

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 二 部 会 第 30 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年11月15日（金） 14：00～17：20

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（ジフルベンズロン）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）

吉田座長、松本副座長、泉専門委員、腰岡専門委員、根岸専門委員、細川専門委員

（専門参考人）

小澤専門参考人、佐藤専門参考人

（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、磯部評価第一課長、堀部課長補佐、横山課長補佐、進藤技術参与、
南係長、木村専門職、齊藤係長、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 ジフルベンズロン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただ今から第30回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方6名に御出席いただいております。また、専門参考人として小澤先生、佐藤先生に御出席いただいております。食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、今後の進行を吉田座長にお願いしたいと思います。

○ 吉田座長

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は、農薬ジフルベンズロンの食品健康影響評価についてです。開催通知で御連絡いたしましたように、本日の会議については非公開で行いたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 横山課長補佐

それでは、資料確認をさせていただきます。

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 としてジフルベンズロンの農薬評価書（案）、資料 3 として論点整理ペーパー、また、今日は机上配付資料といたしまして 2 点用意させていただきました。机上配付資料 1 は松本先生からいただきましたメトヘモグロビンに関するコメントです。机上配付資料 2 はジフルベンズロンのリスク評価の方向性について吉田先生からおまとめいただきました御意見について配付させていただきました。

以上になります。不足等ございましたら、随時お気づきの際で結構ですので、事務局までお申しつけください。

○ 吉田座長

先生方、不足があればお知らせください。

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いたします。

○ 横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、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専門委員はいらっしゃいませんでした。

○ 吉田座長

先生方、御提出いただきました確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬ジフルベンズロンの食品健康影響評価についてを前回に続き 2 回目ですが、始めたいと思います。事務局からよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

まず、本剤の継続審議に当たりまして、先生方にお伺いしたいことがございます。前回の審議の最後のほうで代謝物 G について遺伝毒性の部分の評価書を御覧いただきまして、遺伝毒性はあるのではないかという御判断をいただいております。また、その後、吉田先生から閉会の際におっしゃっていただいたのですけれども、代謝物 G にはどうも発がん性がありそうだということもわかっております。そうすると、この代謝物 G というものは遺伝毒性発がん物質である可能性がある。そういうものが含まれている剤なのですけ

れども、それを本当に評価していいのかどうかという点について量的な問題も含めて考えましようねということを前回の宿題として御提案いただいております。仮にこれで代謝物 G に関して遺伝毒性発がん物質だから評価してはいけないのではないのかという御意見が多数を占めるようであれば、この評価書をこれ以上御覧いただいても意味がないということになりますので、まずは先生方、これをどう取り扱っていただけるかについて、まず専門調査会として御結論いただければと思いますが、いかがでしょう。

○ 吉田座長

ありがとうございます。私も同じことを考えておりました。先生方には一度メールでお配りしたかと思うのですが、この間の部会があったからその週末、一生懸命考えまして、ちょうどそのとき EFSA の資料等も出てまいりましたので、机上配付資料 2 というもので方向性について考えてみました。これ、先生方にあらかじめもうお配りしたと思うのですが、最初、座長からの意見を申し上げたいと思います。

座長としては、こういう状況にあっても、本剤は新規ではないということもございしますし、もう 30 年ぐらい使われているということもございしますし、やはり審議をすべきだろうと思ひまして。それに当たり、このような考え方で整理をした上で、何もかも一緒にしてしまいますと、一体何について論議しているのかというのがわかりにくくなりますので、方向性についてということで御提示いたしましたので、先生方からすみません、今事務局からあった、まずこの審議を続けるかどうかということが 1 点と、私が考えた方向性でよろしいかどうか。結論は今日審議の結果ですから、私はあくまで方向性に関することをお示しただけなので、それについてお伺いしたいと思います。

○ 細川専門委員

まず代謝の観点からいくと、〇〇は impurity としても当然出ますが、体内に代謝されますので、代謝の後速やかにいくのか、代謝の量が少ないかによりますが、体の中では必ずラットではできる代謝だと。推定代謝物にはなりますので、それはあるものと考えて、ある程度代謝されるけれども、量が少ない、量的な問題で討論していけばいいんじゃないかなというふうに考えております。

○ 吉田座長

この考えの 3 つに分けるという方向性はいかがですか。

○ 細川専門委員

そうですね。親物質の評価をするのが当然代謝されるとしても impurity が含まれているにしても、もともと親に含まれているものですから、親で考える必要があります。

○ 小澤専門参考人

1 つ確認させていただきたいのですけれども、今、123 とおっしゃったのは、この大きな 1、2、3。

○ 吉田座長

大きな 1、2、3 です。1 ポツ、2 ポツ。

ポツの 1、2、3 のように分けて考えていいかということです。

○ 小澤専門参考人

私、それでいいと思います。それで 2、3 は、これは当然考えなくちゃいけないだろうなということで、3 番はそうですね。混在物として直接摂取する可能性はある。それから、2 番は畜産動物・植物中からの残留物として〇〇そのものを摂取する可能性はもちろんあるわけですね、これは。それからもう一つ、1 番、これが一番難しいところだと思いますけれども、これは先ほど細川先生がおっしゃられた量的なことというのがポイントになる。遺伝毒性発がん物質が生成するということになると、さて、それをどう考えるのかという問題になりますけれども、それはまさに量的なことで、この毒性試験ラットでいいと思いますけれども、ラットの毒性試験で使われている匹数、多くても 100 にいかないですよ。だから、そういうオーダーの 10 の 2 乗個体ぐらいの試験で、たとえ含まれていたとしても〇〇による発がん性が検出されるのかどうかと、そういうことも考えていかなきゃいけないと、そのように思います。

以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。腰岡先生、いかがですか。

○ 腰岡専門委員

まず、農薬として評価すべきなのは当然だと思います。それと、〇〇に関して当然植物で代謝されて出るのですけれども、非常に僅かであること。その僅かなものがさらに摂取された場合、さらに僅かになるということで量的にそこまで問題にする必要があるのかどうかというのがちょっと疑問というか、当然神経質であればあるほどいいのですけれども、そこまで神経質になる必要があるのかというところですね。

○ 吉田座長

考え方を 3 つに分けて、1 ポツの親……

○ 腰岡専門委員

暴露している可能性なのですけれども、だから、植物から入ってきて暴露する可能性というのはそれほどないかなと思います。可能性は当然あるのですけれども、農薬としてまいたものをさらに我々が摂取して暴露されるかというのは、そこまで考える必要はそれほどないかと、量的に見て。可能性はあるのですけれども、そこまで考えることはないかと。

あと、2、3 は当然あると思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。泉先生、お願いします。今日審議すべきかということと、3 つに分けて考えていいかという点でお願いします。

○ 泉専門委員

両方ともなかなか答えづらいところがあるような気がするのですけれども、〇〇そのものは IARC の 2B ですから、ヒトによったら、ヒトに発がん性があるというところまでは

はっきりしているわけですね。

○ 吉田座長

2B ですか。

○ 泉専門委員

2B ですね。1 ではないですね。多分間違いないと思うのですが。

結局ジフルベンズロンそのものは発がん性もないし、遺伝毒性もないということですから、一体これを摂取することによって impurity であろうと、体内で合成されようと、一体どれぐらいの量が特にヒトでは推定になりますけれども、合成されるのかということによって議論するといいますか、結局そこでなかろうかと。よく知りませんが、ほかのいろんなケミカルで合成されないのかどうか、あるいは impurity として入っていないのかどうかということも重要なことかなというふうに思います。

量的に非常に少ないということであれば、僕は impurity の少量のものより、ほかの遺伝毒性はないけれども、発がん性があるというもののほうがずっとヒトにとって危険ではないかというふうに考えておりますので、要するに、結論的に言えば、一体本当にどれぐらい入っているかあるいは合成されるのかというところかなというふうに思います。これをどうするかというのは、ちょっとやめておきます。

○ 吉田座長

今日審議を続けるということについては。

○ 泉専門委員

それに対しては、僕はこれはジフルベンズロンそのものは発がん性もないということとはもうはっきりしているわけですから、続けていいだろうというふうに思います。

○ 吉田座長

松本先生、お願いします。

○ 松本副座長

毒性を調べるというか評価するのは原体でやればいいですし、そのときにここに書かれている残留物と混在物、そういうものを考慮するというその進め方で結構だと思います。

○ 佐藤専門参考人

私も同じです。評価の議論をすることは続けたほうがよいと思います。そして、この 3 つの方向性、暴露のそれぞれのパターンに分けて、整理して考えるのがいいと思います。

○ 吉田座長

根岸先生、お願いします。

○ 根岸専門委員

遺伝毒性の面からいきましても、原体そのものにはないということは一応データ的にははっきりしているわけですから、この農薬の評価としてこのものを評価することは議論できると思いますし、すべきだと思います。

あと、混在物や代謝物については先ほどから言われている量的なものというのを考えな

がら、評価に入れていくかどうかということで審議することでいいんじゃないかと思えます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。全員の先生から、まずこの親のジフルベンズロンについては評価を続けようということでしたので、続けたいと思います。前回ですけれども、ざっくりですが、親化合物の評価は終わって、ADI はまだ決めていませんが、毒性としては血液、赤血球に出て、それは種を超えて出ていて、でも、発がん性はげっ歯類両方とも、2 種ともシロであり遺伝毒性はなく、生殖発生毒性もないというのが親化合物での毒性でした。

続きまして、代謝物について少し残ってしまっていますので、代謝物の残りの部分について事務局、よろしくお願いいたします。

○ 木村専門職

それでは、評価書 56 ページ、お願いいたします。

6 行目、(5) 代謝物 G の長期毒性試験となります。

7 行目、①103 週間発がん性試験、こちらラットの試験となっております。各投与群で認められた毒性所見は、表 43 に示されているとおりで、脾臓、副腎及び精巣における腫瘍性病変は表 44 に示されているとおりです。18 mg/kg 体重/day 投与群の雄で脾臓の線維肉腫、骨肉腫及び血管肉腫、同投与群の雌雄で副腎の褐色細胞腫の増加が認められました。また、2 mg/kg 体重/day 以上投与群でメトヘモグロビン増加等が認められております。

続きまして、57 ページ、13 行目、103 週間発がん性試験、マウスの試験となります。

こちら、結果は 58 ページのほうですが、肝臓及び脾臓における腫瘍性病変の発現頻度は表 45 に示されているとおりとなっております。雄においては 10 mg/kg 体重/day 以上投与群で肝細胞癌の発生頻度が、3 mg/kg 体重/day 以上投与群の雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度の合計が統計学的に有意に増加しております。また、30 mg/kg 体重/day 投与群の雄で肝臓及び脾臓の血管肉腫が認められております。本試験において、3 mg/kg 体重/day 投与群の雄で肝細胞癌又は肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加し、同投与群の雌で肝臓外造血が認められております。

続きまして、59 ページ、こちらは③、④、⑤と 3 本参考資料となっております。理由は下を書いてあるとおりで、2 用量でのみの試験であったことや詳細が不明であったということから、参考資料としております。こちら、結果はそれぞれ最後の行に書かれておりますが、脾臓や肝臓等に所見が見られております。

代謝物 G の長期毒性は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

これにつきましては、前回最後で少し私から申し上げましたけれども、標的臓器がどうかかわからない、脾臓に比較的珍しい腫瘍が出ているというのがラットの結果です。ただ、

脾臓につきましては、毒性としまして線維化というような変化が出ていまして、それと間葉系だから何か関係がありそうだということで、**Toxicologic Pathology** 的には非常におもしろいな、ひょっとしたらこれは何かメカニズムをしたらおもしろいかなと思えるところですけども、そういうのが出ている。出ているのは一番上の用量ということになりますでしょうか。有意差があるのは一番上の用量です。

それとともに副腎の褐色細胞腫、これはげっ歯類で非常にコモンな腫瘍ではありますがけれども、有意差が **pheochromocytoma**、良性の腫瘍と合計としたものに増えている。これはきっと合計としたものというよりも **pheochromocytoma** に増えていると考えたほうが何かリーズナブルかもしれません。

それと、あとマウスですけども、マウスについてはマウスでもやっぱりコモンな腫瘍である肝臓の腫瘍が増えている。これについては、良性の腺腫ではなくて癌のほうがトップドーズ 10 と 30 で増えていて、合計すると 3 から増えているような統計学的な有意性にはなっています。

血管肉腫ですけども、佐藤先生、これはどうなのでしょうかね。これは増えているのでしょうかね。

○ 佐藤専門参考人

ちょっと微妙なところだと思います。

○ 吉田座長

泉先生、どうでしょう。有意差がないのでしょうか。

○ 泉専門委員

0 から 4 になっているということですか。

○ 吉田座長

脾の血管肉腫なのですけども、表 45 ですね。血管肉腫なのですけども。

○ 泉専門委員

マウスのほうですね。

○ 吉田座長

マウスのほうです。マウスでは比較的コモンですね。

○ 泉専門委員

これは増えていない。

○ 吉田座長

結構ほかの国の評価書でも増えていると言っている国もあるのであります。

○ 泉専門委員

これは増えていないんじゃないでしょうか。

○ 吉田座長

三森先生、これ、いかがでしょうか。ラットの肝臓の腫瘍については有意差があるのですけれども、表 45 です。

○ 三森委員

対照群が 4 例ということですか。それと、30 が 10 例というところですね。これ、有意差はつかないですね。

○ 吉田座長

これはむしろ削ってもよろしいかもしれませんね。ありがとうございます。

○ 三森委員

使っている動物が B6C3F1 ですから、出ますね。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、これを評価している国もあるようだけれども、本調査会としては毒性や癌を研究されている先生からいいのじゃないかというので、ここは削りたいと思いますので、本文中もお削りください。ありがとうございます。

参考資料につきましては詳細が不明ということで、事務局案でよろしいんじゃないかと思いますが、おもしろいと思いますのは、59 ページの③ですけれども、やっぱり線維の何か増生が最初のきつと変化として来るのかなというのをにおわせるような変化で、非常に毒性学的には興味のあるところですが、発がん性につきまして何か先生方、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

1 点だけ確認させてください。今、脾臓と肝臓の血管肉腫の部分、本文中の削除という御指示をいただきましたが、表の数字はどうしましょう。

○ 吉田座長

表の数字も削除してよろしいかと思います。これを腫瘍が増えていないとみなすならば、それは削って……

○ 堀部課長補佐

わかりました。そうしたら、下 3 行、肝臓から血管肉腫の 3 行を削除します。ありがとうございます。

以上です。

○ 吉田座長

続きまして、あと前回残ってしまったところというのは、遺伝毒性の 64 ページでしょうか。D のところかもしれないのですが、事務局、お願いいたします。

○ 木村専門職

64 ページをお願いいたします。

遺伝毒性試験の代謝物 D について UDS 試験で 1 つ陽性が出ておるのですが、それをどう判断するか、どういう書きぶりにするかということで前回議論がありまして、現在事務局案としては、「ほかの試験結果は全て陰性であり、*in vivo* における試験結果は得られていないものの、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。」という文案としております。こちらについて根岸先生から特段コメントをいただいていないので

すが、御確認をお願いいたします。

○ 吉田座長

お願いします。

○ 根岸専門委員

D の部分だけでしたら、これでいいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、一応……はい、よろしくお願いいたします。

○ 根岸専門委員

すみません。F の部分ですね。この前、「陰性であった。」で終わるだけでは書きぶりとしてほかと合わないということだったと思うのですけれども、書き入れるのを忘れたので、これは「あったことから代謝物 F に遺伝毒性はないものと考えられた。」という文章を入れていただいたほうがいいかと思います。

○ 吉田座長

64 ページの 13 行目ですね。

○ 根岸専門委員

はい、そうです。最後のところに。

○ 吉田座長

事務局、よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

この前も同じ確認をさせていただいたのですけれども、一般的には *in vitro* の試験と *in vivo* の試験とバッテリーがそろったときには遺伝毒性がある、なしという判断をしていて、この場合ですと *in vitro* の試験だけなので、事務局たたき台の段階では遺伝毒性の判断をあえてしなかったという経緯がございます。D のところで先生から *in vivo* の試験はないけれども、遺伝毒性なしと判断できますよというジャッジがあって、そのように書かせていただいたというのがあるので、F に関しても同じように書くということだと、その同じ判断をしていただけたという理解をしてよろしいでしょうか。こちらも *in vitro* の試験しかないようなので、念のためにコメントください。

