

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第二部会 第28回会合議事録

1. 日時 平成21年12月1日(火) 14:00～16:58

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(シクラニリド及びノルフルラゾン)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)

柳井座長、津田(修)専門委員、根本専門委員、山手専門委員

(他部会からの出席専門委員)

鈴木調査会座長、林専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、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 シクラニリド塩農薬評価書(案)(非公表)

資料3 ノルフルラゾン農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ ○○

では、定刻になりましたので、ただいまから、第28回「農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は確認評価第二部会専門委員の先生方4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、林専門委員に出席いただいております。

食品安全委員会からは、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りしくお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、ただいまから議事を進行させていただきます。本日の議題は「(1) 農薬(シクラニリド及びノルフルラゾン)の食品健康影響評価について」でございます。

本日御出席の鈴木先生、林先生、更に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まして、それぞれのお立場から御意見をちょうだいしたいと思います。

開催通知等で御案内申し上げましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局から資料確認をお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、お手元の資料の用意をお願いいたします。上から順に議事次第、座席表、専門委員名簿になります。

資料1がこれまでの審議状況の一覧のリストになります。

資料2「シクラニリドの農薬評価書(案)(非公開)」。

資料3「ノルフルラゾン農薬評価書(案)(非公開)」になります。

その他に専門調査会からの追加コメント1枚紙、シクラニリド評価書たたき台の差し替えページでホチキスどめをしてあるもの。以上、2種類追加がございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。それでは、農薬シクラニリドの食品健康影響評価について審議を始めます。経緯を含めて事務局より御説明をお願いします。

〇 〇〇

資料2の3ページ「審議の経緯」でございます。本剤はポジティブリスト制度による暫定基準が設定されている剤でございます。前回10月6日でございますが、代謝の部分まで審議を進めていただいたところでございます。その代謝の部分で新しくコメントをいただいたところを議論いただくとともに、毒性のところから続きの御審議をお願いしたいと思います。

6ページ、剤の概要でございます。構造式は6に示したような構造をしておりまして、オーキシン輸送活性阻害を持つ剤でございます。広い意味では植物成長調整剤、狭い意味では枯凋剤といったものに分類される剤でございます。

動物、植物体内運命試験は、今回コメントをいただきました箇所を中心に説明させていただきます。

8ページでございます。こちらの網かけをしてある部分でございます。これは前後してしまいましたが、24ページに同じくある、「皮膚・体毛への放射能の分布が高く、この傾向は雄で顕著であった」というところに関連するんですが、ここに〇〇の方から原文だと排泄物が付いた可能性もあるということで、その点について少し議論した方がいいというコメントをいただいております。とりあえず、この8ページのところで御議論いただ

ればと思います。

同じく、動物体内運命試験の関係でございます。9ページの「④排泄」で〇〇から修文をいただきました。

同じく表2でございますが、それぞれ合計値を入れた形ということで、追加した表を古い表の下にアンダーラインを入れたものが新しい表でございますが、こちらに修正いたしました。

その他に植物体内運命試験、土壌中運命試験の方は、特に前回から変わっている場所はありません。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。それでは、先ほど御説明がありましたように、8ページの「②分布」のところでも1つ問題点がありますので、それを御審議いただきたいと思います。すなわち皮膚と体毛に蓄積されているということですが、それは排泄物の付着の可能性もあるという表現があったということです。これに関しましては、〇〇の方から御意見をちょうだいしたいと思います。

〇 〇〇

私もここに書かれてあることで、これを見たら確かに高用量で雄が10.6 μ g/g、雌が2.48ということで、量自体も多いし、雄で多いということでもありますけれども、果たしてこれが本当に体の中に入ってから皮膚あるいは体毛の方に足したものであるかどうか。その可能性について全然確信が持てないで、この剤が皮膚あるいは毛に付いたら取れにくいものであるというような可能性もあるので、それをまだわからないところで健康影響評価にこう書くと、それは後々にまた響くようなことが起こるのではないかとということでコメントをさせていただきました。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

急でよく理解できない部分があるのですが、単回経口投与ですね。お腹の中に入れておくことは事実ですけれども、それが皮膚に付くということで、排泄物の可能性があると思います。

〇 〇〇

これは毛のところだけ問題があるかもしれないけれども、特にこの剤は尿中排泄が主体です。そのことから考えると、基本的には汗腺とか乳腺とか、そういう腎臓と発生学的に類似の器官を通じて排泄されるというのはないわけではないと想像されます。ですから、外から排泄物が体に付いて、それで測定されたという可能性も否定はできないですけれども、中からの変化もある意味では否定できないだろうと思います。

では、毒性学的な意義とかはどうだという話がいろいろありますが、実際上は皮膚感作

といったところを見て、要するに外部から投与したときには何も影響が出ていないということもあって、食品健康影響評価のところをことさら強調して書く必要はないんだけれども、ここの実験のところはデータとしてはこういうデータが得られているので、とりあえず書いておきましょうかくらいの扱いにならないのかなと思っていました。

もう一つの考え方は、この化合物自体がジクロロアニリンをベースにして、シクロプロパンが付いたへんてこな収縮を受けているけれども、それが非常に皮膚とかそういうところに移行しやすいという話でも化学構造上からあれば、また別だけれども、その辺もなければ、データはデータとして扱うのかなということを考えていました。

○ ○○

私もそう思います。健康影響評価に書くと、これはかなり強い印象を与えるものですから、データという意味でここに書いておけばよろしいのではないかとは思っています。

○ ○○

ありがとうございました。他の先生方はいかがですか。そうしますと、○○としては残しておくということで、削除はしなくてもよろしいということですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

では、引き続きお願いします。

○ ○○

毒性の方でございます。13 ページから説明を続けさせていただきます。

「8. 急性毒性試験」でございます。表 6 に急性毒性の結果を示してございます。経口毒性の結果から見ますと劇物相当の値でございます。急性吸入毒性試験でガイドラインを満たしていないものをここに記載せずに省いているものがございます。

14 ページ「(2) 急性試験毒性試験 (ラット)」でございます。○○の方から文言の修正をいただきました。結果としましては、150 mg/kg 体重投与群の雌雄で自発運動の低下等が認められたということで、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重であると考えられました。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。眼・皮膚とも刺激が認められております。皮膚感作性の方は陰性でございました。

「10. 亜急性毒性試験」「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。結果は表 7 に示してございます。1,600 ppm でここに示したようなグロブリンの減少、A/G 比の増加、トータルプロテインの減少等が認められました。無毒性量としまして 800 ppm としております。

ボックスの中に事務局から確認をさせていただきたい事項を書いております。EPA の評価書に基づいて書いているんですけども、こちらは 800 ppm グルコース、グロブリンの変化を影響としては EPA はとらえているんですが、特に毒性ではないという判断で無毒性量は 800 ppm ということで記載しておりましたので、それに従って表 7 を記載したところ

でございます。〇〇の方から、影響ととらえなくてもよいのではないかというコメントをいただきました。

それを受けまして、全体として毒性学的意義は低いということをいただきました関係で、よけいかもしれないのですが、1,600 ppmの方はこのままでいいでしょうかという確認を書かせていただいております。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」。結果は表8に記載しております。この事務局からの修文、死亡例というところですが、3例、1例と書いてしまっておりまして、これは2,000 ppmで死亡が3例、1例だったんですが、4,000 ppmはまた違った数で死亡が出ております。ここに例数を書くのは適当ではないということで、死亡のみという記載に修正させていただきました。

その他、2,000 ppmで肝臓への所見が認められまして、無毒性量が200 ppmでございます。〇〇の方から、「全身または臀部硬直という病理学的意義が不明」というコメントをいただきました。

事務局の方で確認しまして、全身または臀部の硬直という所見ですが、4,000 ppmの雌雄、投与2週間まで、2,000 ppmの死亡例と死亡前に確認された所見ということで、削除の形で提案させていただいておりますが、御検討いただければと思います。

「(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」でございます。こちらは1,200 ppmの所見は、〇〇、〇〇から修文をいただきました。事務局の方で「後肢伸展」の字を間違えておりまして、そちらを〇〇から直していただきました。更に〇〇から伸展を開脚の方がという形で御提案いただきました。

全体としましては、450 ppmの雌で体重増加抑制が認められました。雄の方は特に検体影響は認められておりませんので、無毒性量としては、雄は1,200 ppm、雌で50 ppmという形でございます。

「(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)」でございます。いずれも検体投与による影響は認められなかったということで、無毒性量は1,000 mg/kg体重/日ということでございました。

「(5) 42日間亜急性毒性試験(イヌ)」でございます。26行目の600 ppmと800 ppmに脚注を付けているんですけども、600 ppmは当初4,000 ppmで試験を始めまして、毒性が顕著に出たということで600まで下げております。800 ppmにつきましては、当初12,000 ppmで試験が開始されまして、こちらも用量を途中で下げております。

そういった試験がございまして、その他にいろいろ例数が少ない等がありましたので、参考データということで記載しております。一部、〇〇の方から修文をいただきました。結果としましては、無毒性量は雌雄とも400 ppmという結果でございます。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。それでは、急性毒性試験から順を追って審議を行いたいと思い

ます。

14 ページの「(2) 急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。5 行目で表現を〇〇の修文により、明確にさせていただきました。〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

はい結構です。ちょっと違うことを事務局に聞いていいですか。米国資料③は参照 4 ですね。一つずつずれているのは、何か意味がありますか。

〇 〇〇

意図的なことはないです。私自身も混乱をするのでそろえたいのですが、3 週間前に原文を送らせていただく時点で仮番号だったりすることがあって、最終的に評価書を詰めていく段階でずれたりするので、今後できるだけそろえるようにさせていただきます。

〇 〇〇

よろしくをお願いします。これはすごく大変です。

〇 〇〇

〇〇、よろしいですか。5 行目は修文をいただきまして、これでよろしいということですよ。

続きまして、14 ページ「10. 亜急性毒性試験」「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。

15 ページを御覧ください。表 7 につきまして、800 ppm 以下で毒性所見は雌雄ともなしということでございます。この取扱いに関しましては、2 行目「事務局より」の質問がありますように、800 ppm 投与群の雌雄で認められた体重増加抑制グルコース、グロブリン等の変化は原文では影響とされていますが、EPA では毒性ではないと判断しています。御検討くださいということですが、〇〇の方からは影響としてとらえなくてもよろしいという御意見をちょうだいしております。他の先生方も毒性とはとらないということでしょうか。

〇 〇〇

本当のことを言えば、グルコースの減少は肝障害があったり、毒性学的意義はあると思うのですが、もともとの原文を見ると、初期で非常に軽度な変化という注釈があったので、それを含めるといいのかなという意味です。

〇 〇〇

しかしながら、上の 1,600 ppm についての幾つかのパラメータの変化については、毒性所見ととるということで、これもよろしいですね。

引き続きまして「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」について審議したいと思います。表 8 が 13 行目にあります。2,000 ppm 以上で死亡の例数を事務局の方で削除していただきました。これに関しましては、例数を記入すると表としてはわかりにくいという説明がありましたが、削除するということが問題ないと思います。

