと組織糸が残っていたりというような形のものを所見としてとっていると考えられます。これらの所見を別の形で評価しているということです。ですから、最高用量のところは膣開口自体の遅延も起こっているし、開いてもまだ不完全な部分と。もう一つ下の用量にいくと、膣は開いたのだけれども、やっぱり不完全な部分がちょっと残っているという所見です。逆に少しでも残っていれば、それは膣開口していないのだというふうに判定をするという施設もあります。そうすると、不完全な膣開口というのはなくて、不完全な部分は膣開口していないという判定にして、完全に膣開口判定したものだけを膣開口とすると、膣開口した平均日数が延長するということが数字で明確になると。その点の違いがあって、やっていない人が見ていると非常にわかりにくいのはそのところで、膣開口という定義自体が少しでも開けば膣開口したという判定をしていると。それで、生後何日齢で膣が開いたという平均値で出されているということですよね。

そのデータと、開いたのだけれどもまだ完全とは言えないというのを別の所見としてとっているということなので、ここはあえてここの施設の評価の仕方を尊重した形で、膣開口の遅延と、膣は開口したのだけれども、不完全なものがまだ齢数として出ていたという2つの所見が変化としてありますよというふうな記載の仕方をしたということです。

もっと乱暴に、もう完全に膣開口の遅延という形でまとめてもそれほど多分影響はないのですが、あえてここのところは報告書の形を尊重した形での記載を残したということになります。よろしいでしょうか。

○ 上路座長

御説明いただきまして、ありがとうございます。

○ 横山課長補佐

先生、そうしますと、F₁の児動物の20,000 ppmは膣開口の遅延という所見をとっていただいているので、不完全というのは含まれているということで、特出しで書く必要はないということでよろしいのか、一応所見としてとってはいるので、ここの20,000 ppmにも不完全な膣開口発現数の増加という所見として入れておいたほうがよろしいのかはどちらでしょうか。

○ 堀本専門委員

1,400以上になっているからいいんじゃないですか。

○ 堀部課長補佐

それは親 F₁、児 F₂の世代ですよ、今の表の。その左側の親 P、児 F₁の 20,000 ppm のところは膣開口遅延だけを所見として捉えていると思うのですが。

○ 堀本専門委員

入れておいたほうがいいと思います。明確にあわせるために。

○ 堀部課長補佐

親 P、児 F₁の 20,000 ppm にも膣開口の遅延に加えて不完全な膣開口発現数の増加という所見も一緒に入れておくという御判断ですね。

○ 上路座長

それは 20,000 のところにとのことですね。そうすると、児動物の 1,400 のところはそのまま残すということですか。

今、堀本先生から御説明がありましたけれども、毒性所見のとり方というのは非常に難しいと思うのですが、その判断というのは実際に試験されたところあるいは先生方の判断で変わり得るものなのですか。

○ 堀本専門委員

変わり得るというか、恐らく施設の定義、判定基準というようなものを決めていると思うので、それでこういう所見のとり方をしていると理解していただいたほうがいいと思います。

○ 上路座長

非常に難しいので、幹事会に行った場合に、それが所見として妥当なのかどうか、幹事会として議論されるような気もするのですよね。

○ 堀本専門委員

重要性というのは、膣開口の遅延、不完全かどうかという所見をとること自体は、一つの指標としては決められている部分があるので、それ自身の所見自体に変化があった、影響があったということに関しては毒性所見としてみなしていいということだと思います。

○ 赤池副座長

いや、問題はちょっと私も十分理解できているかどうか分からないのですが、そういったものを全部ひっくるめて膣開口の遅延という表現にしても差し支えないということではよろしいのですか、先ほどの御説明ですと。

○ 堀本専門委員

そういうふうに判断してその所見をとっている施設もありますので、そういうふうに、今回そういう形で本当にというのは、かなりこれも組織系が残っているとかなという形で、組織片みたいなというふうな所見の形になっているので、あくまでも多分こうだろうと判断したということにしてあります。そこまで一気にまとめちゃっていいのかというところに関しては、今度そうすると、膣開口の恐らく平均日数の出し方が変わってくるので、そこまで入れちゃうよりも、あくまでもこのデータを尊重した形で残してあるとい

うことになります。

○ 赤池副座長

どちらが一般的なのですか。教えていただきたい。そこがかなり重要かなと思ひまして、どちらもあるということなのか。

○ 堀本専門委員

ただ、ここまでこういう形で細かくとっているのは少ないし、あまりこういう形で出ること自体がそんなに多分経験はないと思います、やっけていても。多分細かくとっているのだと思います、実際は。

