

食品安全委員会 農薬専門調査会

確認評価第一部会 第31回会合議事録

1. 日時 平成22年3月3日(水) 13:59~17:23

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(ペノキサコール及びペンディメタリン)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)

納屋座長、臼井専門委員、太田専門委員、川合専門委員、三枝専門委員、
永田専門委員、細川専門委員

(他部会からの出席委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

長尾委員、畑江委員、見上委員

(事務局)

大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、高橋評価専門官、
山下評価専門官、高畑係長

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 ペノキサコール農薬評価書(案)(非公表)

資料3 ペンディメタリン農薬評価書(案)(非公表)

参考資料1 海外評価機関の評価を基に作成する評価書の記載について

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻になりましたので、ただいまから第31回「農薬専門調査会確認評価第一部会」を開催いたします。

本日は確認評価第一部会の先生7名に出席いただいております。確認評価第三部会より

鈴木専門委員が出席されております。太田専門委員は30分ほど遅れるという連絡をいただいております。食品安全委員会から3名の先生方に出席いただいております。

では、以後の進行を〇〇によろしくお願いいたします。

〇 〇〇

では、議事を進めたいと思います。本日の議題は「農薬（ペノキサコール及びペンディメタリン）の食品健康影響評価について」です。

本日御出席の鈴木先生と親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく申し上げます。

事務局より資料確認をお願いします。

〇 〇〇

それでは、お手元の資料をお願いいたします。上から順に議事次第、座席表、専門委員の名簿です。

資料1がこれまでの審議状況のリストになります。

資料2が「ペノキサコールの農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3が「ペンディメタリンの農薬評価書（案）（非公表）」になります。

最後に参考資料1といたしまして「海外評価機関の評価を基に作成する評価書の記載について」という資料がございます。

以上でございます。

〇 〇〇

資料はそろっておりますでしょうか。それでは、審議に入りたいと思います。議事次第の順序とは逆になりますけれども、既に一度審議しており、追加資料要求の対応ということで、農薬ペンディメタリンの食品健康影響評価についてから始めたいと思います。

経緯も含め事務局より御説明いただけますでしょうか。なお、説明へのコメントは簡潔にいただければと存じます。迅速な審議に御協力をお願いいたします。

〇 〇〇

資料3の4ページの「審議の経緯」でございます。こちらは清涼飲料水の関係と魚介類、ポジティブリスト制度の関係の暫定基準で諮問が来ております。2月16日に追加受理した中にかぼちゃの適用拡大の申請も含まれております。

剤の概要でございますが、6ページでございます。ジニトロアニリン系除草剤でございます。構造式は6に示したような形でございます。

今回2回目ということなので、追加資料要求事項を中心に、今回先生方からコメントをいただいた箇所を中心に御説明したいと思います。

7ページ「1. 動物体内運命試験」でございます。「a. 血中濃度推移」の試験でございますが、8ページの追加資料要求事項1を受けて、新たに提出された試験でございます。

結果は表 2 に示してございますが、こちらは親化合物がすぐに血中からなくなってしまうということで、主要代謝物 E と K を測って T_{max} 、 $T_{1/2}$ 等が算出されております。〇〇から一部修文をいただきました。

8 ページの上のボックスでございますが、このペンディメタリンが検出されなかった理由の書きぶりで、ほぼ同じようなことを言っているんですが、微妙に表現が違ったものですから、2 つ書かせていただきました。これが追加資料要求事項 1 に関係した部分でございます。

動物体内運命試験の関係でございますと、11 ページの追加資料要求事項 2 です。この挿入位置があまりよくなかったかもしれないんですけども、腸肝循環の可能性について考察を求めたものでございます。

結論としましては、代謝を受けてグルクロン酸抱合を受けて胆汁中に排泄される。最終的には尿中と胆汁中に共通の構造を持つ代謝物が見られることから、腸肝循環を受けている可能性もあるが、割合はあまり高くないといったこと。腸内細菌による代謝の関与が考えられたという回答が出されました。

この回答を受けまして、〇〇の方からは 11 ページの 16 行目「ただし」以降の追記をいただいております。〇〇からは、この回答は不十分ではないかというコメントをいただいております。

追加資料要求事項 3 でございます。こちらにつきまして、糞中の代謝物の同定していない理由と腸内細菌の関与を考察するというところでございます。代謝物の未同定 F-1A と B といったものが腸内細菌によって生成したものであるということが考察されました。上記下線部というのがわかりにくくなってしまったんですが、この追加資料要求事項 3 の回答を受けて、何か追記すべき事項がありましたら御指示をいただければと思います。

前回の審議時に 12 ページの一番下のボックスでございますが、〇〇から御指摘を受けて、代謝物を少し整理した審議をしております。この関係は評価書に盛り込むかどうかを問いかけていただいているんですが、その分析精度の関係から同じということが前提だということで、その条件が満たされなければ特に記述する必要はないのではないかというコメントをいただきました。今は特段、評価書の方に反映はしていない形になっております。

コメントをいただきました箇所としましては、15 ページでございます。「(3) ヤギ」の試験でございますが、こちらの抄録の方には盛り込まれていない試験で、豪州の資料のみに記載されていた試験でございます。今回、抄録に関係したコメント回答ということで先生方の方に海外資料をお送りしなかった関係から資料がわかりにくかったかと思うんですけども、その後、PDF で該当箇所をお送りさせていただいたのですが、豪州資料からの引用の試験になります。

動物体内運命試験は以上でございます。

〇 〇〇

どうもありがとうございました。ここまで確認いたします。7 ページの (1) の「a. 血

中濃度推移」は前回の資料にはなくて、今回新たに追加されたものです。これは今回の追加資料要求の一番重要なポイントだったと思いますので、まず追加された資料が適切であるのかどうか。ちゃんと評価に耐えるものかどうかという面から、〇〇と〇〇からコメントをいただければと思います。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

追加資料に関しては問題ないです。これは十分耐えられる資料です。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。それでは、8ページの上のボックスのところでお二人の先生方で微妙に表現方法が違うところはお二人で相談していただいて、1つの答えを出していただけると大変助かりますので、よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

これは〇〇の方でいいと思います。

〇 〇〇

私だったら〇〇の方がよろしいかと思いますが、では、私の方にしてください。

〇 〇〇

結論が出たようですので、よろしくお願いいたします。11~12ページにかけて、この辺りのところで〇〇と〇〇からコメントをいただければと思います。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

腸肝循環についての回答は不十分ですが、これ以上聞いても同じ回答しか返ってこないし、後の審査にはそれほど大きな影響を与えないので、これでOKとします。

〇 〇〇

12ページの一番上のボックスのコメントとして、回答は不十分だけれども、よしとするということでよろしゅうございますね。ありがとうございます。

〇 〇〇

12ページの真ん中の枠の中で、細かいことですが、この上記下線部が気になっていたんですけれども、これはどういうことだったんですか。

〇 〇〇

真ん中のボックスの「事務局より」で「考察（上記下線部）を修正すべきか、御検討をお願いします」ということに関しての〇〇から「下線部の考察は入れた方がよいと思います」というコメントをいただいている、ここの箇所をおっしゃっていらっしゃるわけですね。その下線部はどこかというのが〇〇の御指摘ですね。

〇 〇〇

私はこの本文の方だと思って、そういうふうに解釈したんです。

〇 〇〇

11ページの14行目からかと。

〇 〇〇

確認しますと、11 ページの 14～17 行のところで、〇〇から修文が入っていて、その形で進めてよろしいということでしょうか。

〇 〇〇

途中で下線が消えてしまったみたいですが、この回答資料にあるところの中身としては、糞中の代謝物を考察したものでございまして、既にその関係は前回のときに〇〇から、この 11 ページの 5 行目にほぼ同じような考察をいただいて、それが文中に入っております。

こちらですと小腸粘膜で代謝された後に小腸管腔に排泄されたもの、または腸内細菌によるものという形で文章をいただいたものを現在この形で反映しているんですが、今回は腸内細菌のみの考察になっていますので、その辺の整合性が事前のところでは十分説明し切れていなかったのですが、その書きぶりをどうしたらいいかということも御示唆いただければと思います。

〇 〇〇

いかがでしょうか。このままでよろしいでしょうか。それとも何かもう少し加えた方がよろしゅうございますでしょうか。

〇 〇〇

私の判断では、「小腸上皮粘膜でも代謝された」というのは要らないと思います。恐らくこれは還元反応がメインですから、生体にも行かないことはないですけれども、腸管の場合は還元反応は細菌が主に行うということからいうと、寄与は少ないと思います。間違えてではないと思いますけれども、全体的なことから言うと私はこれは要らなくて、単に代謝産物は腸内細菌によって代謝を受けたものであるとしてよろしいかと思います。

〇 〇〇

〇〇もそれでよろしゅうございますか。

〇 〇〇

同意見です。

〇 〇〇

そうしますと、14～17 行の文章はなくてもいいということになるのでしょうか。これは残していいんですか。

〇 〇〇

この検出をされて、腸内細菌によって代謝されたものとか、そういう変更をしていただければいいかと思います。5 行目の後ろ「この糞中代謝産物は小腸上皮粘膜に代謝された後」はもう削って、「この代謝産物は腸内細菌によるものと考えられた」という文章で結構かと思います。

〇 〇〇

〇〇、追いかけていますか。

〇 〇〇

大丈夫です。

○ ○○

では、ここまでのところは、これで御確認済みということでよろしゅうございますね。

13 ページのボックスのところは、どういうふうに改訂をすれば、よろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

コメントにも書いておきましたけれども、特にこれは細かく見ていくとこういう考え方ができるんですが、分析精度が違って、実験によって微妙に、見ていると実験精度が同じとは考えられませんので、誤った回答をする可能性がありますので、特にここは本文中に書かなくても構わないと思います。

○ ○○

それでは、そのようにしていただきますようお願いいたします。○○もそれでよろしゅうございますか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

13~14 ページで御確認いただく内容がなければ、ヤギのところまで含めて、何かございましたらお願いいたします。

○ ○○

ヤギについてはその後、資料のメールを開けませんでしたので、フォローできませんでした。すみません。

○ ○○

豪州のオリジナルの資料を御確認いただけなかったけれども、御了承いただけるということでございますか。

○ ○○

今、先生の方にお持ちして、見ていただくようにします。

○ ○○

その間を利用して若干解説させてもらいますけれども、最近この動物代謝のところではヤギのデータあるいはニワトリのデータとかが出てくるようになっていきます。ヤギのデータはこの剤もそうですけれども、トウモロコシに使うので動物の飼料として使われるものの中に残留部分があって、それがどのような影響を持つかということで、基本的には作物残留と同じ考え方をしている残留の話になってくるよということで、日本だと飼料米の問題とか、そういうところの関係が出てくることになると思います。

多くの実験がラット、イヌ、ウサギ等を用いて毒性を見ているものですから、毒性との関連ということであれば、とりあえずはラットの話に基づいて考えればよいのかなど。ヤギとかニワトリの話が出てきた場合は、主として可食部にどのくらい残留しているのかと。それを RI を使ってフォローしたという形で考えるのがよいのだろうとすることができる

と思います。今後この手のデータが比較的増えてくるとと思いますので、一応そういう流れということ承知しておいていただいた方がいいかと思います。

○ ○○

○○、どうもありがとうございます。

○ ○○

実は1つ気になって、今、本文を確かめたんですけども、尿中排泄率が投与6日目で最大量であると。糞中もそうですね。5日後は排泄量が最大排泄量となっているんですが、もとの評価書を見ても、そういう記述しかないですが、6日目で排泄が最大になるのは納得が行かないです。

要するに体内の残留が非常に高いのは、普通の化合物であれば遅くとも2日くらいに大まかには出ていくと思うんですけども、ここを見せていただいても書いてありませんので、もしできればこの辺を調べていただければいいのかなと思います。

○ ○○

私は詳しくないので○○に聞きたいのですが、ヤギは反芻動物ですか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

反芻動物だと胃の中で行きますね。胃からの吸収はもともと少ないので、反芻している間はほとんど吸収されないと思います。腸に行って初めて吸収されるので、もし反芻動物だとこういうことが起こっても不思議ではないと思うのですが、○○がその辺を御存じでしたら。

○ ○○

まさしくそのことを少しお話ししようと思っていたんです。植物代謝のところでは残留しているものは大体が極性の代謝物になります。ですから、通常それをラットに与えたりすると、まず吸収されない。ところが反芻獣は今、言われたように第一胃に微生物をたくさん飼っていて、そこで何が起こるかわからないというのがあります。この反芻動物の第一胃の微生物系を *in vitro* で取り出して実験するのは、なかなか難しいところがあって、その意味で微生物が関与して、胃の中でぐるぐる回りをしているだけで吸収もされなくて、吸収されるようになったものが出てくるということになる、多少時間がかかる話があっても不思議はない。

ですから、ここの部分は毒性を我々のところに外挿するにはあまり役に立たなくて、残留しているものが可食部のところで一体どのくらいあるかという目安にした方がいいよという実験だと思っていただきたいと思います。獣医なものだから、この反芻獣の話はすごくきっかりやりたいと思っているんですけども、いろいろな方と話してもやれるところがなくて、ヤギとウシで本当に同じかとか、いろいろなことが実際にあるので、とりあえずの一つの目安と考えてください。

○ ○○

わかりました。基本的におっしゃっていることは、これで代謝、吸収あるいは毒性は評価できない。むしろミルクとか卵の中にどれだけ残留しているかという中での評価をきちんとすればいいということですのでよろしいですね。私もそれで結構だと思います。

○ ○○

どうもありがとうございました。動物代謝のデータは今回はこれできちんと評価できるので、ADI 設定まできちんと ADI ができるという結論でよろしゅうございますね。どうもありがとうございます。

ここまでのところで、ほかの先生方から特にコメントがないようでしたら、植物代謝に移りたいと思います。

○ ○○

戻って恐縮ですが、今のヤギの 7 行目はこのまま残しておいてよろしいですか。

○ ○○

そのままに変更なしということをお願いいたします。

○ ○○

15 ページの「2. 植物体内運命試験」から続けます。

16 ページの「(2) とうもろこし②」が今回新たに追加された試験でございました。こちらは書き足りない部分とか言葉の訂正を○○、○○の方からいただきまして、お送りしたときと下線部の部分を変更しております。結果としましては、親化合物はあまり残らないという結果でございます。