〇〇の方から 15 行目で御指摘がありましたように、「全身または臀部硬直」という所見

ですが、この意義が不明であるということに関しまして、事務局の方で削除してはということで、削除を提案されています。これに関しましては、〇〇の方から御意見をちょうだいしたいと思います。

○ 〇〇

これは所見がとられているということで、これが毒性学的に、あるいは検体の影響として、どのような意義づけがあるのかということで、私も読む限りでは何も書いていなかったのによくわからない。他の先生方でこういうのが起こるといような機序とか、毒性学的意義があるのでしたら、とらないといけないと思うんですが、事務局の方で書かれているとおりでしたら、これでいいのかなと思います。一過性であっても、この硬直がなぜ起きたのか、もしどなたか御説明していただけるようでしたら。

○ 〇〇

ラットの急性神経毒性では、筋緊張があつてうまく歩けなくなって、それが数日間続いたという表現があります。

その次は、後肢の開脚 (splay) が縮まっているんです。固くなっているという感じがするんです。もう一つありましたね。マウスを取り出すときに堅さ (rigidity) を感じたという表現もあったと思います。それらを全体的に見ると、何かあるなと思いました。

○ 〇〇

今、説明していただいて、確かに急性神経毒性試験の筋緊張のことと絡めると、これはひょっとすると、それとの関連で影響が出ているのかなという気がいたします。全身または臀部の硬直をこの委員会ではそういう理解をして、毒性の一つとしてとらえたという形で残しておくのがいいのかなという気がしました。

○ 〇〇

わかりました。それでは、残すということによろしいですね。全身または臀部の硬直という表現につきましては、薬物の影響である可能性があるので、残すということにいたします。

それでは、16 ページを御参照ください。「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。その中で、先ほど〇〇の方からお話のありました 6 行目の「雌で後肢伸展／開脚の減少がみられ」でございます。これに関しましては、伸展という文字が誤字でありました。ここについては〇〇から、修文につきましては〇〇の方から、むしろ伸展／開脚とした方がよろしいということですか。

○ 〇〇

これは hindlimb splay ですから、後肢開脚です。

○ 〇〇

伸展ではなくて、むしろ後肢の開脚とすべきだという修文提案がありました。

○ 〇〇

その言葉が開脚幅を示すということで、それで問題ないと思います。

○ ○○

EPA の定義です。hindlimb landing foot splay です。

○ ○○

そうしますと 6 行目のところは雌で後肢開脚の現象が見られるという表現にさせていただきたいと思います。

「(5) 42 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」は参考データでございます。17 ページの 6 行目に、○○から検体投与の影響が大きくということで、「検体投与」を補っていただきました。

この試験ですが、1 年間慢性毒性試験の用量設定のために実施された試験で、参考データあるいは削除するのがよろしいでしょうかという事務局の方の質問がありました。これに関しましては○○の方から、飼養動物数も少なく削除可能であるという御意見をちょうだいしております。○○、参考データではいけなくて、削除した方がいいということですか。

○ ○○

それはどちらでも、ここで決めていただければいいと思います。

○ ○○

いかがでしょうか。

○ ○○

1 年間の試験があるし用量設定試験というのが明らかなので、削除でいいと思います。

○ ○○

では、他に御意見がなければ、削除ということにいたします。

○ ○○

ガイドラインとの関係で言うと多分、亜急毒は非げっ歯類も必要なので、確かに内容からするとあまり意味はないけれども、とりあえず参考資料で残しておいた方が、形の上からはいいかもしれないですよ。

○ ○○

わかりました。ガイドライン上、非げっ歯類ということで、この試験も参考データとしては活用できるということで、参考データとして残させていただきます。

今までのところで何か御意見はありませんでしょうか。

○ ○○

今の (5) の試験ですけれども、600 ppm と 800 ppm は 16 ページの下の注にございますが、もともと 4,000 と 12,000 ppm を投与して、結局 600 と 800 ppm に変えたということですが、これは原体の用量の書き方としては、600、800 という形で大丈夫なのか。それとも 4,000、12,000 を生かしたほうがいいのか。それについては、どういう書き方がよろしいでしょうか。

○ ○○

いかがでしょうか。

○ ○○

これは事務局で過去にもこういうのがありましたから、それに合わせればいいと思います。

○ ○○

多分、下げたほうで書いていたような気がするのですが、確認いたします。

○ ○○

スラッシュを付けて書かれた場合もあったり、こういう注釈もあると思いますけれども、統一されればいいと思います。

○ ○○

そのとおりに書いてあるのがありますね。1週間やったけれどもその後は下げたと、そのとおりに書いたら一番わかりいいのかもしれませんが。

○ ○○

両方の用量をスラッシュでつないで書くこともされている。今回の場合は比較的早い時期に影響が出てしまって、どのくらいの時期に低用量の方に切り替えた形で飼っているかの判断だろうとは思いますが。

○ ○○

それでは、過去の表現に合わせていただくということで、1週間ということですから比較的早い時期に変更したということですね。

では、説明を引き続きお願いします。

○ ○○

17 ページ「11. 慢性毒性及び発がん性試験」の「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。本文中と表中に○○の方から修文をいただきました。修文いただいたとおりの影響としました 600 ppm で肝臓の所見が主に出ております。無毒性量としましては、160 ppm ございました。

「(2) 23 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございます。これは匹数が 10 匹を中間と殺、50 匹を最終と殺ということでしたので、匹数を修正いたしました。

表中、○○の方から修文をいただいております。所見としましては、この表 10 にありますとおり、雄の方は特に所見は認められておりません。雌の方は 450 ppm で肝臓の所見、体重への影響が認められました。無毒性量としては 150 ppm でございます。

こちらは肝細胞腺腫、肝細胞がんが見られております。前回コメントをいただいた際に前がん病変も併せてということをお願いいたしましたので、表 11 の修文したものが網かけで作成しております。

この変異細胞巣とがんを併せた形で統計をしたらということで、○○からコメントをいただいたのですが、こちらの実際の数字は、この肝細胞腺腫と腺がんの数字ですが、厚い参照 8 の 15 ページにございます。アデノーマ (adenoma) として 3、カルチノーマ (c

arcinoma) として 2、その合計が 4 になっていて、1 つの動物に 2 つ所見が入っているもの等があったので、その辺のお取扱いでどのように統計ができるのかも含めて、事務局も判断しかねておりますので、御意見をいただければと思います。

20 ページ「(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」でございます。こちらは発がん性は認められておりません。1,000 ppm で体重、肝臓への影響が認められましたので、無毒性量としまして 250 ppm という結果でございました。

ここまで以上でございます。

〇〇〇 それでは、まず 17 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の「(1) 12 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。〇〇の方から表 9 に関しましては、肝臓という臓器で病変をくくっていただきまして、わかりやすい表現にするという御提案をいただきました。〇〇、これでよろしいですか。

〇 〇〇

これで他の先生の御了解をいただければ、結構です。

〇 〇〇

わかりやすくなったと思います。そして、18 ページ「(2) 23 カ月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」でございます。匹数につきましては事務局の方で説明がありましたように、60 匹に訂正していただきました。同じく表 10 につきましては、前の試験と同様に肝臓という臓器で所見をくくっていただきまして、わかりやすい表現に書いていただきました。

19 ページです。前回、〇〇から提案がありましたように、4 行目の表 11 のように変異肝細胞巣につきましても、同じく肝発がんに関係ある所見として一緒に表に加えていただくということと、先ほど事務局の方で質問がありましたように、統計処理をするかどうかということでございます。

統計処理に関しましては、個体別でも複数病変を持っている場合とか、腫瘍につきましても同じ個体に複数出ていたりとか、非常に統計処理としては難しいという説明がありましたけれども、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

まずこの肝臓の肝細胞変異巣と肝臓の腫瘍の母数になる 60 ですが、確かにこれはスタート時は 60 で、途中 12 か月で 10 匹処分して、最終的に 23 か月を見ているのは 50 匹です。それを母数として評価していいのかが甚だ疑問に感じています。この肝細胞の変異巣とか腺腫腺癌というのは、1 年半から 2 年の辺りで出てくる病変ですから、確かにこの EPA の表なども 60 にしていますが、私はこの委員会では 50 として、まず評価すべきではないか。まずこれを一つ議論していただきたいのが 1 点。

もう一つは、腺腫と腺癌。これは多分 1 例は両方持っていたということなので、これも併せてもらって統計処理をしてもらってもいいと思います。ですから、これを 4 でやっていただければいいのかなと思います。〇〇、どうお考えになりますか。12 か月で 10 匹殺

していて、その 10 匹を入れて評価しているのですけれども。

○ ○○

それはやはりまずいと思います。発がん性試験の 50 匹で評価すべきだと思います。

○ ○○

それを議論していただければ。

○ ○○

統計処理をする意義があるかということです。

○ ○○

ですから、まず母数が違いますので、60 を 50 にした場合は母数がかなり下がりますので、統計処理してみる必要があるのではないのでしょうか。他の米国資料などでは 60 でやっていますが、この委員会では 50 として評価しておく必要があるというのが私の意見です。

○ ○○

勿論そうですね。やはり私としても、発がん性試験用としての長期飼育した動物としては 50 とは理解しているのですけれども、他の先生方はいかがですか。

○ ○○

発がんのところは専門ではないですけれども、この剤はあくまでも評価書評価です。確かに 50 で処理をするというのは当然だと思いますが、実際に最後までやった 50 匹のデータがきちんととれるのかどうか。この文章からですと、それは読み切れません。それは評価書評価だから、EPA の方としては、こういうふうな形で評価していたということを事実として書いておくより仕方ないのではないかと。そういう細かいデータがわからない限り、統計処理もこちらでやろうと思ってもできないですね。

○ ○○

今のお話ですけれども、現実を考えてあり得ません。12 か月以内でこういう病変が出ることはまずないと思います。そういう意味では、この EPA が評価をミスしていると思います。そこら辺はクリティカルにやるのだったら、私はやはり 50 でやるべきだと思いますけれども、12 か月以内でこういう肝細胞の変性巣とか腺腫腺癌は、病変としましてはまず 0 %です。そういう意味では、この委員会できちんと話し合っ、もしあれでしたら 60 の場合と 50 の場合で分けて評価してもいいと思いますが、考えておくべきかと思います。

○ ○○

今のでなかなか厳密な統計検定がしがたいというのが一つあって、もう一つはこの試験で発がん性があるというのは合意されているわけですね。そうすると、その意味であれば、ここで確かに厳密に言えば母数は 50 でやるのが正しいのだろうけれども、発がん性は認められるという話からすれば、しかも文書評価だからということですが、あまりぎりぎりやって時間を費やしてもしょうがないかと思っていたんですが、それではいけませんか。

○ ○○

そういう議論になれば私も言おうと思っていたんです。発がん性があると書いてありま

すのでいいと思いますけれども、私は長くはないですけれども、発がん性を今までやってきて、これを60にするというのはものすごく抵抗があるということは議事録に書いておいていただきたいです。私は50でやっていただきたいと思いますけれども、最終的に肝臓に発がん性の記載があるということを含めれば、それで納得するしかないかと思います。これは生データに帰れないですね。わかりました。

