

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 幹事会第56回会合議事録

1. 日時 平成21年10月14日(水) 13:29～16:30

2. 場所 食品安全委員会中会議室

### 3. 議事

(1) 農薬(ホルペット、モリネート、クロルフェナピル及びイソキサフルトール)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)

鈴木座長、上路専門委員、納屋専門委員、西川専門委員、林専門委員、吉田専門委員

(他部会からの出席委員)

赤池専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、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

### 5. 配布資料

資料1 第56回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料2 ホルペット農薬評価書(案)

資料3 モリネート農薬評価書(案)

資料4 クロルフェナピル農薬評価書(第2版)(案)

資料5 イソキサフルトール農薬評価書(案)

### 6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

少々早いのですが、ただいまから、第56回「農薬専門調査会幹事会」を開催いたします。

本日は幹事会専門委員6名に出席いただいております。林先生は3時ごろお見えになるという連絡をいただいております。

総合評価第一部会から赤池専門委員にも御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、長尾先生は少々遅れるという連絡をいただいております。

それでは、以後の進行を鈴木座長にお願いいたします。

○ 鈴木座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日御出席の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、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。

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公開で行いますので、よろしくをお願いいたします。

事務局の方から資料の確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

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、専門委員名簿になります。

資料1は、本日御審議いただきます農薬の概要になっております。

資料2「ホルペット農薬評価書（案）」

資料3「モリネート農薬評価書（案）」

資料4「クロルフェナピル農薬評価書（第2版）（案）」。

資料5「イソキサフルトール農薬評価書（案）」でございます。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。お手元に資料はみんな整っておりますね。

それでは、議題を順次始めたいと思います。最初に林先生がおられないことなどあつて、審議の順番を変えなければいけない気がしています。その辺りのことも含めて、事務局から御説明いただきたいと思っております。

○ 佐藤課長補佐

本日の審議の順序は議事次第にございますが、ホルペットにつきましては林先生のコメントが過去に幾つか重要なものがございますので、林先生が到着次第ということにいたしたいと思っております。

最初に、クロルフェナピルの農薬評価書（第2版）（案）から審議を行いたいと思うのですが、座長いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

私は合理的かなと思っておりますが、皆様はそれでよろしゅうございましょうか。

そうであれば、クロルフェナピルについて、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料4をお願いいたします。クロルフェナピル第2版の農薬評価書（案）に

なります。この剤につきましては、食品安全委員会の方で一度審議が終わりまして、厚生労働省に通知がされた剤でございます。今回、適用拡大がございましたので、幹事会での審議になります。また、未提出データということで、海外の評価機関に提出された試験が1つ追加になっておりますので、それも併せて審議ということになります。

資料4の3ページに「審議の経緯」がまとめてございます。1996年の初回の農薬登録がございました。第1版関係では2007年9月に食品安全委員会の報告が厚生労働省の方に対して行われております。今回、第2版関係ということで、すもも、キウイフルーツ、キャベツの適用拡大を踏まえた意見聴取の要請が来ております。

この剤につきましては、追加になった部分が23ページ「6. 作物残留試験」。これは別表で後ろの方に付けてございますが、適用拡大された作物の作物残留試験が追加になってございます。また、推定摂取量につきまして、すもも、キウイフルーツ、キャベツをプラスしてありますので、表14が変わっております。

次に追加になった資料ですが、26ページの急性毒性試験の表に代謝物0の結果が追加になっております。

次に38ページの19行目(5)の試験が新たに追加されております。

では、追加になった部分と先生方から事前にいただいたコメントを中心に説明いたします。

8ページに「7. 開発の経緯」がございます。この剤はピロール環を有する殺虫剤ということです。冒頭説明いたしましたように適用拡大申請が3作物について来ています。この剤につきまして、先生方から16ページ以降に上路先生から植物体内運命試験の試験条件につきまして、追加のコメントを幾つかいただいております。

21～22ページ目、水中運命試験のところですが、上路先生から(4)(5)の試験につきまして、コメントをいただいております。

23ページが先ほど御説明いたしましたように、作物残留試験追加に当たりますので、それに併せて推定摂取量の表を変更してございます。

26ページの1行目に吉田先生のコメントをいただいております。代謝物F、表17の上から2つ目の代謝物Fのことですが、これの急性毒性の話云々というコメントをいただいております。これは後ほど御議論いただければと思います。なお、代謝物Fにつきましては、39ページの遺伝毒性試験概要の表40がございます。ここで代謝物Fの試験も結果を書いてございます。

27ページの毒性所見をとりまとめた表19がございます。ここにつきまして、吉田先生と西川先生よりコメントをいただいております。

29ページの表22は毒性所見をとりまとめた表です。ここにつきましても、西川先生よりコメントをいただいております。10行目になります。

30ページの(3)の試験につきまして、5行目ですが、西川先生より削除というコメントをいただいております。

30 ページの(4)の試験のとりまとめの表 25 につきまして、雌の所見のところでは 2 か所、西川先生より記載方法のことにつきまして、コメントをいただいております。

38 ページの 19 行に「(5) 発達神経毒性試験 (ラット)」が追加されております。Wistar ラットを用いまして強制経口で試験を行っております。本試験におきましては、母動物では毒性所見は認められておりません。児動物で 15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で所見が幾つか認められておりますので、発達神経毒性に対する無毒性量は 10 mg/kg 体重/日と考えられたということです。

14 番のその他の試験になります。40 ページの 16~17 行目に西川先生と吉田先生より修文をいただいております。

42 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」の最後の考察の部分です。前回の幹事会で説明いたしましたように、剤のターゲットはこれまで臓器だけ書いておりましたが、毒性の所見も併せて書いた方がわかりやすいのではないかという意見を踏まえまして、評価書の方に毒性所見の部分を追加しております。それにつきまして、西川先生より 26 行目にコメントをいただいております。

先生方からいただいたコメントは以上でございます。また、先ほど追加された試験成績が 1 個あったのですが、それが ADI 等の考察に影響を及ぼすようなものではありませんでした。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。適用拡大ということで、ADI に影響を及ぼすような重大なデータもないということで、部会には下ろさず幹事会での討議でやるという形で、本日の討議になったものです。

議論の話ですが、新規に追加された話を先にやってしまうか、それとも評価書に従って順次前から確認しつつでよいか。どちらにしようかなと思っているんですが、評価書の順にやっていってよろしいですか。そう大きな問題はないと思うのですが、それとも先に追加されたものだけやって、その後に確認という形で済ませるか。一部若干議論をしなくてはならないような表現上の問題が出てきますので、できれば順次やっていこうかと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

では、そうさせていただきます。

7 ページの要約のところでは西川先生から修文の問題が提起されております。肝臓の所見のところでは、肝細胞空胞化を肝細胞肥大にした方がいいだろうという話ですが、これに類するところは一番最後にもございます。これは先生の修文を受け入れてよろしいかと思いますが、吉田先生はよろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。次のところが植物代謝に関わるところで、上路先生から修文が幾つかございます。ほとんどが似たようなところではあるんですけども、16ページの「(1) ひめりんご」で「乳剤に調整した」という文言が追加されております。同じことが17ページ、18ページの8行目にもございます。これは問題ないですね。

○ 上路専門委員

問題はありません。ありがとうございます。

○ 鈴木座長

同様に処理後日数の変更が18ページの1行目。これは「(2) なす」の④の試験です。56日から28日に変更。

「(3) キャベツ」の①の16行目で、これは日本語の修飾ですね。「28日後に採取された」という形で「し」がよけいに入っていた。この2つまでで特に問題はないですか。