植物代謝の関係では、20 ページの表 13 のところで○○から、4 か月半のところまで数字が間違っておりましたので、修正をいたしました。

試験 a のところで、残留放射能を分析した部位としましては、らっかせいのさや中ということで正確な表現に変更いたしました。

植物は以上でございます。環境の方も続けてよろしいですか。

22 ページの追加資料要求事項 4 でございます。代謝物 J が検出されていないということで、もう一回確認をしてくださいというコメントでございました。結果としましては、水中運命試験の I が J の誤りだったということで、抄録中修正がされました。それを受けまして、表 16、17、25 ページの上の本文中は先生から修文をいただいたんですけれども、3 か所 I となっていたものを J に変更しております。

環境の関係では特段、追加資料要求事項はございませんでした。

26 ページの「6. 作物等残留試験」は、表現を事務局で最近の記載に合わせて若干修文したものでございます。

環境運命試験まで以上でございます。

○ ○○

どうもありがとうございました。ここまでにしましては、追加資料は要求していません

て、ここのコメントだけということでもよろしゅうございますね。〇〇、補足の説明をお願いできますでしょうか。

〇 〇〇

追加されました「とうもろこし②」の試験につきまして、語句を「外皮」より「包葉」、実を包んでいる皮ですね。一般的には皮で済ませているんですが、多分専門用語では包葉の方がよろしいのではないかと思います、訂正させていただきました。あとその前で「茎部部」となっていますが「茎葉部」です。

〇〇から追加がございますが、数値につきましては結構だと思います。

あとは少し訂正させていただきましたが、これで結構です。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。それでは、評価に当たって特に支障はないようですので、ほかにコメントがないようでしたら、ここはこれで終わって、先に進みたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、27 ページ以降の説明をお願いいたします。

〇 〇〇

毒性の方でございます。コメントの関係でございますが、30 ページになります。「(2) 90 日亜急性毒性試験 (ラット) ②」に関しまして、〇〇から 7 行目にあります「組織病理学的解剖」という言葉がおかしいというコメントをいただきまして、申請者の方にどういった内容の検査をしたのか確認しましたところ、顕微鏡での検査を行っているということで、「病理組織学的に」ということで修正いたしました。

30 ページの下でございますが、追加資料要求事項 5 です。〇〇のお名前を間違えており申し訳ございません。

31 ページに具体的なコメントを求めた所見が 3 つ書いてございます。①～③まで個々の回答のとおりです。①につきましては肝細胞の肥大に伴って水腫様の変性を起こしたものと考えられ、直接作用ではないと考えられたという回答でございます。

②につきましても、このカラムの最後の方にございますとおり、薬物代謝に関連した経変化であるということ。本剤あるいはその代謝物が細胞内に蓄積したものである可能性があると考えられたという考察でございます。

③の脂肪細胞内の黄疸でございますが、これは「黄色化」の方が適当だということで回答がございましたので、これを受けまして、ラットの併合試験のところの一部、用語の訂正をいたしました。

こちらに関しまして、〇〇の方からコメントをいただいております。①と②も関係するかどうかと思うんですけども、コメントが妥当ではないので、再考が必要ということでコメントをいただきました。

亜急性の関係ですけれども、33 ページの「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。5 行目から着地開脚幅に関する考察の部分ですが、〇〇から削除をしたら

という提案をいただいております。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。追加資料要求をされていて、それに対しての回答が来ましたが、その回答についても病理学的な見地から見て、まだまだきちんとしていないという御指摘だと思います。

もう一度これを突き返さないといけないのか、あるいは我々がこの回答を見て、この毒性変化をどう解釈できるのか。まだできないから、再度のコメントを求めた方がいいのかについても含めて、○○から御意見をいただければと思います。

○ ○○

結局この薬剤の毒性で大変重要なのは肝臓の所見でございます、これに関して2つの視点からコメントがされています。1つは酵素誘導の関係。もう一つはなぜか原体あるいは代謝物らしいものがたまっているのではないかということ。その辺りが項目で分けてしまっていて、それぞれに書いてあるんですけども、まず大事なことはもう少し端的に整理してほしいです。そうでないと実際に体の中で何が起こっているかが少しわかりにくい。用語もさまざまに使っています。

ですから、もう一回整理した方が後日のためになると思いますので、顕微鏡を見た研究者のコメントから作文したらしいんですけども、肝臓の中のどの所見で何が起こっているかをもう一回整理して、後日に参考になるような資料にした方がいいと思います。言葉も小胞化とか小胞性とか、いろいろあるんですけども、酵素誘導だけでしたら、こういう所見になるかどうかは極めて難しいと思います。ですから、可能ならば、もう一回キャッチボールができればと思います。

○ ○○

お願いいたします。

○ ○○

付け加えて、この酵素誘導に関する考察はまるで違います。酵素誘導の結果、こういうことが起こることはあり得ません。酵素誘導と並行して起こることはあるけれども、酵素誘導の結果こうなるというのにはあり得ないと思います。

○ ○○

私もコメントを書いたんですけども、教科書的に見た場合の酵素誘導の起こる病変と質が少し違うみたいです。そのことも含めて少しコメントをさせてもらっています。ですから、ここはもう一回ちゃんとキャッチボールをした方がいいと思います。

○ ○○

前からその辺のところは気になっていて、酵素誘導は幾つかパターンがあるんですね。一括して薬物代謝酵素誘導というのは一つの現象のように見えますけれども、実は幾つかパターンがあって、そうすると酵素誘導と言うのであれば、一番わかりやすいのは並行し

て、P450 とかそういうものの代表的な誘導を見て、それで UGT の方もありますよと。

UGT も酵素誘導がタイプの違うのがありますから、その辺をきちんと酵素誘導であるならば、もっと代表的な対照例を出して、データがこうだから酵素誘導が変わっていますとやらないと意味がないと思います。

さっき言われたとおり、誘導を起こすものも肝臓の障害が大きくなるはなりますけれども、こんな障害は現実的には起こりません。恐らく違うと思います。

○ ○○

しつこいですが、もう一回キャッチボールしたいことは、この試験の担当された方が肝臓で一体何が起こっているのかをもう一度きちんと整理して理解をする。今の酵素誘導の話も参考コメントとして、もう一回キャッチボールしていただきたいと思います。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

先生方のおっしゃることはよくわかるのですが、これを見たら 1986 年で、多分キャッチボールはできないのではないかと思います。

もう一つは、ADI を設定するときこの値はあまり関係ないので、組織像はイメージでただけで、先生方がおっしゃるように酵素誘導云々は納得できないですが、これをキャッチボールしなければ ADI が設定できないというわけではないので、うのみにするわけではないですが、これはこれで押さえてもいいのではないかと思います。

○ ○○

ただ、今は酵素誘導のところにフォーカスを当てているのですが、複数の試験で肝臓の重量が大きくなるということがございます。ですから、結局肝臓で何が起こっているかに関して、私は責任を持ちたいなど。確かに担当者はもういないかもわからないけれども、製品に最終責任を持つ会社として、どんなふうに理解しているかを私はコメントをちょうだいしていきべきだと思います。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

肝臓での病変に関して、直接的に P450 のうちのどのような酵素が誘導されているのかというデータが提出されていないので、その部分がハザードの評価をする上で疑問があるという話だと思います。

ただ、この剤はジニトロアニリン系の剤でして、酵素誘導は確実にかかるはずですが、この剤自体は恐らくニトロ基の入っているベンゼンの構造ですから、黄色い形の代謝物になってくるのも見えてくるのではないかとというのがまず一つあります。

大事なことは、その酵素誘導に関しては後ろの方で甲状腺に関する病変があって、その部分について、ある程度やられている。これもどの酵素がというのは直接測っている部分

が必ずしもあるわけではないのですけれども、ホルモンを測ったり、いろいろしていますから、その意味では T3 が代謝分解されてしまって、ラットでは特に TSH が分泌されるようなフィードバックがかかるんだろう。これはそれなりに合理的な話があるだろうと思います。

〇〇にお伺いしたいのですけれども、今、言ったように若干不十分な点があるんです。酵素誘導の状態を測っていない。だから、その状態をきちんと測った上で、なおかつ病理形態との相関がないとリスクアセスメントができないのか。そこまで先生は要求されますかという話がポイントになると思います。

それについては〇〇が言われたように、このデータを見ますと 30 ページの表で、抄録で簡単な話しかないんですけれども、5,000 ppm のところに具体的にどういうふうに関連するかはわからないにしても、肝臓で病変が出てきていて、500 ppm 以下では明らかにそういう変化はない。つまり非常に明瞭な閾値が設定できるという話になっています。かなり高濃度のところで出てきている話が、もう一度更に細かいところまでやらないと具合が悪いのかどうか。

代謝の先生方から、この病変のところが薬物代謝酵素の誘導と関係がないと断定的に言われてしまいましたけれども、私の経験からすると必ずしもそういうことはありません。こういった変化が出ることはあります。ただ、何がどのように誘導されているのか。それによって病気の形態の方が大分変わってきますので、注意深く考察をしないとイケないとは思っているのですけれども、直接関係があるないというところは若干書きぶりを変えないとイケないところはあると思いますが、総合的に甲状腺の影響などを見たときに代謝酵素の誘導はある。それがある用量で肝臓でこういう変化が見られた。その間の関連性は直接的に証明はされていない。そういう関係になっているのかなと思います。とりあえず私の方からはそういうことになります。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。今までの議論を整理しますと、もともとこのラットの試験で指摘をしたのは、「肝細胞質小胞化」は一体何を言っているのかというのが 1 つ。その次には、「層状封入体」は一体何か。脂肪細胞の中に「黄疸」はあるはずないではないか。こういうことから始まって、それに対する答えが十分ではない。ただ、回答の中には酵素誘導作用で説明されようとしていて、それもあながち全く納得できるものではないけれども、酵素誘導作用があることを認めていることは評価してもいいのではないかと。いうところまで来ているのかなと思うのですけれども、そんなところでよろしゅうございますでしょうか。

最初に戻って、「肝細胞質小胞化」という言葉に彼らは自信を持って、ずっとこの言葉を変えない。本来この言葉は違うだろうということで御指摘いただいたのだろうと思います。ところがこの言葉はそのまま残そうとされている。それが適切かどうかを我々の部会で判断をすればいいのではないかと思います。これは光学顕微鏡で見える所見でしょうか。

電子顕微鏡でなければ見えないようなことをここに書いているのではないかと私は思ったんですけれども、もしそうであれば、ここに書く必要はないものではないかと思うんですけれども、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私の理解では、細胞質が何となく層になって膨れているように見えるというイメージだと思います。それが小胞であるかどうかは全然別問題であって、小胞化という言葉は不適切だと思います。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

小胞化とか小胞性という大変あいまいな言葉を使っておりますけれども、そのところはできるだけ避けた方がいいと思います。結局この場合には書き過ぎなんです。例えば表 23 でも普通は電子顕微鏡でしか確定診断はできないような用語もございますから、少し頭で考えて作文をし過ぎだろうと思います。小胞化という言葉は書き改めるか何かしないと、もしキャッチボールをしないとすれば、少し短くコンパクトにして言葉を選んだ方がいいと思います。私は小胞化という言葉は適切でないと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。お二人のお話を伺いますと、ここの所見を表 23 から削除する。封入物に関する削除の方が私はいいのではないかと思うのですが、ここはいかがでしょうか。

〇 〇〇

これは光学顕微鏡で見える所見です。構造が細胞質の中にある。それだと思うので、これは構わないと思います。

〇 〇〇

わかりました。とりあえず申請者からのコメントは不十分だけれども、評価はできるということで、ラットの 90 日間の我々の評価としては、肝細胞質小胞化を表から削除する。文章中にも当然出てきませんが、そういう形でここを更に進めていって、より長い試験と併せて ADI を決めていくことに不都合があるかどうかを総合的に判断させていただければと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

そうしますと、30 ページでもう一点確認したいところがございます。7~8 行目にかけて、感染症によるもので検体に関連したものではないということであれば、これも削除した方がいいのではないかと考えますが、ここの文章についてはいかがでしょうか。御検討を賜ればと思います。

〇 〇〇

私は所見としてあったということで、毒性試験とは関係ないので削除しても結構だと思います。

○ ○○

少なくとも実験した動物で死亡例があったという事実はどこかで出てくるわけですから、それに対して、これは感染症だったということを入れておいた方がむしろ自然かと思いません。

○ ○○

感染症があったのだということで、事実は事実として残そうと。今の時代を考えれば、そんな汚いところが飼って、そんな実験は本当に信用できるのかということまで行ってしまうので、現時点での科学水準から考えると、こういう実験データを受け入れていいのかということまで行くので、私は最高用量が死んでいないから、まるっきりない方がいいのではないかと思ったんですけれども、いかがでしょうか。○○にその辺りの御判断を委ねたいと思います。

○ ○○

実際にはこういう病変が見られたことは事実でしょう。ただ、その部分についての解釈とすれば、薬物に起因するものではないという話なので、それを本当に消してしまってもいいのかという話にはなると思います。

毒性自体の話はこの時点での問題であれば、これはしょうがない。しかも、これは一応 GLP の試験です。その辺のところであまり恣意的に削除するのも何だから、もし基のデータに当たれる、あるいは抄録レベルで見たときに、おやと思う人のことも考えて、我々としては、これは毒性の話には入れないということを書いておいて悪くはないと思っています。必ずしも取ってしまわないと話のつじつまが合わない話でもないと思います。

○ ○○

○○の御判断に従いたいと思いますので、残す形で次に進みます。

○○、32 ページも含めて、先に進んでよろしゅうございますか。

○ ○○

はい。

○ ○○

33 ページの亜急性神経毒性試験で、○○からこの文章を削除した方がいいのではないかという御提案をいただいております。これは○○の御提案どおりという形で進めてもよろしゅうございますでしょうか。ありがとうございます。では、そのようにいたします。