○ 根岸専門委員

同じ判断でいいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、これでもう御説明いただくというところは全部終わったことになりますので、先ほど先生方から審議を吉田が御提案したこと、大体は……はい。

○ 堀部課長補佐

その他試験がまだ。

○ 吉田座長

では、その他試験に進みまして。すみません、走ってしまいまして。よろしくお願いします。

○ 木村専門職

68 ページをお願いいたします。

6 行目、その他試験、こちら代謝物 G に関する試験となります。

7 行目、(1)、こちら代謝物 G のメトヘモグロビンへの影響の試験となっております。ラット、マウス、ウサギ、イヌ、サル及びネコを用いて代謝物 G の単回投与によるメトヘモグロビンに及ぼす影響が検討され、結果は表 54 に示されているとおりとなっております。

続きまして、69 ページ、3 行目、代謝物 G の単回腹腔内投与の影響に関する試験となっております。結果は表 55 に示されているとおりとなっております。

9 行目、(3)、代謝物 D、F 及び G の細胞形質転換試験です。こちら前回は遺伝毒性試験の代謝物のほうに書いていたのですけれども、こちらに移動するようという御指示がありましたので、こちらに移動しております。結果は表 56 にあるとおり、D と F では弱陽性、代謝物 G では陰性という結果となっております。

以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。根岸先生、こちらの点につきましてコメントを。

○ 根岸専門委員

本間先生の御判断がメインなのですが、確実に遺伝毒性がなくても出ることがあるのでということでこちらに移させてもらって、最高用量で一応転換が見られているのですが、遺伝毒性の判断としてはそれだけではできないので、ここにこういうふうに一応記しておくということによろしいんじゃないかと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。(1)について申し上げるのを忘れてしまったのですが、単回投与でどのように出るかという判断なのですが、すみません、松本先生にこれは御回答いただけないといけないと思うのですが、松本先生、すみません、68 ページの表 54 でございます。いろいろな動物に経口投与、1 つ腹腔内がありますけれども、あまり新しいデータではありませんが、1 回だけ結構投与するとメトヘモグロビン等が出てきた、あるいは症状なのですが、何かもっとわっと出るのかなと思うと、この程度なのでしょうか。

○ 松本副座長

この表で大事なのは、経口投与すると一般的に言われているように、1 時間ぐらいから 3、4 時間ぐらいのところで血中濃度が高くなるので、そういう時間にメトヘモグロビンが高くなるという結果です。それで、上に 2 段ラットがあつて、ラットの場合比較的高用量、76 mg/kg とか 89、133 という高用量を打ちますと、ここにありますようにメトヘ

モグロビンのパーセンテージが 49%とか 59%という、そういう数字になるということ、それと単回投与の場合はこの 2 段目に書いてありますけれども、大体 1 日から 2 日ぐらいで回復する、そのへんのことだと思います。ここで覚えておいていただきたいのは、用量が多くて 50 mg/kg あたりを超えると 40%とか 50%とかそういう数値になる、そこを見ておいていただければと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

○ 小澤専門参考人

1 つ教えていただいていいですか。松本先生、今御説明いただいたのは、投与経路はどこですか。

○ 松本副座長

今のは経口投与です。

○ 小澤専門参考人

経口投与なのですか。

○ 松本副座長

上の 6 まで、ネコまで全部経口投与です。

○ 小澤専門参考人

ありがとうございました。

○ 吉田座長

そういたしましたら、これで評価書に記載されていることをひとつお見いただきましたので、もう一度毒性のおさらいをしたいと思います。

今回はさっき申し上げましたように血液系が主要な標的臓器であろうということです。しかし、遺伝毒性はなく、発がん性はなく、生殖発生毒性もないという剤です。

ADI の設定に進もうと思うのですが、前回もそうですが、今回の ADI 設定に当たっては、メトヘモグロビンの扱いをどう考えるかということで私も非常に興味のあるところなのですが、諸外国が既に設定値を打っていますが、比較的メトヘモグロビンそのものではなくて、トータルとしてメトヘモグロビン血症として考える、あとは何か複数の変化が出たときにそれを全身への悪影響ととして評価するというような評価をしておりますので、そこを日本としてはどう考えるかということになると思うのですが、メトヘモグロビンにつきまして、まずおさらいをしたいと思いますので、松本先生、まずちょっともう一度になりますが、御解説等をお願いしたいなと思ひまして。先生方にこれは配付されていないのですね。

○ 小澤専門参考人

松本先生のコメントなら机上配付資料 1 じゃないですか。

○ 松本副座長

あまり前回と同じことをしゃべるのを避けたいので、若干前回のおさらいをして、今お

示しいただいた、私が昨日事務局に宛てたメールのことを述べさせていただきます。

前は、メトヘモグロビン、スルフヘモグロビンのアウトラインを御説明させていただきました。それで、判断ですけれども、抄録のほうはコントロールに対するパーセント表示になっていて、それはちょっと評価しにくいので、メトヘモグロビンなどの評価は実測値で判断したほうがいいのではないのでしょうかということをお提案いたしました。そして、前回数値をお示ししながら結局低用量で見られる統計学的有意差のある変化をどう扱うかが一つのポイントになりますねということまで御説明したと思います。

それで、もう一度生の数字をちょっと見ていただいたらいいと思うのですけれども、海外評価書のタブの 9 番の 10/30 ページあたりからざっと御説明というか、よろしいでしょうか。

10 ページに表がありまして、表の 4 段目、5 段目にメトヘモグロビンとスルフヘモグロビンがあって、これは 1 週、2 週という投与の結果ですけれども、その段を見ていただくと、50,000 ppm、つまりラットに 2,500 mg/kg を投与して、そのときのメトヘモグロビンの変化、有意差はついているのですけれども、今日はちょっと見方を変えて高用量を見ていただければと思います。2,500 mg/kg を与えてもメトヘモグロビンが 0.7 ぐらいしかありません。これぐらいにしか増えていないという点が 1 つ。

それと、次のページなのですけれども、これもラットの 21 日間の試験で 11 ページから 12 ページにまたがっていますけれども、これは 1,000 mg/kg を投与したときのメトヘモグロビンが次のページの下の方にありまして、0.3 と 0.2 と、こういう数字でございました。

それから、もう一つ、その下はインハレーションだからちょっと飛びます。

○ 吉田座長

すみません、先生、この 11 ページは 1,000 ppm じゃなくて 1,000 mg/kg。

○ 松本副座長

mg/kg です。

それで、ちょっと飛んでいただいて、14/30 というところを見ていただくと、これはイヌの 1 年の試験の結果でして、4 週で 0.7 ぐらい、0.7、0.4、それから 13 週で 4.3、3.3、それから、26 週になると 3.6 とか 3.4 という数字になります。

それで、まためくっていただいて、次に 16 ページを見ますと、マウスの 10,000 ppm で 5.9 という数字が出てきます。それから、週が変わって 74 週ぐらいになると 4.6、6.0 で、スルフヘモグロビンが 6.4、こういう数字になっています。

それと同じように、めくっていただいて 18 ページから 19 ページにかけてですけれども、これもラットの 10,000 ppm でやっと 2.5、2.2、1.1 と、こういう数字が示されています。つまりマウスもラットもイヌも 10,000 ppm とか 250 mg/kg とか、そういう非常に高い用量でもメトヘモグロビンが出たのが 5.9% ぐらい、5、6% しかなかったということなのです。ここが一つ押さえどころだというふうに思いました。つまりこの剤を大量に

長期間投与しても数%という値にしかならない、それに対して、先ほど私が御説明した G のほうですけれども、アニリンによく類似する物質を与えますと、数十 mg、50 mg で 30%、40%、一回投与でそういうものが出てくる。ですから、このメトヘモグロビン、スルフヘモグロビンというのは、数値としては用量を上げてあまり大した変化が出ない。それで、6%というのはどういう数字かといいますと、動物の種差があるのでダイレクトには言いにくいのですけれども、例えばヒトが治療を開始する、臨床の先生が治療を開始するのは 30%ぐらいと言われています。メトヘモグロビンが 10%でもほとんど症状が出なくてわからないのではないかというのが臨床的な見方、これはヒトの場合です。

それと、もう一つは WHO だったと思うのですけれども、チアノーゼを認めた一番低い値が出ていまして、それが 6%、今まで報告された中で 6%というヒトでの数値が一番低い症状の出た数字だ、そういうことで今ちょっと私申し上げた、前回は低用量のところの有意差をどうするかというのが問題だというふうに私申し上げたのですけれども、ちょっと逆の見方で、一番高いところを見てメトヘモグロビンの変化はその程度でしたということをまず一つお話ししておこうと思います。

ただ、もう一度今度低用量のほうへ戻りますけれども、例えば 17 ページを御覧いただくと、スルフヘモグロビンが 16 ppm という一番低い用量で有意差がついているのです。17 ページの 5 段目の雌を見ていただいたらいいのですけれども、一番用量の低いところが出る。ただ、その数値というのは 0.6 という数値なのです。このへんをどう判断するかというのがポイントになるかと思います。

それで、それだけお話しした上で私が昨日メールでちょっと事務局に送らせていただいた机上配付資料があるのですけれども、実は事務局でこの JMPR の文書を日本語にさせていただいて、ある部分を抜粋していただいて、それが私のコメントの次のページにあるのですけれども、このことをごく簡単にまとめたのがこれになると思います。それで、この事務局からの抜粋の中にないのが一番上の段でして、今ちょっと申し上げたところなのですけれども、マウス、ラットに 25%含んだジフルベンズロンですけれども、それを 10 g/kg を単回投与しても無処置の 2 倍以内、つまり実測値でいうとちょっと私わかりませんが、0.8 とか 1.2 とかそういう数字だと思うのですけれども、そういう数字が見られただけで、スルフヘモグロビンとかハインツ小体は見られなかったという記載が実はあります。

それで、続いてこの事務局の配付資料の抜粋なのですけれども、JMPR はどういうふうに評価しているかといいますと、マウスでは 16 ページの表を御覧いただければいいのですけれども、メトヘモグロビンの 80 ppm、2.2、2.3、これ有意差があるので、これを根拠にマウスの NOAEL は 1.2 mg/kg というふうに本文には実は書いてあります。この試験の結果として 1.2 mg/kg を NOAEL としたと本文中に書いてあります。しかし、それをずっと読んでいきますと、メトヘモグロビンが増加すると、もちろんですけれども、赤血球系のパラメータの減少が出てきますし、随伴する所見としてハインツ小体も出てき

ます。

それから、メトヘモグロビン血症がこういうところで見られたというふうな記載がまた出てきまして、つまり有意差だけではなくて、こういう **methemoglobinemia** と、そういう症状を一つの判断基準にしたくだりがあります。もちろん最後には臨床所見がどうだった、あるいは血液毒性に関する所見がどうだった、そういうことが触れていまして、これらを考慮した場合の **NOAEL** はいくつだというふうに書いてあるのですね。それを受けて最終的には、実はラットの結果を引用したのだと思いますけれども、イヌでしたかね。イヌとラットと両方でしたかね。2 mg/kg というものを **NOAEL** にしたという進め方になっています。なので、ここからが先生方の御意見をお聞きしたいところなのだと思いますけれども……

○ 吉田座長

ラットとイヌですね、両方。

○ 松本副座長

両方ですね。もちろんメトヘモグロビンもスルフヘモグロビンも非常に農薬では特徴的な変化で非常に気になるのですが、それを僅かな変化であっても有意差をもって判断されるか、あるいは **JMPR** が進めているように単一の変化ではなくて、もうちょっと関連する変化のあったところをもって毒性とするか、そのへん、先生方、どういうふうにお考えになるのでしょうかというところが私からの質問ということになります。

○ 吉田座長

恐らく海外がどういう評価をしたかということにつきましては、最後の表ですね。横になっている 84 ページの評価書を御覧いただけると非常によいのですが、これは、**EFSA** は入っていないのですかね。**EFSA** は高いですよ、20 とかでしたよね。**EFSA** はかなり高い量を持ってきていたと思います。

ですが、**JMPR** は先ほど言ったように 2、米国も 2、最近結構厳しめにしている **EFSA** が 20 という高い用量を持ってきていて非常に面白いなと思いながら拝見していたのですが、とにかくかなり高い量だったと思います。ということは、恐らく今、松本先生がおっしゃったように、この剤で出てきた変化を 1 つだけの変化だけじゃなくて、総合的に見てこのあたりを **NOAEL** と考えていいのじゃないかと考えたのが **JMPR** です。

JMPR の考え方、この場合は適用されているかどうか確認はしていないのですが、複数の試験で **ADI**、無毒性量が一致するということを非常に **JMPR** は重視をしております、それはある意味では試験の堅牢性が担保されているという考え方が **JMPR** の基本なので、今回もイヌだけではなくてラットでも 2 という線が引けたということは、**JMPR** では非常に重視して考えているというので、最後の一つ一つの試験じゃなくてコメントセクションというところに **JMPR** のものの考え方というのがよく書かれているのですが、そこを御覧になると、恐らく今、松本先生の言ったことが 23 ページの一番下のパラグラフあたりから書かれているのだらうというように考えています。

23 ページから 24 ページの 1 パラあたりですね。それをもって今回は 2 というのを持ってきたということですが、ある意味では、JMPR は JMPR、EFSA は EFSA、EPA は EPA なので、では日本はどうするかということを審議したいと思いますけれども。

まず毒性の先生方に御意見を伺いたいのですが。これまでは比較的日本では一つのエンドポイントというのでとってきたという経緯はありますけれども、もしこれを総合的にとるのであれば、しっかりそのことについては評価書に書き込んで、こういう根拠によって我々は NOAEL をここにとって ADI をこうしたということを書く必要があるので、そのあたりもお含みおきいただいてコメントをお願いします。

○ 佐藤専門参考人

やっぱり統計学的に有意差が出ている数値をとってしまうのが一番簡単だとは思いますが、説明が必要ないと思うのですけれども、この場合、低用量から出ている変化ではあるのですけれども、やっぱり用量を高くしてもそんなに用量相関性のない指標をもってこの無毒性量を設定していいのかというのが疑問に思うところです。となると、総合的に血液毒性をもう少し総合的に判断するのがよいのかなと今思っているところですが、普遍的に皆様に納得できるような理由づけをどうやってするかというのがちょっと問題というか課題かなと思います。すみません。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。私もまだ結論が出ていないのですけれども。

○ 泉専門委員

この剤はやっぱり溶血性の貧血というのが一番問題になりますので、基本的には一番低いドーズでもって判断するというほうが。従来どおりの方法を私は支持したいというふうには思います。

○ 吉田座長

代謝の先生、細川先生、いかがでしょうか。

○ 細川専門委員

できる原因としては、さっきの評価対象の G だけじゃなくて、こっちのいろんな化合物 F6 とか F9RT とかこのへんでもできますので、45%代謝物のあるものという中でもそうですけれども、この経路によって若干種差が出ると思うのですが、そのメトヘモグロビン血症は代謝で起こることは間違いないのですけれども、その後の判断は毒性の先生に任せるしかありませんので。

○ 吉田座長

今、細川先生が重要なことをおっしゃったのですが、これはこの代謝経路のほかの代謝物でも出る、こういう溶血性貧血の出るものがある。これがジフェニルエーテル系ということだけではなくて出ると。