○ 上路専門委員

ありません。

○ 鈴木座長

21ページの「4. 水中分解試験」で、これは単位が違っていたということで、37行目「0.065  $\mu\text{g/L}$ 」。

○ 上路専門委員

この21ページの単位は、抄録を見ているわけではないので、確認をしていただきたいです。多分アイソトープを使っていますから $\mu\text{g}$ だと思いますけれども、評価書だけで見えていますので。

○ 佐藤課長補佐

抄録を確認したら、上路先生の修正の方が合っておりますので、大丈夫です。あと、21ページで1か所修正をお願いしたいのですが、15行目で「104及び101% TAR」となっているんですが、非標識体で実験しておりますので、「TAR」を取ってください。すみません。

○ 上路専門委員

要らないですね。

○ 鈴木座長

わかりました。15行目「104及び101%」として「TAR」を削除ということですね。

22ページの水中光分解のところ上路先生からで、26行目自然水中におけるクロルフェナピルの光分解ということで「光」という字が入れられております。これは当然ですね。

作物残留に関しては、適用拡大からあるところから当然のことですが、表14に挙げられた推定摂取量その他等々、これはしかるべく増えておりますし、問題ないと思いますね。

○ 上路専門委員

残留試験の結果でも問題ないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。25 ページの急性毒性で代謝物 O の試験が追加されたとして、表 17 の一番最後、26 ページになりますが、O の LD<sub>50</sub> が SD ラットで雄 110 mg/kg 体重、雌で 101 mg/kg 体重、劇物相当という話が追加されています。これについても特に問題はないかと思えます。

F について、吉田専門委員から毒性の強いことというコメントが来ていますが、これは先ほど補佐から説明があったように、39 ページにもデータがありまして、変異原性試験、遺伝毒性試験がやっております。陰性という結果が得られています。

もともとこれは確か動物体内でもできるということがありますから、長期の毒性に関しては一応 F に関しても担保はされているという考え方になっていると思えます。吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

私が懸念いたしましたのは、この LD<sub>50</sub> の量が 27~29 mg/kg 体重で、毒性量が大体 10 mg 台なので、LD<sub>50</sub> は動物がかなり死んでしまう量なので、どうなのかなというのが非常に近いというのが気になりました。

○ 鈴木座長

代謝物 F そのものの毒性ということだと、今、御指摘があったように 30 mg/kg 体重以下ということで毒物相当の話になっています。問題はこれが原体として投与された場合に体内でどの程度できてくるかという話になるんだろうと思えます。

その意味では原体は相当高用量で投与した場合にも死んでしまうとか、そういうところまではいっていませんから、実際にこの出現してくるレベル、暴露レベルのところの高用量、要するにハザードレベルでは影響がなかったと考えて差し支えないのではないかと。このもの自体は明らかに毒物相当です。

もう一つは、遺伝毒性がネガティブだという形で、発がん性に関しての問題で担保されていますよということで、特に取り立てて F について、例えば ADI を別立てで決めなければいけないとか、そういうような問題ではないかと思うのですが、いかがでしょうか。それについては、その他の先生方もよろしゅうございますか。

これは突然ですが、赤池先生、何故 F でこんなに代謝物で毒性が強くなってしまうんでしょうか。有機リンとは違うのであれなんですけれども。

○ 赤池専門委員

元の構造式を見ていませんので、すみません。

○ 鈴木座長

では、次の項に行かせていただいて、27 ページの「10. 亜急性毒性試験」の表 19 の部分で西川先生、吉田先生から、この項目の問題とか有意差がある問題についての話をどうしようという議論がされておりまして、類似の問題が 29 ページの表 22 でも行われております。

30 ページの表 25 は様子が違いそうなので省いたとして、この表 19 と 20 の話を西川先生から御説明いただくことにしましょう。

○ 西川専門委員

まず表 19 を見ますと、900 ppm 以上の雄での肝絶対重量増加ですが、「900 ppm のみ」と書いてあり、これは用量相関性がないことが明らかですので、削除した方がいいと考えました。同様に雌の 600 ppm 以上でも「肝細胞肥大 (600 ppm) のみ」と書いてありますので、用量相関性のない変化は削除すべきと思いました。

もう一点、300 ppm 以上の雄で肝比重量増加がありますが、高い用量のところを見ますと、アルカリフォスファターゼとか ALT の増加がありますので、これは残してもよいと判断しました。

以上です。

○ 鈴木座長

極めてわかりにくい話になっておりまして、肝臓に影響が出ているのは出ているんですけども、どの所見を取って、どの所見を省くかというところで、ちょっと混乱があるような気もしています。今の 300 ppm のことについては、吉田先生から御意見があるということですので、その辺についても。

○ 吉田専門委員

確かに高い用量では ALT 等が上がっているのですが、より長期でも用量が低いですがけれども、そう重篤な肝障害というマーカーは動いていないようなので、どうなのかなという微妙なところですが。ただ、確かに厳しめにとるということであれば、上の用量では、確かにこれが ALT というのは肝障害のマーカーですので、その上がりがどのくらいかということによるのですけれども、この 300 ppm は明らかにその用量が上の用量ではあるけれども、その用量ではどうかということがあるので、これは永遠のテーマになってしまいます。

○ 鈴木座長

確かに言われるように、この肝臓の肥大とかいう話は、どこで悪影響とするかというところは研究も進んでいる部分があって、まだ決着が完璧には付いていない。当面の問題として、肝臓の重量関係でいうと絶対重量と比重量の両方が動いて、更に機能的なマーカーとか形態的な所見といったものがある場合には毒性と取りましょうという話になっていて、特にこのように肝比重量増加だけという話は取らないでいきましょうというのが一応コンセンサスになっていたと思うんです。

○ 吉田専門委員

ただ、上の用量で出るときは結構難しいと言って、今までも随分悩んできたので、確かに上の用量で出るといって。

○ 鈴木座長

最終的にはこういう変化が果たして、どの程度が悪影響なのかがきっちり判断が付けばいいんですけども、そのマージナルな問題のところがあって、判断が付けがたいところ

がある。その都度、一見判断が触れるように見える話があるんですけども、議論を聞いてみるとそれなりに、例えば高用量で明らかな肝臓の毒性があるという場合は、比重量だけとはいえ、悪影響と取った方がよいというコメントが各部会の方でされているものから、あまり割り切った形で、こうだというのが言えないことになっているんです。

西川先生、今のような話をお聞きになって、どうでしょうか。

○ 西川専門委員

前から言っておりますように、こういう所見についての判断の取決めを早くやっていただきたいと申し上げています。要するにこれは取決めだけの話だと思います。専門家によって考え方が違ってくるのは当然だと思いますので、一定の取決めをしないと、いつまで経っても一貫性がないような評価になってしまうと思います。

○ 鈴木座長

その取決めも難しい部分があるんですけども、今回の場合は NOAEL が設定できるものが下にありますから、ここの 300 ppm の肝比重量増加を悪影響と取ったとしても、そう大きな問題ではない。

先ほど吉田先生が言われた、厳しめに取るという話でよいか。西川先生は今回この 300 ppm の雄の話は残したいということですから、それで合意していただければ、それでよいかと思っているんです。

○ 西川専門委員

合意するのは構わないのですが、例えば表 29 の 2 年間の併合試験を見ますと、300 ppm の雄雌で明らかに肝細胞肥大、肝比重量増加があります。こういうことを考えても、私はこれは取るべき所見だと思います。ただ、より長期の試験でもっと低い用量で出ていないので、総合的に判断するという考え方に立てば、どちらでもいいということになります。