これで 33 ページの (5) まで済んだということでもよろしゅうございますか。ほかになれば慢性毒性試験の方に進みたいと思います。よろしく願いいたします。

○ ○○

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の関係でございます。35 ページで○○からいただきましたコメントで、2 行目の細いボックスになります。先生から表中に書き込んでいただいたんですが、文字化けがあり、特定できませんでしたので、資料の方からわからなかったもので、御解説をいただければと思います。

追加資料要求事項 6 で、こちらもお名前を間違えていて申し訳ございません。こちらはラットの併合試験が 2 本ございまして、その毒性発現の違いについて考察をすることとごさいます。いずれも酵素誘導の結果、反映したような所見が出ていますということ。投与の影響であるけれども、脂肪変性を除いて毒性学的意義は不明瞭であるということが考察されています。

39 ページの追加資料要求事項 7 になります。アミロイドーシスの増加について毒性と判断するかどうかといったことを求めておりました。結論としましては、投与に関連した影響ではないということで、抄録の方からも訂正がされましたので、もともとあった 31 ページのアミロイドーシス増加、5,000 ppm の雄のところに入っていたのですが、そちらを削除しております。

一応、抄録上増加が認められましたので、38 ページの 8～10 行目で、こういった所見が見られたけれども、投与に関係しなかったという考察を加えてあるのですが、これは加えることも含めて若干御議論をいただければと思います。

同じ試験につきまして、〇〇の方から 11 行目でございますが「肝及び胆嚢の絶対重量及び比重量の増加」という文言でございますが「肝（胆嚢を含む）」という形で訂正をいただきましたので、関連する箇所を訂正させていただきました。

長期毒性試験は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。確認しなければならないところは 35 ページでしょうか。追加資料要求事項 6 で、100 ppm で肝臓の所見があるけれども、次の試験では 500 ppm で出ていないということに関して回答をいただいております。その回答が妥当であるかどうかということですが、これはこの回答でよろしゅうございませうでしょうか。〇〇、何かコメントはありますでしょうか。

〇 〇〇

これは何とも言いようがなく、全く別の実験をしたと解釈して、後の方が GLP にものっているし、しっかりやっているのではないかという判断をすれば、(3) のものを信頼すればいいと思います。

〇 〇〇

〇〇もそれでよろしゅうございませうか。

〇 〇〇

基本的には (3) の方で評価をすればいいです。

〇 〇〇

複数の試験があつて、最も信頼できる試験があるから、それを見て評価をするということとごさいますので、ここはクリアーということにさせていただきます。

38 ページのマウスの試験では、8～10 行は投与に関連のないことであるので、削除してはどうかというお話ですが、ここはいかがでしょうか。〇〇、お願いします。

○ ○○

削除してもいいですけれども、こんな動物がという意味では入れておいてもいいのではないかと思います。

○ ○○

先ほどのラットの90日の試験で感染で死亡したということもあったし、残しておいても別にいいのではないか。あそこを残すのだったら、ここも残せよということですね。○○もそれでよろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

別を書いてあっても書いていなくても、これは専門家ですとアミロイドーシスがバックグラウンド的にある程度出てくるというのは承知しているから、あまりこだわらなくても構わないと思います。

○ ○○

ありがとうございます。では、とりあえずこのまま残すということにさせていただきます。

その下で○○から修文されていて「肝及び胆嚢」ではなくて、「肝（胆嚢を含む）」という御提案をいただいておりますが、この○○の御提案をそのまま採用させていただくことにさせていただきます。

39ページの4行まで確認は全部済みましたが、よろしゅうございますでしょうか。

では、特にほかに御意見がないようでしたら、生殖発生毒性試験の御説明をお願いいたします。

○ ○○

40ページの追加資料要求事項8でございます。「小睾丸症」という言葉を適切に訂正しなさいというコメントで、「睾丸萎縮」という形で訂正がされてまいりました。それを受けた形で本文5行目を訂正しております。

41ページの追加資料要求事項9でございます。こちらは母動物、児動物のいずれも投与に影響が認められなかったので、用量設定の妥当性を確認するという事で、前回の審議の際にも事前に確認をして、予備試験である程度この上の用量で影響が見られたので、この500 mg/kgが最大耐量であるという書き込みを前回既にしております。それに併せて抄録の方を訂正しなさいというコメントでございましたので、そのような対応がされているかと思えます。

生殖発生毒性試験は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。40ページの要求事項8は睾丸という言葉が適切でないから、変えたらどうですかという提案だったのですが、申請者の方はどうも御理解が足らなかったようでして、睾丸という言葉にずっとこだわっていらっしゃる。最近は睾丸と言わずに精巣と言っておりますので、この評価書の中では、精巣が小さいということがわかるような表現に変更しようというふうに○○と相談しております。「小さい精巣」と書くか、あ

るいは「精巢小型化」と書くか。そういう言い方がいいのではないかと考えております。

○ ○○

睾丸という言い方ですが、医学界では依然として睾丸を使っているようです。動物の場合ですと、特に獣医の領域では精巢という言葉が一般化されているので違和感を覚えたのが1つ。

この異常は離乳時で解剖したときに見つかった所見です。しかも発生例数は非常に低いということからすると、明らかに先天的な変化であって、ここにあるように「睾丸が萎縮した」というのは、もともと正常なものが時を経て小さくなったという意味に解釈されまますから、それは間違っています。その意味では、どちらでも構いませんが、小精巢もしくは精巢の小型化のどちらかにした方がよいのではないかと思います。これは言ってもしょうがないと思ったので、このままにしておりました。

○ ○○

ありがとうございます。「精巢」という言葉に変えさせていただきます。それが小さかったんだということがわかる表現にするということで、どちらの言葉を選ばれるかは事務局にお任せします。より自分の好みで使ってみてください。

○ ○○

併せて抄録の方を訂正させていただきます。

○ ○○

ラットの発生毒性試験につきましては、もう既に一旦解決したものを抄録の中に盛り込んでいただいたということでございますので、生殖毒性試験に関しましては、特にこれ以上のコメントはございません。○○、ほかにはないようでしたら先に進みたいと思います。

それでは、遺伝毒性をお願いいたします。

○ ○○

「13. 遺伝毒性試験」でございます。○○、○○からコメントをいただきまして、17行目以降の復帰突然変異試験の結果の表記があまり正確ではなかったということで修正をいただきました。最終的な結論としましては、ほかの *in vitro* の試験、*in vivo* の試験ですべて陰性であったことから、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないという結論でございます。

43 ページの表 33 で一部修正をいただきまして、反映をさせていただきました。

以上でございます。

○ ○○

どうもありがとうございます。○○、補足をお願いいたします。

○ ○○

前回コメントで出ておりませんでしたけれども、復帰突然変異試験を4回やっております、2回が陽性、2回が陰性ということですね。最初の本文中では結果に再現性がないということが書いてあったんですけれども、陽性かどうか怪しいという意味ではなくて、2

回は明らかに陽性ですので、その原因が使った代謝活性化系の S9 に異存しているのだろうということで、そういう結果が出る。修正した文章の方がより適切だろうということで行いました。結果の評価に関しまして変わりませんので、遺伝毒性は問題ないということは、これでよろしいかと思えます。

○ ○○

どうもありがとうございます。Ames 試験で代謝活性化の場合に陽性になるけれども、*in vivo* の試験で陽性結果が出ていないということなので、遺伝毒性としては問題ないという御判断だということでございました。ほかの先生方から何かコメントはございますでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、44 ページ以降の説明をお願いいたします。

○ ○○

「14. その他の試験」の関係でございます。44 ページの表 34 は「胞」の字が間違っておりましたので、訂正をいたしました。

45 ページの追加資料要求事項 10 でございます。こちらは甲状腺ろ胞細胞色素沈着の色素本体が何かというコメントでございました。結論としましては、ペンディメタリンまたはその代謝物ということで回答がまいりました。

47 ページの (4) の胆汁中排泄と肝臓の T₄ 代謝試験でございます。まず本文中 27 行目でございますが「二次的影響」という言葉が不要ではないかということで○○の方からコメントをいただきました。

この試験につきまして、追加資料要求事項 11 として、酵素誘導の程度を明らかにすること。肝で認められた所見との関連について考察する。甲状腺への影響についても関連した考察をするということで、コメントを求めておりました。回答としましては、ここに示したような回答がされてまいりました。

ここに関しましては、○○から、内容自体はよいということでいただきましたが、本文中の回答の上から 2 行目「(TSH) の増加への代償反応」という言葉を使っているんですけども、これは不適切なので修文の提案をいただきました。

以上でございます。

○ ○○

どうもありがとうございます。指摘事項に対する回答につきましては、おおむね納得していただけるということでよろしゅうございますね。甲状腺腫瘍の発生メカニズムに関する考察もいいたらうということでよろしゅうございますね。

そうしますと、ラットの長い試験をやったのと、90 日の試験でいろいろと向こうの解釈が十分ではないということもあったけれども、90 日の試験を含めて、ここまで毒性評価はきちんとできるということでよろしゅうございますか。ありがとうございます。

ここまででほかに何か確認や補足がございましたらお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。○○、いかがでしょうか。

○ ○○

特にございませぬ。この本剤に関しては、酵素誘導の有無についてのところを慎重に扱っておきたいということだけです。

○ ○○

○○と一緒にすけれども、1点だけ気になったのは、46ページの回答の下の方に「電子顕微鏡検査において、色素顆粒は褐色を呈し」、これは何事か。多分これは光顕レベルで厚切りを見たときの所見であって、電子顕微鏡の所見ではないので、これはやはり回答者はかなりいい加減という印象を持ちました。

○ ○○

そうですね。ここは割愛しないと電子顕微鏡検査の誤解を受けてしまいますね。

○ ○○

その次も変ですね。「ミクロソームのライソソームに取り込まれていた」とは何ですか。わけがわからないです。

○ ○○

回答にはいろいろと不備があるようですが、皆様方は更にそれを意識していただけるというようなことで、きちんと評価ができるようでございます。やはり回答をいただくときには、ちゃんと専門の方が回答しているかどうかを我々は確かめる必要があるのかなど、今、お話を聞いて思いましたが、回答をいただいた方がどういう経歴をお持ちということはお尋ねすることはできるのでしょうか。

○ ○○

実際に準備したのがラボに戻してやっているかどうかともわからないんですけれども、それをとりまとめた人間がどういうバックグラウンドかとか、いろいろあるかと思うんですが、私の知っている限りでこれを担当している人間は、専門は臨床検査と聞いています。一応毒性のわかる人間だと承知しています。

○ ○○

話を戻して恐縮ですけれども、さっきから気になったのは、誘導が大切だと。ただ、現状は試験が不備で、細かいところは出てこないだろうと。私もそう思いますけれども、この48ページの回答を読んで気になったのは、 $^{125}\text{I-T}_4$ の胆汁中排泄累積量が増加したと。その後、構造活性の増加はいわゆるグルクロニドが示しているという文章がありますが、データはありますか。もしあるのだったら、これは誘導の絡みでちゃんと出した方がいいのではないかと思います。こう書いてありますので、1回聞いていただくのもよろしいかと思いました。

○ ○○

とても重要な御指摘だと思います。事務局の方で申請者にお尋ねいただくことは可能でしょうか。

○ ○○

40の試験に関連して出てきているものだと思いますので、こちらの報告書を確認してもらうことは可能だと思います。

○ ○○

これは一応データはあります。抄録の200ページ以降で、酵素誘導の T_4 のデータは一応出ていると思います。もし評価書にこの辺をもう少し書いた方がいいということであれば、書いた方がいいかもしれません。

○ ○○

酵素誘導に関しては、酵素誘導が適応現象だという説明がいまだに出ているんですが、これは誘導のメカニズムがわかって、今となっては違います。あと肝肥大と酵素誘導は別々のメカニズムが起こっているのは大分明らかになっているので、その辺は回答者も最新の情報で回答すると。確かにデータは古いけれども、解釈は今の解釈でできるはずなので、適応変化はあり得ないと考えた方がいいと思います。

現実には受容体があって、その後に行く経路が違うことが大分明らかになっていますので、そうすると酵素誘導はその受容体にくっ付いた後の現象であって、受容体にくっ付いた別の現象もある。そうすると酵素誘導が原因ではないんです。結局同じもので2つのものに分かれたときに、酵素誘導が指標として表れているだけで、酵素誘導が起こったから起こるわけではなくて、実際に酵素誘導が起こって代謝物が増えて、その代謝物によって起こるのであればいいのですが、この回答に書いてあるように酵素誘導の結果、肝肥大が起こったというのは今となっては違うので、そういう回答は今後全部の部会に通じて考えてみた方がいいと思います。

○ ○○

○○、どうぞ。

○ ○○

一番新しい部分の話を評価にどう取り入れるかということだと思います。確かにゼノバイオティクスの代謝に絡んで酵素が誘導される生化学的なメカニズムと、その酵素が局在している細胞内小器官などが増えていくところの背景の遺伝的な影響のところをより細かく見ていけば、そういうことになるでしょうし、更にそれが細胞が増殖するという話についても見ていかないと本当はいけないことだと思います。

ところが現実には形態学的なところが細胞の肥大であって、今回ちょっと示唆されているような細胞内小器官の変性といったところであったりして、はっきりしない部分があります。

適応なのかどうなのかは今の作用機序とは違うカテゴリーの概念だと思うので、我々としては今後、注意深く扱っていかなければいけない。ただ、結論としてどうあるべきかというのは、今はまだ答えが出せないのではないかと考えています。歯切れが悪くてすみません。

○ ○○

〇〇にお尋ねしたいのですが、酵素誘導試験はきちんとしたものがないと、ADIの評価まで行かないという、そこまでではないですか。

〇 〇〇

そこまでは言わないです。それは全然別問題です。この部会で酵素誘導は生体が適応するために必要という話がずっとあって、酵素誘導は別に悪くないという話でずっと来ていると思います。ただ、酵素誘導によって代謝物が増えて、代謝物が毒性を持っていたら、それは当然影響をしますので、そういう違う視点で毒性を考えていかなければいけないのかなと思いました。