○ ○○

よろしいですか。他の先生方もただいまの内容で、60でやるしかないという結論ですが、もう既に発がん性ありという結論がEPA等の評価書にも書いてあるということです。統計処理する意義についてもあまり認められないということです。必要性はありますけれども、既にもう発がん性ありということから、結論づけられているということでございます。

○ ○○

発がん性があるというのは最終的にはいいですけれども、これは統計処理は米国でもやっていないですね。

○ ○○

表を見る限りでは、やっていないです。

○ ○○

結論としては発がん性があるとわかっているのですでしたら、この委員会としてどうするかということだけは決めておいていただければと思います。やるかやらないか。もしやるとしたら、先ほど私の方で提案させていただいた形でやっていただければと思いますけれども、その際には全部のトータルの場合は、腺腫腺癌は4でやっていただければと思います。

○ ○○

わかりました。先ほど○○の方からは、もう既に肝発がんということが結論づけられているので、統計処理をやらなくてもいいというような御意見をちょうだいしました。

○ ○○

すり合わせの意味で、○○との関係で、今の御意見を伺っていると、やはり発がん試験全体の話からすると50例、中間のところの話ではこういう病変は出てこないのだろうということを考えると、検査動物数を50例という形に表を直して、ここの委員会として皆さんがそれでほとんど合意しているように見られるので、それで統計処理までする必要もなかろうという感じで○○の了解が得られるのであれば、統計処理をやらないとまずいですか。統計処理をやったとして、ここのところでは多分150 ppmの1/50例が対照群と有意差があるかどうかという話だけだろうと思います。この話だと有意差が出ていると考えられるのは1,000 ppmのところだけでしょう。

○ ○○

発がん性があるということを米国で一応うたっていますけれども、それを裏づけるという意味で、この委員会ではきちんとやっておいた方がいいのではないかというだけのこと

です。それほど難しいことを言っていないような気がします。

○ ○○

先生の意見を入れて母数を 50 とするという形で、我々の委員会としては、その意味で厳密に見たという形にならないかとお聞きしています。

○ ○○

そうしていただければ、私も一番いいと思います。

○ ○○

私も内容としてはそうかもわかりませんが、これは実際にこういう病変はあり得ないとおっしゃるけれども、実際にデータとして数値として出てきていないわけですね。それをこの委員会でこの数値だけを 60 を 50 に変えるというのは、私はちょっと抵抗があります。

もし、それをやるのであれば、EPA は 60 で評価しているが、この委員会では 50 で評価すべきだと考えたということを文章中にきちんと書いて、その上で 50 で評価した場合にはこうなるという書き方をしておかないと、これは評価書評価ですから、この委員会で向こうの評価書を改ざんしたようなことにとられては困るので、その辺の説明はきちんとしておく必要があると思います。

○ ○○

わかりました。

○ ○○

勿論それは当然だと思います。

○ ○○

私も○○の意見に賛成ですけれども、何で 50 にしていいかというところの話は、中間のものを除外して、50 でやるということを書き加えれば、今の話でほとんどすっきりすると思いますし、とりあえずはそれであれば、4/50 と 0/50 のカイ二乗検定をやればいいということですね。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

1つ確認ですけれども、19 ページの一番下の四角の中の「事務局より」の②です。EPA の評価書で発がん性はないと結論していますというのは、これでよろしいのでしょうか。

○ ○○

私も教えていただきましたかったんですが、多分これが書いてあるのは参照 4 の 14 ページですね。参照 4 の 14 ページの下に確かに「Although combined hepatocellular adenoma/carcinomas were increased in female rats at the HDT of 1000 ppm, Cyclanilide was determined not to be a carcinogen.」と書いてあります。そこがどうなっているのかなと、私も病理の先生方にお聞きしたいと思っていました。

○ ○○

参照 4 の 14 ページになります。その 14 ページの一番下の 3 行ですね。

○ ○○

今の EPA の結論は、参照 4 の 20 ページの C のところにそのまとめが書いてありまして、そのまとめによると、要するにマウスとラットで 2 つの十分評価し得る試験がなされていて、現時点においてはこのものに発がん性があるとはできないというような書き方で結んであります。

○ ○○

その前の 19 ページの上から 2 段目に雌のラットの慢毒でがんが増えているという記載があって、それについてはウェート・オブ・エビデンスの分析にかける必要があるという記載があって、その後が○○の言われた結論につながっているものです。

整理をすると、ラットの私たちが今、議論しているところの問題で、客観的に見て一番高いドーズで雌の場合でがんが増えているということは EPA でも認めている。その後、これが本当に発がん性につながるものかという部分については、そうではないという形。ウェート・オブ・エビデンスの話とか、そういうことになっているので、○○が指摘された話はそれらを受けて発がん性はないと、carcinogenic ではないという話になっているんだと思います。ここの書きぶりを検討しないといけないです。

○ ○○

この委員会では、先ほどの流れを考えていただくと 50 匹で評価していただいて、出れば出たで統計学的に最高用量で合計値が肝臓の腫瘍が有意に増加したということにとどめておいて、最後の健康評価のところでは、書いてありますように閾値があるということでもとめればいいのではないかと思います。発がんがあるという表現は、確かに言い過ぎかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

ただいまの○○の御提案でいかがでしょうか。

○ ○○

それで 50 匹のときに言われましたように、この委員会では 12 か月の 10 匹を除いてというのをきちんと文章に書いていただくという、○○が言われた形のものに残していただきたいと思います。

○ ○○

この 23 か月の慢性毒性試験／発がん性試験のラットに関しては、EPA 等も発がん性ありとは断定していないと認識したいのですが、よろしいですね。先ほど○○のおっしゃっていたように、統計処理も 50 匹を母数として行ってみるということでもよろしいでしょうか。

「(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」に関しては、特に発がん性はなかったということと、御指摘がありませんでした。

引き続きまして、生殖発生毒性試験について説明をお願いします。

○ ○○

20 ページ「12. 生殖発生毒性試験」の「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。結果は表 12 に示したとおりでございます。親の F₁ 世代の雌で 30 ppm で最低用量で腎乳頭の石灰化が認められております。児動物につきましても F₂ の 30 ppm 以上のところで離乳初期の体重増加抑制ということで所見が認められております。この所見につきましては、親動物、児動物とも無毒性量がとれない 30 ppm 未満という結論でございます。恐らくこれが ADI の根拠となって、後ほど議論をいただくことになるかと思えます。

21 ページでございます。親動物、児動物の所見の分け方は EPA と変えたのですけれども、児動物の方は離乳時の初期の体重増加抑制のみを児動物の影響として記載させていただきました。

申し訳ございません。「(2) 発性毒性試験 (ラット)」でございますが、追加で配らせていただきましたシクラニド評価書たたき台差し替えページということで 3 枚紙を机上配付させていただいております。そちらを見ていただければと思います。ラットを用いた試験でございます。

7 行目でございますが、14 肋骨の発生が増えていますが、最終的には背景データの範囲内ということで検体による影響ではないと考えられました。したがって、無毒性量としましては、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児につきましては本試験の最高用量の 30 mg/kg 体重/日ということで、催奇形性は認められなかったという考察まで入れていいかと考えておりますので、その部分を修文させていただきました。

ウサギはどちらを見ていただいてもいいのですけれども、ここに示したとおりでございます。母動物の方は 30 mg/kg 体重/日の用量で体重増加抑制等が認められました。胎児では特段の影響が認められませんでしたので、無毒性量としましては母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日ということでございます。催奇形性は認められなかったという結論でございます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。それでは、20 ページの 12 行目「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」に関しまして、審議を行いたいと思います。先ほど説明のありましたように、これが ADI 設定の根拠となる可能性があるということで、確認を行いたいと思います。

表 12 で最小の毒性量ということで、親の雌、30 ppm 以上で腎乳頭石灰化という所見があったということですが、これが最小の毒性量であって、無毒性量はこの試験からは確認できなかったということでございますが、この点につきまして、今日は○○は欠席ということですが、

○ ○○

基本的には○○と私は同じ意見ですけれども、要は F₁ 世代、子どもの F₂ のところで見られた腎乳頭の石灰化、もしくは腎の結石といったような問題が親動物に属する問題だと

ということです。翻訳するとどういうことかということ、生まれて直後あるいは離乳するまでの間に、こういったような変化は比較的起きにくい。文献例としても、少なくとも私は見たことがない。

その意味で長期間投与していて、こういうふうに変化が起きたのだらうと考えられるので、ペアレントの世代、一番最初の世代と F_1 世代で、 F_1 の世代になって初めて出てくるところがあって、ややこしい部分は残っているんですけども、 F_1 世代にしても腎臓の乳頭の変化は親世代の変化だらうと考えていいだらう。その点を〇〇は事務局の修文でいいですとおっしゃっています。私も同じように考えます。

〇 〇〇

〇〇、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

他の先生方はよろしいですか。

〇 〇〇

こちらは 20 ページの 17 行目です。児動物の離乳後初期の体重増加抑制 300 ppm 投与群となっていますが、この下の表 12 ですと 30 ppm となっていますけれども、これはゼロが 1 つ足りないですね。

もう一点です。LOAEL のとり方ですが、30 ppm 未満ということですが、それぞれ 1.9 ですとか 2.3、2.0、2.4 mg/kg 体重/日となっていますけれども、今後の ADI が出てくるのは LOAEL の所見にも関係しますが、まずどこでとるのが適切かということで、親動物と児動物の 30 ppm ということでいきますと 2.0 mg/kg 体重/日とか 2.4 mg/kg 体重/日とか、こちらの方になるのかなと思うんですが、その辺りはもしここで御議論をできれば、後の食品健康影響評価等に絡んできます。

〇 〇〇

これは既に繁殖試験のところでは摂餌量がどれだけかが非常に複雑な問題だということは皆さんが認識されているところでして、この前のときも〇〇には説明したと思いますが、子どもの摂餌量は保育期間中などは通常のやり方では測定できていないので、親の方の摂餌量をもって代表させている。ここの場合も世代があって、雄雌で随分違ってくるので、どれをもって代表させるのかがいつも問題になるんです。

ただ、そのときになるべく事を単純にさせるためには、安全の側に立って一番低い用量で決めるという形にとりあえずなっていますから、その点は御了承いただきたいと思えます。

〇 〇〇

よろしいですか。21 ページの「(2) 発生毒性試験 (ラット)」につきまして、先ほど事務局の方で説明がありましたように、差し替えページが配付されております。13 行目で

催奇形性は認められなかったというのが正しいということです。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」に関しましては、20 行目で「るいそう」を「削瘦」と直すということでございます。

今までのところで何か追加の御発言はないでしょうか。なければ、「13. 遺伝毒性試験」について説明をお願いいたします。

○ ○○

「13. 遺伝毒性試験」でございます。結果は表 13 に記載してございます。in vitro の試験では染色体異常が+S9 で陽性が認められました。in vitro/in vivo の UDS 試験と小核試験でございますが、結果は一応陰性という形になっているのですが、若干ガイドラインと準拠していない等の理由で、アメリカの方では unacceptable になっているものがございます。その旨を 22 ページの下に事務局から書かせていただいています。