○ 鈴木座長

短期間と長期間のところ、同じ用量で肝臓に長期の場合に明瞭な影響が見られる。この 90 日間の 300 ppm の変化も薬物に起因した変化であるという点については、どなたも合意されるのではないかと見ています。問題は悪影響かどうかというところで、この判断がマージナルであるということからすると、この表 19 についてはとりあえず影響と取っておくと。それは高用量のところ、2 年の慢毒のところ、同じ用量で、より毒性が増すからという形で、それでよろしければそうしたいと思いますが、いかがですか。決着は最終的に簡明な形で決めるのは、今の時点では無理ですから。

○ 西川専門委員

いずれ取決めをお願いしたいと思います。

○ 鈴木座長

17 ページの表の下のかぎ括弧内の所見は統計学的有意差なしというところに、西川先生から、より高い用量で有意差ありなら、それも追記した方がわかりやすいと。これはどういう意味ですか。

○ 西川専門委員

括弧付きで有意差がないという所見があるのですけれども、これはひょっとして高い用量で有意差があるのかというコメントです。要するにないんですね。これは事務局にも申し上げたのですが、例えば神経の変化は表 20 に具体的な数値が書いてありますので、一見紛らわしい書き方をするよりは取ってしまった方がわかりやすいと判断しました。

○ 鈴木座長

取ってしまうというのは、所見自体をですか。

○ 西川専門委員

表 19 から括弧付き有意差のない所見は削除した方がわかりやすいと思いました。

○ 鈴木座長

そうですね。より高用量で有意差があるような明らかな変化があれば別ですけれども、そうではないみたいだから、これは取ってしまえということですね。

○ 西川専門委員

加えて表 20 に具体的な数値が書いてありますので。

○ 鈴木座長

これは差がないですね。

○ 吉田専門委員

私もその御意見に賛成です。もし加えられるならば、表 19 に毒性所見の後に「(神経病変は除く)」とされたらどうでしょうか。神経病変は別途 20 に記載とすればわかりやすいと思います。

○ 鈴木座長

なるほど。西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

それで結構です。

○ 鈴木座長

では、今の線で表 19 からは、この問題でいうと肝細胞肥大、雄の 900 ppm の欄にあるものと、600 ppm の脳白質及び脊髄に関する病変、四角で言うと雌の肝細胞肥大(600 ppm のみ)。これは先ほど別の格好で指摘されました。それを削除して、神経病変については表 20 に記載という形のト書きにするということによろしゅうございますね。タイトルが「神経病変を除く」ということですね。28 ページまで済んだかと思えます。

29 ページですけれども、これも今の議論の延長だと思います。西川先生、すみませんがどの部分をどう削除するかを簡単をお願いします。表 22 です。

○ 西川専門委員

これは 80 ppm 以上の雄でリンパ球の増加、好中球の低下があるのですが、この脚注 1 を見ますと 320 ppm 投与群では有意差はないと書いてあり、用量相関性がないということが明らかだと思いますので、この所見は削るべきかと思いました。

○ 鈴木座長

好中球が増えてリンパ球が減るといっているのであれば、もうちょっと話がわかりやすいんですけども、逆の動きだし、用量相関もないということで削除という。吉田先生、いかがですか。大丈夫ですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうするとト書きの話はなくなって、雌の 160 ppm でかぎ括弧に入っている体重増加抑制も削除ということですね。

○ 西川専門委員

これは 160 ppm 以上で有意差がないのですが、320 ppm で有意な体重増加抑制がありますので、あってもいいなかと思います。

○ 鈴木座長

かぎ括弧付きで書いておくという。

○ 西川専門委員

なくてもいいと思います。どちらでも。

○ 鈴木座長

統計学的に有意差なしという話を分けて書いているので、320 ppm はかぎ括弧なしで体重増加抑制があるから、それを分けて書いておいた方がわかりがいいのではないのでしょうか。

○ 西川専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

そうしますと、ここでは 80 ppm のリンパ球増加、好中球低下を削除するという形で一件落着だと思えます。

30 ページの犬の 90 日間亜急性で、血中の高カリウムが認められた件について、数値が書いてあったり、背景データとの比較をした上で検体投与の影響ではないという記載があったんですが、これについては嘔吐による電解質バランスの影響もあると考えられるから削除の方がよいということで、単にカリウムの高値が見られたという形だけにしようというのが西川先生からの提案でございます。何か付け加えることはありますか。

○ 西川専門委員

特にないのですけれども、30 ページの 7 行目に雌雄で嘔吐があったのが明らかで、それに伴って二次的に電解質のバランスが崩れたと考える方が自然だと思いますので、検体投与の影響ではないと判断するのは言い過ぎであると思いました。

○ 鈴木座長

多分、一過性だったのでしょうけれどもね。その辺はわかりませんが、吉田先生はその

点は今の形でよろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

これは脚注に毒性が書いてありますけれども、激しい嘔吐だったようなので、これは記入を毒性とすべきだと思います。

○ 鈴木座長

ですから、特にこの血中カリウムの高値を取り立てて言わなくても、嘔吐でもう十分に担保されているということですね。そうすると、これは西川先生の修文を受け入れる形でよいと思います。

30 ページで表 25、肝細胞空胞化（4 例）、400 ppm で 3 例、他の記載と異なるということですが、これは恐らく「（4 例）」の話なのかなと思ったんですが、そうでもないですね。西川先生、御説明をお願いします。

○ 西川専門委員

この表の書き方が他の表と少し違っているので、他の表に合わせたらどうかというコメントです。例えば肝細胞質の空胞化が 1,000 ppm と 400 ppm 以上の雌にありますけれども、通常は例数を削って、より下の 400 ppm 以上の所見だけを書いているはずですが、何がって、何でわざわざ 3 例、4 例と両方に書く必要があるのかなという疑問です。

○ 鈴木座長

これはウサギで 6 匹 1 群でやられた試験で、あえてこう書いている。これは統計検定がやってありますね。通常の見方になると、今の話で 1,000 ppm の記載が消えて、しかも例数が消えて、肝細胞空胞化というのが 400 ppm に出ればよいという話になりそうですね。

○ 西川専門委員

そう思いました。

○ 鈴木座長

それは合理的な気がするので、そう変えましょう。吉田先生、問題はないですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

では、今の形に切り替えようと思います。同様に雄の方の肝細胞質空胞化の話も 4 例と 1 例となっているんですが、これは先ほどのに合わせると、例数は取って、400 mg/kg 体重/日以上で肝細胞質空胞化を残す形にすれば整合性が取れると思いますが、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

1,000 mg/kg 体重/日のところの「（4 例）」を削除すればいいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

○ 前田評価調整官

確認でございます。先ほど表 19 と 20 の関係のところ、神経病変については毒性所見で、括弧して、神経病変を除くということでしたが、表 22 と 23 につきましてはこのままでよろしいということでしょうか。表 22 から神経病変に関係するものを除いて表 23 に書いてあるということにしないで、ここは有意差があるということで、このままでいいということよろしいですか。

○ 鈴木座長

28 ページのところに脳、脊髄の病変の発生頻度の表が載っています。表 22 では 320 ppm で脳の白質、海面状変化、160 ppm のところで脊髄頸部海面状変化といったような記載が書かれています。これについては基本的に有意な変化であったと考えられる。これは表 23 の発生例数を見ても明らかだと思います。