〇 〇〇

同じことですけれども、実は前からここに私がコメントをしているのは、どうも毒性の原因を酵素誘導で全部語ってしまうというか、文章的に済ましてしまうというふうに見えるんです。私も酵素誘導を中心に研究をやっている、ものすごく強いものも肝臓はあまり大きくなるとか、そんなに障害が出ないことが実は多いです。恐らく出るのは相手に代謝活性化がかかるとか、そういうものが結構障害を起こすのだらうと思います。現実はそのような具合なので、この言葉で誘導がかかるから毒性が出たという方向でまとめるのは納得が行かないところです。

〇 〇〇

重要な御指摘だと思いますので、そのところは十分に注意しながら評価を進めなければいけないのかと思います。ただし、この剤に関しまして、今から総合評価をすることは特に問題はないということでございますね。ありがとうございます。

このところでは〇〇から、文章を変えた方がいいという御指摘をいただいておりますので、それを盛り込んだ形で評価書を作成していくことにしたいと思いますので、よろしくお願いたします。

ここまですべてにコメントがないようでしたら、食品健康影響評価に進みたいと思います。

〇 〇〇

戻って恐縮ですが、先ほど〇〇の方から追加資料要求事項のグルクロン酸転移酵素活性の増加を伴った T₄ の累積量の増加が見られたというところで、この結果があればということでしたが、実際に評価書中の 47 ページの 22 行目に同じ記載がありますが、これで足りるか、もう少し書き足した方がいいかだけを御教示いただければと思います。

〇 〇〇

私としては、数値を 1 個入れた方がいいと思います。一コマ幾ら増えたと。それが最大の証拠になります。増えたというのは単なる言葉で、データとして入れるのが難しいということであれば、大体何倍増えたという数値を入れてもらえればいいのかと思いますけれども、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇、その資料からそのような記載をすることは可能でしょうか。該当のページを直接言っていただけるとわかりやすいかと思います。

〇 〇〇

206 ページにグラフがあります。

〇 〇〇

では、グラフからだとなので、数字をもらって、そこを何倍かだけ計算をして入れるようにします。

〇 〇〇

そのようにしてください。よろしく願いいたします。

〇 〇〇

物差しで測って計算してください。それでいいです。

〇 〇〇

〇〇、それでよろしゅうございますか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

それでは、ほかに御意見がないようでしたら、食品健康影響評価をしたいと思います。よろしく願いいたします。

〇 〇〇

49 ページでございます。4 行目からラットの体内運命試験の関係を書いてございます。吸収 60% 程度、肝臓、腎臓に分布したということ。代謝物がここに記載したようなものであったこと。代謝経路について記載しております。

植物体内運命試験では、可食部への移行がわずかであったということを記載しました。

12 行目以降、作残試験の結果。魚介類の最大推定の残留量を書いております。

18 行目以降、主な毒性としまして、標的臓器に加えて今回、肝臓の後ろに肝細胞肥大等、甲状腺のところに〇〇から修正をいただきましたが、ろ胞上皮細胞過形成等ということで追加をさせていただきました。

22 行目のがんに関する考察で、発生機序は遺伝毒性メカニズムと考えがたくというところに関しまして、49 ページの下のボックスでございますが、〇〇から言葉がよくないということで「非遺伝性物質であることから」という修文の提案をいただきました。

これらの結果から、暴露評価対象化合物につきましては 24 行目以降、代謝物 E が植物で一部見られているんですけども、作残試験で定量限界未満であったことから、暴露評価対象化合物としてはペンディメタリン親化合物のみという記載にしております。

具体的な ADI でございますが、表 39 を見ていただきたいと思います。大変申し訳ないですが、52 ページのマウスの 13 週の亜急性毒性試験は、ほかの試験に上書きして残ってしまったので、このペンディメタリンの試験でございませんでしたので、削除をお願い

します。申し訳ございません。これは値が小さかったのでびっくりしてしまったので、確認しました。

コメントをしないまま先生方にお送りをしてしまったのですけれども、51ページのラットの併合試験で中段の①の試験でございます。先ほどコメントで、この毒性の発現が違うということでGLPの試験を優先して考えればいいのではないかとということでコメントをいただきました。前回の結果、①を参考と一応なっているのですけれども、表中に残してしまいまして、この試験をどう扱うかによって、未満であれば考察が必要かなと思いますので、試験の取扱いも含めて、この場で御議論をいただければと思います。

若干その点は残っておりますので、そこをどうするかによってADIの話にも影響が及ぶのですけれども、先ほどの併合試験にもよるのですが、それ以外の最も小さい値としまして、53ページのイヌの2年間慢性毒性試験の12.5という値でADIを提案しております。

戻って恐縮ですが、50ページに〇〇からコメントをいただいております。ADIの結論の挿入位置ですけれども、表の前にした方がいいということで御提案をいただいております。実際にこの試験は書く位置が間違ってしまったのですけれども、実際この評価書評価、抄録ですとか海外文献でやったものに関しては表の前にADIの結論を書いております。報告書を使ったフル評価をやった場合には、なぜか今までの慣例としまして、表の後ろにADIの結論を書いているという書き方をしていたのですが、いずれにしても同じように統一をしてもいいのかなと思いますので、その辺は何かあればコメントをいただければと思っております。

もう一点、〇〇の方からこの表39に関連して、抄録の食安委の評価が同じであれば、片方でいいのではないかとコメントをいただいたのですけれども、場合によって抄録と食安委の結論のNOAELが異なる場合がありますので、二本立てで書くということで、以前どこかの部会で議論がございまして、そういうふうにさせていただいているところでございます。

いろいろと不備があったのですけれども、以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。49ページから確認を進めていきたいと思っております。まずは19行に〇〇から言葉の修正をしていただいております。これはこのまま盛り込むということにしたいと思っておりますが、よろしゅうございますでしょうか。そうしますと5ページの要約の食品健康影響評価と同じように修正をするということになりますので、5ページの12行も修正をしていただくということになります。

このページは〇〇から「非遺伝毒性物質であることから」というふうに文章を変えた方がいいという御提案をいただいております。遺伝毒性の御専門でいらっしゃる〇〇にこの表現でいいかどうかをお尋ねしたいのですが、コメントをお願いいたします。

〇 〇〇

これは〇〇の表現でよろしいかと思っております。どちらでもこだわりません。

○ ○○

これは別のところでこだわった見解が出ていて、こういう「遺伝毒性メカニズムとは考え難く」としないと不正確になるよという議論が行われて、評価書がこの書き方を採用すると決まってきた経緯があります。

それはどういうことかと言うと、1つは遺伝毒性メカニズムはあるだろうけれども、非遺伝毒性メカニズムがあるのかというのが1つ。今回のところは○○からは「非遺伝毒性物質であるから」。非遺伝毒性物質はありますか。

○ ○○

変異原性がない物質は遺伝毒性がないということですね。非発がん物質がありますね。それと同じように非遺伝毒性物質。メカニズムと付いていなかったのも、特にこだわらなかったんです。どちらでもお任せいたします。

○ ○○

過去の経緯を考えると「遺伝毒性メカニズムとは考え難く」という形に変わってきた経過からすると、ここでもう一度変えることになることやこしくて、もし変えていった場合には、幹事会でもう一回検討くださいという話になってしまいます。同じことを言っているのであれば、特に従来の方を取っていて問題ないのではないかと思います。

○ ○○

それでは、4つの部会の整合性を図るということですので、○○のお考えに従うということにしたいと思います。御了承願います。

○ ○○

1か所だけ。49ページの21行目に後半「ラットで甲状腺腫瘍及び肝腫瘍の増加が認められた」とありますけれども、肝腫瘍の増加は認められていないので、これは削除した方がよいと思います。

甲状腺腫瘍といっても37～38ページに、ろ胞細胞の腫瘍とC細胞の腫瘍のデータがあるんですけども、C細胞はむしろ減っているので、明確にろ胞細胞腫瘍が増えたと書いた方がよいと思います。

○ ○○

どうもありがとうございます。○○、追えていますね。

○ ○○

はい。

○ ○○

では、そのように修正をお願いいたします。49ページはそれでよろしゅうございますでしょうか。

では、50ページの○○のコメントが入ってしまっていて、2つ提案がございます。表39をどこに入れるかということ。もう一つは、表の中の農薬抄録の列は入れなくていいのではないかとということですが、○○から御説明いただいたように、農薬抄録の判断と専門調査会

の判断が異なる場合があるので、あった方がいいのだということであれば、両方を併記しておいた方がいいだろうと思いますが、それでよろしゅうございますでしょうか。

表を前に持ってくるのか、後に持ってくるのかというのは事務局にお任せして、全体の整合性を図る中で調整していただければと思います。よろしくお願ひいたします。

51 ページのラットの慢性毒性/発がん性併合試験の①は、前のページで参考データと明記しておりますので、ここの表からは削除した方が混乱がなくていいのではないかと思いますけれども、それでよろしゅうございますでしょうか。では、表からは削除していただきます。

マウスの 13 週もこれは間違いだから削除しますということですので、特に御異存はないと思いますので、よろしくお願ひいたします。

ADI に関しまして、ここの提案のイヌの 2 年間の試験で得られた値から求めるということで、安全係数を 100 という提案でよろしゅうございますでしょうか。評価対象物質も親化合物のみということでよろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

記載についてですが、この辺の記載はどのように判断されますかという事務局からの問い合わせが記入してあったように思いますが、私はこの暴露対象物質を決定する基準が、作物残留が未検出であることだけでよろしいのかどうか分かりませんでしたので、この代謝物については上に作物残留試験では定量限界未満だったという記述がありますので、あえて下段に書かなくてもよろしいのではないかと思います。

例えば毒性がないとかいう所見もあるのではないかと思いますして、残留試験で未検出だったということのみが理由のような表現に思えたものですから、後段には記載しなくてもよろしいのではないかと思いますでしたが、いかがでしょうか。

○ ○○

どうもありがとうございます。○○、○○、何かいいお知恵はございませんでしょうか。

○ ○○

難しいですね。酵素誘導が起きて、代謝物系が増えていたら、また違う結果になってしまうし、そんなことを考えていたら、とてもではないけれども、終わらないというのがあろうと思うんですが、このデータだけでは何も判断できません。このデータだけでは親化合物としか判断しようがないのが現実です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

同じような意見ですけれども、恐らくこれ以上はデータの的に予想ができないので、現状としては無理かと思ひます。

○ ○○

○○、何かお考えはございませんでしょうか。

○ ○○

暴露評価対象化合物に E を入れるか入れないかという話の議論だと思うんですが、暴露評価対象化合物で特に代謝物が FAO とか JMPR 等々で言われていることがあって、それを今まで踏襲してきたと思います。

特に作物中の話で動物代謝とは違うような特異的な代謝物なのかどうか。代謝物が 10% TRR を超えるのかどうか。つまり大量の代謝物が出てきているのかどうか。更にもう一つは親化合物と比較をして、相対的な毒性としてしか書かれていないので、相対的というのは何という話はややこしいんですけども、相対的な毒性を考慮して暴露評価対象物を決めるという形の話になっていると思います。

10% TRR がまたややこしくて、残留レベルで見えていくと 10% を超えることはあるんですけども、当初投与していた部分から見た場合に残っているのは極めて少ない。今回のように検出限界以下である場合は、そういったところも 1 つは見ます。

問題になった代謝物について、きちんと毒性試験がやってあればいいんですけども、すべてがそういう場合ばかりとは限らなくて、やったとしても大抵は急性毒性と変異原性試験くらいであることが多いです。確かにこれはやばいということになってきて、亜急性毒くらいまではやってある例もありますけれども、そういうのは比較的まれということになります。

そういう場合にどんなふうに毒性を評価するかということですが、今回の E というのは動物体内でも出てきますので、親化合物で行われた毒性試験の中でそういう代謝物も込み込みで評価されているんだという形の考え方が今まで大体取られてきました。それからすると今回の話は全体を見た上で、最終的に E を暴露評価対象にしなくてもいいだろうというところの根拠は、非常に少ない残留であるという話に行った。流れはそういうことだと思っております。

○ ○○

ありがとうございます。ここの書きぶりはこれ以上書くことができないということになりますでしょうか。それであれば、このまま行くことになります。○○、このままでよろしゅうございますか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

それでは、評価対象物質は親化合物のみで、その説明も現状どおりということにさせていただきますと思います。

ADI はイヌの無毒性量の 12.5 mg/kg 体重/日を安全係数で除した 0.12 mg/kg 体重/日をこの部会の決定とさせていただきますと思います。どうもありがとうございます。

○ ○○

よけいなことですがけれども、1 つだけ。53 ページの表のオーストラリアの評価のところ

を見ていただくと、同じイヌの2年の慢性毒性を用いた評価をして、NOAELが12、セーフティーファクターが120で、ADIが0.1となっているところがあります。この理由がわからないんです。セーフティーファクターを恐らく書いていないので、NOAELが12でADIが0.1となっているところからすると、逆算するとセーフティーファクターは120という話になっているだけだと思います。

ですから、深く追求しないでいただきたいなという話と、恐らくどこかでいろいろと疑問に思う方がいるかもしれないので、ここではこうだったという話を一応了承いただけたらと思っていますが、いかがでしょうか。

○ ○○

今の御提案は、追加の安全係数をかける必要があるかないかという御確認ではないですね。

○ ○○

そんなにややこしいことは言っていません。

○ ○○

我々の判断としては120にはしないよと、100だよということですね。追加の係数は必要ないという判断。ただ、オーストラリアではなぜか理由はわからないけれども、120という安全係数を用いているという御紹介をいただいたということです。どうもありがとうございます。

それでは、この剤の審議はこれで終わりたいと思います。少し休憩を取りたいと思います。若干進行が遅れておりますのが10分間、あの時計で45分まで休憩をさせていただきます。よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○ ○○

それでは時間になりましたので、農薬ベノキサコールの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯も含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。なお説明へのコメントは簡潔にしていいただければと存じます。迅速な審議に御協力をお願いします。

○ ○○

資料2をお願いいたします。ベノキサコールの農薬評価書(案)でございます。

6ページに構造式と開発の経緯が書いてございます。「7. 開発の経緯」にこの剤の特質が書いてございまして、除草剤メトラクロールの解毒代謝を促進する薬害軽減剤ということです。日本では登録はございません。いわゆるポジティブリスト制度に伴う暫定基準値が設定されている農薬でございます。