○ 細川専門委員

代謝物で、アニリン系でアミドがあれば、アミドのところで切った後に必ずくっつきや

すくなりますので、薬物でもよく起こりますし。

○ 小澤専門参考人

先ほど松本先生の御説明の中で、やはり臨床的なというお話があって、それをこの委員会での判断の中でどういうふうに入れるかというのが一番難しいところなのでしょうけれども、それが感じられるような表現をするしかなくて、結局英語でいえば、よく言う Clinically relevant というものだと思うのですよね。だから、6%でしたか、ヒトで 6%のメトヘモグロビンが出ているのが最低のチアノーゼを呈したパーセンテージということを考えて上でどうするかと。そうすると、つまり先ほどの 16 ppm の雌ラットで 0.6%、これでもバックグラウンドに比べたら有意なのだと。だけれども、これは臨床的なことを考えたら、とるに足らないだろうといって目をつぶるしかないわけですね。そういう判断をしているわけです。だから、そこなんじゃないのですかね、やっぱり。だから、松本先生がここに最終的には関連所見を伴うところというのをどうやってうまく書くかということになるんじゃないですかと思います。代謝のことはもう細川先生がおっしゃられたとおりで、このマップを見せていただければ芳香族一級アミンがうようよしているのです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと……はい、お願いします。

○ 山添委員

この青いファイルの 274 ページからの試験があって、ラットの代謝のデータなのですが、それで結論が 282 ページにあります。この試験の最後のところで、この試験の結果からというのがあると思うのですが、そこを見ると代謝物 CPU 及び〇〇、これが〇〇はラット中における代謝物でないことが明らかになり、ともに 0.4 ppb 未満であったと。これはその下のところの最後の行にも書いてあるのですが、この両代謝物が総放射能残留の約 2%で存在するとの結論を明確に否定されたと、過去の試験の結果をここで否定しているのですよね。もしも代謝でこの経路で生成しないとなると、残りは 3 つに分類したうちの 2 つの経路になっちゃうわけですね。原体あるいは植物なりそういうものにもともと入ってくる可能性になっちゃうので、議論をしている先ほどからあるメトヘモグロビンの生成に対する〇〇の寄与というのは、かなり低いということになっちゃいますよね。だから……

○ 小澤専門参考人

いや、それは必ずしもそう、確かに〇〇の生成量は低いかわからないですけども、あるのは間違いないと思うのですね。早く消えているだけかもしれないですし。

○ 山添委員

この早く消えているというのは、どういう意味ですか。

○ 小澤専門参考人

つまり 283 ページにマップがありますでしょう。それで、申請者は〇〇を中間体として書かれていますね。括弧にくくられていると。

○ 山添委員

そうすけれども、この経路はここの人たちはこう書いていますけれども、ウレアで切れてから加水分解されて出ていってもいいのですよね。

○ 小澤専門参考人

それはいいと思います、それでも。

○ 山添委員

これは別に体内でできなくても、後でとった尿中から切れてアイソレートして、加水分解を受けてとれてもいいのですよね。

○ 小澤専門参考人

〇〇がですか。そうでしょうね。

○ 山添委員

だから、少なくとも生体中の中からとれないということ、いや、小澤先生の言っていることを否定しているわけじゃないのだけれども、これで体内で生成するということが確実には言えないことになっちゃっているんじゃないかなと。だから、あったとしても極めて低いと考えざるを得ない。だから、この報告の最後に約 2%で存在するとなると大変なことになるのだけれども、あったとしても非常に低いということですよね。

○ 小澤専門参考人

でしょうね。いや、だから、そこはどう見るかなのですけれども、今の一連の論点はメトヘモグロビン血症だったので……

○ 山添委員

となると、何が言いたいかというと、そうすると、体内で〇〇がメトヘモグロビン血症の原因となっている可能性であれば、血中になんといけないわけですよね、〇〇が。

○ 小澤専門参考人

それはそうですよ。

○ 山添委員

それが非常に確率的には低いことになっちゃうわけですよね。でしょう。

○ 小澤専門参考人

いや、もちろんそうなのですけれども、この 283 ページのマップを見ると、例えば F6 みたいに 45%も出るのがあるじゃありませんか。

○ 山添委員

これはもとの化合物のところがオルト位が水酸化をされてから切れていますよね。

○ 小澤専門参考人

そうだと思いますね。

○ 山添委員

なぜそんなことになるかというと、切れてからプロダクトはできないので、これは脂溶性が高い、3 点いくつあるので、水酸化を受けないと次のステップへ行かないのですよね。

だから、まず水酸基が入ってから、あとアミド基の結合が切れているのですよね。だから、こういう代謝物になっているのだと思うのです。

○ 細川専門委員

この試験をよく見ると、尿中と糞中の代謝物しか測っていないのですよね。体内の代謝物は測っていないのですよね。

○ 山添委員

ただ、水酸化ができるということは脂溶性でなくちゃいけないので、やっぱり基本的には最初のもとの化合物が水酸化を受けないとこの化合物にならないのですよね。アミドになったら、もう水溶性がかなり上がるので、そのままの形で出てきていいはずなのですよね。

○ 吉田座長

すみません。先ほど細川先生がこの代謝経路は、抄録 283 ページは動物で、植物も含んだものが 392 ページにありますけれども、今、細川先生がこの動物体内の代謝経路を見る限りは、ほかのものでも出るんじゃないでしょうかとおっしゃったので。あと、これに類似した化合物、ちょっと事務局に調べていただきましたら、同じベンゾイル尿素系のものでフェノクロクスロンあるいはノバルロン、ノバルロンというのは多分食安委ができてすぐという非常に懐かしいデビュー剤ですけれども、最初に多分 ADI を設定したファーストファイブに入りますよね。もう古いな。なのですが、それでもやはりメトヘモグロビン血症が出ているので、〇〇ができればそれが出ないということはないと思うのですけれども、細川先生、コメントを続けてお願いします。

○ 細川専門委員

それはさっき言ったとおりで、こっちのほかの 45%で切る例えば 283 ページでいくと F6 の化合物なんかでもいきますし、このへんのかかなりいろんなものが、当然これはできなくてもいいのですけれども、できないというのが何か不思議な感じがするのですけれども、それはいいです。構造からいって、何でこれがラットで出なかったのかというのは不思議な感じはするけれども、それは出なかったのならしょうがないのですけれども、これは代謝物として出やすい代謝物だとは思いますが。

○ 吉田座長

ありがとうございます。ちょっと ADI の議論に戻りたいのですが、先ほど申し上げたノバルロンは 2012 年に第 5 版、フェノクロクスロンは 2011 年に第 2 版なのですが、これらのエンドポイントがやはりメトヘモグロビンで決まっています。ノバルロンはラットですが、非常に注目すべきことがありまして、長期のもちろん 2 年で決まっていますが、メトヘモグロビンの増加、MCHC の減少、脾ヘモジデリン沈着の減少、赤血球の減少、網状赤血球の増加、ヘモグロビンの増加、脾の髄外造血、脾の重量増加といった複数のエンドポイントをもって、まずノバルロンは。次のフェノクロクスロンはイヌの 1 年で決まっていますが、これも 500 ppm と結構高いのですけれども、最初のエンドポイントが MCV、メトヘモグロビン、スルフヘモグロビン及び PLT の増加、

RBC、MCH 減少、クレアチニン減少、肝臓の重量増加、あとこれは雌の肝臓の脂肪肝なども出ていますけれども、こういった複数のエンドポイントが出ているので、非常にこのときは決めやすかったのだと思うのですが。

今回はそう思いますと、ある意味ではメトヘモグロビンが出たことによって何か次のアクションが確実にあったところでそのときは決められたのですけれども、今回はそこだけが動いているということなので、私としては、今この 2 つを見ますと、確かに松本先生の御解説あるいは各国が考えたことというのが少しそれを通じて見えてきたような気がするのですけれども。ただ、今回そのような判断をするということは、今まで 1 ポイントでも出れば線を引いてきた経緯がありますので、きちっと書き込む必要があるかなとは思いますが。

○ 佐藤専門参考人

ちょっと最初のコメントと変わらないですけれども……

○ 吉田座長

さっきの 2 つ、御覧になりましたか。

○ 佐藤専門参考人

見ました。やっぱり今回の場合メトヘモグロビン、やっぱり毒性として生体に何らかの悪影響を与えるかという観点からいくと、これだけを指標にするのは不十分じゃないかと思っています。ただ、ほかのサポートするデータをどこまでとるかというのは、本当にしっかりと議論してみんなに納得できるような文書にしないといけないなと感じています。

○ 山添委員

さっき言い忘れたこと、さっき松本先生がおっしゃってくださった投与量を上げてても上がらないという話がありましたね、メトヘモグロビン。ただし、あれは注意をして考えなきゃいけないのは、この薬物は投与量を上げると吸収率がどんどん下がる薬物です。ですから、高用量を投与したからといって体内に薬物が入っているということを保証しているわけではないので、もうほとんど頭打ちをしているので、結局血中のところにある薬物量がたまっていて入らないので、ほとんど糞中に出ていっちゃっているんで、そのために上がっていないので、この要素がかなりきいています。

ただし、入っている濃度であってもマキシマムに到達しないということも事実ですが、だから、あまり投与量のことを強調しないほうがいいと思います。

○ 吉田座長

実を申しますと、恐らく今回の類似化合物だけではなくて、多くの化合物で溶血性貧血を起こしてきて、いつもこれだけの变化でどうする、どうすると言いながらたしか決めてきた経緯はあると思うのですけれども、溶血性貧血であるならば、やっぱり貧血を示す指標というのがなくても、それは松本先生、もう一回確認しますが、それはよいのですか。

○ 松本副座長

個人見解と先に断っておきます。それで、私もでは「貧血」といつ使えばいいのだろう

ということを調べていたのですけれども、30 年ぐらい前の内科のテキストを読みますと、赤血球又はヘモグロビン又はヘマトクリットが、ある本には 20%以上、ある本には 30%以上減少したときに貧血とするというような定義が昔の本には書いてあったのですね。ところが、その表現があまりよろしくないのは、いろんなタイプがあって、RBC とヘマトクリットとヘモグロビンを 3 つ並べてしまうとわかりにくいので、今新しい指標はトキシコロジーの本にも出ていますけれども、赤血球はもともと酸素を運ぶのが仕事なので、ヘモグロビンが測定として一番安定しているということもあって、ヘモグロビンの量で一つの指標にするということになっています。

それで、トキシコロジーの本に出てるのは貧血という言葉じゃなくて、1、2、3、4 というグレード分けにしてありまして、その一番軽度のところがコントロールといいですか、ヒトのデータなのですから、ヒトの正常値というのですか、生理値の 12、3% 下がったところが軽度の低下というか貧血というか、一番小さいグレードのところである。次のまた 10%減るとグレード 2 になる、3 になるというのが WHO の今の考え方ではないかな。それをすぐ動物実験に当てはめるのは正しいかどうかわかりませんが、少なくともヘモグロビンが 10%以上減少しないものを貧血というような症状と使うべきではないのではないかというのが私の個人見解です。

ですから、よくここの資料で 5%ぐらい減少したとか 7%ぐらい赤血球数が減ったというのがありますけれども、あれは単なる RBC の低下というふうに表現したほうがよろしいのかなというのが個人見解です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、そろそろ ADI をどこで決めるかということなのですが、本来影響の出ない量を見つけるというのが一番 ADI の設定では大切なことなのですが、公比ということもありますので、最初の毒性量として比較するとどうなのですか。そう大きな差はないということになりますでしょうか。そう申し上げたのは、例えばマウスと次の 2 というのは、そう大きな差があるように私としては思えなかったものですから。

○ 堀部課長補佐

マウスの試験に近いところでの無毒性量がとれている 3 試験をピックアップしたのですけれども、1 つは評価書 79 ページを御覧いただきたいのですが、評価書 79 ページのラットの併合試験です。79 ページ、JMPR の表のところに吉田先生コメントとして JMPR が何で 2 をとったのかわからないというコメントもあるのですけれども、恐らく JMPR はコンバージョンテーブルから摂取量を計算しているので、この数字になったものと思いますが、この試験では公比が 4 ですね。40 のところが NOAEL で 160 ppm で LOAEL になりますので、試験の設計としては公比が 4 です。

それから、次が先ほどから議論になっているラットの試験でして、82 ページの一番下ですけれども、こちらでは NOAEL になっている、先ほど今 ADI の設定根拠候補になっ

ているのが 1.24 という数字は雄の数字で、そのときの投与量としては 16 ppm で、LOAEL がとれているのが 80 ppm です、この試験では公比が 5 になります。

また、イヌの試験ですけれども、83 ページの一番下に 1 年間の慢毒の試験がございますが、こちらは投与量で 2 mg/kg 体重/day と 10 mg/kg 体重/day です、こちらも公比が 5 ということで、3 試験の公比はそうかけ離れたものにはなっておりません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。なるほど。先生方、評価書 54 ページを御覧ください。NOAEL と LOAEL の関係をもう一度復習したいと思います。

表 32、イヌの 1 年、候補の一つですけれども、こちらでは LOAEL の 10 におきまして、かなりいろいろ変化が出ているというので、もしここだったら本当に決めやすかったのにとおもっていますけれども、ここでは複数、メトヘモグロビンやスルフヘモグロビンだけではなくて、多分溶血性貧血が起きたことによって各臓器にヘモジデリンが沈着したという褐色色素の沈着があります。

次のラットの試験については、こちらは表がないですね。そうすると、あと JMPR の資料を見るしかなくなっちゃいますか。JMPR の表になると、JMPR の資料の 9 ですけれども、その……

○ 堀部課長補佐

17、18 で。

○ 吉田座長

17、18 ですね。

○ 堀部課長補佐

そうですね。血球のパラメータ、ここがそうですね。18 ページの一番下のこれでいいのでしょうか。

○ 吉田座長

そういたしますと、メトヘモグロビンやスルフヘモグロビンぐらいでしょうかね。そのほかに……

○ 堀部課長補佐

ごめんなさい。(2) の試験は、JMPR では文中ですね。Table 9 と書いてあるのはラットの 2 年の試験、(4) の試験ですので、(2) の試験は JMPR 評価書にもテーブルがありません。

○ 吉田座長

すみません、ちょっと私が混乱しているのかもしれませんが、評価書 54 の(2)、2 年間の試験というのは、non-GLP で行ったものであって、もう一つは 55 ページに、そうか、順番がラット、マウス、ラットとなっているんですね。これ、本当は短い順にというのがルールかもしれませんが、できれば並べて書いていただいたほうがわかりやすいように思います。少なくとも 156 ppm、9.22 の雌では色素沈着のマクロフ

フェージが肝臓に増えていますので、溶血性貧血が起きてヘモジデリンが沈着しただろうということはわかりますけれども、抄録には何も記載されていなかったでしたか。ここでのエンドポイントが 1 つだったか 2 つだったかというのをちょっと確認したいと思います。

○ 堀部課長補佐

試験自体は抄録の 99 ページからの試験になるのですが、ざっとプロフィールを見るしかなくて、何かたくさん所見がとれていれば事務局で表をつくっているはずなのですが、表をつくっていないので、160 ppm で起こっていることはメトヘモグロビンであると考えております。ちょっと確認させてください。

○ 吉田座長

マウスの次に高い NOAEL はこの試験になるわけですね。

○ 堀部課長補佐

そうですね。メトヘモグロビン以外に (2) の試験にはとるべき所見はないように見えます。

○ 吉田座長

すなわちこの農薬抄録からはピックアップできるような複数の所見はないと。少なくともイヌは複数あるということですね。ラットの 2 つ目の 1984 年の試験だと、NOAEL はとれていないのですけれども、7 とか 9、雌の 9.2 でとれているということですね。

○ 堀部課長補佐

雌の 9 でマクロフェージがあるので。雄はこちらも血液の変化だけですね。マウスですけれども、これが先ほどから議論になっておりますけれども、こちらは血液の変化だけが低い用量で出ていて、1 個上にいきますとハインツ小体が出たり脾の担鉄細胞の増加といったような所見が出ておりますので、その関連かなと。

○ 吉田座長

これで確かに種差というのはあるかもしれないのですけれども、このメトヘモグロビンと溶血性貧血が見えている用量は比較的近いなど。そんなに種で何倍も違うようなものではないなどということは見えてきているのですけれども、少なくともメトヘモグロビンあるいはスルフヘモグロビンが増加した結果、それプラス明らかに溶血性貧血があったというのを示すのは、どうもやっぱりイヌの 1 年というのが比較的私としてはリーズナブルな試験ではないかと思います。このラットの non-GLP で行った 1977 年の試験については、明らかどころがなかなかこの評価書からは見えてこない、ほかの国の資料からもないということになりますので、だから、この 5 とか 7 あたりが出てくるというあたりなのでしょうかね、変化が出始めるというのが横並びにすると見えてくるような気がします。