○ 赤池副座長

そうすると、普通よりもかなり細かくとってて、ただ、それを全部ひっくるめようとした場合にはちょっと遅延の日数の数え方とかそういうのが変わるので、そういった点ではこの形で残して表に載せざるを得ないという解釈でよろしいですか。

○ 堀本専門委員

私はそう判断しました。

○ 堀部課長補佐

レポートに十分残していただいたので、あとは幹事会でこの議論、この剤の報告書では別々に所見とされたものでしたので、別々な所見としてとるという御判断をいただいたという御説明をするのが一番妥当かなと思います。無理にひっくるめようかという議論もあったけれども、それをしてしまうと、判定のやり方が変わってくるおそれがあるので、そうすると、日数の遅れについて、有意差がついていたものが変わったりすることもあり得るけれども、それはここで判断すべきことではないので、きちんと細かく見られていたものを尊重して細かく見られた所見として判断されたということで御報告できればと思いますけれども。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

○ 堀本専門委員

それでいいと思います。

○ 上路座長

幹事会で指摘されるような気もするのですね、こういうところ。そうすると、十分に部会として議論したのかと。それで、なぜここが残ったのかというところの説明、もしくは場合によってはそこまでする必要ないんじゃないという判断が出る可能性もないわけではないと。ただ、部会としてはこういう考え方をしたということで。

○ 堀本専門委員

それでいいと思います。

○ 横山課長補佐

今、御議論いただいた所見をとる、とらないとあわせまして、そうしますと、表 25 で

すと、親 P、児 F₁と親 F₁、児 F₂と比べますと、親 F₁、児 F₂の世代のほうが下の用量からこの膣開口の影響が出ているということ、あと、要求事項として膣開口の遅延とその繁殖能の関係について説明を求めているのですが、回答としては妊娠率の低下の一因と考えられるが、全ての原因ではないというような説明しか得られていないこと、あと、膣開口の遅延ですが、ホルモンとの関係があるというような前回の御審議でも少し御教示いただいているところでございますが、そこらへんを含めて考えて閾値がとれる変化であるかどうかというようなところについて少しコメントいただければと思うのですが、お願いいたします。

○ 堀本専門委員

閾値がとれるというのは。

○ 横山課長補佐

膣開口の遅延の影響ですけれども。

○ 堀部課長補佐

内分泌かく乱の影響によるものかどうかとか、そのへんをどこまで、懸念しなきゃいけないものなのかどうか、そのあたりですね。あともう一つは、後代になっていくと低用量から所見が認められるということは、結局暴露量が多くなっていくと低用量でも出てきているということなので、そのあたりをどう見たらいいのか。後代になって下の用量で出るというのは、ちょっと気持ち悪い変化であることは間違いがないので、そのへん少し、これもすみません、議事録に残すためのコメントをとと思いますが。

○ 堀本専門委員

情報が非常に限られているので難しいと思います。ただ、思ったよりも繁殖能のデータに有意差がつかない、無理に受胎率の低下という所見には有意差はないけれども、という形でとっているのですが、それほどそんなに激しく影響を受けているということではないので、それほど心配するということはないのかなと思います。ただ、情報がこれだけしかなくて、恐らくホルモンを測っているわけでもないし、今さらコメントを求めても今回出てきている以上のものはないのだろうと判断します。

○ 堀部課長補佐

そうすると、かなり高用量のところでは一つは受胎率の低下とかも起こっているということで、すごい刻み方をされているのですけれども、低用量のところでは同様の変化がないということと、それから、もう一つポイントになり得るのは、膣開口は遅延しているけれども、成長に伴って回復するものだとなれば、繁殖に対するパラメータと一緒に見ると、最終的な影響というのは赤ちゃんが大人になっていくにつれて一応間に合ってくるものであって、最終的に繁殖能に対しては高用量以外では影響が出ていないのだよということは、このデータからはある程度読み取れると理解していいですか。

○ 堀本専門委員

そうですね。

○ 上路座長

今特に、あと親の F_1 の雌のところの受胎率の低下及び交配期間の延長、これはこのままでいいのですよね。これはいいですね。

○ 堀本専門委員

ここも、受胎率の低下を伴う妊娠率の低下という所見のところを修正しました。この所見だと多分ぴんと来なくて、受胎率と妊娠率の定義が頭にきちっと入っていて、交尾率の定義との区別がきちっとできていないと、これをさっと読んでも理解できないので、あくまでも受胎率の低下というだけの所見にしました。交尾をするところなのか妊娠、受胎するところの影響なのかということをはっきりするために、受胎のところということで受胎率の低下という所見だけにしました。