7ページ「II. 安全性に係る試験の概要」です。米国が行った評価を基に評価書を作成しております。事前に先生方に送ったベノキサコールの海外評価書の資料ですが、非常に

見づらい部分がございまして、特に資料4は目がちかちかするくらいひどいところがありまして、大変申し訳ございませんでした。

7 ページ「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) ラット (排泄及び分布) ①」になります。表1に結果がまとまっております。主要な排泄経路は尿でして、投与72時間後における臓器及び組織中残留放射能は0.5% TAR未満であったということでした。

22行目「(2) ラット (排泄及び分布) ②」です。この試験におきましても表2にございますように、尿中が主要な排泄経路ということでした。ここで〇〇から数字の間違いを指摘されており、直してございます。168時間後における臓器及び組織中残留放射能は0.5% TAR未満ということで、蓄積性はないということです。

8~9行目に体内吸収率のことを記載しております。この部分につきまして、14行目のボックスにございますように、〇〇と〇〇からコメントをいただいております。若干結論が違う部分がございますので、後ほど御議論をいただければと思います。

16行目「(3) ラット (代謝物同定)」です。この試験につきましては、6種類の代謝物が尿中から同定されておりますが、その量につきましては参考にした資料には記載はございませんでした。

9 ページ「(4) ヤギ」の試験でございます。ここで〇〇より数字と文言の修文をいただいております。申し訳ございません。6行目の76.6という数字の確認を怠ってしまいまして、これは76.7と原文にございました。この試験につきましては、投与放射能の大部分が尿及び糞中に排泄されたということです。乳汁中では唯一同定された代謝物がB1であったということでした。肝臓中の主要代謝物はB1でした。腎臓中でも親化合物のほかに代謝物A1、B1、Dが同定されております。

27行目「(5) ニワトリ」の試験になります。〇〇より修文をいただいております。この試験につきましては非常に情報量が少なく、同定された代謝物の情報が書いてあっただけでした。

10 ページの6行目のボックスで3行目のアンダーラインの記述ですが、参照7の14ページを基に書いてございます。このニワトリの試験におきまして、表4と表5を作成しました。表4で蓄積性はないことが見てとれるかと思えます。表5で卵黄、腎臓、肝臓の3つの組織中に残るものにつきまして、%TRRと実測値の $\mu\text{g/g}$ の両方の数字がございます。これは基の資料をそのまま転記したんですが、%と $\mu\text{g/g}$ の方が実は計算値が合わない部分がありまして、〇〇の方から%の方が間違っているのではないかという指摘を受けております。

動物体内運命試験は以上でございます。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。8ページの10行のボックスのところは、これでよろしゅうございますか。

○ ○○

これはよく便宜的に尿中排泄物で吸収を見たり、BAをこれで出したりする場合がありますが、正しく言えば○○の指摘が正しくて、胆汁中に出る分は考慮していないというのがありますが、これは全部の部会でどういうふうに統一されていますか。いろいろな考え方があって、尿中の排泄で便宜的にバイオアベイラビリティ（bioavailability）まで言ってしまう場合もあります。要するにカニューレを入れられないとかいうことがあって、実際にヒトでも胆管カニューレを入れませんので便宜的に出すことがあるんですが、それで出してもよいのかよくないのか。

かなりいろいろなものでこういう表現は使われていて、私はよしだろうと思ったんですが、胆汁が書いていないので、そういうラットでは実験が可能なので、そういう意味ではだめにしてもいいんですけれども、ほかの部会ではどうなっていますか。

○ ○○

実はこれは吸収率がどうかということをきっちりやった実験がないので、その分では目安にしかないんです。ただ、一応ほかの部会あるいはすべての剤について、体の中にどれくらい吸収されるのかということについては記載した方がよろしかろうという指摘があって、それで無理やり一応このくらいという形の目安を出しているんです。言われるとおりで、胆汁の方の話があるので正確ではないんですけれども、尿中に出た分についてはもともと血中であって、それが排泄されるわけですから、それは少なくとも吸収されたのだろう。その程度の話でしかないんです。

ですから、もしその辺がものすごく気になるということであれば、約とか何かそういう言葉を使って、ごまかすと言うと語弊があるんですが、比較的正確な表現に近づけるしかないかなと。ただ、吸収率を書かずに今まで評価書をつくったことはないので、その他のところでも今、言ったような非常に大ざっぱな形でしか書いていない部分があるので、もしこの辺りでどういうふうに行けば実態に近いかというアドバイスをいただければ。

○ ○○

この剤としては非常に吸収が早くて排泄も早いということで、動的には問題ないと思うんですけれども、今の折衷案に近いんですが、いわゆるどのくらい入ったか。ある程度の量が入ったらというのがわかればいいので、本来はこれでいいと思うんですが、尿中の排泄物はこれだけと書くか、あるいはここの中で今、「約」というお話しだったんですけれども、むしろ「これ以上入った」と書いた方が正確だと思います。正確とは言えませんが、臨床的にはこれ以上入って吸収がいいんだなというニュアンスが残りますから、そういう表現もいいのかと思いますけれども、いかがですか。

○ ○○

私もその意見に賛成します。以上であれば間違いではないですね。約を除いて、これ以上ということであれば、推定されたと書いてあるので、それであれば問題ないと思います。

○ ○○

記載の方法がはっきりしたということによろしゅうございますね。

8 ページまでは特に問題はございませんか。(3)には〇〇から修文をいただいておりますが、これはそのまま、そのようにしていただくということでいいかと思えます。

〇 〇〇

脱ハロゲンがグルクロン酸抱合した後に外れる代謝ですから、表現はこちらの方がいいと思えます。

〇 〇〇

よろしく申し上げます。ヤギに関しましても〇〇からコメントをいただいております。補足をお願いいたします。

〇 〇〇

ここの用量は混餌相当と書いてあるんですけども、実際にカプセルで投与されていますので、その内容、用量をはっきり書いた方が正確だろうということで、こういう訂正を提案いたします。ニワトリも同じです。カプセルであれば投与量でよろしいのではないかと思えました。

脱抱合反応が行った後というのは、これはわかる人が読めば理解できるんですが、読んで要するに抱合したもの、脱抱合した後に抽出したものだということを明確に示す意味で、こういう言葉を入れるほうが妥当かなと思ひまして、加えさせていただきました。

以上です。

〇 〇〇

10 ページの 6 行目のボックスのところ。

〇 〇〇

これは私の見落としですので、このままで結構だと思います。

〇 〇〇

13 行のボックスですが、「%TRR」で示された値が間違っている御指摘であれば、「%TRR」の方は削除するほうがよろしいですか。

〇 〇〇

要するパーセントを出すためには定量値がないと出せませんので、これ以上は何もと言えませんが、一般的に考えると定量値でその辺りだろうと。その後、計算が間違えたのではないかという理解で、こういう提案をさせていただいております。

〇 〇〇

「%TRR」の値を削除することで特に問題はないですね。そのようをお願いいたします。ここまでの部分でほかにコメントがございましたらお願いいたします。

〇 〇〇

1 点確認をよろしいですか。10 ページの 3 行目でございます。〇〇の加筆の部分の「排泄物中からも卵黄と同様の代謝物が検出された」ということですが、これは意味としては卵黄中の代謝物と同様の代謝物は検出されたという意味でございますか。

○ ○○

内容的にはそれで結構だと思います。ただ、実は私がここで気になったのは、全体的に代謝産物が共通しているということがあったんです。何もここで排泄物と卵黄とが一緒ではなくて、肝臓とかほかの組織も同じだったというのがありまして、その辺の読み通しもありまして、こういうコメントになりました。

○ ○○

今のお尋ねは、ここの記載方法をもう少し丁寧に書いた方がいいのではないかとということですか。

○ ○○

これだけ見ると、代謝物イコール卵黄と読めてしまったものですから。すみませんでした。

○ ○○

蒸し返してごめんなさい。表5のニワトリの「%TRR」と「 $\mu\text{g/g}$ 」の話だけれども、多分「 $\mu\text{g/g}$ 」の値が正しいのだとすれば、例えば卵黄のところのA1があからさまにおかしくて、恐らく6コンマ幾つと計算になるんだと思います。Eのところも数があわないよねと。この辺を我々のところで $\mu\text{g/kg}$ から計算し直して、ここの%TRRと一緒に付けておく方がいいのか。それとも表のところからおかしいから、しょうがないから%TRRの値を取ってしまった方がいいのか。

その辺りは意見を代謝の先生に意見を伺いたいと思いました。

○ ○○

実は私もそれはどうしようかと迷って、どちらでもいいかなと実は思いました。ただ、間違いであるかどうかははっきりわからないわけです。ある意味では一般的な常識の推定でしかないので、そうすると今の話のように外しても、単なる定量値だけの方がすっきりして、言い換えれば、もし変えてミスがあった場合、そちらの方が妥当かなと思ひまして、先ほどの意見でよろしいかと思ひます。

○ ○○

ほかのところだときちんと慎重に判断しなければいけないかもしれませんが、○御自身が先ほどの剤でおっしゃったように、ニワトリとかヤギのデータの見方はこういうふうに見なければいけないという話からすれば、ここで%がなくてもいいのかなという気はいたしました。いかがでしょうか。

○ ○○

確かにそうですね。残留レベルの話は%TRRで見る。動物の話だから、その必要はないですね。植物の話だったら代謝物ということで、その指標にはなる。一応最終的な濃度が推測できれば問題ないということで結構です。

○ ○○

どうもありがとうございます。それでは、そのようにさせていただきます。ほかに御意

見がないようでしたら、植物体内運命試験移行の御説明をお願いいたします。

○ ○○

11 ページ「2. 植物体内運命試験」の項目です。とうもろこしとばれいしょを用いまして、土壌混和処理した場合とほかの試験方法、注入方法を用いた場合の2つの試験をまとめて書いてございます。

12 行目以降に結論が書いてございます。とうもろこし及びばれいしょのいずれにおきましても、無成熟期における標識体のベノキサコールの吸収は速やかで、その後は減少したということでした。

残留放射能成分のプロファイルは、2つの投与方法のいずれも同様であったということでした。いずれの試料におきましても、親化合物が5%TRR 検出されております。主要な代謝物はCであったということでした。○○から2か所の修文をいただいております。

12 ページ「3. 土壌中運命試験」です。参照した資料には記載がございませんでした。

「4. 水中運命試験」です。

最初に「(1) 加水分解試験」になります。○○から数字のミスの指摘をいただいております。加水分解試験では、酸性条件下での分解は極めて緩慢であったということでした。

11~13 行目にげっ歯類の記述がございまして、これは基にしたEPAの資料に書いてございまして、ここの部分にこの考察を書いてございまして、先生方にどこに移すべきか、残すのか、削るのかという話も含めて質問を投げかけたところ、動物体内運命試験がいいのではないかという意見をいただいております。

EPAの基にした資料ですが、参照6自体が発がん性の部分だけピュアレビューを行っておりまして、そのセットのデータの中に加水分解試験も入っておりまして、このげっ歯類考察がこの試験の部分に書いてあると推測されます。

17 行目「5. 土壌残留試験」です。○○から参照5に載っているよということで、この2行の部分は評価書の方に追加したいと思います。

「6. 作物残留試験」「7. 一般薬理試験」は参照した資料には記載はなかったということです。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。ここの部分につきましては、○○からコメントをいただいておりますので、補足をお願いいたします。

○ ○○

植物体内運命試験で代謝物につきまして、先ほど動物の方でも○○から御指摘がございましたが、この還元的脱ハロゲンがグルタチオン抱合によるということで、どのように記載したらよろしいかは分かりませんが、参照した報告には「glutathione dependent」と書いてございましたので、そのまま追加させていただきました。

その他、これはとうもろこしの培養細胞での話だと思っておりますが、グルタチオン抱合体が

できるという報告もされているようです。あとは土壌残留試験だと思ひまして、この項目にこのまま追加させていただきます。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。12 ページ 5 につきましては、○○の御提案の文章を入れていただくということでお願いいたします。11 ページも修文をいただいておりますので、そのようにやっていただきますようお願いいたします。

問題は 12 ページの 4 の「(1) 加水分解試験」で、げっ歯類の胃のことを書いているけれども、これはどこに持っていかうかということがあって、動物代謝のところを持っていくのか、毒性試験のところを持っていくのか、総合的な考察のところを持っていくのか。いろいろなやり方があろうかと思うんですけれども、どこがよろしゅうございますでしょうか。○○。

○ ○○

動物体内運命試験というわけではないので、毒性の方がいいのではないのでしょうか。動物体内運命試験に入れるとしたら、どこに入れていいのかわからなくなってしまいます。

○ ○○

それでは、ここの文章を毒性試験のどこかに持っていかうということを念頭に置きながら先に進むということにさせていただきたいと思います。よろしく申し上げます。

それでは、毒性試験の項に移りたいと思いますので、よろしく申し上げます。

○ ○○

12 ページの 26 行目以降「8. 急性毒性試験」が実施されております。

13 ページの表 8 に結果が載っております。

7 行目、刺激性と感作性の試験です。先生の方から試験経過を端的に書くべきであるということで、Pesticide Manual を参照にして書いてございます。基にした資料はドッジファイルの一番後ろに 1 枚紙で挟んでございます。

13 行目「10. 亜急性毒性試験」になります。ラットの 90 日間亜急性毒性試験です。○○から幾つかコメントをいただいております。

14 ページの表 9 を御覧になった方がわかりやすいかと思ひます。まず最初に雄の 300 ppm 以下投与群の腎症です。これは dose-related ではないということで削除しております。この試験自体が再評価を受けておりまして、そのときに前胃び慢性扁平上皮過形成という所見が見つかっておりますので、それを加えたらいいのではないかということで、雌の 6,000 ppm の一番最後に加えてあります。

次に、雄と雌の両方ですが、胃幽門腺の個細胞変性及び壊死という所見がございます。これの対照群数値を確認してくださいということで、見ますと対照群は 15 で 6,000 ppm 投与群でも 15 ということで、なぜか有意差が付いてあります。不可解ですので、表から削除しております。