これと表 19 と 20 を比較すると、今、前田さんが言われたように、このラットの方で有意差がなかったの、ここを抜いてしまいましたという格好にするわけです。神経病変の話が抜けてしまって、それはこちらに書いてあります。

マウスの方では一応、有意差があるので、これを残しておいて、なお更に発生の頻度を表 23 で書いている形になるかと思えます。この形でいいのではないかと思うんですが、いかがですか。それとも表 22 の方からも、この有意な変化の話の記載を抜いてしまって、神経病変は表 23 にまとめるという格好にしますか。西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

この場合は有意差がありますので、このままの形でいいと思います。そのついでに気が付いたのですが、表 23 を見ますと 160 ppm の雄の群で見られた脊髄の変化が 20 例中 1 例で、とても有意差が付くとは思えないのですが、これは確認した方がいいと思います。

○ 鈴木座長

私も有意差はないと思うんですが、ないとしたら、この 160 ppm 以上の表 22 に載っている変化は削除という格好にしてよろしいですか。

○ 西川専門委員

320 ppm のところには有意差があるので、それを書く。

○ 鈴木座長

そちらに移すという形ですね。

○ 西川専門委員

はい。

○ 鈴木座長

若干、事務局で作業が残ってしまいましたけれども、今のような形を含めて、表 19、20 と 22、23 の話の関係のところは解決が付いたという形にさせていただきます。

表 25 についても話が済みました。

そうしますと 38 ページ発達神経毒性試験の関係のところ、新しく付け加わった試験です。この結果、5、10、15 mg/kg 体重/日で妊娠哺育期に投与して、子どものところでの影

響を見たところ、15 mg/kg 体重/日で脳白質に病変があり、聴覚性の驚愕反応で潜時が延長したとか、雌で海馬の長さが減少したという影響がとらえられております。NOAELは10 mg/kg 体重/日という試験が追加されております。

納屋先生、いかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

内容的にはこれで構わないと思うんですが、これは途中経過で一過性で見られたのか、最初は生後111日まで見ているので、そこでは何もなかったということなのか。その辺のところがあれば記載していただく方がいいかなと思いました。代謝物ではない。

○ 鈴木座長

恐らく111日のところはわかりませんね。ここに書かれているのは明らかに生後22日、24日、64日といったようなところでの影響ということになります。10 mg/kg 体重/日のところでは仮に111日まで測ったところで影響はなかったと考えられるので、今の点は確認をした上で記載に加えるかどうかだけのことになると思います。よろしゅうございましょうか。

39ページのFの遺伝毒性については先ほどやりましたので、40ページのIntra-period lineの話ですが、これは周期線という形でいいだろうと思うのですが、西川先生。

○ 西川専門委員

最初に調べたテキストでは「周期線」と書いてあったのですが、更に調べてみると「周期内線」という言葉も同様に使うそうです。ですから、この英語書きに合わせるのであれば「周期内線」の方がより適切かなと思います。

○ 鈴木座長

インターとイントラの話でイントラは中、そうすると「周期内」ですか。もしここで髄鞘に空隙形成があるとすれば、軸索に変性はないけれども、「髄鞘及び」という話はおかしいというので、吉田先生がそれは削除しろという話ですね。これはよろしゅうございませうか。

この部分は実は42ページに反映されているところがあります。30行目を周期内線という形にしたいと思います。42ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」では25～32ページについて、毒性の記載がございませう。先ほどやったように26ページの肝臓のところでは肝細胞肥大の話。ここは一番最初のところと整合性がある問題です。

中枢の話のところでは髄鞘の変化について、周期内線の解離による空隙形成。その後ろに更に解説がございまして、軸索には異常は観察されず、神経症状も認められなかった。また、これらの神経病変には閾値が存在し、回復性を示す所見であったという形の閾値が存在し、回復性を示す変化であったというのが追加になっています。

これも特に前の方にあった試験の内容と矛盾するものではないと思いますが、吉田先生、今のいいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

西川先生はこれでよろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

そうしますと、基本的には NOAEL が変更になったような試験。あるいは最初の NOAEL に発達神経毒性試験は影響を及ぼさなかったので、最初のときの ADI と同じ形で決まるといふ形になると思います。これでよければ親委員会の方に上げる形になります。御了承いただけますか。

○ 吉田専門委員

最初に拝見したときに気が付かなかったんですが、健康影響評価の 31 行で「神経症状も認められなかった」は、これでよろしいですか。例えばディベロプメントが入ってきて、多分 FOB でしょうか、聴覚性驚愕反応は神経症状ではないとしても、そういうようなことが表れるとしたら、それは、神経症状はなかったとしてしまってよいのかどうか。

○ 鈴木座長

これはどうしますか。一般毒性の話と発達神経毒性の話に分けて書きますか。42 ページの 29 行目辺りの神経症状の話は、基本的に一般毒性の話のところでしょう。一般毒性のところでは神経症状はなかったね。亜急性毒性の 27 ページの表 19 で、例えば 1,200 ppm で運動失調などが表れているとか、これは神経症状ですね。赤池先生。

○ 赤池専門委員

これは神経症状です。

○ 鈴木座長

神経症状がなかったとは言えないですね。

○ 赤池専門委員

言えないです。

○ 鈴木座長

「軸索には異常は観察されず」として、「神経症状は認められなかった」というのを省けばいいのかな。それで全体がつながるような気がします。その上でどうしますか。神経症状について DNT、発達神経毒性のところで見られたような変化を特に書き加える必要がありますか。納屋先生、いかがでしょうか。

○ 納屋専門委員

書き加えた上で、閾値があるということに記載しておけばいいのかなと思いますけれども、赤池先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

発達神経が高用量ではなくて比較的低用量、10 mg/kg 体重/日辺りの NOAEL が設定され

て、15 mg/kg 体重/日で結構いろいろな影響が出ているんです。聴覚性の驚愕反応とかがあるので、そういうのがあったと一応書いて、でも閾値がありましたという形を書き加えた方がよいのかなと。それで先生の判断をということです。

○ 赤池専門委員

ただ、これは一般薬理試験の方ではどうなのでしょう。そこまでしっかり見ていますでしょうか。

○ 鈴木座長

関係ありそうな Irwin 法のところと懸垂動作ですね。

○ 赤池専門委員

ただ、どちらかという、この剤はこういった痙攣等を起こす剤のようですので、その場合、当然ある一定の閾値を持って神経症状が出てくるのが一般的だと思いますので、そういう意味で、そういう技術を入れることは悪くはないと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、発達神経毒性において聴覚性驚愕反応などの神経症状が見られたが、これらの反応には閾値があったという書き方でよろしゅうございますか。

○ 赤池専門委員

はい。

○ 鈴木座長

事務局で今のはフォローできましたか。42 ページ 31 行目の「神経症状も認められなかった、また」まで消してしまうと。他にはもうございませんか。なければ ADI の設定は従前どおりという形にしたいと思います。よろしゅうございますね。

では、これは親委員会に上げるという形の問題でよいのだと思います。事務局の方から何かあれば。

○ 佐藤課長補佐

ないです。

○ 鈴木座長

では、どうもありがとうございました。クロルフェナピルについては終わったようでございます。林先生もみえたようですので、次を変えた方がいいのではないですか。

○ 佐藤課長補佐

次にホルペットでよろしいですか。資料 2 の「ホルペットの農薬評価書（案）」の説明をいたします。かなり分厚い評価書ですので、概要だけ説明いたします。ホルペットにつきましては、先生方に審議経緯をまとめたペーパーを配布しております。