そういたしますと、私からの御提案としましては、イヌの試験を根拠に ADI を決めるのはいかがかと思います。ちょっと初めてのチャレンジングな試みではあるのかもしれませんが、やはりこの 10 mg/kg 体重/day という用量では明らかに溶血性貧血と思われる所見がヘモジデリンの壊れたものが増えているということから出ていて、かつメトヘ

モグロビンやスルフヘモグロビンも上がっていること、ほかのラット及びマウスにつきましては、確かにメトヘモグロビン等は動いているのですけれども、付随する変化が軽度な変化であるとともに、明らかに溶血性貧血を示す所見がないので、これらが明らかに認められている用量というのはいかがでしょうか。これは御提案です。やっぱり **Lowest** をとるといふならば従います。

○ 佐藤専門参考人

すみません。やっぱりちょっと後で多分読んでみて、どうしてラットとかマウスでメトヘモグロビンが出ているのにこれを毒性にしたのかなとちょっと思うのですね。そこの説明がしっかりとつければ、先生の御意見に賛同します。

○ 吉田座長

確かにここはすごく難しいので、松本先生の御意見としてはいかがですか、この ADI の設定根拠と試験。

○ 松本副座長

これ全体を見ますと、8 mg/kg とか 10 mg/kg ぐらいのところから毒性影響が見られるという、全体ですけれども、見るとそういうふうに私は受け取るのです。50 mg/kg を超えともう明らかな、それはもうひっくり返せない変化が見られるのはわかっているのです。

それともう一つは、佐藤先生の言われた、後で気になりそうだなというところもよくわかる。生物学的、統計学的に有意差があつて、それを一つの項目だからというか、全体として見たら、それを考慮しないということも実は私も非常に気になっているのですけれども、海外の評価を偏重的に重く見るわけじゃないですけれども、そういう評価をされているのも海外の評価の結果も私は納得できる部分があるな、そういうところなのですけれども、正直なところ、そういうところですよ。

○ 吉田座長

では、もう一度、泉先生で。

○ 泉専門委員

必ずしも賛成ではないのですけれども、座長の提案でオーケーということにしたいと思います。

○ 吉田座長

では、こういう御提案はいかがでしょう。第二部会としては、ここについては今までの評価の方法でいくと、マウスになる。ただ、この部会においては、その一ポイントでいかという議論がなされて、その場合はというのを上に上げちゃうというのは責任放棄になりますかね。山添先生が首を振っていらっしゃるので。

○ 堀部課長補佐

部会としてはどっちを押されますか。

○ 吉田座長

いや、意見が分かれておりますので、ただ、今までの専門調査会の流れからいうと、明らかにマウスです。ただ、本当にこれでよかったのかなとたしかいつもスルフヘモグロビンだけが残っちゃった場合、それをとってきたものもたしか前にあったと思うのですけれども、そのときにみんなでこれだけ残って貧血はわからないよねということ saying 思っていたと思うので、どこかでちょっと考え方を農薬専門調査会として整理を始めたほうがいいのかと思うということで、今回は別の評価手法をとるというのはいかがでしょうか。

○ 細川専門委員

抗生物質の中で動物医薬品では下痢の話がよく出てきて、下痢の見解をどうするかと大分統一されたのですが、この貧血に関しても、この部会から貧血の見解をどういうふうにとるか一応統一してもらうように親部会にかけたらどうですかね。

○ 吉田座長

先生、その場合はこの部会としてはこう考えたいのという……

○ 細川専門委員

この部会としては、だから、メトヘモグロビン血症の有意差だけでは毒性の判断をしないということをはっきりと言えいいんじゃないですかね。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょうか。この部会としてこれからこういうメトヘモグロビンが出るような溶血性貧血に関しては、こういう判断として考えたいという……。

○ 松本副座長

ただ、いや、さっき吸収の話を言われてしまったのでちょっと言いにくくなっちゃったのですけれども、低い用量というか変化の小さいところに有意差があって、それをとるときに、やはりその上の用量でより明らかな変化があって、そのまた何倍かするともっと明らかな変化があって、そういう動物実験の結果をもってここで有意差があったのだから、次に用量が上がったら出てくる変化なので、これをとるべきだということが一つ正しい考え方ではないのかなという気はするのですね。

そのときに先ほどちょっと説明を忘れてしまったのですけれども、私のメールの一番最後に書いたように、**JMPR** の中に用量相関性がクリアではなく、生物学的有意性にも議論の余地が残るという言葉が出てくるのですね。ですから、そうなると、こういうことがまたこれも **JMPR** からのパクリですけれども、こういうふうにもし考えるのであれば、今の低用量のところのスルフヘモグロビンとメトヘモグロビンだけの変化というのは、私はとらなくていいのかなと。ですから、メトヘモグロビンとスルフヘモグロビンとか血液の変化をどうとるかを議論すると、それはちょっと大きな問題で、この場合はこういう用量相関性が非常に微弱というか、何かよくわからないのでとらなかったという方法があるのかな。ちょっと言っている話と少し横にいっちゃったかもしれませんがね。

○ 吉田座長

そうなってまいりますと、むしろ今まで表を見て一番低い毒性がわかるということだっ

たので、マウスの長期試験の 55 ページの表 40 の 80 ppm に書かれている所見は、表外に移すということをしなないと非常に混乱を招くと思うのですね。例えばそれ、あるいは 54 ページの (2) の 1 つ目の慢性/発がん性の併合試験で書かれているこの無毒性量は、1 つ上げないと考え方がこれでは出ているけれども、これについては例えば今、先生がおっしゃったような疑問が残る値であった、メトヘモグロビンに見られたからということで明らかな例えば何とかはこの用量からであったというようなことを書かないと、この評価書と ADI というのに齟齬が出てしまうと思うのですけれども、もしそれを全部書くことを先生方が賛成いただけるならば、やはり明らかなイヌというのを持ってくるのはリーズナブルかなと思うのですけれども。

○ 佐藤専門参考人

すみません、よろしいですか。確かにメトヘモグロビンの量を見ると用量相関性はないのですけれども、この実験の全体を見るとやっぱりメトヘモグロビンが出てきて、次の用量を上げると、やっぱり貧血に関連したような所見が出ているので、やっぱりデータを見ちゃうとメトヘモグロビンを毒性の指標としてもいいのかなという気はしてきちゃいました。

○ 小澤専門参考人

いいですか。

○ 吉田座長

はい、お願いします。

○ 小澤専門参考人

申しわけないのですが、私ちょっと考えが違うのですけれども、結局さっき吉田先生が表 40 でしたか、マウスの長期の試験の所見を NOAEL としてとらない理由をちゃんと書き込まなきゃいけないと、それはもつともで、それを言われちゃうと吉田先生にお任せしたいのですよ、そのへんのうまく書くのを。ですけれども、先ほど補佐がおっしゃられた公比のことも考えたときに、どこを NOAEL としてとるのかというのをずばっと 1.2 とやっちゃうのは、ちょっと問題なのかなというふうに思ったのですよ。

というのは、マウスの 82 ページのところに公比 5 ですよ。82 ページの表。

○ 吉田座長

はい、5 です。

○ 小澤専門参考人

5 ですよ。つまり 5 ということは雄マウスでいくと、投与量でいくと 6 mg/kg じゃなくて……

○ 堀部課長補佐

6.4 が LOAEL で 1.24 が NOAEL になります。

○ 小澤専門参考人

そうすると、無毒性量は 1.24 から 6 の間のどこかにあるわけですよ。そういうこと

になりますよね。片や問題にしているイヌはどうかというと、83 ページであって、これ公比 5 なのですから、2 と 10 の間にあるわけですね。ということは、NOAEL として 2 をとるのに不合理であると断じる理由はないような気がするのですよ。あとはものの申し方であって、そこは先ほど来御議論があるような、結局ここは農薬専門調査会なのですから、安全性評価をしているわけで、トータルでどのぐらいハザードがあるかというのを見なきゃいけない。それなのに、それはもう科学の進歩からそうやってきたわけですし、長い歴史の中で。そういった流れの中で、本剤に関してはメトヘモグロビン血症なりスルフヘモグロビン血症なりが出てきているそのエンドポイントだけで本当に毒性学的に重要な所見なのかという判断できないというふうな書きぶりをすればいいんじゃないですか。

つまり、本剤による毒性のエンドポイントとして重視すべき溶血性貧血を支持する所見は、今回は本剤の試験結果を全て俯瞰すると、イヌの 1 年間慢性毒性試験にあると考えられるというような理屈で 2 をとったらだめなのですか。

○ 吉田座長

はい、お願いします。

○ 堀部課長補佐

事務局、石頭なので、今、小澤先生がおっしゃったことをひっくり返してものを言って先生方にお考えいただきたいと思ったのですけれども。

先ほど小澤先生からマウスの NOAEL は 1.24 と 6.40 の間にあるとおっしゃられたのですが、ひっくり返した石頭の発想になると、マウスの LOAEL は 6.4 と 1.24 の間にあるとも言ってしまうわけなのですね。イヌの場合には、確かに LOAEL は 10 と 2 の間にあるのは確かだとは思いますが、だから、もしかしたらマウスの LOAEL も限りなく 2 に近いところにあるのかもしれないのですが、2 から 1.24 の、1.24 には何も無いのはわかっているのですが、では例えば 1.3 に何も無いかと問われたときに何も無いと言い切れるだけの論拠は見当たりません。

そうすると、やはりメトヘモグロビンなりスルフヘモグロビンというものをどう捉えるかという先ほどからの議論を詰めていただかないと。もしかしたらそこで引っかかる人が、佐藤先生が先ほどおっしゃった読む人がわかりやすいという観点を考えたときに、本当にそこに何も無いのという素朴な疑問に対する答えは見当たらないので、そうすると、すみません、柔軟に考えればそんなことないだろうというのは私も個人的にはわかっていますが、ただ、読む方の中にはそういうふうな読まれ方をする方もいらっしゃるかなと思ったので、そこをどう考えればいいのかと。すみません、石頭が議論をひっくり返して申しわけありません。

○ 吉田座長

ただ、今、小澤先生と佐藤先生がおっしゃったことと表を見ますと、例えばイヌの 10 というのはいろいろな変化が出てきていますよね。佐藤先生が最初メトヘモグロビンが出たりスルフヘモグロビンの影響が出て、それからだんだん例えば褐色色素沈着とかという

ことは、イヌの 10 はマウスで見られた 6.04、あとはラットの 9.2 よりもさらに溶血性貧血が進んだ状態にあるということは、ある意味ではイヌの 10 というのはラットの 6 よりもより進んだ状態にある……

○ 堀部課長補佐

症状がひどい状態になるということですね。

○ 吉田座長

ということになると、でも、イヌでは 2 では何もないということは、少なくともイヌのこの量は無毒性量であるということは非常にクリアであると思うと、今、小澤先生がおっしゃった全ての評価を考えあわせたときに、このイヌを持ってくるというのはリーズナブルではないかな、佐藤先生のいみじくもさっきおっしゃっただんだん変化が加算されてくるということを考えると、イヌの 10 では既に 1 段階上の強い毒性が出ているということを見ると、でも、イヌの 2 では出ていないということを見ると、よくわからないスルフヘモグロビンやメトヘモグロビンだけの変化しか見られない、ラットやマウスの所見よりもクリアに毒性を判定できるのではないかという私は小澤先生の意見にものすごく偏りつつあるのですけれども。

○ 細川専門委員

でも、何かそれはすごく危険な論理だと思いますけれども。論理的に合わないような気がします。そうすると、今まで農薬調査会でやっていた全ての試験がひっくり返しちゃうということですよ。これをメトヘモグロビンに限ったから、今のメトヘモグロビンじゃないものとして見たら、今までイヌの試験、ウサギの試験、ラットの試験をやって一番低いのをとってきたのに、そうしたら今までいろんな部会でやってきた全ての試験がひっくり返っちゃうような論理ですよ、今のは。

○ 小澤専門参考人

いや、それはそんなことはないですよ。

○ 細川専門委員

だってそうじゃない。

○ 小澤専門参考人

いやいや、見かけ上は確かにそうだけれども。

○ 細川専門委員

それでとっていったら、今までやってきたのが全てひっくり返っちゃうことになる。だから、メトヘモグロビンだからということで僕は考えているわけで、それがメトヘモグロビンを抜いたらもう全部ひっくり返っちゃいますね。

○ 吉田座長

いや、メトヘモグロビンを抜こうということじゃなくて、やっぱりそこには用量のことがあって、メトヘモグロビンを全部毒性指標から抜いてしまうということは全く申し上げていなくて、この用量で出た僅かなメトヘモグロビンの増加は、全身影響として **Adverse**

になるかどうかというところです。イヌの 10 ではさらにそれが進展した毒性というものが見えていますよね、明らかに。ということを申し上げます。

○ 小澤専門参考人

ほかの剤の話を持ち出しちゃいけないのですけれども、長くいろんな剤を見て評価していったときに、どうしてもエンドポイントとしてこれだけしかないものを評価資料の中でこれだけしかなくて、さて、どうやって LOAEL を決める、NOAEL を判断すると、そういう作業の中で悩ましかったようなこともありますよね。だけれども、この評価書の各種試験のバッテリーを見ると、今、吉田先生がおっしゃられたようなホルの毒性所見として、エンドポイントとして非常に重視すべき所見がそろっているのはイヌのセットなんじゃないのというふうに私は申し上げているだけです。

だから、判断する材料が質の高いものがそろっている、そういう評価資料をもって判断しているので、ここはやっぱりメトヘモグロビンの所見だけが出ているのをとるのは、ちょっと何かどうかかなと思っている、そういうことです。

○ 吉田座長

結局イヌで決めようとするにはクリアしなきゃいけない試験が 2 つあって、マウスの長期とラットの長期ですよ。ラットの長期に関しては、どうもあまり変化として見えてきていなくて、メトヘモグロビンだけしかその上の用量でも出てきていないということで、非常に低い用量で行われている試験なので、最高用量で出てきているのがメトヘモグロビンだけなのでこれ以上はわからないという結果ですよ。

ですから、もしこの試験しか、もう一つのラットの長期になりますと、さらにその上の 7、非常に近いところでもやはりそれは再現性はある程度とれていて、その上の 27.7 ぐらいからはそこそこに変化が出てきているということだと思いますけれども。

そろそろ決めなくちゃいけないですね。

○ 細川専門委員

今もう一つ、両方とも non-GLP 試験なので、non-GLP の中でより正確性をとれるという意味では、吉田先生の議論になると思います。要するに両方 non-GLP ですよ。ですから、non-GLP を評価しないといけないと。

○ 吉田座長

両方とも non-GLP、2 つ目は GLP。

○ 細川専門委員

GLP、ありましたか。

○ 堀部課長補佐

長期の試験全て non-GLP です。

○ 細川専門委員

全て non-GLP なのだという前提のもとでは、その議論は成り立つと思います。

○ 吉田座長

そういたしますと、マウスで決めるかイヌで決めるかということになってくるといいますね。となると、私としては、できれば今回はこれだけ議論をいたしましたので、メトヘモグロビンの軽度あるいはスルフヘモグロビンの軽度の影響をもって、投与による影響であるということは明らかですけれども、必ずしも毒性とは考えられない。というのは、そのほかの全身への影響がないからということで、これをとらずにイヌ、複数のエンドポイントが明らかに見えているイヌをとるということをもう一度御提案したいと思いたすけれども、いやいや、やはりという御意見が多いようならば、これは私は引き下げたいと思いたす。