23 ページより○○よりコメントをいただいております。前半はそれぞれの試験に対する先生の見解をいただきました。その下の①、②が acceptable されていないものの考え方ということで①、②ということで、最終的に生体にとって問題になる遺伝毒性はないものということで、やむを得ないのではないかとというようなコメントをいただいているところでございます。

そういった旨を本文中 22 ページの 3 行目から「シクラニドには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」ということで考察を書かせていただいております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。遺伝毒性試験では幾つかの問題点があったということでございます。unacceptable な試験が含まれていたということございまして、○○の方から幾つかのコメントがあったということでございます。これに関して○○の方から御説明をお願いします。

○ ○○

私も○○のコメントでいいと思いますが、これはまず米国ガイドラインに準拠せずに unacceptable というのは言い過ぎだろうと思います。これは 1 群各 4 匹の動物を使ってやっていますので、これはオーバードーズのきらいはあるとしても acceptable というか、文章からしか読めないんですけれども、十分評価に耐え得るものだと考えることができると思います。

21 ページの 32 行目の書き方ですけれども「ラット初代培養肝細胞」を用いたと書くと、これは間違いになりますので、「ラット肝」を用いた in vivo/in vitro 法というふうにそこは修正してください。これは動物に処理をしていますから。

こういうふうに初代培養細胞と書きますと、それは培養を始めてから in vitro で処理をしたということになりますので、意味合いが全く違ってきます。したがって、32 行目

のところはラット肝を用いたと修文をお願いいたします。

表 13 の方もこれは参考データをとっておいた方がいいと思います。特に「米国テストガイドラインに準拠せず」というのも要らないと思います。もしこれを書くのであれば、他のところも全部日本のガイドラインに準拠していないとかいうことを書かないといけなくなってくるので、これは混乱を招くだけだと思います。

結論としてはこれでいいかと思います。以上です。

○ ○○

ありがとうございました。表 13 の *in vivo/in vitro* 試験の対象にラット初代培養肝細胞。

○ ○○

これまでどう書いていたかを横並びで見てください。実際に観察した対象はラット初代培養肝細胞です。だから、動物に投与して肝臓をとってきて、その肝臓を培養系に一度移して、それからこれは UDS を見ているので、その辺が少し複雑なので、書き方としては今までどう書いていたか、今はっきりしないですけれども。

○ ○○

in vivo/in vitro のものは、あまりないのではないですか。

○ ○○

結構あります。今までもかなり使っていたかと思うので、ラット肝細胞としていたとは思いますが、確認だけしてください。

○ ○○

わかりました。確認していただきます。21 ページの 32 行目は修文をいただきまして、「ラット肝を用いた *in vivo/in vitro* における」という表現にさせていただきます。

22 ページの表 13 の 9 行目の「米国テストガイドラインに準拠せず」は削除していただくということ。

UDS の試験につきましては、unacceptable というよりも acceptable であるということですのでよろしいでしょうか。

○ ○○

それについてはあまり細かいことは書かなくていいと思います。

○ ○○

わかりました。

○ ○○

表のところ参考データを削除、下の「米国テストガイドラインに準拠せず」も削除すれば、今の議論が生きたということになるでしょうということの意味です。

○ ○○

わかりました。では、事務局の方は対応をお願いいたします。ただいまのところ、他に御意見はありませんでしょうか。

○ ○○

言葉の修正です。22 ページの上から 2 行目の「染色体切断能」という言葉が使われていますけれども、これは今までは染色体異常誘発能という言葉を使ってきましたので、それに統一しておいた方がいいと思います。

○ ○○

ありがとうございました。よろしいでしょうか。遺伝毒性の方では特に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。それを受けまして、先ほどラットのがん原性試験のところで肝臓における腫瘍の増加はあったものの、結論としては本剤については閾値を求めることができるという結論でよろしいかと思えます。いかがでしょうか。

それでは、食品健康影響評価について御説明をお願いします。

○ ○○

すみません、1 点だけ。戻って恐縮ですけれども、先ほどの 15 ページのマウスの全身または臀部硬直のところですが、参照 4 の 13 ページをお開きください。ここの上から 4 行目に 2,000 と全身または臀部硬直が 2 匹の雄と 3 匹の雌の 4,000 ppm で認められたとございますので、先ほど全身または臀部硬直 2,000 ppm の雄のところ復活したのですが、4,000 ppm の雌の方にも追加でよろしいでしょうか。

○ ○○

書いてありますので、追加してもらっていいと思えます。

○ ○○

追加するということです。他にありませんか。では、食品健康影響評価について説明をお願いします。

○ ○○

24 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

動物代謝でございます。吸収が速やかであった。吸収率が 61 及び 31% であった。その後、5 行目の皮膚の関係を削除と理解しております。

最後に御議論いただきたいのですが、ここを削除するに当たって、先ほど残しておきましょうといった 8 ページの記載に、排泄物が付着した可能性等があるかどうかということ。要はここにそのまま単純にこういう所見が出ていて、通常ですと食品健康影響評価は拾い上げているような所見になりますので、ここに書かない理由の整合をとるような言葉が必要かどうかという点だけ御議論いただければと思います。

6 行目以降、48 時間までにほとんどが糞尿中に排泄されたということでございます。

植物代謝試験でございます。主要代謝物は親化合物で、その他の代謝物は 10% 未満でございました。シクラニドの投与に影響は、体重と肝臓の肝細胞肥大ということで所見を代表させております。

12 行目「遺伝毒性は認められなかった」と簡単に書いてしまっているのですけれども、前の方に合わせまして、生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったと修文した

いと思っております。

発がんの関係です。がんがラットの雌の肝臓に認められたということ。ただし、遺伝毒性のメカニズムではなく閾値が設定できるという旨を書いております。

16行目のラットの発生毒性ですけれども、先ほど催奇形性はなかったということで考察を戻しましたことから、16～18行目を削除でよろしいかと思えます。申し訳ございません。

結論としましては、19行目、暴露評価対象化合物をシクラニリドと設定したということでございます。

ADIの設定根拠でございますが、無毒性量のとれなかったラットの繁殖を根拠としております。最終的なADIですけれども、25ページにございますとおり、食品安全委員会の評価書の提案としまして、安全係数300と提案しております。

参考までに米国でございますが、こちらは同じラットの繁殖で安全係数300です。豪州の方は同じく繁殖毒性の値を用いまして、安全係数追加で200でございます。EFSAが昨日調べまして出てきたものは、安全係数200でございます。

検体摂取量は米国、豪州、日本と違ってはいますが、米国の方は実測値の平均値を用いているということで2 mg/kg 体重/日、豪州の方は標準的なマウスの摂餌量から計算した値で2.5 mg/kg 体重/日ということで、若干その数字そのものが違ってはいます。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。それでは、食品健康影響評価について審議したいと思います。

まず1点は、先ほど事務局の方から問いかけがありましたように、5行目「皮膚及び体毛の放射能分布が高く」ということに関しまして、排泄物の付着によるかということに関する表現を記載するかどうかということでございます。○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私も非常に迷っているのですが、データとしては載せておいてもよろしいということですが、それがどこ由来かというのはわからないということで、高投与量でそれしか見られないという現象で、低投与量では見られない。投与量を多くすると尿と糞の割合が変わってしまって、低投与量だったら尿中の方が多いけれども、高投与量だと糞中に出てくる方が分布としては多いというような事実が見られているわけですね。もし下痢などをしたら、そういうことで排泄物が付くということで非常に可能性が高いかと思ったのですが、そういうこともないということで、そこら辺は判断に迷うところです。

でも、この健康影響評価にこれを書いたら、これは毒性的意義がそんなにないととられるかどうかということです。そこら辺については、私はわかりません。

○ ○○

他の先生方はいかがでしょうか。

○ ○○

○○が御懸念に思っておられるのは、要するに糞の中に入ったもの、あるいは検体の一

部が被毛を汚染した可能性があるということをずっと言われているみたいですが、私個人の意見としては、もし〇〇の了承が得られるのであれば、ここでその懸念を十分懸念して議事録に残してもらったということで、先ほどの成績もこの健康評価のところも過去の剤の流れからして、こういうのが書かれるということなので、このまま残しておいていいのかなと。一応議事録には残りますし、議論したということはありませんので、私はそれでいいのかなと思っています。

〇 〇〇

先ほどの提案では、食品健康影響評価のところは外からの暴露もあるし内部からの暴露もありそうなので、これをことさら食品健康影響評価に書く必要はないだろうと提案を申し上げました。

ただ、その場合にもととの8ページの実験のところについて、それをどういうふうに書いておけばいいのか。実際に事実としてはこれだけのものが皮膚とか毛にあったという話は書いてあるけれども、それを食品健康影響評価で取り上げなかったのはなぜかと言われると、いやらしいからという話で多少の懸念が事務局の方から出されて、今、蒸し返しの議論になっているんだと理解しています。

これについては〇〇がいみじくも言われたように、議論の中で既に終わっているから議事録を見ていただければわかるという形の対応でもできるとは思っているんですけども、あえてここにもう一度書く。それも今、〇〇が言われるように我々はデータを見ているわけではないので、決定的に証拠に基づいて議論をしたとも言えない部分があるから、書きにくい部分があります。いかがでしょうか。

〇 〇〇

私も今の意見でいいと思いますし、8ページのところは先ほども議論が済んでいるので、それは〇〇と同じで、事実を書いておく。24ページの食品健康影響評価は、健康影響評価に必要と思われる部分を書くというセクションですので、先ほどの部分のように毒性学的に見て、それほど意味がないというようなものは書く必要はないわけで、それをいろいろと細かい説明をする必要もないだろうと思います。

〇 〇〇

他の先生方はいかがですか。

〇 〇〇

先生方の意見でいいと思います。〇〇がおっしゃっていることは、正しいのではないのでしょうか。被毛でしょう。被毛に1週間後にそんなに移行するということは、被毛は1週間ではそんなに伸びないので考えにくいかもしれないけれども、事実なので書いて、健康影響評価では削るということでもいいのではないのでしょうか。

〇 〇〇

わかりました。健康影響評価からは、皮膚及び体毛の放射能分布については削除するということにします。

次は、12行目からでございます。先ほど事務局の方から説明がありましたように、遺伝毒性については生体にとって問題となるような遺伝毒性はなかったということ。ラットを用いた発がん性試験においては、雌では肝細胞腺腫及び肝細胞がんが認められた。しかしながら、遺伝毒性は認められなかったことから、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いう結論でございます。

○ ○○

今のここの書き方は、内容的には特に問題はないと思いますけれども、これは新規剤で我々がすべて生データを見尽くした後の書き方ではないかと思えます。ここはあくまでも評価書評価をやっているわけで、EPAの文書の中に要するに総合的にマウス、ラットの発がん性は現在ではあるとは考えられないというような結論を彼らは出していますので、それもやはりここに少なくとも引用というか、彼らの立場も書いておく必要があるだろうと思えます。我々は生のデータというか、本当のデータにアクセスできていないわけですから、その辺の書き方だけは少し重きを付けておいた方がいいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。表現につきましては、もう少し評価書評価であることを考慮して、マウス及びラットの発がん性試験において明らかな発がん性があるとは考えられなかったというようなことでしょうか。いかがでしょうか。