○ 上路座長

そうしますと、表 25 のところで福井先生、何か今までの議論のところでコメントございますか。

○ 福井専門委員

堀本先生の御説明に私も同じなのですが、この表現がちょっとわかりにくいのですよね。片一方は膣開口の遅延で、もう一方は不完全な膣開口発現数の増加と、これはもともとこうなっているのですよね。

○ 堀本専門委員

もともとはもっと複雑で、膣口が狭いというのと、それから、膣のところに部分的にそういう組織系みたいなものが残っているという所見なのです。

○ 福井専門委員

不完全な膣開口発現数の増加というのが何かもう少しいい記載方法がないかなとは思ったのですが、もとがそういう複雑な表現であればこれでもいいかなと思いますけれども、ちょっとその膣開口の遅延とこの不完全な膣開口発現数の増加というのが、こちらが膣開口数の遅延が強くて、不完全な膣開口発現数の増加が影響が少ないということであれば、この表現だけ見たら同じことを言っているように最初思わないのですよね。よく読むとそうなのなのですが、だから、何かいい表現がないかなとは思いましたが。

○ 堀部課長補佐

先生、言語を見ていただいて、イメージでどんな訳語が当たるかと思うのですが、先ほど御覧いただいた、先ほどのファイルの 7 ページの 3 つ目のパラグラフ “to assess if ……” で始まるころのちょうど真ん中の行、一番後ろに 9/20 で始まるころなのですが、 “females had narrow vaginal openings (frequently associated with an occluding thread of tissue).” と。ここを最初訳したときは膣開口の残存か狭窄か何か書いていたのですが、それを前回審議のときに恐らく意識をすることはないかということで不完全な膣開口発現数の増加となっていて、この英語をどう訳出するかだと思うのですが。

今まだ評価書は変えられる状態ですので、ここの訳出をどうしたらいいかということで、わかりやすい表現がもしあれば御提案をいただけると非常にありがたいのですけれども。

○ 上路座長

これは今回出てきたのですよね。

○ 堀部課長補佐

この剤はフル評価なので、もともと報告書がついていたのですけれども、基本的には抄録の訳とかを先生方には御覧いただいていたと思うので、クローズアップするのは初めてかもしれません。

前回、堀本先生に読んでいただいたときの御発言としては、これは不完全な膣開口ということではないかと。要するに **narrow vaginal openings** と書いてあるので、そう理解せざるを得ないのかなと。開いていたものが一過的に狭窄したものではなくて、開き切っていないという意味であろうと。膣をふさぐ組織糸というのも開口が不完全な部分で残っているものだよねということなので、これらはまさに膣開口が不完全な状態のままきいているというふうに解釈しますという御発言が議事録に残っていて、それを踏まえてこの用語を使いました。

○ 上路座長

福井先生に考えていただいている間にお願いします。ちょっとこれはペンディングにさせていただいて、堀本先生、よろしいでしょうか。27 ページの 17 行目から 18 行目、19 行目までにに関して、先ほど横山さんが説明したような文章の書きかえをされました。それはいかがでしょうか。

○ 堀本専門委員

今、修正案のほうでいくと、恐らく膣開口の発現日齢というのは、私がさっき言ったように多分膣開口が起こり始めたというか、極端に言えば開始時の日齢が遅れたというのと、それから、開いたけれども、そこから正常な大きさになるまでは遅れたよということにいけば、入れかえちゃうとちょっと何かそのへんのニュアンスが変わるのかなというのがちょっと引っかかってはいます。

○ 上路座長

では、そのまま日齢の遅延があって、なおかつ。

○ 堀部課長補佐

開いたものも小さかったり、十分に開くまでに時間がかかったとか。

○ 上路座長

そうですね。では、このままということにさせていただきます。

それで、ここのところと 28 ページの 3 行目、児動物では 1,400 ppm 以上は不完全な膣開口発現数の増加、ここは前のところと重なりませんか。

○ 堀部課長補佐

ここは NOAEL の根拠なので、これを書いておいても特段おかしくないのでは、重なっ

ても構いません。

○ 上路座長

わかりました。それと、今おっしゃった 2 行目以降のところで何か過不足がないかどうか事務局で見てください。よろしいでしょうか。福井先生、すみません、難しいのを。

○ 福井専門委員

これ、ちょっと表現に違和感を感じたのは、この 20,000 のほうは膣開口の遅延でとまっていますよね。例えば発現数の増加とかあれば下と同じ体裁になるのですね。あるいはこの下の発現数の増加をとっちゃうか。