この剤につきましては、2006 年 12 月に最初に部会で評価を受けております。そのときには遺伝毒性の話が懸念されまして、幹事会で審議することとされております。

2007 年 6 月に幹事会で 1 回審議されております。そのときにはコメントアッセイの試験結果を中心に議論されておりました。in vivo での遺伝毒性は陰性と判断できるのではな

いかというような方向性で合意がされております。その後、やはり遺伝毒性につきまして疑義があるということで、打ち合わせ会議を2回ほど伺いまして、その間、申請者の方からデータや追加の試験などが行われております。

2009年5月になりまして、申請者の方からマウスの十二指腸の腫瘍について写真がないかということで、あまりにも古い試験でしたので、ホルペット自体の写真は残っていませんでしたが、構造体が類似のキャプタンにつきまして、似たような写真があるということで提供を受けております。それで評価書の方を整理いたしまして、本日の幹事会の議題とした次第でございます。

前回幹事会で審議したのが2007年6月ですので、約2年ほど時間が空いておりますので、以前の議論を思い起こしつつ、と言っても何ですけれども、間がありますので丁寧に説明したいと思っております。

4ページに「審議の経緯」がございます。この剤につきましては、新規の登録の申請を受けまして、厚生労働省の方から意見聴取が求められております。

7ページの要約の部分に先生方から意見をいただいているのですが、食品健康影響評価の部分と重なりますので、そこは後ほど御議論いただければと思います。

8ページ「7. 開発の経緯」がございます。この剤につきましては、1969年に一度登録されておりますが、1985年に失効しております。新たに2005年に新規の登録申請が小豆ときゅうりなどで行われております。ポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定の基準値が設定されている剤でございます。

9ページ「II. 安全性に係る試験の概要」のとりまとめでございます。使った資料は農薬抄録、JMPRの資料、米国資料、欧州の資料を基に整理しております。前回から2年ほど時間が空いておりますので、評価書の書き方が若干変わっております。例えば10ページの6行目に「c. 吸収」という新しい部分が項目として追加しております。内容的には変わるものではないのですが、今の評価書の記載に併せて直したところもございます。

9ページの最初に「1. 動物体内運命試験」が実施されております。ラットの単回投与の結果ですが、45分で雌雄ともに最大値に達した後、3時間後までに減少したということが表から読み取れるかと思っております。

bでは、反復投与の結果がまとめてございます。単回投与に比べまして、最高濃度が高く早期に到達しております。

10ページの6行目「c. 吸収」を新たに項目として立てております。吸収率は大体90%弱と計算されております。

12行目「②分布」でございます。単回経口投与のところですが、消化管にかなり分布が見て取れます。

28行目は、反復経口投与の1回目の試験です。

11ページの12行目に表がございますが、先ほどの単回経口投与と同じように消化管にかなり分布が見てとれるかと思っております。

23 行目の「③代謝」の試験でございます。結果につきましては 12 ページの表 7 にございます。標識体が 2 種類ございますので、検出された代謝物には違いがございますが、C、D といったものが検出されております。

12 ページの 24 行目に事務局の注を付けてございます。本文の 23 行目に「中間生成物としてチオホスゲン（代謝物 L）が生成されると考えられた」と記載してございますが、これにつきましては推定ということを注意書きで書いてございます。

13 ページの 2 行目「④排泄」の試験でございます。「a. 単回経口投与-1」の方では 24 時間でほとんどが排泄されております。「b. 単回経口投与-2」の試験ですが、13 行目にございますように、主要排泄経路はいずれの投与群でも尿中であつたということでした。

14 ページ「c. 反復経口投与」の試験結果です。単回経口投与と同じように主要排泄経路は尿中でありました。

15 行目「(2) ヤギ」を用いての試験です。結果につきましては、15 ページの表 8 に放射能の回収率ということでまとめてございます。尿、糞、消化管の内容物に分布があるのを見て取れるかと思ひます。動物体内運命試験は以上でございます。

16 ページ以降が「2. 植物体内運命試験」のまとめでございます。最初にトマトを使って行っております。

7~9 行目にまとめがございまして、栄養液中の総処理放射能の 85% が植物体に吸収されております。処理 11 日後には栄養液中の放射能の 93% TAR が植物体に移行しております。認められたものが親化合物、代謝物 D、C ということでした。B も認められております。

18 行目、ばれいしょを用いた試験でございます。この試験につきましては、茎葉部の洗浄液中にかなり放射能が分布しております。そのうちほとんどが親化合物ということでした。茎葉部の抽出成分に親化合物、代謝物の B が検出されております。その他に C、D、抱合体といったものが見て取れるかと思ひます。

17 ページで、ぶどうの試験でございます。続きまして、アボカド、小麦、キャベツといったいろいろな作物について試験が行われております。時間の関係上、説明は割愛いたします。

20 ページの 19 行目以降、「3. 土壌中運命試験」でございます。(1) 好氣的土壌中運命試験①でございます。この結果につきましては 21 ページの 1~2 行目に書いてございますが、二酸化炭素へと無機化されております。推定半減期は約 2 日ということで、非常に早く分解を受けております。

22 ページの 23 行目「4. 水中運命試験」でございます。「(1) 加水分解試験①」でございます。この結果につきましては、3 種類の pH を変えた条件下だったのですが、いずれも非常に早く分解をされ、最終的には分解物 D へと変化を受けております。

24 ページ「5. 土壌残留試験」が行われております。推定半減期は表 14 にまとめてございますが、非常に短いです。

「6. 作物残留試験」でございます。結果につきましては、この評価書の後ろの方に表で

載っておるんですが、ホルペット自体の最高値につきましては、ぶどう 4.75 mg/kg という値でした。代謝物 B も測っておりまして、同じくぶどうの 0.29 mg/kg という値が最高値でした。ここままで特段、先生方からコメントをいただいております。

「7. 一般薬理試験」につきましては、25 ページ目に表でまとめてございます。

25 ページの 4 行目以降「8. 急性毒性試験」の結果でございます。ここにつきましては、先生方からコメントはいただいております。

26 ページ「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。NZW ウサギ（ニュージーランドホワイトウサギ）につきましては、眼に対して中程度の刺激性があるということでした。

8 行目以降「10. 亜急性毒性試験」の結果です。ここで事務局注に付けてございますように、最近の評価書の書きぶりに合わせてありますので、内容が変わったということではない部分もございます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①」でございます。17 行目から西川先生より削除できるのではないかというコメントをいただいております。本試験につきましては、2,000 ppm 投与群の雌雄で毒性所見がございますので、無毒性量は雌雄ともに 2,000 ppm 未満ということで、NOAEL が得られておりません。

27 ページ「(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②」でございます。先ほどと投与量が違います。この試験につきましては 3,000 ppm 投与群のところ表 20 にございますように毒性所見がありますので、無毒性量は雌雄ともに 1,000 ppm という値になっております。

28 ページの 5 行目「(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）」でございます。所見につきましては表 21 にまとめてございまして、500 mg/kg 体重/日の投与群で毒性所見がございますので、無毒性量はワンドーズ下の 50 mg/kg 体重/日という値になっております。

11～13 行目にかけて西川先生より、ここの書きぶりについてどうでしょうかというようなコメントをいただいております。

29 ページ「(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）」でございます。所見につきましては、表 22 にまとめてございます。14 行目の本文のところに結果がまとめてございますが、本試験におきましては 10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制があった。雌では全身性の影響がなかったもので、一般毒性に対する無毒性量は雄で 1 mg/kg 体重/日、雌で最高用量の 30 mg/kg 体重/日と設定してございます。皮膚刺激性はすべての投与群で認められたということでした。