○ ○○

恐らくここでラットの雌に関する記載でがんが増えたところまでは、肝細胞癌が認められたという形で切って、これに対してEPAではラット及びマウスの発がん性試験について明確な発がん性があるとは考えないと評価している。そのことに加え、遺伝毒性は認められなかったのというふうにつながると、恐らく○○の言われている部分が正しく引用されたことになるのではないかと思います。

○ ○○

EPAでの表現は、ヒトに対して発がん性があるとは考えられないというような表現だったのではないのでしょうか。そうするとニュアンスが違ってくるのではないかという気がします。

○ ○○

今の○○の御質問に対する答えですけれども、ここの部分では要するにリスクアセスメントの目的において、現時点ではカルシノジェニックとは考えるべきではないというような表現がとられていて、これはこのセクションとしてはドーズレスポンス・アセスメントのセクションの中ですので、これは特にヒトというのが限定はされていないように思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

20ページの上から3段落目にそういうような感じの記載が少しあるんです。ここでは動物での発がん性は否定しているような書きぶりですね。

○ ○○

そこにもそうですけれども、もっと厳密に言うと参照 4 の 14~15 ページで、「Chronic toxicity and carcinogenicity」でラットのデータに関して出たんですけども、このシクラニドだと「determined not to be carcinogen.」と書いてあって、マウスの方は次の「Under the condition of this study, there was no evidence of carcinogenic potential.」ですから、個々の試験についてラットにおいても発がんがないと判断され、マウスは全然そんなことはないということです。ヒトではなくて、これはあくまでこの動物についての EPA の判断ではないかと思います。

○ ○○

私もその見解に同意します。参照 4 の 14 ページの C. の項目、下から 2 行目辺りに今、○○が言われたことが書いてあります。その次の考え方として、19 ページの上から 2 行目で明らかにラットのメスで、高用量でがんが増加したというのが書いてありまして、これについてはウェート・オブ・エビジェンスの分析をしないとイケないとなります。

20 ページ以下のところで○○が先ほどから言われている話があるんですが、これは基本的には 2 つありまして、C. の上の文章ではリスクアセスメントの目的としてと書いてありますから、これは問題だと思いますが、リスクアセスメントということになると、これはやはりヒトの外挿を非常に強く意識した部分になります。

その次のパラグラフで「carcinogenic potential is “NOT LIKELY”」と書いてありますから、ここで初めてヒトについては「NOT LIKELY」のクラスになるという形の評価の流れのようでございます。

○ ○○

そうすると、先ほどの雌の肝臓の腫瘍について統計処理を行うというような話がありましたけれども、結局これをやってくれるんですか。やらないんですか。

○ ○○

50 匹でやるということです。

○ ○○

そんなに難しいことではないので、とりあえず母数を 50 としてコントロールが発生ゼロ、最高用量のところは $2+3=4$ の話になるんですけども、 $4/50$ で有意差があるかないかという話をすればいい。

○ ○○

発がん性があるかどうかという判断を統計処理でしておかないと、これで最後の食品健康影響評価では、発がん性があるというような立場からの記載になっていますね。違うんですか。

○ ○○

それはさっき変えました。24 ページの 12 行目以下のところで、がんの話は雌では肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められたとして、その後ろに EPA の今の *in vivo* の発がん試験の

ところで発がん性ありとはしないという部分を 1 行入れて、それに加えて、遺伝毒性は認められなかったのとと修文すると先ほど提案したんです。

○ ○○

このデータだけを見て、発がん性があるかどうかを判断するのが難しい。ですから、やはり統計学的にちゃんと見ておかないとまずいのではないかと思います。

○ ○○

母数を 50 にすると我々が判断しましたので、それについては統計処理をしてみないといけないという部分が残りますから、それをやればいいだけのことで、そんなに難しい処理とも思えませんから、事務局で処理をしていただいて、今の話につなげばよいかと思っています。休憩時間に作業をしてくれるそうです。

○ ○○

休憩時間にカイの二乗検定をやっていただくということで、とりあえずそれによって有意な増加とか、雌では肝細胞腺腫及び肝細胞癌が有意な増加を示したというような結論になるかもしれませんが、とりあえず食品健康影響評価についてのラットの肝腫瘍以外を少し詰めていきたいと思っています。

したがって、ただいまのところでは、「メスでは肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められた」で切って、総合的にこれは EPA という言葉を入れた方がいいですか。

○ ○○

いいと思います。

○ ○○

EPA では総合的に判断して、マウス、ラットには発がん性があるとは考えなかったということを入れて、更に遺伝毒性は認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性とは考えがたく、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いうような表現にしていきたいと思っています。

先ほどの統計処理の結果、有意差があるということでしたら、それも盛り込むということでやっていきたいと思っています。細かい表現については、○○や私などで再チェックしたいと思っています。

あとは 21 行目からですが、ラットを用いた 2 世代繁殖試験において離乳後初期の体重増加抑制及び腎乳頭石灰化が認められたことから、無毒性量は設定できなかったということでございます。これが ADI 設定の根拠になるということでございます。

25 ページですが、ADI 設定のための最小毒性量としては 1.9 mg/kg 体重/日ですが、安全係数を幾らにすればよろしいかということでございまして、300 ということで提案をしていただきました。米国が 300、豪州は 200 ですが、米国の方は不確実係数として、しばしば 3 を使っているということから 300 ということで。この安全係数に関してはいかがでしょうか。

○ ○○

前回もあったと思いますけれども、この EPA はデフォルトで大体 3 だと思えますが、豪州の方はちゃんと理由を付けて、この程度のものだということであれば、私は根拠のある方がいいのではないかと思います。

○ ○○

200 ということですか。

○ ○○

この石灰化とか、そういったものの判断もあると思います。

○ ○○

そのところで 2 世代試験の話を見ると、用量設定が 30、300、1,000 ppm となっています。300 から 1,000 のところは 3 倍、30 から 300 のところは 10 倍。今、問題になっている LOEL は 30 ppm の変化がその下の用量では出ないだろうという考え方をするとき、その下の用量が 10 ppm になるのか、3 ppm になるのかという話に行くだろう。全体の試験を見渡すと、長期毒性のところなどは 3 というようなもの。イヌだと 4 ppm という話になっていますし、その辺りを総合的に見ると、マウスの 5 ppm というのも出てくるけれども、恐らく 30 の下の用量として 10 ppm まで落としたときに影響は出ないのではないかという印象があります。ただ、根拠はと言われるとつらいと思っています。

少なくとも 10 倍にまで落とす必要はないと思いますけれども、2 と 3 でどちらがどうなのかと言われたときに、私は決めかねる。それからすると、安全の側に立っておけば 3 倍くらいとっておけば大丈夫かなと考えていましたが、いかがでしょうか。

○ ○○

私も結論から言えば、この 300 でいいと思いますけれども、それよりも前にこの腎臓の乳頭部の石灰化は、石灰沈着という病的意義がそれらの判断から言えば、あまりないのではないかという気がします。でも、これは生データに帰れないので何も言えません。そういう意味では、ここで通常用いられている 300 でとどめておいていいかと思います。

○ ○○

他の先生方はいかがでしょうか。

○ ○○

24 ページの 26 行目の表現ですけれども、この書きぶりですと食品安全委員会として無毒性量は設定できなかったことによる係数は 3 で固定ですよという印象を与えますので、やはり LOEL 所見が軽微だったということを書き加える必要があるのかと思いますが、その点はいかがでしょう。

○ ○○

では、付け加えるということでもよろしくお願いします。

それでは、ADI については安全係数を 300、最小毒性量として 1.9 mg/kg 体重/日、ADI につきましては 300 で除した 0.0063 mg/kg 体重/日ということで提案させていただきたいと思っています。

先ほどの肝臓の腫瘍の統計処理に関しては、休憩時間を挟んでやっていただくということで、とりあえずADIについては案ができました。もしよろしければ、ここで5分ほど休憩させていただきます。よろしくお願いします。

(休憩)

○ ○○

それでは、引き続きまして、次の剤でありますノルフルラゾンの食品健康影響評価について審議を進めたいと思います。事務局から説明をお願いします。

○ ○○

それでは、農薬ノルフルラゾンの説明をさせていただきます。

3ページを御覧いただきたいと思います。本剤についてはポジティブリスト制度の導入によって暫定基準が設定されておりまして、2008年3月に厚生労働大臣より残留基準値設定に係る食品健康影響評価の要請があったものです。

6ページにノルフルラゾンの概要が書かれております。用途は除草剤でございます。構造式は6番に書いてあるとおりです。

開発の経緯でございますが、これは○○からコメントがありましたが、サンド社が開発したということございまして、開発の経緯には、このサンド社が開発したということを入れるようにしたいと思っております。ノルフルラゾンにつきましてはピリダジノン系除草剤ということで、根から吸収されてカルテノイド生成を抑制することによって除草作用を示すということです。米国、豪州で登録されておりますが、日本では登録されていないということでございます。

7ページに「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」を記載してございます。これにつきましては、米国資料及び豪州資料を基に毒性に関する主な科学的知見を整理したということでございます。運命試験につきましては、¹⁴Cで標識したものが利用されております。

「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) ラット①」でございます。こちらにつきましては、ノルフルラゾンを2または10 mg/kg体重で単回投与、2 mg/kg体重で単回静脈内投与、もしくは反復投与で試験がなされております。投与後96時間で尿中、糞中の排泄量を調べておりますけれども、尿中に18.5~28.4%、糞中には65.3~79.5%が排泄されているということでございます。吸収率は18.5%以上と考えられております。

代謝物が13種類同定されております。代謝経路につきましては4つあると考えられております。その①はN-脱メチル化、②にグルタチオンによる塩素原子の置換、③に芳香環のグルタチオン抱合、④に水素による塩素原子の置換というものでございます。

「(2) ラット②」でございます。こちらの方はスルホン代謝物の存在を明らかにする目的で行われております。その結果、尿及び糞中のいずれからもスルホン代謝物が検出され

ております。尿中においては 1 mg/kg 体重投与群で 0.03% TRR、100 mg/kg 体重投与群で 0.2% TRR、糞中にはそれぞれ 0.3% TRR、0.1% TRR ということでした。

「(3) 畜産動物」の「①ウシ」の試験では、ホルスタインの泌乳牛を使った試験が行われておまして、脂肪、筋肉、肝臓、腎臓において親化合物及び代謝物 B が検出されております。量としては $<0.01\sim 0.02\ \mu\text{g/g}$ 、あるいは $<0.01\sim 0.04\ \mu\text{g/g}$ 検出されているということになります。

乳汁においても親化合物と代謝物 B が多いところで $0.06\ \mu\text{g/g}$ 検出されているということになります。ノルフルラゾンの代謝物 B の可食部及び乳汁中への移行はわずかである、蓄積傾向も認められなかったという結果でございます。