雄の 1,000 ppm 以上投与群の所見、腎尿細管腔内顆粒円柱という所見も dose-related ではないということで、表から削除しております。

〇〇の方から用語の修正をいろいろといただいております、それも反映してございます。

雄の所見がなくなった部分がございますので、無毒性量に変更になりまして、それを受けて本文の方は修正してございます。この試験につきましても無毒性量は、雄では 1,000 ppm、雌では 300 ppm となります。

15 ページ「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」です。この試験の毒性所見は表 10 にまとめてございます。ここで〇〇から、雄の 2,000 ppm 以上投与群の一番下の所見、好塩基性尿細管増生はコントロール群にもあるということで、表から削除しております。

〇〇から尿細管急性病変の具体的な中身ということだったのですが、評価書評価ということで、これ以上の情報はございませんでした。この試験につきましても、無毒性量は雌雄ともに 500 ppm という値になっております。

15 ページの 14 行目「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①」になります。この試験の無毒性量につきましても、雄では最高用量の 150、雌で 5 という値となっております。

10 行目「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②」になります。原文では何のためにこの補足試験を実施したか詳しくは書いてありませんでしたが、これは補足的な試験ですけれども、これをもってイヌの①の試験の無毒性量が設定できるという文言が書いてございました。恐らく (3) と (4) を併せて無毒性量を設定したものと思われる。

亜急性は以上でございます。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。確認をさせていただきます。急性毒性に関しましては特にコメントはございませんね。

刺激性、皮膚感作性のところで〇〇から御指摘がありまして、その基となったものを別紙でお手元に御準備いただいております。ここは「Mammalian toxicology」と書いてあって、「Oral」の項目のところで 2 行目でしょうか。「May cause skin sensitisation (guinea pigs).」という一文だけですので、どうしようということなんですね。これでよろしいですか。

〇 〇〇

やむを得ないですね。

〇 〇〇

表現ですけれども、「可能性があった」というのは日本語的に変なので「可能性はある」という現在形にしておいた方がまだましかなと思います。

〇 〇〇

それでは、「可能性はある」という表現に変えていただくということにします。

次のラットの 90 日間の亜急性毒性試験に関しましては、〇〇からコメントをいただいて、

修文ができているということと、〇〇からも文章の変更や削除が御指示いただいでいて、それを反映したものをここで御紹介いただきました。この試験につきまして、〇〇と〇〇から補足をお願いできますでしょうか。

〇 〇〇

幾つかは dose-related な変化ではないというのがあるんですけども、気になったのは胃の幽門部の変化です。コントロールがひょっとしたらゼロなのではないか。それをただコピー&ペーストかカット&ペーストかわかりませんが、それでこうなってしまったのかなど。その辺が追跡しようがないのであれですが、この表しかないの、これをどうしようかというのは迷ったんですけども、なくてもいいかなという気がします。そのくらいです。

〇 〇〇

関連して、それが「pyloric glands」で「individual cell degeneration」となっているんですけども、これはどういう表現ですか。

〇 〇〇

これはイメージがわからなかったです。ただ、これを日本語にすればこうかなと考えざるを得ないので、私たちは仕事から画像としてイメージするんですけども、このイメージができなかったのが私の事実です。〇〇、どうですか。

〇 〇〇

率直に言って、どんな変化かというのは浮かんでこないです。私もここは随分迷いましたが、理解はできませんでした。少し探したんですけども、原資料にもその辺りのことは触れていないから、ここは原案で行くよりしようがないかと思います。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。幽門線の細胞変性は対照群と例数が同じであれば書かなくていいよということで、削除でよろしゅうございますか。

〇 〇〇

多分それが表の記入が違って、対照群はゼロという可能性もあります。表には対照群が 15 という数字が出ていて、検査の暴露した方も 15 と出ているので、これはおかしいなと思ったんですけども、それで確認できればということでお願いしたんです。

〇 〇〇

15 が正しいかどうかということは、それ以上は確認できないということですね。オリジナルの資料が EPA のサイエンティストが評価をした表のはずです。ところがサイエンティストあるいはトキシコロジストであろうと思われる方が「individual cell」と書いてしまっている。それもイメージとしてわからないし、そんなことは書かないねというのがあったりして、そんな所見は取ってしまえというのが私の印象です。

もしこの所見を取ったとしても、ハザードの評価として特に支障はないのではないかと

思うんですけれども、いかがでしょうか。よろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

御同意いただけたようなので、この所見は表からも削除することにしたいと思います。ありがとうございます。ラットの 90 日の試験については、ほかにはよろしゅうございますでしょうか。

それでは、マウスの 90 日亜急性毒性試験。ここも○○と○○からコメントがありまして、○○は「好塩基性尿細管増生」は削除という御提案をいただいて、事務局が削除されているということですが、それでよろしゅうございますでしょうか。

尿細管の急性病変はこれ以上は手繰りようがないということですが、外すわけにもいかないし、このままの所見で残さなければいけないのですが、そうすると、あなたたちはこんな所見を認めるのかとって今度は世間様から指摘を受けることもあろうかと思うんですが、それはやむを得ないということで進めますが、よろしゅうございますか。批判は甘んじて受けようということでございますので、変な所見はそのまま行かざるを得ない。評価書評価の限界ということだと思います。

イヌの 30 日の試験が 2 つやってあって、最初の試験では雄が最高用量の 150 mg/kg 体重/日で毒性変化が出ていなかったの追加の試験を 400 mg/kg 体重/日やって、2 つの試験から無毒性量が算出されたという御説明でした。ここに関しましては毒性担当の先生方からは特にコメントが出てきておりませんので、そのまま御同意いただけているのかなと思いますが、何か補足がございましたらお願いいたします。よろしゅうございますか。ありがとうございます。

ということで、ここまで終わりましたので、慢性毒性試験以降の御説明をお願いいたします。

○ ○○

では、16 ページの 27 行目になります。

まず最初に「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」です。17 ページの表 11 に毒性所見がまとめられております。これに基づきまして、無毒性量は雌雄ともに 5 という値です。2 行目のボックスに○○のコメントがあるのですが、いただいた添付ファイルで 16 行目の○○のコメントというのがなかったので、どんなコメントか後で教えてください。すみません。

続きまして「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」です。○○から所見の修文をいただいております。表 12 の雄の 500 ppm 以上の下から 2 つ目の所見で○○から、風船細胞出現という修文をいただいております。

この併合試験の非腫瘍性変化につきましては表 12 にまとめてございまして、腫瘍性につきましては表 13 にまとめてございます。最高用量 1,000 ppm で雄雌ともに有意差が付いて

いる部分もございます。無毒性量につきましては、雌雄ともに 10 ppm であると考えられております。

この試験自体が参照 4 と参照 5 で結果が違っていますが、参照 5 の方が新しいということで、新しいものを基に評価書をつくってございます。

19 ページ「(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」です。この試験の非腫瘍性変化につきましては表 14、腫瘍性の方は表 15 にまとめてございます。最高用量の 1,200 ppm で雌雄ともに有意差がある腫瘍が出ております。無毒性量につきましては、雌雄ともに 30 ppm という値が得られております。先生方からは、この試験につきましては特にコメントはございませんでした。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。確認をいたします。まず最初に○○に教えてくださいということがありますが、17 ページの 2 行目のボックスの説明をお願いできますでしょうか。

○ ○○

私はあまりこういう補正值を使うことがないから、それを勉強させていただきたいです。普通はリラティブ・ウェイト (relative weight) くらいで評価をしていましたので、その持つ意味。ほかの剤でもほとんどこういう扱いはないから、それだけお教え願いたいと思います。

○ ○○

補正重量につきましては、17 ページの欄外に注釈が書いてございます。ほかの農薬につきましてもこういう書き方をしているのが幾つかございます。

○ ○○

ただ、ちょっと違うと思います。資料 4 の 18 ページ、全体では Page 84/326 と書いてあるところに表が載っています。それによると「adjusted and absolute organ weight」というふうになっていて、このアジャスティッド・オーガンウェイト (adjusted organ weight) は非常に簡便な形で出していて、群の平均の体重に対して平均の臓器重量を割っていてパーセントを出した。だから非常に簡単な話でしかないんです。

リラティブ・ウェイトであれば個別に体重で臓器重量があって、平均標準偏差も出す話になるんですけども、それはしていない。なおかつ今、見ると、アジャスティッド・ウェイトはないような気がするんですけどもと思って、ぎょっとしています。数値が変なのでよくわからないんですけども、その上に書いてあるプラスマイナスのない値がアジャスティッド・ウェイトになるのかなとは思うんですけども、これでいいのかどうか確信が持てません。

補正重量は今、事務局が説明したように、時々使われることがあって、私も具体的にどうやってやるのかはよくわからないんですけども、考え方としては比体重とそんなに概念は変わらないものだと思っていますが、よくわかりません。

○ ○○

○○、ありがとうございます。よく存じませでしたから。ただ、そんなに毒性学のはんちゅうでは対応される手法ではないということですね。

○ ○○

リラティブ・ウェートは一応使います。ただ、こういう補正重量で、特にここで言っているのは簡便な話が形式化されているかということ、そうではないという意味合いです。絶対重量と相対重量の両方を見て評価しようということはよくやられています。

○ ○○

ここはこのままでよろしゅうございますか。ありがとうございます。

ラットの2年間の試験につきましては、○○から表中の記載を修正いただいております。事務局から先ほど御説明がありましたように、無毒性量の再評価があったというお話でしたが、この辺りは御同意いただけるということでよろしゅうございますか。

ラットの2年間の試験とマウスの2年間の試験で前胃に対する影響が所見として、ここに記載されておりますので、先ほどの12ページに戻っていただいて、胃のことをどこに書くかをこの辺りでそろそろ議論しなければならなくなってきましたので、これも併せてディスカッションしていただけるとありがたいのですが、いかがでしょうか。よろしく願います。

○ ○○

どこの項目に入れるかは入れる先が難しいから、一番最後のところで考察していますね。若干意見の分かれるところですけども、ネズミには前胃がないからという話でディスカッションがあるんですが、そのところに、ちなみに胃でのこういう反応はないと引用して軽く入れておくのが私の案です。

○ ○○

ありがとうございます。○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私はこれは入れなくてもいいのではないかと思います。これを議論する根拠が全くないので、ネズミの胃袋でどう変化しているかというデータはないですし、それが扁平上皮の過形成と絡んでくるかということになると、それは何を根拠にということになるので、削除してもいいのではないかと思います。

○ ○○

どうもありがとうございます。今の御提案は12ページの11～13行に関する記載を削除しようという御提案だと思いますが、いかがでしょうか。

○ ○○

全く同じ意見で、根拠がないですね。毒性に係るとか発がん性に係るとか、そういう兆候があれば入れる必要があると思うんですけども、そういうのがなければ、要するにないのであれば意味がないので、私は要らないと思います。

○ ○○

○○も同じ御意見でしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。削除してしまおうということになるそうですが、いかがでしょうか。遺伝毒性の面から○○のコメントをお願いします。

○ ○○

入れなくていいです。

○ ○○

ありがとうございます。○○、いかがでしょうか。

○ ○○

マウス、ラットで前胃の腫瘍性の変化が一方であるわけですね。それで行くと酸性の条件で分解しないので、前胃では恐らくニトロサミンは出ないだろうという話があって、ニトロソアミンは発がん物質なので、そうすると *in vivo* では前胃で腫瘍性の変化があるという話があるのだとすると、これはどういうふうに解釈するのがややこしいなと思っていたから、思い切って削除してしまうという手もあるのかなとは思っただけけれども、○ ○○は本当にそれでいいですか。

○ ○○

遺伝毒性に入れてもらっても困るのかなと思います。

○ ○○

確認させてください。加水分解の項目の分野としては、これは必須ではないという前提だったら、私はどこにも使う必要はないと思います。必須か必須でないかだけは確認しておきたいと思います。

○ ○○

事務局にもう一回確認しますけれども、12 ページの 11～13 行目は、EPA でこう書いてあるんですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

そうすると、その部分をどうするか。我々としては今の話からすると、ここで書いておく必要もないのではないかということにはなるんだけれども、がんの問題に関連がありそうだし、EPA ではそう書いているので、我々の評価ではなくて EPA ではこういうふう書いているという形で書いておきますかという話になると思います。文書評価のところでは多少はそういう話もあるんですけれども、それも要らないというのであれば、それはそれで構わないと思います。

○ ○○

今の○○のお話ですと、12ページの記載に関しては、ここから移して18ページか19ページに持っていくか、あるいは24ページの食品健康影響評価でEPAはこのように書いていると紹介をするという御提案だと思います。

○ ○○

ここの水中運命試験に書いておくのでも構わないと思っています。ただし、それはEPAではこういうふうに評価しているという記載がある形にするだけです。

○ ○○

私の方で勘違いをしていたようです。ここの場所を移さずに、EPAはこういうふうに言っていると書くという御提案ですが、ここだけを見ると違和感を感じます。ここになぜそんなことを書かなければいけないのか。もし書くとすれば、後ろのことも触れながら、ここで書かなければならないだろうと思います。これはまさに考察になってくるのではないかと思います。

○ ○○

EPAはという形で、私らが考察をしているわけでもないし、今の話の流れであれば、*in vivo*の試験の関連性とか、そういう話は一切無視して消えてしまうわけですから、EPAの評価書にこういう記載がありましたと書いておくだけという意味です。だけれども、それも必要ないですということであれば、別にとってしまってもいいですけども、どうしますか。

○ ○○

○○、何かいいお知恵はありませんか。

○ ○○

知恵はありません。ただ、○○がおっしゃるように、もしここで残すのだったら、これらの結果からというよりは、なおEPAではこういうことも考えられるという書き方にしておいて、EPAの見解はこうだということであって、ただ、胃の腫瘍の関連という意味では全く飛躍があり過ぎるので、関連を持たせることは反対です。

○ ○○

どうもありがとうございます。○○、いかがでしょうか。

○ ○○

結論はないですが、わざとらしく12ページの4の(1)の結論的な文章表現は最低限避けてほしいと思います。そうでないと、ここの項の結論みたいになってしまいますから、少し文案をお考えください。

○ ○○

少なくとも水中運命試験でここまでの結論は持っていきませんね。書くとしても、EPAはこういうふうに言っていると言うのも私自身はすごく違和感があって、何でこんなところで言わなければいけないんだという気がしますので、削除が一番簡単でいいのではない