先生、お願いします。

○ 三森委員

両方のとり方があると思います。ほかの農薬の部会でもこのメトヘモは出てくると思うのです。

今までの食品安全委員会としては、メトヘモグロビン血症が発現してきたところから、毒性として評価してきたという経緯があります。今回は、**JMPR** はそうではなくて、オーバーオールに評価をしようということでギャップが出たわけですので、現時点では従来どおりの形にしておいて、幹事会で御議論いただいたらどうでしょうか。一部会だけの話ではないと思うのですが、メトヘモグロビンに関しては、ほかの溶血性貧血や代償性の脾臓の髄外造血などいろいろなものが出てきたところから毒性ととりましょうというように農薬専門調査会で決めるというのであったらそれでよいと思うのですが、今までそこがないところがどうしても引っかかってきますね。

○ 吉田座長

農薬専門調査会でうーんという評価は今までいっぱいあって、例えばチロシンが上がったのを、それもげっ歯類だけで非常にセンシティブなものを毒性としてとってきたとかという経緯とか、フッ素の問題をどうするかとかいろいろ非常に何か苦い、苦い思い出があって、そういうのは全部あるのですけれども。もし可能であれば一応本部会としてはこういった考えでメトヘモグロビン、総合的に考えて今回メトヘモグロビンを御提唱して。理解されなければもう一回部会で引き下げるといのはだめなのですかね。

○ 三森委員

ですから、評価第二部会としてはこのような考え方で評価しましたということで、それを上に上げて幹事会で御議論いただき、そこで皆さん、そうだね、そのように評価しようとなればそれでよいのではないのでしょうか。

○ 吉田座長

確かに今、三森先生が重大なことを言ってくださって、もし今回、今までと評価基準を変えた場合は、ある意味ではガイダンスのようなものできっちり公にしていくということにしたいと思いたすけれども、やはり、いや、そういたしましたら、今、三森先生からコメントもいただきまして、今回は思い切ってイヌを **ADI** の設定根拠とするということで、

毒性の表からは例えばマウスの 16 ppm、あとのことは消す、あとは 2 年間の無毒性量についても、ここは無毒性量については明らかな無毒性量はとれなかった、以下の理由であるということを書き込んで幹事会に上げると。幹事会が「いやいや」と言った場合は、一つ一つ下げるという方向にするか、それとももう一回差し戻してもらって、皆さんでもう一回議論するのが私はいいかと思うのですけれども、私たちのジャッジだったので、松本先生、いかがでしょうか、メインキャストなので。

○ 松本副座長

重たい話で、私はアセチルコリンエステラーゼの阻害をちょっと思い出していたのですけれども、あれは数字が出ていますよね。あれもやっぱり 10%とらないわけですよね。20 ですから、10 とか 15 をとらない。やっぱりそういうマージンというか、マージンという言い方はおかしいですけれども、やっぱりどこかに何か判断基準があると思うのです。そういう意味で有意差があるというのはもちろん非常に大切なことですが、数字を読むというか、それも大事な部分があるので、幹事会の御意見を聞いたらいかがかなと、そういうふうに思いますけれども。

○ 吉田座長

泉先生、先ほどいいですよとは言ってくださったのですが、もう一回御確認を。

○ 泉専門委員

いや、要するにラット、マウス、イヌでヒトに対する影響を評価しているわけですよね。それで、貧血に関係ありそうなデータがそれより低い用量で出ているというときに、私が実験しているときはやっぱり何らかの関係あるところからとる、疑わしきを罰するというのをずっと言っていますけれども、そうしないと結局危険なことになるんじゃないかなという思いが常にあるわけですね。しかし、今回は確かに言われたら臨床的なデータも加味してきちっと評価しましょうという方向、それに対しては賛成ですから、吉田先生の案に賛成しますと言ったということです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。細川先生、いかがでしょうか。さっきはやっぱりそれはという御意見。

○ 細川専門委員

すみません、揺れて。専門家じゃないのでちょっと苦しいところなのですが、そういう判断でちょっと抗生物質の下痢のときと同じような形で、上に上げてみるというのも一つの手だと思いますので。あと、とにかく同じような例がこれから先に出てくると思うのですよ。どこかで判断しておいてもらわないと、必ずこの部会のように長引いてしまって、1 つの剤に 2 回、3 回とることになっちゃうので、どこかで線を引いてもらうというのが必要なので、思い切ってイヌで出してしまうことがかえって議論のきっかけになるのでいいんじゃないかなと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。佐藤先生、いかがですか。

○ 佐藤専門参考人

私も細川先生の意見に賛成です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、もう一回クリーンはしなくちゃいけないので、クリーンをした後にもう一回部会の先生に戻していただくということで、今回はイヌの1年を設定根拠に100で除したものをADIの設定値にしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

確認です。ラットの試験、マウスの試験から、そうするとメトヘモグロビンだけのところは全部消してしまうということでもいいですか。

○ 吉田座長

表から消して表外に書き込むということになります。

○ 堀部課長補佐

表外に書き込むので、そのときの……

○ 吉田座長

全部は消さないですよ。

○ 堀部課長補佐

ですから、確認させてください。54ページの10行目にこれは最高用量でメトヘモグロビンだけが変動しているのですが、ここは削除。

○ 吉田座長

ここは文章中に書き込んで、この用量では明らかな……

○ 堀部課長補佐

否定するということですね。そうすると、そのときの理由は。

○ 吉田座長

そのときの理由は、ここで動いているのはメトヘモグロビン、どのぐらいのパーセントでしたかね。

○ 堀部課長補佐

これは原数字がなくて比率でしかないのです。

○ 吉田座長

比率でどのぐらいになっていますか。

○ 堀部課長補佐

200%です。対照群をゼロとしたときに200%という比率しか出てこないのです、実数字が出てこないのです。ちょっと否定し切れないなと思ったのが一つです。抄録上はそれ以上の数字を拾えません。

○ 吉田座長

松本先生、ここについてはメトヘモグロビンの動きだけであるということもありますの

で、全身への影響をとるということの一つの指標にするならば、この正確な数字がわからないということをもって、この試験から明らかな無毒性量を見つけるということは、全身性の溶血性貧血が起きているという所見を見つけることはできなかったというような書きぶりにするのはいかがなのでしょうか。ですから、ここでは NOAEL は最高用量ということになりますよね。

松本先生にちょっと見ていただいている間に、マウスの表 40 からメトヘモグロビンの記載は、ここは抜いて表外に書くということになります。

最後にメトヘモグロビンによる溶血性貧血を指標に評価する場合の考え方については、食品健康影響評価に書き込むということです。その一ポイントだけではなくて、例えば全身への影響とか用量相関性とかいうことを書き込むということになります。そうですね。そこを書き込まないと。

○ 堀部課長補佐

それで先ほど評価書の整理を伺ったのですけれども、評価書の表から落としてしまえば、それは毒性影響と捉えていないので、食品健康影響評価にわざわざ書き込む必要がなくなってしまうので、どっちにするのかなと思って伺ったのですが。

○ 吉田座長

ただ、今までメトヘモグロビンをとっているので、どこかできっちり書き込まないと…

○ 堀部課長補佐

ですので、それは表から外したということです、個々の試験のところに書くのだと思っていたので。そうではないのですか。

マウスの試験のところで例えば 80 ppm でこういうのが出ているけれども、ほかの関連する病理所見がないから外しましたよとそれぞれに記載をしていくのだろうと思っておりましたので、そうすると、全ての試験で NOAEL が 1 段ずつ上がっていきますから、Lowest NOAEL をとるとイヌになるというふうになってしまうと思ったので。

そうすると食品健康影響評価であえてもう一回否定するだけの理屈がなくなってしまうなと思って、どちらで整理しますかということをお相談したかったというのが先ほどの質問の趣旨です。

○ 吉田座長

どこかでメトヘモグロビンのことはしっかり書き込まないといけないのですけれども、繰り返し書く必要はないんじゃないかと思うのですね。だから、あと我々が今回メトヘモグロビンだけの動きを毒性影響としなくてもいいんじゃないかという考え方に至ったのは、その試験を見てだけのことでなくて、複数の試験を見てのことなので、それについても書き込まないといけなくなりますから、ある意味ではまとめてメトヘモグロビンに対する考え方については、以下参照みたいなことで、例えば食品健康影響評価のところではなくてもいいのかもしれませんが、その前のところにこうこう、こういう考え方を指標

にして今回は毒性影響ととったということを書くということになるんじゃないですか。

○ 堀部課長補佐

であれば御提案ですが、食品健康影響評価ではなくて、11.の頭、53 ページの 11.と(1)の前、要するに 53 ページの 18 行目と 19 行目の間のところに例えばですけれども、本剤においてはメトヘモグロビン血症、スルフヘモグロビン血症を伴う溶血性の貧血が認められているが、農薬専門調査会としては、ヘモグロビンの変化だけではなく、ほかの毒性兆候も総合的に勘案して毒性影響とする用量を決定したみたいなことを一言書いておけば、その後の表からスルフヘモグロビンなりメトヘモグロビンだけの所見がなくて、1 段上がっていても、そこで全て総合的に勘案してこう決めましたというふうにまず書いてしまうという手のほうがきれいかと思います。というのは、ラットのところで消えているのに後ろのところでもう一回こういうことでしたと書くのはリダンダントのような気がしたので、総合的に判断したのであれば、この長期毒性の一番頭でそれを言い切ってしまうというのも一つの手かと思ったのですけれども、すみません、形式の話で申しわけありません。

○ 吉田座長

どこかで書き込む、それはサブアキュートは含まなくていいですか。

○ 堀部課長補佐

そこは御判断で。

○ 吉田座長

どの程度のメトヘモグロビンの動きかということがあると思いますので、今ここであっさり消せるか、ほかの全ての表についてあっさり一番下で出てきたのを消せるか消せないかというのはちょっと判断しにくいと思いますので、これはメールベースでできるのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

今、補佐から御提案のあったこういうように考えたということに関して、しっかり書き込むことについて私は全く異論はないのですけれども。

○ 堀部課長補佐

すみません、メールベースでというのではもうこれ以上記録に残らなくなってしまうので、議事録に全く残らないところでの議論で所見が消えてしまうということが起こるかなと思ったのですけれども、そこはただ、まだたたき台の段階だからそれでお許しいただけるということであれば、それは事務局としては受け入れますが。

○ 吉田座長

実を言うと、私が懸念しているのは、短期の試験からも出てきているわけですよね。それをどこから上げるか上げないかというようなことを今ここで全部おさらいしますか、それならば。

○ 堀部課長補佐

ほかのことに今日せっかく先生方がお集まりいただいているので、もしかしたらほかのことに時間を費やしていただいたほうがいいかなとは思うのですけれども、そこをどのよ

うに進めるかは座長の御判断にお任せします。

○ 吉田座長

そこを全部そうしたらおさらいをしてしまったほうが事務局としていいならば、おさらいをいたしましょう。どういう文言にするかということは事務局と座長にお任せください。先生方にお返しします。

まず、毒性試験、44 ページにお戻りください。

まず、表 28 については複数出てきたので、ここは動かす必要はないと考えます。

次の表 30 につきましても、複数動いているので、これも動かす必要がなし。表 32 についてもなし。あとは代謝物 G で終わって、G が混ざっていると見にくいですね。53 までそうすると飛びますかね。

○ 横山課長補佐

先生、すみません。

○ 吉田座長

53 まで飛びますかね。

○ 横山課長補佐

48 ページ、経皮の試験ではあるのですが、(9) のウサギの試験がメトヘモグロビンでとっていますね。

○ 吉田座長

これはどの程度の上がりだったかチェックできますか。チェックをしてください。

先に進みます。そういたしますと、次は慢毒までないということになるともう最初に書かないと、この慢毒だけのところじゃないですよ。最初から出てくることだから、毒性の最初に書いておかないといけないんじゃないかなと思うのですけれども、私は。先生方、いかがでしょうか。松本先生、いかがですか。

○ 松本副座長

そのほうがいいかもしれません。

○ 吉田座長

そういたしましたら、毒性試験の始まる 44 ページの最初ですね。6 行目と 7 行目の間に書き込むということはいかがでしょう。でも、普通最初からこういう考察を書くということはあまりしないのですけれども、ここから私の御提案は、一応何とかにメトヘモグロビンの考え方について、溶血性貧血のほうがいいですね。溶血性貧血に関する考え方はどこそこを参照ということで食品健康影響評価の前に章立てをしたほうがいいのではないかなと思うのですが、それは先生方の御意見に従いますので、いかがですか。どちらがいいですかね。私は、書くことは賛成なのですから。

○ 佐藤専門参考人

まず、毒性試験のデータを読むときに、最初にそういう文言、こういう判断基準で判断していますよというのがあると読みやすいと思いますね。

○ 吉田座長

なるほど。小澤先生、いかがですか。

○ 小澤専門参考人

それはごもっともだと思います。

○ 吉田座長

では最初書き込むということで。そうしましたら、毒性試験の最初ですから、44 ページに書き込むということをしてしたいと思います。あまりボリュームをつけないつもりですが、やっぱりどうしても 1 パラぐらい、十数行にはなってしまうのかなというようには思いますけれども、それにつきましては、メールでお配りするということになりますけれども、それも議事録に残らないとまずいですか。

○ 横山課長補佐

今ちょっと堀部が書きに行っていますので、後で。

○ 吉田座長

そうですか、ありがとうございます。そうしたら、では今回はイヌということですが、食品健康影響評価のところをまだ読んでいなかったですね。

○ 腰岡専門委員

1 ついいですか。私は素人なのでわからないのですが、今毒性、メトヘモグロビンのことを言われたのですよね。となると、これからの評価書全てにそれを書いていかなければいけないということですよ。

○ 吉田座長

事務局、そのあたりの取り扱いはどうなりますか。

○ 横山課長補佐

幹事に諮るという御意見だったかと思いますが、その幹事の御意見を踏まえて今後対応するということがいかなるのでしょうか。

○ 腰岡専門委員

もう一つ、ヘモグロビン単独では判定しない、判断しないと。では、それに何が加わったら毒性とするのか、いろんなあるとするのですよね。一つでも何か現象が入ると、それは毒性と見るのかというそこらへんはどうなのですかね。ケース・バイ・ケースですか。

○ 吉田座長

松本先生、何か御提案ありますか。

○ 松本副座長

私が考えているのは、この剤に限って、これ逃げじゃないのですが、用量依存性が非常にはっきりしていない、そういう特別な環境下でメトヘモグロビンについてはこう考えたという書き方ではないかと思うのです。

○ 腰岡専門委員

ウレア系の農薬だとそういうことが起こる可能性はあり得ますよね。

○ 松本副座長

いや、メトヘモグロビンとかスルフヘモグロビンが増加するということはいくつもあると思うのですね。ところが、この剤に限って吸収の話聞いてから私もちょっとあれなのですけれども、用量を上げててもなかなか……

○ 腰岡専門委員

そうすると、やっぱりそれも書いておかないと何かおかしくなりますよね、一番最初に。

○ 松本副座長

もちろんそうです。ですから、メトヘモグロビンとスルフヘモグロビンの評価の方法をこうするのだという書き方ではないと思いますけれども。

○ 吉田座長

では、多分タイトルは本剤で見られた溶血性貧血の評価についてということですね。

では、すみません、タイトルについては今申し上げたタイトルでお願いします。

○ 横山課長補佐

すみません、先生。かき回すつもりはないのですが、先ほどのウサギの経皮の試験、48 ページの (9) の試験、あとちょっと私、全部今チェックできているかわからないのですが、44 ページの (1) のラットの 28 日の亜急性の試験、これいずれも一番下の Lowest LOAEL の設定根拠がメトヘモグロビンもしくはスルフヘモグロビンなのですけれども、海外評価書からの記載で数字を拾うことができないのですね。なので、程度については御判断いただくことがちょっと難しいかなと思うのですけれども。

○ 吉田座長

ただ、これ結構用量はすごいですよ。

○ 横山課長補佐

これはこのままということですか。

○ 吉田座長

これはこのままで。問題は ADI にかかわるようなものについてどう考えるかということだというふうに理解しています。

そういたしましたら、本当は食品健康影響評価をおさらいしたいのですけれども、食品健康影響評価のためには暴露評価対象物質を決める必要がありますので、御提案の 2 の畜産動物や植物体の代謝物あるいは残留物から出ている G について評価を進めたいというように思います。