「②ニワトリ」でも行われております。産卵鶏を用いた試験でございまして、牛と同じような傾向があります。卵にも同じように認められておまして、いずれも $<0.01\sim 0.08\ \mu\text{g/g}$ の範囲であったということになります。

以上です。

○ ○

ただいまのところ、6 ページの「7. 開発の経緯」については、○○の方からコメントがありました。

7 ページ「1. 動物体内運命試験」でラットの①、②、畜産物でウシとニワトリということの説明していただきました。代謝物 B が検出されたということですが、これについて代謝物 B の重要性を審議しなくてはいけないんですが、これについてはいかがでしょうか。

○ ○

できたら○○に教えていただきたいと思っていますことがあります。それは 7 ページの「(2) ラット②」の代謝試験の中で、スルホンのメタボライズ等について別立てでやられた実験のようですが、これはここに書いてある程度のことか、実は評価書の中にも書いていなくて、よくわからないんですけれども、この実験は硫酸抱合体が生ずるという意味なんですか。

○ ○

これが本当は硫酸抱合体はこういう場合、スルホン代謝物とは言わないわけですので、何だろうなということで、その硫酸抱合体ができたら、どういう可能性のものができるかという構造から考えているんですが、しかもスルホン代謝物についてはここしか出てこないで、他には全く出てこないです。なぜこれを記しているかという意味がわからなかったです。何とも言いかねます。

○ ○

とりあえず測ってみて、量としては比較的少ないけれども、感じとしては、糞尿中に出てくるものがあります程度の話でしかないですね。私も意味がわかりません。もしそれでよいということであれば、記載は記載として代謝物 B の話が後で問題になってくるので、

これは実はグルホシネートのところで、また幹事会で議論をしなくてはいけない問題とも関連するのですが、通常は作物の方の話で 10%TRR、トータルの残留放射能の 10%を越える場合に、なおかつ親化合物との相対的な毒性を見た上で、更にもうちょっと言うと実際の残留レベルがどのくらいなのかで決めていくんですが、議論を先取りしてしまいますと、植物の方でこの残留レベルは全然わかっていないんです。

この場合のところはかなりはっきりしたことは、ウシとニワトリの残留レベルは放射標識をつかって調べてみると、0.01 ないし 0.06 $\mu\text{g/g}$ ですから ppm ということになります。そうすると、これは状況によっては 0.01 ppm という一律基準を超えることがありますという話になりますから、一律基準を超えてしまう話だと、これは評価対象化合物にしておいてやらないと、ポジリスの場合は超えたら直ちにもうだめという話になってしまうので、これはこの問題から見て、もう既に評価対象化合物にしてしまわなくてはならないというデータになっているんだと解釈していいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。○○の方から説明されたような内容から、代謝物 B が評価対象物質として取り上げなくてはならないということですが、よろしいですか。

それでは、他に御意見がなければ、引き続きお願いします。

○ ○○

それでは、次に「2. 植物体内運命試験」でございます。こちらはかんきつ、大豆、わたについて、土に処理して植物体内運命試験が行われております。

○○から修文をしていただいておりますけれども、処理されたノルフルラズンはかんきつ、大豆及びわたに吸収され、成熟期にはノルフルラズン、代謝物 B 及びその抱合体が同定されております。代謝経路は B の生成及び一級アミンを経由した抱合であると考えられたということでございます。

○○は今日お休みですけれども、コメントをいただいておりますので、対応をしております。ボックスが 20 行目にあります。先ほどの話にも出てきましたが、代謝物の関係で代謝物 B、脱メチルノルフルラズンですけれども、これにつきまして、生成量がわかる記述がないということを事務局コメントしました。○○の方からもコメントがありまして、一つひとつ対応してきたところです。

○○の方からは、代謝物 B に関しましては 9 ページに④がございまして、厚生労働省を通して資料請求をしていただきますようお願いいたしますというようなことがコメントがあります。

植物代謝はここまでですが、次はどうでしょうか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

では「3. 土壌中運命試験」です。

「(1) 好氣的土壤中運命試験」でございます。これにつきましては、22℃、湿度 75% の条件下でインキュベートする試験が行われておりまして、推定半減期は 130 日であったというようなことでございます。親化合物は 99% 認められたのですが、365 日後には 12~23% に減少したということです。分解物 B につきましては 1% から、365 日後には 31~36 % TAR に増加しております。

二酸化炭素につきましては、累積で 23~31% TAR が認められたということでございます。土壤においてやや分解されにくく、分解物 B は更に分解されにくいと考えられたということでございます。

〇〇の方からコメントがございまして、「Aged study にもありますが」ということで、コメントがありました。他の剤との並びや、詳細な記載がされていないことから、結果的には今回記述しないことにしようというような話になっております。

「(2) 好氣的湛水土壤中運命試験」でございます。これも〇〇の方から修文をいただいておりますけれども、湛水した土壤に添加して 22℃ で遮光下、好氣的条件下でインキュベートするようなやり方で実施されております。推定半減期は 6~8 か月であったということでございます。親化合物は処理直後 98% TAR だったのですが、処理 90 日後には 67% TAR に減少した。分解物 B については 90 日後に 11% TAR に達したということでございます。ノルフルラゾンは好氣的湛水土壤中で分解されにくかったという結論でございます。

「(3) 嫌氣的湛水土壤中運命試験」でございます。こちら〇〇に修文をいただいております。嫌氣的条件下でインキュベートするというような形になっております。推定半減期は約 8 か月ということでございます。親化合物は処理直後 94% であったのですが、365 日後に 41~45% になった。分解物 B は 365 日後に 19% に達したということでございます。嫌氣的湛水土壤中でも分解されにくかったというようなことでございます。

「(4) 土壤表面光分解試験」でございます。密封フラスコに入れた土壤に添加して太陽光で分解を試みております。推定半減期は 12~15 日ということございました。これは暗所対照区が 96% に対して、照射区では 47% ということでございます。代謝物 B は 15~43 日後に最大で 6% TAR 検出されたということでございます。

「(5) 土壤吸脱着試験」でございます。米国土壤 5 種類、その他に 6 種類の土壤を用いた試験が行われておりまして、吸着係数は 0.14~26、脱着係数は 1.37~10.1 であったということでございます。〇〇から Koc 等のデータも少し加えることができそうだとということがあったのですが、土壤の情報が少ないので記述はあきらめましょうという話になっております。

「4. 水中運命試験」でございます。加水分解試験が行われておりまして、pH5、7、9 の滅菌緩衝液で行われております。ノルフルラゾンは期間中 97~99% TAR 認められて、いずれの滅菌緩衝液中においても加水分解に対して安定であったという結果でございます。

「(2) 水中光分解試験」が行われております。pH7 の滅菌緩衝液で行われております。太陽光を照射するというものでございました。ノルフルラゾンは容易に光分解されており

ます。推定半減期は2～3日ということで、処理6日において暗所対照区では親化合物が95%認められたのに対して、照射区では7%であったということでございます。

照射区からは非揮発性の分解物として、B、C及びノルフルラゾンの二量体が同定されています。そのうちの1つは処理6日後に16% TAR 認められたということでございます。

以上でございます。

○ ○○

続いて、5と6もお願いします。

○ ○○

「5. 土壌残留試験」につきましては、資料に記載がございませんでした。

「6. 作物残留試験」につきましては、国内における作物残留試験は提出されていないという状況でございます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。それでは、ただいま説明のありました8ページの12行目「2. 植物体内運命試験」から順に特に御指摘のあったところを中心に審議していきたいと思えます。

植物体内運命試験では、○○の方から16～17行目に修文がありました。今日は○○はいらっしゃらないですけれども、○○の修文に基づいて修正いたしました。

20行目から、事務局と○○の方とのやり取りが記載されております。事務局の方からEPAの方では代謝物Bの生成量がわかる記述がありませんということです。○○の方から、幾つかの説明がありました。特にいかがでしょうか。○○がいらっしゃらないので、解説がわからないところもあるのですが。

○ ○○

それでは、○○の4つのコメントです。①はピーナツ、小麦、トウモロコシ、ニンジンでも試験がありますということでございましたが、こちらは、作物名は出てくるんですけれども、結果に該当する部分がないため記載しませんでしたということで、これは了解していただいております。

②の標識位置の異なる標識体があるのですが、以下の結果についてはフェニル基に標識したものと理解してよいでしょうかというようなことで書いてありますので、参照3の17～18ページには、そのように読み取れますというような回答をしております。これも御了解いただいております。

③ですが、ノルフルラゾンと代謝物B及びその抱合体でしょうかということに関しては、修文させていただいたのですけれども、更に先生の方から修文をいただいたということになっております。できるだけシンプルに書いた方がいいという判断ということで、先ほどの修文になっているわけです。

④の方が代謝物Bに対してADIを決定するために重要なので情報が欲しいということで、

厚生労働省を通して資料を要求していただけないかというようなお願いがあったということでございます。

○ ○○

ありがとうございました。④では、シンジェンタには既にもう問い合わせをされているのでしょうか。

○ ○○

これは評価書評価ということで、全くしていません。

○ ○○

わかりました。あとは○○の方からも、更に一番下にありますようにコメントが付いておりますが、特に問題となるところはないようにも思われます。今のところで御質問あるいはコメントはありませんでしょうか。

○ ○○

厚生労働省を通じて資料請求というところがありますが、これはどういうふうにいたしますでしょうか。

○ ○○

前にこれと似たような値をとったことがありましたね。

○ ○○

あのときは入れない理由を聞きました。今回はもう入れてしまえばいいのかなというのも一つあります。

○ ○○

さっき動物の残留の話から、要するに○○がこの代謝物 B について言われているのは、これを評価対象化合物にするかどうかの話を知りたくて、何%TRR なんだというのが一番ポイントになるんですけども、そのデータが出てこないものだから神経質になっておられたのだと思います。

ところが実際は動物残留から見ると 0.01 ppm を超えてしまうので、これは評価対象化合物にせざるを得ないという話になります。何らかの形でこれが飼料とかそんなものを通じて動物に与えられた場合に、何らかの格好で残る可能性があるという意味合いですから、その意味ではお問い合わせをする意味はあまりないと思います。あった方がいいに越したことはありません。

○ ○○

わかりました。では、B はもう既に評価対象物質で問い合わせをする価値はあるが、特にあえてしないということによろしいでしょうか。

引き続きまして、9 ページの「3. 土壌中運命試験」の「(1) 好氣的土壌中運命試験」に関しましては、○○の方から 12 行目にありますように質問があります。これについて事務局とでやり取りがあったみたいなのですが。

○ ○○

この Aged study が掲載されているんですけども、こちらについても掲載したらどうでしょうかというような意味合いの質問だったということでございます。事務局の方からは、他の剤ではあまりこういった Aged study については載せていないものですから、そういったことを回答しております。

更にこの試験については詳細な記載がされていないということで、適切な記述ができるかどうか不明ということで返しています。Aged study という適切な日本語も含めて教えていただければというようなことも返したのですが、〇〇の方からは Aged study はより現実的な土壌吸着を示すと考えられますということですが、しかしながら、詳細が記載されていないということから、今回は記述しないということでもいいでしょうということをお伺いしたところでございます。