24 行目 (5) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）」でございます。結果につきましては、30 ページの 6 行目以降にまとめてございます。無毒性量につきましては、雄で 2,500 ppm、雌で 5,000 ppm、神経毒性は認められておりません。亜急性試験は以上です。

10 行目以降「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の項目になります。

「(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①」でございます。毒性所見につきましては、表 24 にまとめてございます。雌雄ともに 650 mg/kg 体重/日の投与群のところ表にございま

すように所見がございますので、無毒性量は雌雄ともにワンدوز下の 325 mg/kg 体重/日と設定しております。

21 行目「(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②」でございます。投与量が大幅低くなっている点が先ほどの試験と違います。31 ページの表 25 に所見がまとめてございます。無毒性量は雌雄ともに 10 mg/kg 体重/日という値を設定しております。

10 行目「(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①」でございます。この試験につきましては、表 27 に毒性所見がまとめてございます。無毒性量は雌雄ともに 800 ppm、発がん性は認められなかったということでした。

32 ページ「(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②」になります。先ほどの試験と投与量が違っております。ここで 10~12 行目の本文にかけて、西川先生と吉田先生よりコメントをいただいております。この試験につきましては、結果は 25 行目以降にございますように、無毒性量が雌雄ともに 250 ppm、発がん性は認められておりません。

33 ページ「(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③」になります。13~15 行目の本文の文章につきましては、西川先生と吉田先生よりコメントをいただいております。

34 ページの 3 行目につきましても、吉田先生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、結果は無毒性量は雌雄ともに 500 ppm。発がん性は認められておりません。

17 行目「(6) 2 年間発がん性試験 (マウス) ①」の試験になります。35~36 ページに結果をまとめてございます。非腫瘍性病変につきましては、表 34 になります。胃の乳頭種及び癌、十二指腸癌及び腺腫の発生が認められておりますので、それにつきましては表 36 にまとめてございます。吉田先生より表を見やすくしてくださいということで、作り直しましたのが 37 ページの表 36 になります。この 36 で見ていただいた方がわかりやすいかと思っております。

35 ページの本文 13 行目以降に見え消し線がございますが、西川先生よりコメントをいただいております。15~20 行目に追加してあるのは、JMPR の資料を基に引用した部分を追加してございます。

37 ページ「(7) 2 年間発がん性試験 (マウス) ②」になります。この試験の本文中 15~20 行目の書きぶりにつきまして、西川先生よりコメントをいただいております。

38 ページの 2 行目以降、西川先生より削除してはいかがかというコメントもいただいております。この試験につきましては、非腫瘍性病変は表 38 にまとめてございます。1,000 ppm 以上のところでも毒性所見がございますので、無毒性量は設定されてございません。

表 39 が先ほどのマウスの試験と同じように腫瘍関係の所見をとりまとめたものでございます。

39 ページ「(8) 2 年間発がん性試験 (マウス) ③」になります。この試験につきましても腫瘍性の所見につきましては、表 42 にまとめてございます。この試験自体につきましても

は 1,350 ppm 投与群で毒性所見がございましたので、無毒性量は雌雄ともに 450 ppm という値を設定しております。慢性毒性試験と発がん性試験の結果につきましては、ここで終わりです。

40 ページの 5 行目以降「12. 生殖発生毒性試験」になります。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①」になります。この試験につきましては、結果を申し上げますと、41 ページの 1 行目に書いてございます。無毒性量は親動物、児動物の雌雄ともに 250 ppm ということでした。繁殖能に対する影響は認められておりません。

7 行目「(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②」になります。この試験につきましても、結果は 19 行目以降にまとめてございます。無毒性量は親動物、児動物の雌雄ともに 800 ppm ということです。繁殖能に対する影響は認められておりません。

42 ページの 5 行目「(3) 発生毒性試験 (ラット) ①」でございます。この試験につきましては 12 行目にございますように、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で最高用量の 800 mg/kg 体重/日と設定してございます。催奇形性は認められておりません。

16 行目「(4) 発生毒性試験 (ラット) ②」の試験になります。43 ページに結果がございました。ここで事務局より真ん中のボックスで注を入れてございます。本文の 6 行目ですが、2,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例に多発性奇形が認められたという所見がございました。こういったものがございますので、催奇形性の書きぶりについて、どういう書きぶりがいいのでしょうかというような事務局の注をボックスでまとめてございます。無毒性量につきましては、母動物及び胎児で 150 mg/kg 体重/日と設定しております。

43 ページの 16 行目「(5) 発生毒性試験 (ラット) ③」になります。ここで本文中 26～27 行目をアンダーラインで消してございますが、この消した理由につきましては、44 ページの上のボックスに注意書きを掲載してございます。

44 ページの 2 行目「(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」でございます。この試験につきましては、胎児動物では 40 mg/kg 体重/日以上投与群におきまして、化骨遅延などの軽度の発達遅延が認められ、更に第 13 胸椎及び 13 胸肋の発現が対照群に比べ有意に増加したという所見が見られております。本試験における無毒性量は、母動物、胎児ともに 10 mg/kg 体重/日と設定してございます。

16 行目「(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」になります。この試験につきましては、水頭症の所見が出てきまして、45 ページの 6 行目以降、水頭症の発現を見るために別の試験も行っております。結果ですが、21 行目にございます。水頭症はパルス投与によって再現されなかったという結果が得られております。無毒性量につきましては、母動物、胎児ともに 10 mg/kg 体重/日という値を設定しております。催奇形性は認められなかったということでした。以上までが発生毒性試験の結果でございます。

46 ページ以降が「13. 遺伝毒性試験」になります。*in vitro* の表が書いてございます。47 ページにかけて *in vitro* のところで陽性が幾つか出ております。ここの部分を打ち合わせですとか、前回の幹事会で議論が行われております。

結果だけ申し上げますと、46 ページの 13 行目、ホルペットは *in vitro* において遺伝毒性を示すが、*in vivo* 試験の結果から、それらが生体内で発現するとは考えがたく、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示す可能性は低いとまとめてございます。

47 ページの 4 行目以降が「14. その他の試験」になります。マウスの十二指腸へいろいろ影響がございましたので、そういった試験がメカニズムを解明するための幾つか試験が行われております。

50 ページの「(5) 腫瘍発生メカニズム解明試験 (ラット及びマウスの比較試験)」を行っております。ここで 51 ページにかけてですが、①～⑩まであります目的を達成するためにかなりの試験を行っております。

これらの試験につきましては、58 ページの 13 行目以降に 5 つほど結果がとりまとめられております。その上の 7～8 行目に、吉田先生から追加のコメントをいただいております。

59 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。22 行目にターゲットになる臓器に加えまして、毒性所見も括弧書きで加えてございます。結果で非常に申し訳ないんですが、60 ページの 7～13 行目に先ほどのマウスの発がん性の話をまとめてございます。

各種無毒性量が設定できなかった試験があるんですが、15 行目以降をお願いします。ラットの 90 日間亜急性毒性試験で最初の試験では無毒性量が得られておりませんが、より低い用量で実施された 2 つ目の試験で無毒性量を得られております。マウスでも 2 年間発がん性試験の 1 つ目、2 つ目で無毒性量は設定されておりましたが、より低い用量で試験が行われた 3 番目の試験では、無毒性量は得られております。そこでラットとマウスでは、それぞれ無毒性量は得られていると結論づけております。