○ 堀部課長補佐

片方は頻度の増加ということが書いてあるのに、片方は所見でとまっているので違和感を覚えられたということですよ。

○ 横山課長補佐

すみません。ちょっと先ほどの報告書の記載にお戻りいただきますと、タブの 4 のところの 9 ページ、10 ページになるのですけれども、例えば 9 ページを御覧いただきますと、有意差があるなしという評価がされているのが **mean age** ということで、これは頻度というよりは平均の日数になります。ただ、個々の個体についてどの日数で膣開口が起きたかというのは、この横長の 29 日から 39 日のところに匹数が振り分けてありますので、こちらをとれば発現数というような表現もあるのかなと思うのですけれども、そこらへんをどう考えたらよろしいか御指示いただければよろしいのかなと思います。お願いします。

○ 津田専門委員

ちょっと教えてもらっていいですか。この 7 ページを見ると、20,000 ppm では遅れたけれども、最終的に全部の雌がもとの大きさになったと書いてありますよね。1,400 ppm の場合は、**sacrifice** までスレッドがあつて、小さくなっていたから、ここで開口すると書かざるを得なかったということですか。ですけれども、遅れたのだから、堀本先生がおっしゃるように遅延という表現をしてもいいわけですよ。

○ 堀本専門委員

もう一回お願いします。

○ 津田専門委員

先生がこれを読まれたように、このとおり読むと **sacrifice** までに回復はしていないのだから、1,400 ppm でスレッドが残っているのですよね。ここの“**At 1,400 ppm, 2/20 F2 females**”、ここから始まっているところのですけれども、ここで“**Threads of tissue occluding the openings also persisted in 4/20 females until sacrifice.**”ですから、残っているということでしょう。ですけれども、これは遅れたことじゃないのですか。とすれば、もう遅れたでやってしまったほうが何か難しい議論をしなくていいかなという気もするのです。

○ 堀部課長補佐

事務局、全く違う御提案を考えていました。先ほど御説明したように、膣開口遅延という所見に関しては、膣開口までの日数をカウントしているので、膣開口の遅延ではなくて、膣開口日齢の遅延とか、要するに日付が遅れたとはっきり書いて、下のほうの発現数は数が増えたということと日数が遅れたということを書き分けたらどうかなと思ったのですけれども。

○ 上路座長

開口日数ね、上は。

○ 堀部課長補佐

日齢とか何か。

○ 堀本専門委員

データを見て膣開口日の遅延とか延長とかという形になっちゃうのだと思うので。所見的にデータの変化からいけば、下は発現数。だから、ここをあわせるのであれば膣開口の遅延と不完全な膣開口の増加という形の表現でいくか、通常は何か骨格変異が増えたとか、骨格異常の場合と同じで、本当は正確に言えば骨格変異の頻度の増加というところを骨格変異の増加というような形の所見でまとめているような多分の所見の言い方、表現にあわせれば、不完全な膣開口の増加というような形。

○ 上路座長

発現数ではなくて。

○ 堀本専門委員

わざわざ発現数と断らなくても、そういう所見が増えているという意味で。

○ 上路座長

そのほうがわかりやすいですね。

○ 津田専門委員

どっちかにしたほうがいいような気がしますよね。

○ 上路座長

上のほうは遅れたと言って、日数が遅れた。下のほうは数が……。

○ 津田専門委員

途中で切ったから数が増えているだけなのですよ。「だけなのですよ」と言ってはいけないけれども、遅れているのだよね。

○ 堀本専門委員

そういうふうに理解したほうが妥当だと思います。

○ 堀部課長補佐

発現数という言葉を手軽に切るだけということですよ。

○ 堀本専門委員

それでいいんじゃないかなと私は思っていますけれども。

○ 上路座長

福井先生、それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

三森先生、何かコメントございますか。

○ 三森委員

難しいところだと思うのです。これだけ読むとわかりにくいですが、堀本先生のおっしゃる内容からいけば、発現数をとったものでよいのではないのでしょうか。上とあわせるということでいくなれば。一応区別したほうがよいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。では、そういうことで NOAEL の値も同じということになります。