〇 〇〇

〇〇も了承されているということで、特に問題ないと思いますので、次に行きたいと思えます。

9 ページ「(2) 好氣的堪水土壤中運命試験」につきましても、〇〇の方から用語の修文をいただいております。2 点ありまして、15 行目は壤土底質の「底質」以降を削除ということです。16 行目は「薄明かり」を「遮光下」ということで訂正していただいております。

10 ページの「(3) 嫌氣的堪水土壤中運命試験」についても〇〇の方から、前の試験と同様の用語の訂正をいただいております。

問題となりますのは「(5) 土壌吸脱着試験」で 29 行目、〇〇の方から「参考資料も添付しました。Koc 等少しデータを加えることができそうです」というコメントもありまして、事務局の方で説明して、結局は記載をあきらめるということでしたので了承していただいております。事務局の方から補足をお願いします。

〇 〇〇

こちらの方は Pesticide manual に幾つかデータが載っているということで、土壌の情報がわからないとかいうことでした。しかし、十分なものが記載できないということで、〇〇も了解をいただいたということでございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。それでは、11 ページですけども「4. 水中運命試験」「5. 土壌残留試験」「6. 作物残留試験」につきましては、特に御指摘はありません。

今までのところで何か追加の御発言はありませんでしょうか。なければ引き続きまして、「7. 一般薬理試験」について以降、説明をお願いします。

〇 〇〇

それでは、11 ページの「7. 一般薬理試験」からでございます。

一般薬理試験につきましては、参照した資料に記載がございませんでした。

これから急性毒性試験に入りますけれども、その前に 11 ページの下に「事務局より」というボックスに書いてありますが「以下の試験で EPA は NOAEL ではなく NOEL として判断し

ていました」ということを書いております。〇〇からは、EPA ではすべて NOEL を使っていて、NOAEL は使っていないのではというようなコメントがあったところがございます。

12 ページ「8. 急性毒性試験」からでございます。急性毒性試験がやられておりまして、表 1 に結果がございます。経口・経皮の毒性試験が行われておりまして、毒性は弱いだろいうような結果でございますが、症状の記載はございませんでした。〇〇からは「値も大きいので OK」、〇〇からは「毒性試験が行われた時期が古く、限られた資料で評価せざるをえないと思います」というコメントがございました。

次に「眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。ウサギを用いた刺激性試験では、眼、皮膚のいずれに対しても刺激性は認められなかったということでございます。皮膚感作性試験でございますが、こちらの方は検体中のノルフルラゾン純度が不明であったり、陽性対照の成績が陽性でなかったというようなことから、評価に用いることができないと判断されました。

「10. 亜急性毒性試験」も続けていきます。「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。これは一応参考データということにしております。

こちらの試験は CFE ラットを用いた混餌投与による試験でございます。毒性所見が 13 ページの表 2 に示されております。こちらの試験では 500 ppm 以上投与群の雄で肝及び甲状腺絶対重量増加等が認められています。雌では 2,500 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加が認められておりまして、無毒性量は雄で 250、雌で 500 ppm であると考えられております。こちらの試験では用量及び摂餌量に確実性が欠けているということで、アメリカのテストガイドラインを満たしていないので参考データとしております。

13 ページの 2 行目に〇〇から、より長期でより低い NOAEL のものがあるので、OK というようなコメント。〇〇からは、古い試験で使用されている CFE ラットの系統の一般的な特性を情報があつたら教えてほしいというようなコメントがございます。このデータは参考とするしかないというコメントもございました。

「(2) 6 カ月間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。ビーグル犬を用いておりまして、混餌投与による試験が実施されております。毒性所見は表 3 のとおりです。150 ppm 以上投与群の雌雄で所見が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 50 ppm であると考えられております。

13 行目に「事務局より」が書いてあります。

EPA では、慢性毒性委試験としていたのですが、投与期間が 6 か月だったので、こちらの方は亜急性毒性試験としております。また、本試験が EPA では ADI 設定根拠となっていることを記載させていただいております。

〇〇からコメントをいただいております。肝絶対重量が増加しているが、組織変化はなかったのか、また ALT や AST の減少の意義が毒性評価としてどのように考えるのかということコメントです。組織変化については記載が見あたりませんでした。後で議論していただければと思います。

以上、亜急性まででございます。

○ ○○

それでは、12ページの「8. 急性毒性試験」から順に審議したいと思います。まず急性毒性試験につきましてはコメントがありまして、事務局より症状についての記載がなかったということと、○○と○○からコメントがありました。○○の方からは非常に値が大きいので、特に問題はないということ。○○の方からは、限られた資料での評価という点でございます。他は特にないですね。

それでは、引き続きまして、特に問題のありました点について、まず「10. 亜急性毒性試験」の「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。これは参考データで、非常に古い1971年の試験です。

13ページを御参照ください。事務局より、この試験につきましては幾つかのパラメータが欠如しているということから、参考データが適当であるという提案がありました。○○の方からはOKということ。○○もデータがないので参考とするしかないという結論を示されていまして、○○の方はCFEラットについてのバックグラウンドがわかっていたら教えてほしいということございました。

事務局の方でCFEラットについては、何か情報はございますか。

○ ○○

調べてはみたのですが、手がかりは得られませんでした。

○ ○○

先生方、何か御存じでしょうか。

○ ○○

調べてみましたが、何も出てこなかったです。そういう状況で評価書評価をしないといけなというのも寂しいんですけども、仕方ないと思います。たしか70年代で使われているのは何件かありました。具体的な背景データはわからないので、本来ならば入手してやるべきかと思っておりますけれども、ないのでしたら仕方ないと思います。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

私のコメントで「lack of verification?」という表現ですが、確かにこういう表現が英文中に書いてありますけれども、12ページの24行に「用量及び摂餌量に確実性が欠けている」という表現は意味がつかみかねたので、多分これは想像するに摂餌量を正確に測定しなかったために検体摂取量が算出できなかったという意味だと思うんですが、もしそうならそういう表現をしておいた方がわかりやすいのではないかと思って、あえて疑問の形で依頼したのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

これはデータが非常に古くて、見ていると明らかだけれども、1970年代初頭。GLPがま

だ動いていない時期です。したがって、データのベリファイがやられていないんです。どのくらい確かかという話は確約がとれていないです。基本的にはそういう内容のところだと思います。

実際上の試験のところ、例えば混餌経口投与ですから安定性がどうのとか、更に混ぜたときのデータが残っていないとか、そういうようなことからすると、本当にここで計算ができますかというのは保証できませんという意味合いです。

○ ○○

○○はこの表現で問題ないということですか。確実性というのが非常にあいまいだなと思ったので、具体的な表現は確かに言われたとおりにかなと思ったのですが、他の先生方がこれで御了解でしたら、このままで結構です。

○ ○○

同じところに「欠けているため米国テストガイドラインを満たしておらず」というのをここに記載しておりますけれども、これはもしかしたら削除した方がいいかと思ったのですが、検討していただければと思います。

○ ○○

英語で書いてあるから、いいのではないのでしょうか。

○ ○○

先ほどのシクラニリドのところ、22ページの9行目「米国テストガイドラインに準拠せず」を先ほど削除していただいたのですが、これも同じような形で削除した方がいいのかなというような意味合いです。

○ ○○

わかりました。では、「米国テストガイドラインを満たしておらず」を削除します。

○ ○○

EPAの審議のときにガイドラインの話と同時にGLPに準拠しているかどうかをまず最初に調べることになっています。ですから、これはどちらかという細かい点でガイドラインから逸脱していて、同時にベリフィケーションの過程が全然なくて、その意味で信頼性がないという話になっていたと思います。我々のところはGLPに従ったものしか審議しないとはしていないので、その辺は多少表現を緩くしておかないと、この形で書いてしまうと問題が出るでしょうから、シクラニリドのときに準じた方がいいと思います。

○ ○○

わかりました。

○ ○○

一言だけ。○○のおっしゃったことは多分、確実性が欠けているというのは、データがこんなに動いていることを言っているのではないかとおもうので、ベリフィケーションなので「裏づけが欠けている」くらいにしておけばどうでしょうか。そういうことを先生は気にされたのではないですか。

○ ○○

確実性という言葉自身がスムーズにすっと入ってこなかったもので、他の表現があればということだったんですけども、今の○○の提案でいいと思います。

○ ○○

では、「裏づけが欠けているため」ということにします。

それでは、時間が押してきていますので、5時で終わらせていただきますが、先ほどの統計検定の件も討議して決着を付けないといけないので、このノルフルラゾンについては50分くらいまでに審議を終わらせたいと思います。

13 ページ「(2) 亜急性毒性試験 (イヌ)」です。これについても事務局の方から指摘されていますように、EPAでは投与期間が6か月なので亜急性試験に相当するということ。しかしながら、本試験はADI設定根拠となっているということです。

○○の方から、この試験に関しては肝重量の増加があるが、組織学的変化はなかったのかということと、ALTやASTの減少の意義について、どう考えるかという御質問がありました。それを残すかどうかということです。組織学的な変化は少なくとも肝重量の増加に対するものはないということによろしいですね。

○ ○○

要するにこの剤自身が肝臓あるいは腎臓、甲状腺に何らかの影響があると。肝臓の毒性となれば、ALT、ASTは通常上がるだろうと。それが減少と書いてあるので、どういうことなのかというのが1点。

ただ、この参照3と書いてあるところの8ページの最初のカラム、「b. Subchronic Toxicity」の下から6行目になりますか、「unknown biological significance」と書いてありますが、ラットの試験でalkaline phosphataseとかaspartate aminotransferase (AST)の活性が下がったということは、生物学的意味がわからないと書いてあります。

○ ○○

次のページに、ドーズを決めた理由が絶対と相対の肝重量の増加とコレステロールの増加を基にして決めたというから、毒性のところから消してしまえばどうでしょうか。

○ ○○

それを提案していただけるのでしたら、私も毒性としてどうとらえるのかわからないです。「biological significance」と書いてあります。

○ ○○

決めた根拠が次のページですね。「based on increases in alkaline phosphatase activity, liver weight, and liver to body weight ratio in both sexes.」によって決めたと。ですから、これを入れておけばどうですか。他の関係ないものは、データが書いてあるけれども、毒性とは判断しなかったということで消してしまえば。

○ ○○

他の先生方はいかがですか。○○、いかがですか。

○ ○○

ややこしいですが、これは基本的に生データまでさかのぼれないところがあって、なかなか我々の独自の見解は出しにくいので、EPAはこのように判断していると、前にたしか○○からそういうサジェスションがあって、我々としては判断が付きにくいから EPA はこう判断しているというような書き方しておいたらどうかということはあるので、今回もそれにしたらと思っていただけですけども、○○、○○はその辺りはどうしますか。もっとぎりぎりやりますか。

○ ○○

どちらでもいいんですけども、EPA の資料に基づいてやる。EPA の資料の決め方が重量の増加とコレステロールと書いてあるんだから、別にそんなにぎりぎりのつもりもなかったです。