まず、評価書をもう一度御確認ください。G が出ているのはニワトリの内臓であったと思います。

○ 堀部課長補佐

評価書 25 ページ、御覧ください。こちらに表 14 というのがあります。これはニワトリの試験でございますが、表 14 の一番右側に代謝物 G に関する情報が得られております。肝臓では 1.3 から 3.1%TRR、腎臓では 3.6%TRR という数字が得られております。

○ 吉田座長

このことから畜産物に G が出るということをまず否定はできないというように私は代謝の素人なのですが、思ったのですけれども、小澤先生、このあたり。

○ 小澤専門参考人

これはもう逃げられません。なので、先ほど最初に御確認いただいたように③でしたか、②ですね、これはもうやらないといけないと思います。

○ 吉田座長

では、まず確認としてはニワトリの内臓、これ内臓だけ、筋肉には出ていないのですね。鶏肉には出ないで。

○ 堀部課長補佐

データ上は出ません。

○ 吉田座長

卵にも出ない。

○ 堀部課長補佐

出ないですね。

○ 吉田座長

あと、畜産物としてはそのぐらいですか。牛乳にも出ないのですよね。乳汁にも出ないですね。なしですね。

となると、次は植物ですけれども、植物では過剰処理区に出たというのが前回だったと思うのですけれども、腰岡先生、このあたりは御確認を。だいたいのものではしたか。

○ 腰岡専門委員

いずれにしても、代謝されるということは確かです。

○ 吉田座長

その点につきましては、この抄録にあります代謝マップの 392 ページですけれども、この考え方でよろしいのでしょうか。

○ 腰岡専門委員

加水分解が主体で。

○ 吉田座長

プラントとソイルとウオーターで、F からプラントとソイルで G になるという経路。

○ 腰岡専門委員

両方ですよ。直接分解されてこない、可能性として。

○ 吉田座長

可能性として。ただ、最初先生がおっしゃったのはものすごく少量であろうということはある、とにかく G はそこでは出てしまうということ。

○ 腰岡専門委員

そうですね。それと、多分農薬が移動して代謝されるのではなくて、多分代謝物が移動

して、そこから多分加水分解された可能性のほうが高いのではないかなと私は思うのですけれども、例えば F が本体よりは移行しやすいから、それが移動して、それが代謝され分解されたという可能性もなきにしもあらずですけれども、いずれにしても出るということとは確かです。

○ 吉田座長

先ほどのまた動物代謝に戻るのですけれども、F は動物の試験でも出てくるのですよね、小澤先生。

○ 小澤専門参考人

283 ページを見ますと、F ね。

○ 吉田座長

F は遺伝毒性なし。

○ 小澤専門参考人

F は遺伝毒性なしなのですよね。どうなのかな。ここにはそういうふうには書いていない。283 ページには書かれていないですけれども、出てもおかしくないかなと思うのですけれどもね。

○ 吉田座長

先生、評価書 15 ページの表 5 を御覧ください。

○ 小澤専門参考人

15 ページですか。

○ 吉田座長

はい。糞、尿及び胆汁中の主要排泄物ということで F。

○ 小澤専門参考人

ごめんなさい、ちゃんとありますね。

○ 吉田座長

では、F は動物体にも出てくるということで、少なくとも動物体に出るということは植物がメインだけれども、暴露評価対象物質には入れなくてもよい。腰岡先生、すみません。

○ 腰岡専門委員

わかりました。

○ 吉田座長

では、少なくとも評価対象物質に F は入れなくてもいいということですね。

それでは、いよいよ問題の代謝物としての G についてまず小澤先生、解説を。

○ 小澤専門参考人

解説ですね。検出はされていないのですけれども、もう十分想定はされるので、これは否定はできないのですよ。だから、これは入れなくてもいいと。これは腰岡先生も同じ御意見だったのかな。私はそう思いますけれども。

○ 吉田座長

山添先生、よろしいですか。この 283 ページの括弧の〇〇は括弧だけれども、否定はできない。一応尿中や糞中には検出されていないけれども、否定はできない。

○ 小澤専門参考人

検出限界というものがありますし。

○ 吉田座長

ということは、では評価対象物質として考えた場合は F 及び G は入れなくても、ボリュームとしてはいいだろうということになりますね。

○ 小澤専門参考人

と思いますね。

○ 吉田座長

では、植物の F を介して出てしまう G についてどう考えるかということなのですが、あとは一部の内臓肉をどのぐらい摂取するかということなのですが、事務局、このあたりについては何かお考えの方向としてはありますか。

○ 横山課長補佐

すみません、今の御議論を事務局ちょっと情けないのですけれども、確認させていただいてよろしいですか。今御議論あったのは F、畜産物で見る……

○ 吉田座長

F はもう入れなくて。

○ 横山課長補佐

それは動物で見られるからということでよろしいですか。そうしましたら、動物で見られる G ですね。G については動物で見られるということでよろしいのですか。動物で見られるということであれば、暴露評価対象物質の考え方のスキームでいきますと、動物で見られるものは対象外になりますが。

○ 吉田座長

わかりました。では、植物、僅かかもしれないけれども、植物の残留を通してとなりますと、そういうのが出るということをや何か盛り込むという必要はないですか。あと、畜産物。

○ 堀部課長補佐

そうですね。ですので、もう一つ可能性があることとしては、先ほどからの御議論のように G には遺伝毒性あるいは発がん性の懸念があるということをほかの評価の資料からいっても明白なことであって、IARC でも 2B だという御紹介もあったぐらいの物質ですから、親化合物のリスクアセスメントに必要な暴露評価対象物質からは外すけれども、リスク管理上何らかの懸念、配慮が必要であるとかそういうことに関して、評価書の中に何らかのメッセージを発するという事は本剤の評価の一環としてとり得る。ですので、先ほど残留の部分でも御議論ありましたけれども、植物に出てきたとしても僅かなものだから、親化合物の評価の中で毒性評価としてはできるけれども、最終的なリスク管理の側と

してはきちんと懸念をしていただかないとまずいですよという話が別途あるのであれば、それは食品安全委員会からのメッセージとしてきちんと発することは必要ではないかと思えますので、そこはもう G の今度は毒性プロファイルからいってどんなメッセージを伝えるべきなのかということに御議論が移っていくのかなと思います。

○ 吉田座長

それにつきましては、私が先般お送りいたしました 3 ページでしょうか。〇〇が植物の **residue** あるいは畜産物内にあるということは否定できないという状況ですので、この遺伝毒性発がん物質がそこに入るということなので、文案といたしましては、まず (3) で書きましたが、少量ではあるが〇〇そのものを直接摂取している可能性は否定できないということを書き込みたいと思いますので、(4) ではリスク管理機関へ通知する、こういうものが出るということを知通知するということで評価書内に書き込むということはいかがでしょうか。

それしかないのではないかと思うのですけれども。次に進みますけれども、恐らく原体混在物についても同じ考えになってしまうのかと思うのですが、原体そのものには今まで審議してきたように遺伝毒性も発がん性も催奇形性もない、根岸先生、よろしいですね。なので、**impurity** としてこの間の資料ですと 0.1%、高用量になると 0.1%は結構無視できないのですけれども、事務局何かその後について新しい情報があれば。

○ 横山課長補佐

評価書の 77 ページにお示しさせていただいたのですけれども、こちらのほうです、77 ページ。前回規格値のほうで 0.1%未満ということとちょっと残留量が多いということの御懸念をいただいたのですが、実際は保証値として 30 ppm 以下になるように製造の管理がなされていると。具体的には「事務局より」の中の表にございますとおり、13 ppm から 26 ppm ぐらいの分析値としてもこの程度の残留量であるということが示されております。レベルとしてはこの程度ということです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。先生からこの点について事務局に何か。根岸先生、いかがですか。この G については先生が。

○ 根岸専門委員

混在率がこれだけということは、ほぼ入っていない状態で試験している。遺伝毒性として測っているものにはこれだけ入っているもので試験しているわけですね。それで遺伝毒性、発がん性とか出ていないわけですから、これらを出せるほどの量は絶対入っていないと。もし入っていても、私もちょっとコメントをさせてもらったのですが、毒性を出せる状態になる前にもう速やかにほかに代謝されているとか排泄されているとかという量ではないかと思うのです、体内というか遺伝毒性試験の状態でも。なので、混在物としてどれくらい入っているかというより、生物的に見た場合、エンドポイントとして出てきていないわけですから、それはほぼ原体を評価するときに何も問題にならないのではないかな

というふうに判断を私はしております。

○ 吉田座長

ありがとうございます。今回混在物のデータを出していただいて、かなり懸念していたよりも低いなということがわかったのですが、実を言いますと、EPA の評価というのは随分前ですね。1997 年に行われているのですけれども、もう既に EPA はこの〇〇のことを非常にちゃんと考えていまして、海外評価資料 6 の一番最後なののですけれども、この **Due to Agency concerns** というところの〇〇の **residue** はプラントやアニマルから出るので、ちゃんと測るときは ppm じゃなくて ppb まで測りなさいみたいなことを、測るのが望ましいと読むのでしょうか、ことが書かれているので、海外においてもやっぱりちゃんとこの〇〇のことはきちんとコンサーンを立てて。でも、これは評価と管理ということでちゃんと分けて考えているのかなと思って。私は EPA を全て賛同しない場合も多いのですけれども、やっぱり EPA はきちっとしているなというのをこの一文を読んでちょっとってしまいました。

ただ、この **impurity** で確かに非常に低いのですけれども、やはりこういう遺伝毒性発がん物質が入っていることについて先ほどの **residue** あるいは畜産物として代謝されて入る可能性の〇〇、あとは **impurity** として直接非常に低いとしても入っているということに関しては、入っているのでこれは製造者の人になるべくもう減らすという努力をしてもらわないといけないので、でも、その努力をしてくださいというのは我々のきっとカバーするエリアじゃないと思うので、それについてもこの評価書になるべく削減、減少することが望ましいということをリスク管理機関に伝えたいというようなことを評価書に書くということにしたいと思うのですが、根岸先生、いかがでしょうか。

○ 根岸専門委員

あれば遺伝毒性があるわけですから、ゼロにはできないということは、やはり留意してもらわないといけないということは記載が必要だと思います。

○ 吉田座長

泉先生、先ほどからの **residue** や **impurity** でも少しでも入ってしまうということにヒトが暴露する可能性があるということはきちっと評価書に書いて、だから、コンサーンはあるので例えばなるべく減らす、あるいはちゃんとチェックするというようなことをしてもらいたいと思いますので、そのことをリスク管理機関に伝えるということを評価書に盛り込みたいと思うのですが、いかがでしょう。

○ 泉専門委員

それはもう当然だというふうに。ただ、量をどう評価できるのかできないのかちょっと僕はよくわからないのですけれども、量的なこと。

○ 吉田座長

量的なことについては、今回事務局より表 77 でつくっていただいたのですが、あとは畜産物と多分それはヒトの最大摂取量のあたりからの計算になると思うのですけれども、

何か口頭だけでも簡単なデータがあればお示してください。

○ 横山課長補佐

少し御説明しますと、私の手元の計算ですが、国民健康・栄養調査の摂取量の数字を使って計算しました。まず、各作物にジフルベンズロン、親化合物が基準値いっぱい残った場合のヒトの1日の摂取量としては $1,300 \mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ ぐらい、1.3 ミリぐらいジフルベンズロンを摂取することになります。まず、原体混在物由来の摂取量について御説明しますと、30 ppm という数字がございましたので、今計算したジフルベンズロンいっぱい残った場合の 30 ppm の割合で混在物が入っていたとして計算した場合のヒトの1日当たりの摂取量が $0.04 \mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ ぐらい、約 $0.04 \mu\text{g}$ ですね。

○ 堀部課長補佐

これが、原体混在物としての G の1日摂取量です。

○ 横山課長補佐

先ほど $1,300 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ぐらい親化合物をと申し上げたところから比率で計算したものです。

○ 吉田座長

$0.04 \mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ 。

○ 横山課長補佐

ヒトです。

○ 堀部課長補佐

53.3 kg ですね。

○ 横山課長補佐

あと、植物の代謝物経由での摂取については、抄録などから出ている数字としましては、イネ経由で出るという情報があるのですが、抄録を見る限り、国内でイネに使用されるものではございませんので、これは計算しませんでした。

○ 吉田座長

イネには使用しない。

○ 横山課長補佐

はい、しないということで計算しませんでした。

続きまして、肉類ですけれども、先ほど内臓、ニワトリの内臓で見られるということで、 $0.014 \mu\text{g}/\text{g}$ のオーダーで残っているという情報がございました。肉類、内臓としてどの肉類か分類できないのですが、国民健康・栄養調査で肉類（内臓）という摂取量が算出されていて、そこから計算しますと、 $0.02 \mu\text{g}/\text{人}$ 程度になります。合計しますと、 $0.06 \mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ 、これがヒト当たりですので、いつも使っている 53.5 kg で 1 kg 当たりになりますと $0.00115 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ぐらいの数字になります。

○ 吉田座長

そうすると、ごめんなさい、10 のマイナス何乗、ものすごく間があきますね。

○ 堀部課長補佐

5 乗、6 乗ぐらいですか。

○ 吉田座長

6 乗近い。それと、ある意味で工場とかでできる〇〇の摂取量は暴露量のほうがよほど多い可能性がありますよね。なるほど、ありがとうございます。本来はエクスポージャーについて今みたいなのが全部書けると本来はすごくすっきりして非常にありがたいのですが、低いけれども十分。

ですから、今これが暴露されているからといって直ちに影響を起こすものではないけれども、やっぱりそういうものがあるということについてはちゃんとこれはコンサーンじゃないですかということは伝えていければなと思います。最近はまだ分析技術も上がっていますので。ただ、血中とかから出てきたものかどこから来たのかというと、結構ほかの化学物質の可能性が高いかもしれませんですけども、それは遺伝毒性発がん物質で減らせるものは減らすというのは大原則だと思いますので、そこについては、その点については食品健康影響評価で書き込むということになりますか。今のこういうのがあるのでリスク管理機関に伝えることにするというのは。

○ 堀部課長補佐

ADI の後ろかなと思っていまして、なおとして代謝物 G、原体混在物⑥については遺伝毒性、発がん性の懸念が示されていると。本評価の中においては畜産動物や植物においても認められており、また、原体混在物としても一定量含まれていることが認められていることから、リスク管理機関においてなのかちょっと主語を考えなきゃいけないのですが、本代謝物 G の低減について配慮すべきであるとか何か、ちょっと文言はもう少し練らせてください。そういう何か一文を入れることでアラートを出せばどうかと思います。

○ 吉田座長

今すごく堀部さんがさらっと言ったことがそのまま多分日本語に書いていただいたら、私は今とてもいい用語だったんじゃないかと思うので、それを今、堀部さんがおっしゃったことをいや、もう少しきつくとかということはありませんか。今すごく私は適切な表現かなと思いましたので、今の内容を……三森先生、お願いします。

○ 三森委員

泉先生がおっしゃった暴露量からいくとどのぐらいが入ってきているのかと。そのレベルは直接ヒトに対して発がんリスクが出てこないというその文面は入らないということですか。

○ 吉田座長

事務局、いかがですか。現在の例えば出ている値からもし出せるのであれば、現在としてはここではないがというふうに書けるものなら書きたいですけどもね。

○ 堀部課長補佐

そのためには今、事務局が申し上げた手元の計算というものを先生方に十分御確認をいただいて、大丈夫だと言っていただけるのであれば、というところになってくるのですけれども、そこはちょっとすみません、事務局の試算だけではちょっといささか自信がないところがあるのが一つと、それからもう一つは、これは前回も私申し上げたことなのでちょっと同じことを申し上げるのははばかれるのですが、そんな危ないものが入っていることに関して農薬で本当に使わせるのかという議論に対してどうなのか、安全だからいいよと、マージンから考えれば安全だからいいよというのか、農薬は意図的に使うものなのだから、本当にそれでいいのということに対しての大方針がかたまってということなのかと思ったのですが。