最小の無毒性量につきましては、3 つほど試験がございまして、60 ページに書いてありますイヌとラットとウサギの試験を設定根拠にいたしております。それを基に ADI につきましては、22 行目にございますように 0.1 mg/kg 体重/日という値を得ております。

非常に分厚い評価書で説明が長かったのですが、以上でございます。

#### ○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。経過の長さを反映して、大変ややこしい状況が見て取れるかと思えます。実際は 8 ページに 1985 年のこの剤が失効したという経緯が書かれております。これはこちらで調べた限りですが、催奇形性試験のラットの 2 番目の試験で水頭症が出た。

その部分について、この構造がフタル酸の形に似ていて、サリドマイドと類似しているため、それを重視して、催奇形性が非常に疑われるというような過剰な反応がございまして、その結果、失効になったという経緯だそうでございます。なお、このウサギの試験に関しましては、大谷先生の評価も受けておまして、最近の近代的な評価体系によりますと、ウサギの水頭症に関しては自然発生性のものであると結論して問題ないという見解を得ております。この評価書でもパルス投与の結果等々を見た上で、この件が懸念されるも

のではないという話になって、そういった話もこの剤の復活に一つの拍車をかけたようになってきているかと思います。

さて、どのようにしてやりましょうか。経過の中で審議経過についてまとめているのは、今、配られたところですが、この辺のところ、林先生と廣瀬先生が若干追加の経過説明などがあれば。特にこの剤は、がんのところ非常に問題になったものですから、その辺りで補佐が説明した以上のことがきつと隠されているというか、言い落としたことがあるのではないかと思います。林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

このものは先ほど説明もありましたように、*in vitro*の試験系ではAmes試験を始め、染色体異常も陽性となっております。したがって、その陽性というものが*in vivo*で実際に起こるのかが焦点になってきて、特に今回の十二指腸でどうだという話になったわけです。

追加試験として実際に十二指腸でのコメット試験が行われて、限界用量である2,000 mg/kg体重/日までの試験が行われた結果、それが陰性でありました。

その他に*in vivo*の試験としては、染色体異常を見たものとか、優性致死とか、かなり広範に試験がされているんですけども、それらはすべて陰性であったということを総合的に考えて、*in vitro*では陽性の結果を示しているが、それが*in vivo*で実際に起こることはまず考えられないだろうというのが、遺伝毒性の専門家たちを集めた懇談会等での結論でございます。

○ 鈴木座長

廣瀬先生、がんに関しての審議の経過などで、特に問題になった点などを解説していただくとうありがたいんですけども。

○ 廣瀬委員

資料を十分に見る時間がなくて恐縮ですが、マウスの十二指腸腫瘍の発生メカニズムについて、たしか以前の評価書あるいは回答書では、十二指腸粘膜に障害が起こって、その反応として細胞増殖が増殖して腫瘍に至ったというような内容だったと思うのですが、今日の評価書の内容を見ると十二指腸の粘膜に障害があったというような記載がどこにもされていなくて、BrdUとPCNAではホルペットの投与で増加するという事実はある。

あとグルタチオンに関する試験が行われておりまして、最終的にまとめが58ページの中段から下に書いてありますね。これを見ても発がんのメカニズムがよくわからないんです。何を言いたいのかよくわからないので、今、困っていたところです。

結論的に言うと、コメットアッセイをやっていただいて、それが陰性だということで、まず遺伝毒性メカニズムによって発がんが起こったということではないと考えられますので、閾値は設定できるということでもいいとは思いますが、そのメカニズムについては、私は今のところはまだ理解できていません。すみません。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。腫瘍発生の具体的なメカニズムというのは、いろいろやってある割には、なかなか的確な形にまで追い詰められなかった。ただ、遺伝毒性との関係で言うと、その辺はクリアーできている。遺伝毒性による発がんではないと考えられる。最終的にコメントアッセイというのは決め手になった。十二指腸あるいは腸管の発がんの的が絞られる前に、恐らくその他の臓器でも一部がんが出るのがあって、それらについての問題が小核試験などで必ずしも担保し切れないのではないかとということがあって、特に十二指腸の話がよくわからない。それでコメントアッセイに至ったというような経緯ではなかったかと思いますが、林先生、今のような私の説明は間違っていますか。

○ 林専門委員

それでいいと思います。いつも一般的に行われている小核試験では最高用量が少し不足ではないかというようなお話も出たと思うんですけども、それと同じ内容を見ている染色体を直接見る方法では、2,000 mg/kg 体重/日まで投与された試験がありますので、これで十分担保はできると思います。

○ 鈴木座長

そうすると、やはり廣瀬先生の言われている話もほぼ確かなようで、結局、十二指腸でどういう機序で具体的にがんが起こるのかについては、最初に刺激性もしくは障害性があり、それが増殖の引き金になるんだということについては、非常にきれいな証拠が得られたというわけでは必ずしもなかったけれども、全体として見る限り、遺伝毒性に起因する発がん性ではないので、閾値が設定できるだろうという形の結論に至ったと考えられるんですが、廣瀬先生はそれでよろしゅうございましょうか。

○ 廣瀬委員

そういうことでいいとは思いますが、先ほどの 58 ページの真ん中から下の文章はもう少しわかりやすいように修正するということが必要ではないかと思います。

○ 鈴木座長

(5) のラットとマウスの比較のところですか。

○ 廣瀬委員

58 ページの 13 行目以降です。

○ 鈴木座長

5 点挙げているところですね。具体的にはどの項目ということになるのでしょうか。

○ 廣瀬委員

グルタチオンと腫瘍発生の関係が全くわからないですね。

○ 鈴木座長

これは小澤先生が指摘されたところだったと記憶しています。50 ページの (5) のラットとマウスの比較のところがあって、たしかチオホスゲンの話の生成量とか、そういったようなところでラットとマウスで微妙な違いがあって、このグルタチオンがマウスの方が枯渇しやすいという話ではなかったかなと思うんですけども、その分がこういう形で書

かれていますのだと思います。私はこの件は十分には説明し切れないのですけれども、確かにこういう議論はありました。

基本的にマウスでは十二指腸に発がんが見られるんだけれども、ラットでは見られない。そのところがなぜかという話で、基本的にはグルタチオンの枯渇がマウスで起きやすいというところに行き着く実験結果だったと思っています。

○ 廣瀬委員

それはそれでいいのかもしれないですけれども、グルタチオンの枯渇はどうして腫瘍発生に結び付くかというところがこの記載では全くわからないですね。過酸化脂質をどこかでやっていたけれども、グルタチオンの枯渇が起こって、細胞障害が起こる場合には過酸化脂質が上がってもいいとは思いますが、そういう過酸化脂質に対する影響もありませんし、かえてここ記載では「過剰の GSH が産生されることにより、細胞内酸化還元反応のバランスが乱れ、マウスでは、遺伝子の発現機構に関して、腫瘍形成につながるような影響があったと推察された」。この文章も全く理解できません。

ですから、これはかなり想像が入っていると思います。確かにメカニズムは難しいとは思いますが、もうちょっと事実に基づいて書けないものかなと思います。

○ 鈴木座長

基本的にはたくさんメカニズム試験が行われたんだけれども、どれも的確なメカニズムを説明するような試験にはなっていない。結果論として細胞増殖系の試験のところは結果としてそうだったという話はあるけれども、なぜという話はわかっていないという話に尽きるのかなと思うんです。