かと思えます。お許しいただけるのであれば、座長の独断と偏見で削除したということに
していただいても結構ですが、よろしゅうございますか。ありがとうございます。

では、そのようにさせていただいて、ラットの発がん性試験、マウスの慢性毒性/発がん
性試験に戻ります。ここは前胃で最高用量でラットとマウスで発生頻度が増加している
ということがありますが、特段コメントをいただいておりますので、これはこのままでよ
ろしいということでご構いませんでしょうか。

ここまでで特に確認しなければいけないことはないと思いますが、ほかに御意見がござ
いましたらお願いできますでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、生殖発生毒性試験に移りたいと思いますので、よろしくお願いたします。

○ ○○

20 ページ以降をお願いいたします。最初に「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」です。
この試験で投与量が資料によってばらばらでして、Federal Register に書いてある 4.51
という値を基に無毒性量を設定しております。

毒性所見は表 16 にまとめてございまして、これに基づきまして、親動物、児動物ともに
50 ppm という値です。繁殖能に対する影響は認められなかったということです。

続きまして、ラットの発生毒性試験です。21 ページに○○からコメントをいただいで
おります。胎児の 400 ppm の投与群の一番下の心奇形という所見です。これは原文を見ます
と心臓または血管系の異常が適切ということで、表中の用語を修文しております。

○○の方から、胎児の内臓変異に幾つか所見が括弧で書いてございまして、これは化合
物投与による影響と判断した根拠はどこかということとして、オリジナルの英文を見ます
と発生頻度には有意差はありませんという所見でした。そこで○○の方からは、表の下
のところに星印で注を入れてはどうかという修文をいただいております。

この内臓変異を表中から削除した場合は、本文に入れるという案もありますので、それ
は 22 ページの一番上の案に文案を追記してあります。この毒性所見に基づきまして、この
試験の無毒性量は母動物及び胎児ともに 100 ppm という値を得ております。

22 ページのウサギの発生毒性試験になります。この試験自体が再評価を受けておりま
して、その結果は不明ですが、参照 5 に基づいて評価書 (案) をつくってあります。この試
験の無毒性量は母動物及び胎児ともに 12.5 mg/kg 体重/日という値を得られております。

生殖発生毒性試験は以上です。

○ ○○

ありがとうございます。私がここを担当しておりますので、補足をいたします。まず 2
世代繁殖試験につきましては、事務局の御判断を支持しますということで、ここは特に議
論はございません。

ラットの発生毒性試験は多少問題がございまして、EPA が基の資料を自分たちでレビ
ューして評価をしております。そこで内臓変異が有意差がないにもかかわらず、彼らは影響
ありと判断している。そのオリジナルはちょうどこの中に資料としてありましたので、そ

れがなければ、それをそのまま支持せざるを得ませんけれども、どう見てもその判断はおかしいと思います。ですから、有意差はないけれども、EPAでは影響ありとしたよというのを表の下には書いておいて、我々の判断はこちらなんだというのを出した方がいいのかなと思います。

そこで22ページの案として事務局から御提案いただいたんですが、この書き方がいいのかなと考えております。ウサギに関しましても、特にこれは議論をする必要はないので、ラットの発生毒性試験の取扱いについて、皆様方の御意見をいただければと思います。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

今、説明された話で非常にすっきりしていると思います。最初の2世代繁殖はFederal Registerを用いるというのは、最終的にEPAの見解はFederal Registerに載ることになっていますから、それを最終決定と見るのは間違いではない。

2つ目の発生毒性試験ですが、これもおかしなことで、統計的な有意差がないのに恐らくは雄だけで、胎児の全体の話で見ると若干数が増えているように見えるんだけど、腹ごとで見ると全く差がない。そういうことからすると、我々の普通の判断からすれば、これは影響ではないとコンセンサスが得られるはずのことなので、わけはわからないけれども、EPAはこういう統計的な有意差がないのに最高用量で影響があると言っていますと書いておくしかないでしょう。

ウサギのことについても類似の話だと思います。ですから、私自身は座長の見解に対して、全くそのとおりだと思います。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。ほかに御異存がなければ、私の提案と事務局の案を採用させていただいて、ここは修正をしたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。ここの部分でほかの専門委員の方々から特にコメントがないようでしたら、遺伝毒性試験に移りたいと思います。よろしく願いいたします。

〇 〇〇

22ページの13行目以降「13. 遺伝毒性試験」でして、23ページの表18に結果をまとめてございます。〇〇から用量の修文をいただいております。〇〇から一部の菌株でしか実施されていない古い試験がほとんどということで、試験が恐らく限定的だということで、本文中に「調べられた試験条件下では」という文言を入れてはどうかという修文をいただいております。

結果の方はすべて陰性ということで、遺伝毒性はないものと考えられたというふうにまとめてございます。

簡単ですが、以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。〇〇、よろしく願いいたします。

○ ○○

説明があったように、調べた範囲ではネガティブだったということで、この剤でマウスの前胃に扁平上皮乳頭腫、上皮がんが出るということであったんですけども、24ページの食品健康影響評価の方で、ヒトには関連性がないということが書いてあったのでいいかと思っていたんですけども、それを○○が消してしまって、遺伝毒性とは考えがたくという根拠にされてしまったので困ったなと思ったんです。

今ずっと読んでいたんですけども、特に問題になったのは復帰突然変異試験がスタンダードな菌を半分しか使っていないんです。何でこんなことをやったんだろうと不思議に思って、普通はやらないんです。80年代ですから、当然ガイドラインに従ってやっているはずなので読んでいったら、表18に書いてある復帰突然変異試験は2つあります。TA97とTA1537、TA1538を使った試験を2回やって陰性とありますけれども、これは確認テストみたいです。最初にスタンダードの菌株を入れてやったときに、今ここに書いている3つの菌株で陽性だったと。どうもそれが不純物によるものではないかというので、それを何度も何度もやっているんです。

確認テストをしたところ、有意に上がったというのは不純物か何か知りませんが、とにかく陰性であったということで、それだけが残ってしまって、基のものがありません。その基のものが何の情報もないので、どの試験株かは多分書くことはできないんですけども、それがあったと考えるのが妥当だと思いますので、そうすればスタンダードな試験をやって、確認テストをやって、陰性であったと。

その他のUDSとか小核もやって陰性だったから、遺伝毒性がないと考えれば、問題はないかと思います。今のは全部推測であります。ただ、確認テストと書いてあるのは、この中のデータにありましたので、それは間違いはないかと思います。そうすると、どう書こうかということになるんですけども、やはりこの表からでは勝手にスタンダードな菌を使ったというのを陰性につくるわけにもいきませんので、調べられた条件として書くしかないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。やられた実験が標準的な方法ではないということですので、ここにあるデータからはということでしょうか。

○ ○○

標準的なものは多分やったんですけども、そのデータが全部抜けてしまっていて、追加試験のものだけがでてきて載っていますので、それだけ見ると不完全ということになります。

○ ○○

○○が消した部分は、まだ議論の余地があるところですから、その辺も後ほど議論してください。

○ ○○

遺伝毒性のところでは、今、〇〇が追加して下さった、調べられた試験条件下では遺伝毒性はないという形で進みたいと思います。よろしく願いいたします。

ここで特に御意見がございませんようでしたら、先ほど〇〇がおっしゃったように、〇〇が消した次の部分に合わせていこうかと思えます。

〇 〇〇

その前によろしいですか。先ほど Pesticide Manual が引用されておりましたので、そこに載っております土壌の K_{oc} が 42~176 という記載がございますので、土壌吸着の値として、これを載せたらいかがかと思えました。

〇 〇〇

今の御指摘は 12 ページに加えるということになりますでしょうか。

〇 〇〇

そうですね。いつも土壌吸着性という項目があったように思いますので、そこに簡単に。

〇 〇〇

おわかりになりましたか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

よろしく願いいたします。ここまでのところでほかにございませんでしょうか。

それでは、24 ページに入りたいと思います。よろしく願いします。

〇 〇〇

24 ページ「Ⅲ．食品健康影響評価」になります。6~7 行目の吸収率の話は先ほどの議論を踏まえまして、修文をいたします。この剤につきましては、投与による影響は前胃、肝臓、血液ということでした。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかったということです。発生毒性試験におきましては、ラットの胎児の低体重、骨格などの所見がありました。ウサギの胎児に骨格異常があったということで、その考察に当たるような文言を〇〇から追加いただいております。

27 行目以降、〇〇から消された部分ですが、これは EPA の方に書いてあったので、これを基に書いた部分です。ここの部分は〇〇から消されて、26~27 行目にほかの農薬に書いてあるような文言の追加をいただいております。

〇〇から、〇〇が消した部分はなくした記載ということで、25~27 行まで取ったらいいのではないかという意見をいただいております。

これまでの毒性所見をまとめたのが表 19 でございます。ラットの 90 日間亜急性毒性試験は雄の無毒性量が変わりましたので、修文してございます。この項で一番最小の無毒性量はラットの 2 年間併合試験ということにして、雄の 0.4 mg/kg 体重/日を基に 100 で除した値を ADI の値（案）にしてございます。

〇〇から、この剤はメトラクロールの解毒ということで、併用して使うので相加・相乗

効果の可能性について考察する必要はないかというコメントをいただいております。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。それでは、確認をさせていただきます。6～7行は先ほどの議論に合わせた形で修文をするということでよろしゅうございますね。13行のところも御指摘のとおりにする。

○ ○○

私の抜けているところで追加をさせていただきます。10行目で「グルタチオン抱合及び」を「抱合による脱ハロゲン化」です。もう一点、12行目の「投与後 98 時間」を「投与後 168 時間」に訂正をお願いしたいと思います。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。フォローできていますね。

○ ○○

はい。ありがとうございます。

○ ○○

22～24行について私が修文をさせていただいておりますので、説明をさせていただきます。こういう変化があったけれども、無毒性量がやられているよという書き方をするよりも、こういった変化は母動物の毒性が出るところでしか出ていないんだと。母動物に影響が出ていないところでは胎児に影響は出ていませんと書いた方が親切かなと思いました。リスク管理をする上で、お母さんに影響が出なければ、胎児に影響は出ないというリスク管理ができますので、これはそういうふうに書いておいた方がいいだろうという判断で訂正いたしました。

26～31行に関しまして、○○が削除ということをお提案いただいております。ここについて御議論をいただければと思います。

その前に遺伝毒性メカニズムのところはいいですね。○○が先ほどの剤で御指摘をされたことは、もうここでは議論しなくて、そのまま行ってしまっ。

○ ○○

最初の要約のところには○○の修文が入っていますけれども。

○ ○○

前の剤と整合性を図るということでよろしゅうございますね。

27行からは米国ではこういうふうの評価しているということをお削除の方がいいということですが、米国ではこういうふうの評価していることを紹介した上で、我々はどうか判断するんだということを入れるのも1つのやり方。特に評価書評価の場合には大事になってこようかと思っておりますので、そういったところも含めて御議論をいただければと思います。○○、いかがでしょうか。

○ ○○

これはアメリカの一般的な考え方だと思うんですけども、いい悪いは別として、アメリカではこう考えているよというのは入れておいてもいいように思います。

○ ○○

ありがとうございます。○○はいかがでしょうか。

○ ○○

基本的には今の御意見と一緒にです。ただ、その触れ方が中途半端に書いてしまうと、かえっておかしいから、特にアメリカの話になってくると前胃の話がないからいいのではないかというのが飛び出てしまうような感じになると、それはサイエンティフィックではないと思いますから、先生の御意見どおりにすばっとカットした方がいいだろうと。むしろ中途半端に付和雷同的に記載するよりは、端的にした方がいいと思います。

○ ○○

残して紹介にとどめるという御意見と削除した方がいいという御意見がございました。削除した場合には○○がどこかでお困りになるのかなというお話になってくるのではないかと思いますけれども。

○ ○○

最初はそう思ったんですけども、先ほども言いましたように、確認テストだということがわかってきて、どうもオリジナルにほかのところの菌株もやって、そちらはネガティブだというのが裏にあるはずだと。そう考えると不純物の問題でクリアされて、本剤に変異原性がないというのであれば、遺伝毒性はないということで問題ないかとも思っています。

○ ○○

これはプロトンポンプ・インヒビターのところで大議論があったところだと思います。結局ヒト用の医薬品としてはプロトンポンプ・インヒビターはOKになったのが、これはネズミだけの話だという合意があったんです。それが80年代に大議論がありました。これは私たちは常識だと思っていたので、消す必要はないような気がします。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

今、プロトンの話が出たんですけども、あれは随分集団性脳炎的な感じで乗り切ってしまった例でございます。かといって、それくらいのエビデンスがここに語られているかという、ただセンテンスだけですから、その辺りがいけないと思います。

もし今の話で、ヒトに外挿するだけのエビデンスがあればいいんですけども、書くんだったら徹底的な書く、そうでなければあまり深入りしない方がいいと思います。ほかの発がんの世界の先生方にお聞きしたんですけども、前胃の発がん性については、まだまだ明朗でない部分があるというのが現状ではないかと思います。その点は○○の御意見を

聞きたかったんですけども、私は中途半端に書かない方がいいという意見です。

○ ○○

別の角度から御了解いただかなければいけないことがあります。今回の剤は文書評価という表現を使っています。ですから、外国で権威のある機関が ADI を定め、なおかつ MRL を設定する形で使われてきているもので、日本ではこの剤の使用はないんです。ということは非常に高濃度の暴露はまず想定できない。何が問題かということ、作物での残留レベルのリスクアセスメントを我々はやっているんだという点が 1 つ。

これらの文書評価に関しては一応我々はコンセンサスとして、外国の権威ある機関が評価したものについては、できる限りのデータのフォローはするけれども、できない場合にはあまり深追いはしない。その代わり確定的に我々が判断できない今回のような場合、責任を外国の権威ある機関に委ねるという形で、このところは大体そういう方向にきています。この剤の審議の後で評価書評価のときにどういうふうに書きましようかという話が事務局から出されてきますけれども、その辺のところとの関連があるのだと思います。

今回の話はその流れからすると、EPA ではこういうふうに書いているという話をして、我々としてはこれについて全面的に肯定するものではないけれども、どこがどういうふうにとこのも一応議論をした上で、もっと簡便に書くしかないとは思いますが、それで大筋で合意したとか、そういう形を書いて、我々も評価していますよと。