そのほかに 29 ページからの発生毒性、ラット、ウサギは審議済みということでコメントは何もついていませんので、このままでよろしいですね。

○ 横山課長補佐

すみません。2 世代繁殖にもう一度戻ってもよろしいですか。27 ページの 21 行目のところなのですが、ここは F₂ 世代の第 1 回交配によって得られた児動物の一部を膣開口発現まで観察した結果、同様な遅延が認められたとあるのですが、その前段で F₁ では 20,000 ppm で影響が認められたのという記載がございまして、このままですと、同様に 20,000 ppm で認められたというようなそのままの記載になってしまいますので、F₂ のほうでは 1,400 から認められているということを盛り込んで少し修文させていただいても。すみません。

○ 上路座長

そうですね、そのほうが。すみません、ありがとうございます。それで大体発生毒性が終わったと思います。どうも御苦労さまでした。堀本先生と福井先生、ありがとうございます。

遺伝毒性のところ、何もコメントございませんけれども、事務局のほうからここについて。

○ 横山課長補佐

遺伝毒性のところは審議済みではございますが、染色体異常試験の非常に高用量のところでは陽性の結果が出ているのですが、代謝活性化系存在下では認められていないこと、あと、小核試験でも陰性ということから、問題となる遺伝毒性はないというふうに御審議いただいているところでございます。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。若栗先生、これ事務局からの説明でよろしいでしょうか。

○ 若栗専門委員

前回審議したとおりで問題ございません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、前回、食品健康影響評価が途中で終わっています。そういうことで、すみませんけれども、食品健康影響評価の初めから御説明願いたいと思います。

○ 横山課長補佐

それでは、32 ページをお願いいたします。

まず、ラットを用いた動物体内運命試験の結果ですけれども、経口投与されたエトベンザニドの体内吸収率は少なくとも低用量群で 69.7%、高用量群で 32.9%と算出されています。投与量のほとんどが投与後 48 時間に排泄されておりまして、低用量群では主に尿中、高用量群では主に糞中に排泄されています。尿、胆汁、腎臓、肝臓、血漿中の主用代謝物は F の抱合体で、糞中では未変化のエトベンザニドとなっております。

13 行目からになりますが、水稻を用いた植物体内運命試験の結果ですが、玄米では未変化のエトベンザニドは定量限界未満で、ごく微量の E が検出されたのみとなっております。

また、エトベンザニドと代謝物 E と F を分析対象化合物として作物残留試験が実施されておりまして、玄米では全て定量限界未満という結果、稲わらでは代謝物 E が 0.02 mg/kg 検出されています。魚介類における最大推定残留値も算出されておりまして、0.001 mg/kg となっております。

19 行目から各種毒性試験結果から認められた主な影響ですけれども、肝臓で重量増加、肝細胞肥大、変異肝細胞巣等、腎臓で尿細管上皮細胞の変性というふうにまとめさせていただいております。

21 行目になりますが、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められておりません。

また、腫瘍についてなのですが、マウスの発がん性試験において雌で肝細胞腺腫の発生数が増加して、同群の雄で肝細胞腺腫と肝細胞がんを合わせた発生数が増加していますが、メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、肝細胞腫瘍、これは雄では腺腫とがんを合わせたものということで肝細胞腺腫を肝細胞腫瘍と御修正いただきました。腫瘍の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いうふうなまとめとさせていただいております。

26 行目から 28 行目が繁殖試験で認められた所見についてになります。2 世代繁殖試験において「受胎率の低下、交配期間延長及び膈開口の遅延が認められた」にさせていただいております。ここを過不足等ないか確認いただければと思います。

また、暴露評価対象物質ですが、農産物及び魚介類中とも親化合物のみと設定という提案をさせていただいております。

また、無毒性量については 34 ページの表 27 を御覧いただきたいのですが、各試験の無毒性量を見ますと、特に無毒性量がとれていない試験などございまして、最も小さい無毒性量が 2 年間慢性毒性/発がん性試験のラットの併合試験の雄の 4.4 となりますので、

これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除して ADI 0.044 を提案させていただきます。御審議よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

ありがとうございます。最初のほうから、動物のところの文章が変更になっていますけれども、これはこれでよろしいですね。

それと、19 行目から毒性に関して、記載した症状と所見はこれでよろしいですね。

○ 相磯専門委員

23 から 24 行目にかけてですが、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生数が増加したが、肝細胞腺腫を肝細胞腫瘍とにはこれまで「性」という字が間に入って肝細胞性腫瘍となっていたと思うのですが、そこを確認していただければと思いますが。入っていませんでしたか。