○ 吉田座長

それについては私が明確に申し上げられると思います。少なくともこの親原体物についてはシロである。これはもう大前提です。これはもう誰が見てもそうだし、それを覆すものというのは今回何も得られていない。ただ、恐らく三森先生がおっしゃったのは、それが非常に僅かだから大丈夫だよというのではなくて、今まで摂取してきたヒトに対して、これがこのぐらいであるので、現在直ちにこういうことが起きるとは考えられないが、そういうものか含まれているということがわかった以上、削減しましょうねということを書き込むというように私はとったのですが、三森先生、そういうことではないのでしょうか。

○ 三森委員

そういうニュアンスなのですが、ただ、補佐が言いましたように、農薬で原体についての安全性評価はよいのだけれども、そこに含まれている混在物についてそこまで踏み込んだ形でことは表に出ていないと思うのです。例えば食品添加物のように、過去に食経験が長くてずっと摂食してきたが、最近混在物が入っていました、これ遺伝毒性発がん物質です、ということが分かった場合です。そういう物質に対しては、それなりのことを言わなければならない訳で、食品安全委員会としては文書を作成してリスク管理機関に提言しているわけです。したがって、農薬の場合も新たに登録申請されてきた原体について、もしこういうことがあった場合、これは認められないですね。一方、これは 1980 年代につくられて、世界中で売られているようなものに対しては、ここでどのような形で対応したらよいのかということですね。

○ 吉田座長

1 つは、G はもう明らかに遺伝毒性がある、ただ、遺伝毒性があるが、もし書くならばもう一回今、横山さんが御説明いただいたことを私たちが確認をいたしますので。でも十分に低いということも書いた上で、ただ、G を低減することに努められたいと書いてもいいならいいのですけれども、その国民健康・栄養調査なりの資料を使って書いてもいいなら、それで例えば食品添加物の部会で作られたガイダンスでも十分これは低い用量にあいていると思いますので、それでもいい。

ただ、私は三森先生の意見にちょっと反対なのは、今後こういうものが出てきたら認め

ないとおっしゃいましたが、それは量の問題であって、例えば今回はたまたま G というものがわかったので、そういうふうになりましたけれども、本来調べていなければわからないものもいっぱいあるわけですから、少なくとも問題はエクスポージャーがあるかないかという量の問題をしっかりと書き込むことではないかというように思うのですね。

今回はエクスポージャーがある、しかし、マージンが十分あるのでと、そういうことを書き込んでも私はいいのじゃないかと思うのですが、多分量のことをリスク機関に伝えるということの文言は今まで農薬専門調査会でも書いてきたことがあると思うのですが、国民健康・栄養調査で云々ということまで書くことは初めてかと思うのですが、ただ、それを書くのはまずいというか、何かありますか。

私は、これはもう多分 3~40 年使っているけれども、工場においてそういったことは無いということで JMPR にも書き込まれていますし、〇〇を削減することはもう既に 1997 年ですから、今から 20 年以上に EPA はそれに気づいてそうしましょうねというようなことを書いているわけですから、各国においてもそれなりのことは書かれていると思うので、EFSA の多分コンサーンもその程度で、この農薬を禁止にするということは一切書かれていなくて、EFSA の ADI はさらに 10 倍ですから、国際的にもそういう取り扱いではないかと思うのですが、だから、これを禁止にするとかいうことではなくて、軽減するようにしましょう。

ただ、非常に低い量だけでも、今の暴露量において現在あるいは今後においてそれが出るということはないけれども、そういうことがわかった以上は軽減しましょうということではないかなと私は理解していますけれども。

○ 三森委員

農薬で今までそのような形の表現はしていないですね、評価書の中に。したがって、そのところを変えていかなければならないのかもしれないかもしれません。過去に使ったものですので、ここへ来て、このような混在物が入っていて危ないので、これは使用禁止というレベルではないと思うのです。ですから、何らかの文書が必要なのかもしれないのですが、ただ、事務局は今までデータをいろいろ集めているので、過去の経緯があるから、そのようなことまで踏み入れるのかどうなのか。しかし、食品健康影響評価の文書は表に出るわけですので、公の形になって国民の皆さんは見ますね。農薬はこのようなものに関して政府は認めているととられかねない内容になるわけです。そのところがどうなのかと思います。

○ 吉田座長

ただ、〇〇については化学物質としては認められていますよね。ですから、これがもう例えば最近、ストックホルム条約なんかで国際的に禁止になったものとは違って遺伝毒性があっても工業用品は認めていますから、化審法において。

○ 三森委員

それはコンタミナントという形での評価に入ります。それであつたら VSD や MOE を出して遺伝毒性発がん物質でもこれぐらいのレベルであれば大丈夫と思います。

- 吉田座長
化審法は VCD とか VMD とかそういう考え方ではありません。
- 三森委員
遺伝毒性発がん物質が許可されているのですか。
- 吉田座長
Ames とかが黒でも、それは例えば一特……
- 三森委員
第一種という形になるのではないですか。第一種指定化合物という形で……
- 吉田座長
でも、〇〇は化学物質として既に化審法で認められて……
- 三森委員
第一種になっていないのですか。
- 吉田座長
第一種になっていないと思います。
- 三森委員
指定になっていないのではと思うのですが。
- 堀部課長補佐
特定化学物質の特定第二種、一種ではないです。
- 吉田座長
化審法の評価をしていますと、Ames 陽性というのは多々出てきますので、それはマージンで管理しているというのが化審法の原則であるというふうに感じています。あとはそれから生産量ですね。生産量が化審法ではすごく重要なファクターだと思いますけれども。
- 堀部課長補佐
すみません、今の発言は訂正させてください。今の化審法上は、優先評価化学物質にはなっています。旧の分類ですと、二種監視化学物質です。
- 吉田座長
優先というのは、もうこれから優先してそれは評価をしましょうねというスクリーニングから上がったという段階で使用されていますので、国として禁止になっているものではありません。
- 堀部課長補佐
PRTR の報告対象になっていることから明白だと思います。
- 吉田座長
なので、それについて記載するかしないかというところですが、私としてはむしろ最初の補佐の書きぶりのほうがいいのかと。それを聞かれたときに例えばパブコメ等にかかりますから、聞かれたときにはそのようなお返事ができると思うのですけれども、ある意味では、これをどういうふうに低減し、どうするかというのはリスク管理機関が行うこと

だと思うので、そこにきちんと我々はこういう点について親じゃなくて **residue** あるいは **impurity** についてのコンサーンがあるのだということが出てきてしまいますよということを投げかけるということではいかがでしょうかね。

○ 堀部課長補佐

親ではないので、今のレベルとしてではなくて、量が増えたらコンサーンがあるから低いところで持っておいてくださいねというところがポイントになるということですよね。そこが多分鍵になると思うのです。

residue に関して単にコンサーンがあると言ってしまうと、先ほどのように国民の方が受けたときにこんな危ない物質がすごくたくさん入っているのだと見られるのではないかと思います。そうではなくて、今の状況であれば親化合物の中の毒性評価で見られているのだけれども、これが例えば原体の混在物としてもものすごく高い量の合成経路が変わって、すごくたくさんできるような経路になってしまったら困るので、そんなことはしないでねというメッセージですよ。

○ 吉田座長

私はそういうふうに考えています。先生方、何かコメントいかがですか。

○ 根岸専門委員

遺伝毒性物質があると、それは今の段階では閾値が考えられないということになっていますので、今の計算で何 **μg** 入っていますとか、そういうことが出てきますと、むしろ何か国民の受ける印象としては、こんなのが入っているのだというふうになると思うのですね。だから、混在物として入っていますが、原体として評価した限り、そういう遺伝毒性、発がん性はないので、今の状況ではそれは使用できるというような言い方だと思うのです。だから、今言われたようにそれが増えるようなことがあると、それは懸念がありますというような方向へ持っていけるような表現というのが必要ではないかなというふうには思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。代謝から小澤先生、いかがですか。

○ 小澤専門参考人

もう今の根岸先生のお考えと全く同じです。

○ 吉田座長

腰岡先生、いかがでしょうか。発がんから泉先生、いかがですか。

○ 泉専門委員

量的なことを書ければ本当はベストですけども、いろんな影響のことを考えると、はっきり書くというか、絶対出てきますよとか入っていますよということで何か表現として微量だとか何とかいううまい表現を使って書いておいていただけるといいかなというふうに思いますね。それ以上できないですかね。

○ 吉田座長

事務局長、よろしくお願いします。

○ 姫田事務局長

暴露量については、事務局で計算させていただきましたけれども、議論を進めるために計算させていただいたので、もう一度議論を蒸し返すようなことになるんじゃないかなと思うのですが、かなり今のものも思いきり安全サイドのシナリオに基づいて試算しておりますから、そういう意味では、その数字をとというのはちょっと厳しいのかなと思いますけれども。

○ 吉田座長

佐藤先生、いかがですか。今、事務局長からの。

○ 佐藤専門参考人

根岸先生と同じで、表現に賛成です。数値は入れなくていいんじゃないかなと思います。

○ 吉田座長

松本先生、いかがですか。

○ 松本副座長

私も全く同じです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。私はエクスポージャーというのも結構行政というよりも科学によるのも随分多いんじゃないかなと思うときは多いのですが、というのが私のコメントですけれども。

というのは、JMPR に行くと必ず FAO のグループが residue について一生懸命計算をされるのですね。リスク評価は 4 段階ですから、4 段階目のエクスポージャーのところをしっかりとっていてくれていて、では最後にそれがリスクキャラクター化まで行けるというので、すごくいつもすっきり返ってくるのですが、すっきりというのは変な言い方ですが、本当にこれをしてリスク評価だなと思うときがありますけれども。

今回の評価書では ADI の設定の後に、最初に堀部さんがおっしゃったことを文章化していただいて書く。それにつきましては、もう一回先生方に回して、今先生方から御了承は得ましたけれども、いただくということで、幹事会に上げるときも今単なる事務局の試算ですがということで、もし質問があった場合は幹事会の先生方に答えられるように事務局からよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

なるだけそんなことがないことを祈りたいと思いますが、ちょっと説明ぶりも考えて説明できればと思っています。そこまでで先生、剤はいいですか。

先ほどの 10 の頭に挿入するメトヘモグロビンの記載に関しては、先ほどちょっと私、中座をさせていただいて文案を用意させていただきました。確認いただけるようであれば今配らせますので、御覧いただけるとありがたいのですが。

○ 吉田座長

重要なポイントなので、ここを確認して健康影響評価の文言にいきたいと思います。

○ 根岸専門委員

今の問題になっています G の遺伝毒性のところ、66 ページなのですが、そこに陽性であったという結果までなのですが、この場合は遺伝毒性があったということをここに文章として書く必要はないのでしょうか。

○ 吉田座長

すみません、これは書いていただかないといけないのかな。同じ……

○ 根岸専門委員

遺伝毒性のあるものがでたのが初めてなので書き方がよくわからないのですが、ですから、13 行目ですか、12 行目、「陽性であった」の後に代謝物 G、原体混在物⑥には遺伝毒性があるものと考えられたという文章を入れていただきたいと思います。すみません、私がちょっと修正を忘れておりましたので、よろしくお願いします。

○ 吉田座長

根岸先生、ありがとうございます。そういたしますと、今つくっていただいた文章について。

○ 堀部課長補佐

まだ確認をさせていただきたいところがあるようなので、申しわけありませんが、そちらを先にやらせてください。

○ 横山課長補佐

すみません、食品健康影響評価の暴露評価対象物質についてなのですが、72 ページをお願いいたします。すみません、ちょっと手戻りで申しわけありません。

72 ページの 4 行目、10%TRR を超える代謝物として H が認められております。具体的には卵白で認められている代謝物です。こちらについてどのように判断したらよろしいか御確認いただきたいのですが、このものは代謝マップで見ますと、392 ページをお願いしたいのですが、抄録の 392 ページの H ですが、G から F8 というところの途中に出ているもので、動物の推定、ラットの代謝経路とかぶる経路の一部に当たるのかなと考えるのですが、もしラットで検出されると判断できるのであればそれでも問題ないものと判断できるかと思うのですが、その点、ラットの代謝経路はすみません、283 ページにございまして、行ったり来たりで申しわけありません。283 ページにも記載がございまして、283 ページの下の方ですね。G の次の代謝物が H になります。ここをとると判断してよろしいかどうか御意見ををお願いします。

○ 吉田座長

括弧の中に入っているということですね。小澤先生、いかがでしょうか。

○ 小澤専門参考人

これはもう出るということで。

○ 吉田座長

出るということで、暴露評価対象物質からは外れます。あとそのほか、事務局として御確認されたいところ。

○ 堀部課長補佐

だとすると、もうこの 2 行目以降のところなのですけども、実はラットで認められる代謝物は全て消えてしまったので、暴露評価対象物質に関してはすごくシンプルに、共通代謝物ばかりになって、全部消えて暴露評価対象物質は親化合物のみと、それだけになってしまうかなと。毒性の話も何もなく、ラットと共通だからいいと言えればいいということになるので、10 行分ぐらいがすごくすっきりするなということだけ確認させていただければと思います。あと、いいですか。

○ 吉田座長

それは今、健康影響評価 72 ページの 3 行目から 14 行目ですけども、運命試験の結果、暴露評価対象物質は親化合物のみであったということですね。

○ 堀部課長補佐

3 行目が、各種試験結果より農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質はジフルベンズロン（親化合物）のみと設定したという 2 行分ぐらいに置き換えられます。共通代謝物であることを理由に落とす場合の普通の書き方に直させてください。

○ 吉田座長

そのほか、事務局で確認されたいところ、ありますか。

○ 横山課長補佐

食品健康影響評価なのですが、実は文面について御確認いただいていなくて、ラット…

○ 吉田座長

それ以外のところはないですね。それ以外のところでないならば食品健康影響評価にいいと思ったのですが。

○ 横山課長補佐

書きぶりについては後ほど送付させていただいたときに、各種試験の書きぶりでちょっと御確認くださいと入れていた部分、例えば動物代謝試験で前回座長から御指摘いただいたのですけれども、最初にまとめ表に試験条件なんかを書いて、その後のところに試験方法をそれぞれ書いているというスタイルで書いているのですけれども、そのようなスタイルでちょっと見にくくはないですかという御指摘をいただいて、動物代謝の先生に御意見を伺ってくださいというふうにいただいていた点ですとか、畜産物代謝試験で古いものをより分けて、必要ないものは削除するというような作業をちょっとしておりますが、それについては……

○ 堀部課長補佐

事前にお送りしたときに事務局ボックスでこうしました、ああしましたということを全

部記載させていただいているところですので、先生方には御確認をいただいたものと事務局としては思っておりますので、特段御意見があれば後ほどお寄せいただければと思いますが、特段御意見がなければ事務局の修正案なり整理の方向でお認めいただいたのではないかなと思っております。

○ 小澤専門参考人

不自然に感じたところはなかったので、大丈夫だと思いますけれども。

○ 吉田座長

腰岡先生、いかがですか。

○ 腰岡専門委員

これでいいです。

○ 吉田座長

では、事務局の内容でお認めいただいたようです。

そういたしましたら、食品健康影響評価にいく前にこの文案だけ考えたいと思います。配付のものを御覧ください。

○ 堀部課長補佐

すみません、先ほど毒性試験だけか亜急性も入れるかを判断し切れない間に文面を書いたので、括弧毒性、慢性と書いてありますけれども、慢性というのは消してください。

○ 吉田座長

では、事務局、読み上げていただけますか。

○ 堀部課長補佐

では、読み上げさせていただきます。「本剤の毒性試験においては、投与によりメトヘモグロビン及びスルフヘモグロビンの増加を伴う溶血性貧血が認められている。」、ここすみません、「食品安全委員会農薬専門調査会では」と書かなければいけないと思うのですが、「メトヘモグロビン及びスルフヘモグロビンの増加の程度や関連する所見等について、動物種を超えて総合的に検討した結果、本剤の評価においてはメトヘモグロビン及びスルフヘモグロビンの増加そのものについては増加の程度が軽度であり、その他の溶血性貧血に関連する所見が認められない場合には、毒性所見としなかった。」記載のポイントとしましては、動物種を超えて総合的に、すみません。今、松本先生に事前に少し御覧いただいたので、2行目に少しだけ追加をさせてください。「溶血性貧血が」と書いたところに「溶血性貧血及びこれに関連する所見が認められている」と。すみません、ちょっと訂正ばかりで。