一番大きいのは暴露レベルの問題が非常に低い話であって、恐らく大きな問題は生じないだろうと。そのところが確信が持てれば、今回の場合はほとんどの試験で閾値が求められる。遺伝毒性で先ほど○○が説明されたように、確認試験として行われたという事情を考えると、遺伝毒性はないだろうと推測できること。加えて EPA がこういう評価をしていることなどから、発がん性はないものという形に持っていくような書きぶりになるのかなと思っています。

フルデータで評価をする場合は国内での使用があるわけですから、ハザードについても閾値が本当にあるのか、種差の問題がどうなんだというところをベースにメカニズムなどについても徹底的に行って、不安を払拭する必要があると思いますけれども、これについてはそういう状況ではないので、外国で使われているという実績も考慮すると、これ以上は厳密に調査しなければいけないのかということ、そうでもなかろうと思っております。

○ ○○

○○、大変貴重な方向性を示していただきまして、ありがとうございます。今、皆様方の御議論を聞いておまして、座長からこの文章についての提案をさせていただきたいと思います。24 行の「発がん性試験において」からですが、「発がん性試験において、ラット及びマウスで前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生頻度が認められた」で切ります。

「米国 EPA では」というところをずっと紹介して「細胞増殖を介した発がん性によるものと推定している」。ここで切ります。「我々の部会ではこの見解をそのまま容認するも

のではないが、発がんに関する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であると考えられた」と持っていくと、理解していただけるのかなと思いましたが、いかがでしょうか。御議論をいただければと思います。こんな感じでよろしゅうございますでしょうか。それでは、そういう形でここは修文をさせていただきたいと思えます。

○ ○○

遺伝毒性の表のところですが、確認試験だったということをお脚注に追記するようにお願いいたします。文を書きます。

○ ○○

事務局、おわかりいただけますね。よろしくお願ひいたします。

25 ページの 13 行のボックスで、○○からのコメントがございます。ここは先ほど○○がおっしゃったように極めて低濃度での問題のときに、こういった相乗効果ですとか相加作用を論ずるかどうかという必要性について御議論いただければと思います。○○、いかがでしょうか。

○ ○○

食品安全委員会の動物薬で似たような議論が 3 年以上前に行われたことがあります。そのときの私の承知する限りでの合意事項は、この相乗・相加作用は薬理量といったようなところでの、しかも短期の実験においては確認されることがあるけれども、長期間の低濃度の実験では確認されたことがない。

多分 1 つ、名古屋市大の先生方がやった実験があるんだと思えます。18 剤の剤を使って長期間、低用量で相乗作用的なものを調べた試験があるんですが、ネガティブだったということをもとに合意が得られています。實際上、仮に低用量のレベルでの相乗・相加作用はリスク評価の際に問題にするのだとした場合、現状で暴露水準の何倍かを仮にとるとしても、恐らく NOAEL より低いところで実験をする話になるんだと思えます。

そのときに何剤かを組み合わせ、どうやって相加作用を見るか。何をエンドポイントにすればいいのかという既に難しいところがあって、現実的ではない話だった。一つひとつのことについて閾値が求められていて、現実に使っているレベルは更にその安全係数をかけて低いところに行っていて、なおかつ残留レベルは更にもっと低いレベル。ということからすると、この疑問はあまり意味がないのではないかと思っています。経過と個人的な見解と両方を述べました。

○ ○○

ありがとうございます。○○、いかがでしょうか。よろしくお願ひいたします。

○ ○○

私はこの薬の方からですけれども、結局、ラット、マウスではなくて、イヌのデータで問題がないということで世界的な薬になったわけですね。大議論はありましたが、これは要するにラット、マウスの話というふうに薬屋さんはそう思っています。

○ ○○

ありがとうございます。とりあえず閾値以下で更に 100 倍の安全性を取ったところでの議論ではこういったことを議論する必要はなかろうということでもよろしいかと思えます。

そうしますと ADI の議論でよろしゅうございますでしょうか。御提案のラットの 2 年間の試験の無毒性量の 0.4 mg/kg 体重/日に安全係数 100 で除した 0.004 mg/kg 体重/日が提案されておりますが、これでよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

ありがとうございます。では、ADI はそのように決定させていただきます。今後の進め方につきまして、事務局から御説明をお願いします。

○ ○○

28 ページの別紙 1 ですけれども、化学名が記載されていない代謝物があるのですが、これはこのままの表でよろしいかということを確認させていただきたいと思えます。

○ ○○

同じようなことが以前にも議論されまして、そのときにどういうふうにするかということも一応の方向性を出していただいていますので、事務局から説明していただけますでしょうか。

○ ○○

基の資料に詳しい情報がないので、バーで詳細不明ということで直したと思えます。

○ ○○

それでよろしゅうございますか。では、そのようにお願いいたします。

○ ○○

それでは、この評価書も幾つか修文を受けましたので、事務局の方で直しまして、先生方にまた御確認をお願いすることになると思えますので、よろしくお願いいたします。

○ ○○

それでは、そのようにお願いいたします。以上で今の剤の審議を終わります。

次は議題 2 に移りたいと思えます。よろしゅうございますでしょうか。事務局にお返しいたします。

○ ○○

参考資料をお願いいたします。「海外評価機関の評価を基に作成する評価書の記載について」ということで、先ほど御議論いただきましたベノキサコールのような評価書評価の剤についてです。詳しいデータがないものですが、幹事会の方で林先生から御提案がございまして、重要な部分については考察を書き込むので、更にだれが考察をしたのか主体をはっきり書き込めば、評価書評価を行っていることが明らかになるという趣旨で提案をいただきました。

個々の農薬につきましてはその特質を踏まえて、どのような考察を引用するかどうかは

ケース・バイ・ケースで必要かと思えます。どのような場合に考察が必要かを例といたしまして、1～7までに書いてございます。これだけにとどまらず、必要な場合はどんどん増えてくるかと思えます。

そのほかに評価書評価のことを議論していることがわかるように定型的に書いた方がいいのではないかということで、2枚目以降の別紙を用意いたしました。この参考資料自体が2月の幹事会で説明いたしましたのと、この方向で行こうということでした承されております。

3ページ以降、資料をめくりますとグレーになっている部分でございますが、その部分は評価書評価を行う際に定型といたしまして、書き込んでいこうという部分でございます。3ページの要約の4行目以降でございますが、ここの趣旨はまず評価書評価を行ったということを書くことと、どうしてもデータセットが足りない。もしくはそのデータの詳細がわからないといった場合には「・・・」のところに理由を書いて「本調査会では本剤の評価は可能であると判断した」というようなことを書きたいと思っております。

3ページの20行目、四角で囲ってある部分ですが、ほかの部会も含まして、評価書評価を行っている農薬で既に海外の評価機関の考察を書いている農薬の評価書がございます。そういったものから引用してきたところでございます。

4ページ「Ⅱ．安全性に係る試験の概要」です。まず最初のグレーの部分、評価書評価を行った旨がわかるような一文を追加していこうと思っております。

27行目の四角で囲ってある部分、代謝物の毒性につきましてもデータがないのですが、米国の考察を掲載している農薬の例がございます。

6ページ。長期の毒性試験の17行目以降になります。動物の匹数のことが書いてございまして、これも基の評価機関の考察を書いている例がございます。

7ページ「12．生殖発生毒性試験」です。8行目に四角で囲ってある部分、米国の考察を書いた例がございます。

8ページ「14．その他の試験」、メカニズム試験と呼ばれる部分です。20行目、35行目に海外の評価機関の考察を書いている農薬の例がございます。

9ページ「Ⅲ．食品健康影響評価」の部分になります。要約のところとほとんど同じですが、最初のグレーの部分の定型で書いていこうというところになります。

11ページ、最小の無毒性量を考察するのに使っているまとめの表ですけれども、タイトルのところにも評価書評価を行っていることがわかるような文言を追加していこうと思っております。

過去の評価書評価の既に審議が終わったものをさかのぼって評価書を直すのは非常に難しいのがありますので、これから順次こういった考え方を取り入れて評価書を作成していこうと思っております。

簡単ですが、以上です。

○ ○○

どうもありがとうございました。評価書評価をやる場合のフォーマットといいますか、方向性を示していただきました。先生方から御意見、御質問等を承りたいと思います。お願いいたします。

○ ○○

教えていただきたいのは、安全係数の考え方です。例えば9ページの最後のところで四角の中にある「豪州は」として「食品安全委員会は、この評価を妥当と判断した」という表現がありますけれども、妥当と判断しない場合はどうなるんですか。

10ページに7~8行目で「これらの所見は軽度であると考えられ、追加係数は3とすることが妥当であると判断した」とありますけれども、これは根拠を示さなくていいんですか。

その辺の数字の取扱いが妥当と評価したなら全面的にOKということでしょうけれども、それが妥当でないという意見が出た場合にどういう表現になるんですか。その辺を教えてください。

○ ○○

まず最初の質問です。豪州の安全係数の追加の5の話ですが、やはり部会で先生方に御議論をいただきまして、受け入れられる部分と受け入れられない場合といったものを明確にした上で、受け入れられなかったらどうするかというのは事務局も案を考えますが、先生方に御議論をしていただくことになるかと思います。

この豪州の考察のときも大分御議論をいただきまして、この筋肉病変の程度がわかれば判断ができるということだったんですけれども、筋肉病変という言葉しかなかったため、豪州ではどう判断しているのかをオリジナルの英文を探りまして、こういった考察を書き込むということで皆さんに御了解いただいたという経緯がございます。

2つ目の質問ですが、これは根拠は主体は書いていないんですが、その場合はこの農薬専門調査会が判断したという読み方をしていただければいいかと思います。

○ ○○

1ページ目のところで追加の安全係数の考え方、理由と書いてあるものですから、これを十分説明する必要があるのではないかと思ったわけです。

○ ○○

追加の安全係数のことについては、基本的に理由を書かないといけないというのが一番大きい問題です。農薬の場合、フルのデータセットがある場合は非常にたくさんの試験が行われていて、なおかつ基本的には閾値があることが確認されていて、それに基づいて仮にがんがあったとしても、遺伝毒性に基づかないことがわかっている場合には、特に追加の安全係数を取る必要はないというのが今までの考え方です。

ですから、逆に言うと、どこかにデータギャップがある。LOAELしか求められていないものを基にADIを決めなければならないとか、そのほかにガイドライン上定められたやるべき試験が行われていないというような話があった場合には、我々が評価する場合には追

加の安全係数を最大で 10 を含めてつくっていくのが今までのやり方です。現実にはこれまで評価書評価でなくてやったもので 3 剤ほど追加の安全係数を取ったのがあって、ヨウ化メチルの場合には 1,000 ですので、追加の安全係数を 10 にしてあります。

評価書評価の場合も例えば追加の安全係数が一体幾つが適切なのかというところが絶えず問題になるところで、明確にそれが外国で書いてくれてあればいいんですけども、書いていない場合が結構あるんです。それでデータを引っ張り返ししながら判断をして、例えば 9 ページの事例などは LOAEL が 5,000 だったというところで、これを用いて評価をしようというときに、実は用量の段階が公比幾つで取ってあるかということを含めて考えて、そうするとその 1 ランク下のところ、この場合は公比が 5 だったので、その下だと恐らく影響がないであろうという判断が合意されたので、追加の安全係数を 5 としたという話になっているんです。そういうことさえない場合には、最大で 10 という話になってくるんだと思います。

いろいろとわけがわからない話があって、2 というのが取られた場合があります。これは LOAEL と NOAEL の話を幾つかの話を比較しながら見ていったときに、極めて LOAEL とは言っても NOAEL に近そうだという印象が専門委員の中で持たれて、それでは最小の追加の安全係数というところだと 2 だろうという表現で 2 になったものもあります。

3 というのは恐らくルート 10 くらいになるのではないかな。つまりログドーズにして半分くらいのところ。これは総合第一かな。赤池先生という神経毒性の方で有名な方がいるんですが、そのときに割と合理的な説明として、今のルート 10 を取るという話が出された場合があります。いずれにしても、議論は必ず行って、それなりの理由を書きますというコンセンサスになっています。

外国の場合と今までこの安全係数は取らなくていいのではないかという事例はありましたか。

○ ○○

すみません、すぐに出てきません。

○ ○○

違ったものを取ったというのはあったかな。私も記憶にないんですけども、そういう場合が出てこないとも限らないですね。その場合も勿論議論で理由をそれなりに示さないといけないことだと思います。外国ではこういうふうに言っているという話になるんだと思います。

今日の最初の剤で、オーストラリアの話をししました。同じ用量でありながら ADI 設定の根拠が実は ADI 自体が NOAEL の 1/120 になっている。セーフティーファクターが 120 とは書いていないんです。それはあそこで指摘をしておいて、どういう根拠かはわからないけれども、オーストラリアではそういうものを使っている。我々はそれとは違った形で、本来の 1/100 で設定しましたということがわかるようにしている。大筋は今のような説明で、アナロジーで対処するしかないのかなと思っています。

○ ○○

どうもありがとうございました。ほかにございませんでしょうか。評価書評価をやる人間がすごく苦勞をしているところの御指摘だったのだと思います。よその評価機関の値をそのままのみにできる場合とできない場合があつて、できない場合には我々のできないという理由をどこかに明確に書くべきだという御指摘だと思いますし、それはごもっともなことだと思いますので、そういうことも踏まえて事務局案をつくっていただけると我々はレビューするのに非常に楽になりますので、どうぞ御検討いただきますようお願いいたします。

ほかの先生方からコメントはございませんでしょうか。よろしゅうございますでしょうか。それでは、今後、評価書評価に関しましては、このようなスタイルで事務局案ができてまいりますので、どうぞよろしくようお願いいたします。

以上でよろしゅうございますか。

そのほか、事務局から何かございましたらお願いいたします。

○ ○○

今後の開催日程です。幹事会が再来週の3月16日に予定されております。

以上でございます。

○ ○○

ほかに何かございませんでしょうか。○○、何かございませんか。

○ ○○

特にないです。

○ ○○

では、ございませんようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。