○ 三森委員

入っていないと思います。肝細胞腫瘍でよいと思います。

○ 堀部課長補佐

ふだん入れておりません。

○ 相磯専門委員

では、これで了解です。

○ 上路座長

わかりました。どうもありがとうございます。

○ 三森委員

座長、よろしいでしょうか。相磯先生に伺いたいのですが、20 行目のところです。標的臓器の腎臓ですが、括弧内が尿細管上皮細胞の変性となっています。これはラットしか見られていないですね。マウスも出ていないし、イヌはほとんど毒性が出ていないので、動物種を特定すべきですね。

○ 相磯専門委員

そうですね。おっしゃるとおりだと思います。これラットですから、動物種を特定する必要があると思います。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。今の所見なのですから、22 ページから 23 ページのラットの 90 日の試験では出てくるのですが、1 年になると、腎臓には皮質尿細管褐色色素沈着のみになっていて、このへん、どう捉えればいいのでしょうか。

○ 相磯専門委員

2 年になりますと、2 年の試験ではなかなか急性の変化というのが出てきにくくなります。慢性試験あたりで出た所見というのは、正確に押さえておいたほうがいいと思います。こういったものは 2 年ではなかなか出てこなくなり、ほかの自然発生の変化で隠されてしまっていて消えてきます。

○ 堀部課長補佐

そうすると、腎臓の細胞変性は押さえておいたほうがいいということで。

○ 相磯専門委員

いいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

それでは、26 行目からの繁殖試験のところについての記載についていかがでしょうか。交配期間延長、これも残りましたよね。受胎率の低下及び膣開口の遅延、これもこのままですよね。

堀本先生、よろしいですか。ほかに。

○ 堀本専門委員

ここのところで、次の表 27 のところの所見とここの記載の関連を考えると、要するに 1,400 で見られた所見というのが不完全な膣開口の増加という形になりますよね。ここであえてそっちを切って膣開口の遅延を残したのですよ、修正案は。これはあくまでも先ほどから説明しているように、所見としては膣開口の遅延という形がいいだろうというのでこういうふうにしたのですが、表のほうを見ると、1,400 のほうの所見のほうは不完全な膣開口の増加となりますよね。このへんのところの整合性というか一致性というところですごく悩ましいなと。

○ 上路座長

毒性の厳しい濃度の低いほうで出たほうがということなのですかね。

○ 横山課長補佐

すみません。後ろの表 27 のほうは LOAEL 所見を書いています。一方、この食品健康影響評価には主な所見を書いています。もし少しつけ足すなら、交配期間延長及び膣開口の遅延等と「等」を入れるとか、それか主な所見は要すれば膣開口の遅延をあらわしているということで、そのままにするかということになるかと思いますが。

○ 上路座長

手を加えてくださいました。それでよろしいでしょうか。では、「等」で。

全体を見てよろしいでしょうか。

それと、すみません。もとに戻るようで申しわけございませんけれども、28 ページの 3 行目の後ろのほうの不完全な膣開口の増加、発現数は削ってください。

○ 堀部課長補佐

同じことが 34 ページの表でも起こるので、削除します。

○ 上路座長

すみません、整理をしてください。

それでは、全体を見て何かお気づきの点、コメント等ございませんでしょうか。よろし

いでしょうか。

それでは、本日のエトベンザニドの 1 日摂取許容量、ADI につきましては、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量 4.4 を安全係数 100 で除した、ADI を 0.044 ということで設定すること、これを審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

よろしいですね。ありがとうございました。

それでは、今後の進め方につきまして事務局のほうから御説明ください。

○ 横山課長補佐

それでは、今日いただいた御意見を踏まえて評価書案を修正させていただきます。修正した評価書案について、もう一度メールでお送りして御覧いただく必要はございますか。

○ 上路座長

堀本先生のところだけ。多分うまく終わっていると思いますけれども、一応そこだけです。

○ 堀本専門委員

わかりました。

○ 横山課長補佐

では、堀本先生と福井先生、あと座長、副座長にお送りしますか。では、修正が済みましたら幹事会に進めさせていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 上路座長

それでは、以上でよろしいでしょうか。その他、事務局のほうから何かございましたら。

○ 堀部課長補佐

日程の確認だけ。本部会、次回でございますが、10 月 8 日火曜日でございます。それから、幹事会はすみません、来週 9 月 11 日水曜日でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

○ 上路座長

ほかに何もございませんでしたら、これで終わりにしたいと思います。

どうもありがとうございました。