もう一度1行目後半からですが、「投与によりメトヘモグロビン及びスルフヘモグロビンの増加を伴う溶血性貧血及びこれに関連する所見が認められている。」というふうにはまず事実としてはこういうものが認められているということで、それに関しての判断については、増加の程度や所見等について、その一つ一つの試験を個別に見たのではなくて、全ての動物種を超えた判断をした結果として、増加の程度がメトヘモグロビン、スルフヘ

モグロビンという血球のパラメータそのものについて程度が軽度であったり関連する所見がないものは毒性所見としていませんという整理をした、こういう一文を挿入した上で、先ほど御整理いただいたような形で必要なものを削除していくという操作をすればどうかと御提案いたします。

○ 吉田座長

先生方、いかがでしょうか。佐藤先生、いかがですか。

○ 佐藤専門参考人

内容的にはいいと思います。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

結構です。

○ 吉田座長

松本先生、よろしいですか。

1点だけ、最後の行、下から2行目という最後の行ですが、増加の程度が軽度であり、「かつ」ですか、それともこの間は or か and か。

○ 堀部課長補佐

多分判断としては「かつ」ではないかと思ったのですが、違いますか。and です、「かつ」。

○ 吉田座長

では、この文言を亜急性毒性試験のすぐ後に入れるということにしたいと思います。先生方、よろしいでしょうか。

それでは、あと5分になってしまいましたが、食品健康影響評価の文言をもう一度確認したいと思います。先生方、しつこくて恐縮ですけれども、71ページを御覧ください。事務局、お願いします。

○ 横山課長補佐

71ページをお願いします。

6行目から動物代謝についての説明で、吸収率ですとか主要代謝物について記載しております。

13行目から畜産物体内運命試験の結果、認められた代謝物について記載しております。この列記したもののうち、HとG、こちらについて先ほどラットで認められるということを確認いただいたものでございます。Gについては尿中では17%TRR認められておりますが、可食部では3.6%TRRという数字になっております。

続きまして、20行目から植物体内運命試験について記載しております。通常処理区の数字が出てまいりましたので、追記しております。

26行目、作物残留試験の結果を記載しております。

30 行目から畜産物残留試験の結果を記載しております。

34 行目から各種毒性試験結果から認められた毒性所見について御確認ください。34 行目から主たる標的臓器は、主に赤血球、今の記載ですが、メトヘモグロビン増加、貧血等であり、関連した影響が脾臓（褐色色素沈着、重量増加等）あるいは、ここは「また」になりますかね、肝臓（肝褐色色素沈着等）に認められたというふうに先生方から御修文いただいているところでございます。

72 ページにまいりまして、発がん性、繁殖能、催奇形性、遺伝毒性は認められなかった、これは親の結果ですので、このようになっております。

各試験についての書きぶりは以上になります。御確認をお願いいたします。

○ 吉田座長

まず、最初のパラグラフですけれども、6 行目から 19 行目まで、小澤先生、いかがでしょうか。

○ 小澤専門参考人

はい、問題ありません。

○ 吉田座長

続きまして、20 行目から 33 行目まで、腰岡先生、いかがでしょうか。

○ 腰岡専門委員

特に問題ありません。

○ 吉田座長

その次の毒性試験のところですが、松本先生、どこかにこれは溶血性貧血という言葉を入れたほうが。今、溶血性貧血でこういうふうに評価したよというところと齟齬が出てしまうと思うので、多分ここは私が修文したと思うのですが、こういうものはいかがでしょうか。ジフルベンズロン投与による影響は溶血性貧血であったとして、ここでフルストップにして、関連した変化が松本先生、ちょっとフォローしてください。そこにメトヘモグロビンや赤血球のこととかを書きたいのですけれども。

○ 松本副座長

もう頭に溶血性貧血であったと書いたのであれば、貧血と溶血性貧血等にしますか。頭に出しますか。

○ 吉田座長

この ADI の設定根拠として今回溶血性貧血というのが文言で出てくるので、それなのに最後の毒性がどんなところに出たかというところに溶血性貧血が出ないというのは、何か違うのかなという気がして。

○ 堀部課長補佐

多分松本先生の御提案は、もともと今、吉田先生の修文前の文章の 35 行目のところを変えればいいのだと思うのです。赤血球（メトヘモグロビン増加、貧血）と単に書いてあるところを溶血性貧血と書いたらどうかという御提案ではないかと思ったのですが。

○ 松本副座長

そうです。

○ 堀部課長補佐

そうすると、もともとの文章のままで溶血性ということも明確になってということですよ。

○ 吉田座長

なるほど。佐藤先生、お願いします。

○ 佐藤専門参考人

すみません。私、毒性試験の前に書く文言とやっぱり文調を合わせたほうがいいかなと思うのですが、やっぱり溶血性変化及びこれに関連する所見が認められているというので、やっぱり最初のほうに各毒性試験からジフルベンズロンで認められた毒性変化は溶血性変化であった、あるいは溶血性変化であり、関連する所見はこれこれであったと続けたほうがいいんじゃないかなと思います。

○ 吉田座長

その場合、メトヘモグロビンはどこに入れますか。

○ 佐藤専門参考人

具体的に言いますと、34 行、各種毒性試験からジフルベンズロン投与による主たる毒性変化は溶血性変化であり……

○ 吉田座長

溶血性貧血であり。

○ 佐藤専門参考人

関連した所見は主に、そんな感じですみません。

○ 吉田座長

関連した変化の後にメトヘモグロビンを入れるのはおかしいですか。

○ 佐藤専門参考人

入れていったほうが……。

○ 松本副座長

いや、このへんは事務局のひな形がありそうな気がして。

○ 堀部課長補佐

多少の文脈は文意が通っていれば先生、大丈夫です。御配慮ありがとうございます。佐藤先生の御提案、事務局なりに斟酌すると、各種毒性試験結果からジフルベンズロン投与による、ここは……

○ 吉田座長

通常、影響はとなっている。先生、これは「影響は」でもいいですね。

○ 堀部課長補佐

影響は、そうしたらそこは「主たる影響は」としたほうがいいですか。

○ 吉田座長

いや、いつもの文言ですから、これはでは、「主たる」というのは消してください。

○ 堀部課長補佐

投与による影響は溶血性貧血で、今そこがつながらないから「主たる」を入れたほうがいいかなとか思ったので、逆に。「主たる影響は溶血性貧血であり」としたほうが文意は通るかなと思いました。主たる影響は溶血性貧血であり、関連する影響として赤血球（メトヘモグロビン増加等）ですかね、ここはスルフとかもありますので、「等、脾臓（褐色色素沈着、重量増加等）及び肝臓（褐色色素沈着等）に認められた。」だと、松本先生の御配慮も酌みつつ、佐藤先生の修文を生かせるかなと思います。

○ 吉田座長

先生方、いかがでしょうか。私は賛成なのですが、佐藤先生、よろしいですか。

そういたしましたら、72 ページにまいりまして、2 行目はよろしいですね。それで、3 行目につきましては、腰岡先生はこれでよろしいですか。

ということで続きまして、73 ページです。73 ページは一部「一般毒性に対する無毒性量が」これを入れたのは、「無毒性量は」とすると何に対する無毒性量かわからないので一般毒性を入れただけです。よろしいでしょうか。

次に、ADI のところですけれども、ここは最少用量はということを若干変えなくちゃいけないのかと思うのですけれども、これはいいのですね、このままで。このままでよくて……

○ 堀部課長補佐

数字とか根拠になる試験が変わりますけれども、先ほどメトヘモグロビンを切っていたと聞いておりまして、NOAEL 自体が変わってきますので、このままで試験の根拠さえ変えれば大丈夫だと思います。

○ 吉田座長

そういたしますと、とるものが 1 年間のイヌということになります。こちら先生方、よろしいでしょうか。

多分この海外の文言は残らないと思うのですけれども、EPA は 0.02 ですね。

○ 堀部課長補佐

0.02 ですが、消えます。すみません。

○ 吉田座長

この重要なこと、G についてのことを書き込むということですね。

5 分ほど過ぎてしまったのですけれども、先生方、このジフルベンズロンに関しまして、ここはいやいや、まだ残っているよということがございましたら。ございませんか。はい、事務局、お願いします。

○ 横山課長補佐

すみません。ADI の設定根拠なのですが、イヌの 1 年間といただきましたが、90 日の

亜急性試験、46 ページ、47 ページの試験ですが、イヌの 90 日の試験で雄 1.60、雌 1.70 と長期よりは低い数字が出ておりまして、こちらを。

○ 吉田座長

早く気づいていただきたかった。そうなってくると、90 日のイヌをとらざるを得なくなってしまうんじゃないですか。

○ 堀部課長補佐

所見が 47 ページ、表 30 にあるので、そことの関係かもしれません。

○ 吉田座長

ある意味では、ではもしこれをとらないのであると、少なくとも複数の所見がありますし、これには貧血があるというような表からはなっているのですが、申しわけないです。私がちゃんと座長の不手際で見えていませんでして、先生方、あと 15 分ぐらいお時間をいただくことになってしまうかと思うのですけれども、こちらの抄録は 90 ページなので、ちょっと抄録を確認させてください。

松本先生、ここのあたり、これはもう毒性とせざるを得ないですか、この 160 ppm を。

○ 松本副座長

ALP と GPT が上がっていますよね、これ。程度がちょっとわからないのですけれども。

○ 吉田座長

ただ、ALP と GPT については、こちらについては最初に事務局から御質問があった点だと思うのですが、非常に上がり下がりが投与による一貫性がないので。これは 3 匹中の 1 匹の変化なのですね。雌の GPT がどっちかという肝臓については問題になると思うのですけれども、雌の 160 が 4、6 と上がっているということは、これたしか事務局から質問があつて否定しましたよね。残っていないので、表の中に。

少なくとも雄については 12 週で上がっていないので否定できるということになると思うのですけれども、雌については、4、6 では 3 匹中 2 匹なのですから、12 週では 1 匹なので、これは否定したのではないかと思います。

○ 堀部課長補佐

前回のときに泉先生からいるかどうかという御指摘をいただいていたしまして、吉田先生から 4 週、6 週では上がっているものの、12 週では高い用量で下がってしまったたり、どうも一貫性がないということと、それから、長期のほうで同じような変化が出ていないということから否定をされて、入れないということにいただいたものです。

○ 松本副座長

わかりました。

○ 吉田座長

ですから、残るは血液系だけになります。となると、この 91 ページのメトヘモグロビンのところなのですから、雄については 12 週で認められていないので否定ができると思うのですが、血液の結果もここで 4 週及び 6 週というのは、抄録の値じゃないので

すね。これはこのヘモグロビン等の、ここに書いてありますね。

測定項目も非常にあるときは測ったり、あるときは測らなかったりしているということが 91 ページには書いてありますね。メトヘモグロビンやスルフヘモグロビンもいつも測っているわけではなさそうですし、対照群や 160 ppm も測っていないというようなことが記載してありますので、この試験自体が本当にきちっと評価できるかというのはちょっと不安な試験というようにも見てとれますけれども。

○ 堀部課長補佐

ヘモグロビンや赤血球の情報は JMPR の評価書に記載がありまして、4 週とか 6 週とかその時期に関しては。ヘモグロビンのほうについてですが、ヘモグロビンの濃度は 4 週では 10% 程度減少した、about 10% という記載がございます。6 週に関しては、減少幅に関しての記載が特にないのですね。なので、ちょっとそちらの減少幅はよくわからないのですけれども、その前のところで about 10% と書いてあるので、恐らくわざわざほかのことを書いていないということは、10% 程度の減少ではないかと読むのかなとは、ちょっと正確な情報はありません。

○ 吉田座長

御提案なのですけれども、こちらでこれはまた食品健康影響評価に書き込まなくてはいけないことになりますけれども、確かに 90 日ではこういうことが認められて、160 では溶血性貧血に関連する所見が認められていますけれども、より長期の試験で 10 mg というところで非常に溶血性貧血にかかわるような所見がコンファームされているということ、そして、この場合に認められている NOAEL が 1.6 ということで 2.0 よりは高いのですけれども、少なくともより長期の試験の 2 というところでこれは担保されているというように考えるというのは。実を言うと、JMPR は、イヌにとっては 2 年も 1 年も 3 か月も変わらないだろうということでコンバインするのですね。オーバーオール NOAEL を必ずとりますので何も問題ないのですが、日本はイヌの 1 年は長期に入りますので、より長期でもそこが担保できているということをすみません、事務局、記載してください。

○ 堀部課長補佐

いつもの書きぶりをさせてください。総合的に俯瞰した結果、イヌの NOAEL は 2 mg/kg 体重/日だったと考えたというのを一言入れさせていただきます。

○ 吉田座長

やはりここは全部否定しないほうが私は素直だろうというように思います。

○ 堀部課長補佐

では、そちらは食品健康影響評価で処理させていただきます。

○ 吉田座長

でも、気がついてくださってよかったと思います。ありがとうございます。

ADI が決まった後ですけれども、先生方、すみません、もう一回表 57 を見てくださいね。大丈夫ですね。ラットでは 90 日の亜急性で大丈夫ですか、これは。8.09、2.48 とい

うのが出てきますけれども、これは 1 段上がるのですよね、メトヘモグロビンでしたよね。雌では WBC 増加となっていますけれども、大丈夫ですか、これ。

○ 堀部課長補佐

この 90 日の試験はこのままですね。2.48 です、2 より高いです。2 より低いものとしては、その次のページの併合の試験があったのですけれども、これがヘモグロビンなので、2 年は消すのです。1 段上がっていますね。

それから、その次は……

○ 吉田座長

すみません。ここでできればラットの長期毒性に対する NOAEL 値というのは、そうすると 7.00 ということになりますか。7 じゃなくて 5.83 ということになりますか、長期毒性に対する NOAEL。2 年の併合と 2 年間の発がん性試験を両方見合わせると、1 つ目の試験では最高用量まで影響が出ていないですね。2 つ目の試験では一番下の用量から影響が出ているので、そうなってくると、非常に近い値のところではあるけれども、長期毒性に対する NOAEL は雄で 5.83、雌で 7.05 というような考え方でよろしいですね。

ちょっと系統等は違うので、本来で見ると違うのかもしれませんが、少なくとも 1 つ目の試験で長期毒性はないということです。繁殖試験は結構低いのでオーケーですね。

○ 堀部課長補佐

残るのはマウスですけれども、これもメトヘモグロビンを消していただいたので、1 段上がっておりますので、2 よりも低いものはさっきのイヌ以外はもう残っていないと思います。

○ 吉田座長

よろしいですね。でも、本当に近いところにある、ですから、このイヌの 90 日については文言を加えてください。比較的あまり変わらないところに NOAEL が並んでいる試験だなというように思いました。よろしいでしょうか。

よろしいですか。5 時をもう過ぎたので、そろそろ終わりにしたいと思うのですが、それでは、非常に長い時間がかかってしまったのですけれども、ジフルベンズロン、また事務局から最後の修文は特に健康影響評価の最後の文の書きぶりもありますので、先生方、ぜひ何もなくても返信をしていただいて、見ましたというだけでも事務局にお送りいただければありがたいと思います。

そういたしますと、今日の結果を踏まえてジフルベンズロンの ADI につきましては、0.02、設定根拠はイヌの 1 年間慢性毒性試験、安全係数は 100 です。重要な追加事項としては、代謝物 G のことを書き込む、これは ADI と同じぐらいに今回の剤については重要なこととございます。

以上です。事務局にお返しします。

○ 横山課長補佐

それでは、評価書は修正してお送りいたしますので、御確認をお願いいたします。

今後の開催日程についてお知らせいたします。本部会については、次回は 12 月 10 日火曜日の開催を予定しております。幹事会につきましては、11 月 19 日、来週の火曜日の予定でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

すみません、長時間にわたり、20 分間延長しましたが、次回は 20 分早く終わりたいと思います。どうもすみません。

今日はいろいろありがとうございました。