○ ○○

私自身が毒性をやっている上で、この ALT、AST の減少はあまり書かない方がいいのではないかと。肝臓に影響があったという場合は上がっているのがある意味では基本かなと思っています。実際この 8 ページには、「unknown biological significance」と書いてありますので、とっておいた方がいいのではないかと思います。

○ ○○

他の先生方はいいですか。

○ ○○

そういたしますと、甲状腺の絶対重量の増加につきましては、削除の対象になるんでしょうか。

○ ○○

甲状腺が増加するというのは毒性変化ですか。

○ ○○

EPA はとっていないです。

○ ○○

あくまでもこれは肝臓の組織学的変化、あるいは重量との関連から見ると減少は生物学的に考えにくいということですので、甲状腺は他の試験も含めて動いていますので、これはこの委員会としては採用していいのではないかと思います。

○ ○○

私もそう思っています。入れておいても、誤解を与えとか変だというイメージを与えないのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございました。それでは、ALT 及び AST の減少は削除します。

○ ○○

一番最初のところに○○から指摘があって、EPA の 1996 年の報告書はすべて NOEL で評

価していますという指摘があります。NOAEL と NOEL は 1996 年のころ、フェデラル・レジスターになると、ここの報告は NOEL なのに NOAEL に変わってしまうとか、結構ややこしい話があって、これはどういうふうにしたらいいのかなということもよくわからないけれども、〇〇、どういうふうに考えていますか。

〇 〇〇

他でも EPA のものは、かなり NOAEL に関係したものがみんな NOEL ですので、我々は NOAEL と読み換えてもいいのではないかと思っていました。

〇 〇〇

やはりそういうふうには解釈して、EPA 自体が表記を変えているだけで、実質的には NOAEL でやっているよということですね。

〇 〇〇

〇〇は両方出ておられるから知っていますが、動物薬などもそうやって、ちゃんと書いています。

〇 〇〇

そうであるとする、さっきの biological significance はなしと書いてある。だけれども、上の方には非常に大きく低下しているということが書いてあって、評価書の項からすると、ここはどちらを取っていると書いてあるとも思えないです。

〇 〇〇

皆さんの意見が削除するという事ですから、これは削除するという事で問題ないと思います。こういうことで時間をとるのもどうかと思います。

〇 〇〇

基本的には biological significance がないということは、毒性所見とはとっていないという解釈でいきましょうという意味ですね。それであれば、そういう形で構いません。

〇 〇〇

ありがとうございます。それでは、時間が押してきていますので、慢性毒性及び発がん性試験の説明を取り急ぎお願いします。

〇 〇〇

14 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

「(1) 9 カ月間慢性毒性試験 (ラット) でございます。こちらは SD ラットを使っていますが、3 世代繁殖試験の F₁ 動物を使っております。毒性所見が表 4 に示されております。本試験で 500 ppm 投与群の雌雄で尿細管変性等が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm であると考えられました。

16 行目の表 4 について、〇〇より修文をいただいております。雌の方のアンダーラインを引いた部分を追加していただいているということです。17 行目に〇〇の方からコメントがございます。「pigment deposition は色素沈着で、硝子滴は hyaline droplet です。この本体を確認し、病的意義について議論する必要があります」ということでございます。

こちらの方は資料3の方に載っております。

○ ○○

これについては後で説明しますので、続けていただいてもいいです。

○ ○○

わかりました。では、次に「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございます。これも3世代繁殖試験の動物を使っているということです。毒性所見は表5に示されております。無毒性量は雌雄とも375 ppmということでございました。発がん性は認められていません。こちらの方も表5について、○○から修正をいただいております。なお、4行目に書いてありますが「有効数字3桁でまとめています」というのは、投与群1,030 ppmというところを書いてあるんですが、原本の方には1,025 ppmということが書いてあるようですが、○○の御指摘で1,030としているということでございます。

「(3) 2年間発がん性試験(マウス)」でございます。こちらは混餌投与で行われている2年間の発がん性試験でございますが、毒性所見が表6、非腫瘍性病変でございますけれども、記載されております。腫瘍性病変につきましては、1,360 ppm投与群の雄で肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及びがんの合計が統計学的に有意に増加したということでございます。無毒性量は雄で85 ppm、雌で340 ppmであると考えられております。

投与に関連し、1,300投与群の雄で肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及びがんの合計が統計学的に有意に増加したが、雌では発がん性は認められなかったということでございます。こちらにつきましては、豪州では少し違った記載になっているということでございます。16ページの9行目に○○からコメントが出されております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。それでは、まず14ページの3行目の「(1) 9か月間慢性毒性試験(ラット)」の所見でございます。これは先ほど○○の方からお話がありましたように、尿細管の変化につきましてコメントをいただいておりますので、説明をお願いします。

○ ○○

尿細管のところに「hyaline pigment deposition」という記述が参照3の9ページの4行目の辺りに書いてありますけれども、このpigmentと言えは色素になるので、ヘモジデリンとかシュモールというイメージがあるのですが、頭にhyalineと書いてありますので、これは多分「hyaline droplet deposition」という理解の方がいいかと思えます。ですから、日本語で「尿細管硝子滴」の増加。括弧の英語はとられておいた方がいいかと思いません。自分で疑問を投げかけて、自己完結の形で説明しましたけれども、尿細管の硝子滴の雄は多数増加、雌は少数増加。英語はとるということでいいと思えます。

○ ○○

よろしいですね。その他にこの9か月間の試験で何かありませんでしょうか。

なければ「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」に関しましては、15

ページの表 5 の雌 1,030 ppm の尿細管の所見で「亀裂」を「円柱」と〇〇に修正していただいております。他にはないですね。

○ ○○

さっきの説明ですけれども、私が聞きたかったことは、本文が 1,025 ppm なので、投与量は丸めるといっても 1,030 というのはだめではないかと。いいと言ったのではなくて、そちらにしたらどうですかという意味です。だから、私は 1,025 ppm に直したはずです。つき合わせたときに違うのはまずいのではないですか。

○ ○○

失礼しました。これは 1,025 ppm ということでいいですね。

○ ○○

多分勘違いしていたのは、LD₅₀ だけは一番下の数字を丸めているので、そこと混乱したと思います。すみません。

○ ○○

評価の中でしたり ADI を切り上げるのは構いませんけれども、データそのものを自分で適当に 3 けたにすることはしない方がいいと思います。

○ ○○

訂正をお願いします。あとは 15 ページの 6 行目「(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)」については、16 ページに〇〇から腫大という用語につきまして御指摘がありました。〇〇、よろしいですか。

○ ○○

腫大で結構ではないかと思しますので、表 6 の英語はとられたらいいのではないかと思います。

○ ○○

ただ、その下の結節性腫大はよくないのではないかと思います。原文はどうなっているか確認はしていませんけれども、これは肝臓の腫瘍が増えているので、恐らく結節性病変という意味だと思います。

○ ○○

あと事務局の方からこの試験に関しまして、EPA と豪州の記載内容が若干異なっており、豪州の NOAEL の方が低く設定されています。評価書 (案) より詳しい記載のあった EPA の記載を主にまとめましたが、本調査会の NOAEL について御検討くださいということですが、これはいかがでしょうか。

○ ○○

オーストラリアは完璧に NOEL で評価していますから、こういうことはあり得ると思います。

○ ○○

豪州と EPA で若干記載方法が違うということを理解する必要があると思います。

あともう一点、事務局の指摘ですけれども、豪州資料中にある試験開始 20 週後に対照群の雄と 85 ppm の投与群で死亡例が大量に発生し、その結果 85 ppm 投与群では 56 匹、雌雄は不明になったと記載があります。EPA の資料中にはこのような記載はありませんというように指摘がありました。

あとは豪州資料中の腫瘍発生については、有意差検定されたかどうかは不明ですという記載がありまして、〇〇から、生データがわかれば、それを用いて議論して決定する必要がありますということですが、生データは全くないですか。

〇 〇〇

多分無理ですね。それを承知で書かせていただいたのですけれども、死亡に関しては、多分これは雌雄を合わせた数がこれだけしか残らなかったという意味ではないかと思えます。多分 50~60 くらいでスタートしていますので。これをここに書くかどうかということになると思えます。基本的に EPA には記載がないですけれども、あえて書かなくていいのかなと思えます。

もう一点は腫瘍の発生です。肝臓に腺腫が発生しているとありますけれども、腺腫と腺がんが有意に増加したと書いてありますが、本来ならば具体的な数があれば記載してほしいなと思ったのが 1 つは生データということ。ないようですので、記載されているとおりでいいかと思えます。

〇 〇〇

ありがとうございました。発がん性試験のところで、他にありませんでしょうか。

先ほど予告しましたように、5 時がこの会場が閉まる時間となっていますので、この剤につきましてはもう少し審議する事項が残っていますが、ここで終わらせていただきまして、先ほど審議しましたシクラニリドの方のラットの肝臓におけます雌の最高用量に有意差があるかどうか。カイ二乗検定をしていただきましたので、これについて事務局からかいつまんで説明をお願いします。

〇 〇〇

お手元にカイ二乗検定のざっとした結果を配ってあります。最終的な結論だけ申し上げますと、1,000 ppm の雌の所見でございますが、肝細胞腺腫 3/50、有意差はありませんでした。肝細胞がんは 2/50 例で有意差は付きませんでした。その合計として 4/50 例に有意差が付いたという、この四角のところは結論でございます。

〇 〇〇

これは有意水準は 5% ですか。

〇 〇〇

5% です。

〇 〇〇

5% ということで、そうしますと評価書のところでこれを盛り込むということですが、あまり審議する時間がなくて申し訳ございませんが、シクラニリドの評価書たたき台の 24

ページの食品健康影響評価を御参照ください。13行目で、雌では肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められたが、最高用量で有意差が認められたとなります。括弧して有意水準5%でよろしいでしょうか。

○ ○○

通常書きぶりですと、例えば1,000 ppm投与群の雌において肝細胞腺腫及び癌の合計で有意な増加が認められたというのが一般です。

○ ○○

わかりました。通常書き方で結構ですが、1,000 ppmの雌で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計数で、有意差が認められたということによろしいでしょうか。

○ ○○

先ほどから議論されていて、○○が言われたような形で、この委員会で50例を使うということを説明して、統計処理して有意差があったということを成績のところに書いていただいて、更に最後に評価書のところに今ある表現で結構かと思います。

○ ○○

わかりました。それでは、このシクラニリド評価書のたたき台については、ADIも設定させていただきました。

この剤については一応ADIが設定されたということですが、事務局方から今後の進め方について。

○ ○○

そうしましたら、若干先ほどのがんのところも含めて修文等がかなりございますので、きれいにした形で、先生方の方で確認をお願いしたいと思います。整い次第、幹事会の方へ進めるという形によろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。それでは、もう一つの剤のシクラニリドにつきましては、まだ審議事項が残っているということで、申し訳ないですが、ここで中断させていただきます。長らく御審議いただきまして、ありがとうございました。

それでは、事務局の方から。

○ ○○

今後の会議の日程です。当部会は今年今日で最後です。来年は2月16日、続いて3月9日を予定しております。

以上でございます。

○ ○○

これにて閉会とさせていただきます。どうもありがとうございました。