仮説として、いろいろなところが関係するだろうという話のところは、どれもがそれでは説明が必ずしも付かないという話になっていると思うのですが、そういうことですね。

○ 廣瀬委員

そうなんです。ですから、結局わからないなら、よくわからなかったで、コメントアッセイがマイナスで、可逆性のこともやってありましたけれども、可逆性もあると。細胞増殖は認められるというような、その辺からのアプローチを簡単に書く程度しかないのかなという気がしています。

○ 鈴木座長

基本的にはいろいろなメカニズム試験がやられたけれども、いずれの形でもまだ未解明のままであるという話で、ただしという格好で、閾値は設定できるに至る話のところを簡単に書いて、それで ADI 設定が可能であるという方向に持っていかし当面は方法がないかなと思っているんです。

廣瀬先生、その形でよろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

それで結構かと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。そうすると今のような経過が作業部会で行われた結論だと、とりあえず解釈をさせていただきまして、この評価書の話をも今の筋書きに合うような形で修正していくという形になるかと思えます。

西川先生、それでよろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

結構です。マウスの十二指腸腫瘍の評価については、59～60 ページに考え方を含めて書いてありますので、おおよそこれでいいのかなと思えます。

1つ気になるのは、食品添加物の過酸化水素でも同様にマウスに十二指腸の腫瘍ができます。ですから、そういう他の剤とのメカニズムの比較みたいところを少し考察するといいと思えます。過酸化水素は遺伝毒性発がん物質と評価されていませんので、恐らくメカニズムは近いと思えますけれども、その辺を簡単に触れるといいのではないかと思います。

○ 鈴木座長

その辺りを更に評価書の中に加えるように追加コメントを出して、それが出るまでは ADI を決めないでおくということになりますか。

○ 西川専門委員

そのコメントの回答がどのような形であれ、今のような評価は動かないと思えますので、その辺は回答を待つ必要はないと思えます。

○ 鈴木座長

メーカーに更にそういったような点について、文献考察をして何らかの形で公表するようということになりますか。林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

今の西川先生のお考えも一つの説明の可能性としてはあると思うんですけれども、過酸化水素は遺伝毒性の分野ではかなり混乱しているというか、遺伝毒性があるというようなデータも存在しますので、その辺は少し難しいかなというように、今、聞いていて思いました。

○ 鈴木座長

これまでメカニズムがいろいろ考えられる経緯でやっていって決着が付かないわけですし、今の過酸化水素に関しても若干、遺伝毒性に関して混乱があるということになると、更にそれを加えたからといって、すっきりするような結果にはなりそうもない。ここまでの話でとりあえず ADI 評価にはなりそうだと。

○ 西川専門委員

別にコメントを更に追加する必要はないと思えますけれども、遺伝毒性に対して混乱があるというのは、この剤と同じような気もします。

○ 鈴木座長

吉田先生、今の経過とかで何か御意見はございますか。

○ 吉田専門委員

結局、本当にそこでストレートにモード・オブ・アクションがわかるようなことは出てこなかった。ただ、これだけメカニズム試験をされていますので、上がったもの、上がらなかったものについては、事実は記載しておくのは必要だと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。納屋先生、何かありますか。

○ 納屋専門委員

発がんに関しては、特にコメントはありません。

○ 鈴木座長

赤池先生、何かありますか。

○ 赤池専門委員

特にございません。

○ 鈴木座長

上路先生もよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

では、評価書の適合修正の作業に移りたいと思います。時間も限られていると思いますので、省略すべきところは省略したいと思います。

最初のところの代謝関連に関しては、10 ページに吸収の項目が入ってきています。これについては、特に吸収の実験がされたわけではなくて、計算された値だということで、最近の評価書の記載に合わせたということでございます。これはお認めいただけますか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。12 ページで先ほどちょっと口走りましたチオホスゲンに関しての話があります。これはあくまで推定代謝産物であるという形のことで一応書いてありますが、これもよろしゅうございますね。

植物体内、土壌運命関係。

○ 上路専門委員

ございません。

○ 鈴木座長

コメントはないようでございます。そうしますと、毒性の関連のところでも全般的に見まして、最近の書きぶりに合わせる。特に表に毒性所見が載っているものについては、文章中に記載しない。表に載っていないような所見で書いておかなければならないものについては文章にしたためるという形が原則かと思えます。

それで見っていきますと、例えば 26 ページの亜急性毒性の「(1) 90 日亜急性毒性試験(ラ

ット)①」で、17～29行にかけてのパラグラフで、各投与群での毒性の所見が書いてあるんですが、これは表18の所見とほとんど重複していると思います。ですから、これは西川先生から削除ができますという話があって、これは皆さんは御同意できますね。各項目について、表にないものなどを消してしまうとまずいんですが、いかがでしょうか。吉田先生、大丈夫ですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

では、ここの項目はよいと思います。28ページ目は今の原則とは違うんですが、イヌの90日亜急性の11行目のところで、これは肝臓の空胞変性について毒性を示すものとは考えられなかったという書き方なんですが、これで本当によろしいのでしょうか。その理由は、壊死のような他の所見を伴わなかったためだということですが、西川先生、御説明をいただけますか。

○ 西川専門委員

壊死がないからといって、この空胞化を無視していかどうかという疑問です。

○ 鈴木座長

これは全群でという形のところが絡んでいるんだろうと思います。仮にここのところで50 mg/kg 体重/日以上すべての群でこの空胞化が見られて、そのためにNOAELが得られなかったとした場合はどうなるかということですが、

○ 吉田専門委員

抄録を見ますと頻度が出ておりまして、順番に雄では0、1、4、4で、雌では0、2、4、4ですから、50 mg/kg 体重/日で切っているのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

そうするとNOAELが20 mg/kg 体重/日になるんですね。今の0、20、50、500 mg/kg 体重/日で頻度が0、2、4、4、0、1、2、4、4。吉田先生のは20 mg/kg 体重/日のところは有意差がないという指摘だったんでしょう。

○ 吉田専門委員

20 mg/kg 体重/日のところでは雌雄とも有意差がないので、そこで切れるのではないのでしょうか。この見られた変化も軽微な肝細胞の空胞化とあります。でも、全例に認められたのを無視するのは乱暴かなと思いますので、50を取るとしたら、表21に追記していただくことになります。

○ 鈴木座長

わかりました。これは今の指摘からすると、50 mg/kg 体重/日の雌雄で肝細胞空胞化が認められたという形で、それ以下の「毒性を示すものと考えられなかった」までは消してしまってもいいだろうと。NOAELは50 mg/kg 体重/日で認められた肝細胞の空胞化の話に基づいて、無毒性量は20 mg/kg 体重/日。西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

けっこうです。

○ 鈴木座長

事務局、フォローできましたか。50 mg/kg 体重/日の雌雄で肝細胞が認められた。

29 ページの経皮毒性に関しては、佐藤さん、これは何か問題がありましたか。

○ 佐藤課長補佐

特に問題といたしますか、14 行目以降、詳しく書いてある部分だったので説明したままで

○ 鈴木座長

特に問題はないですね。指摘もなかったようです。

○ 廣瀬委員

表 22 の一番下に焼痂性浸出物という表現がありますけれども、これはどういう意味でしょうか。

○ 鈴木座長

吉田先生、何かわかりますか。

○ 吉田専門委員

こういう字は使わないです。これは多分、臨床所見ですね。

○ 鈴木座長

恐らく皮膚の所見だと思うんだけど、抄録のところに何か書いていないですか。

○ 吉田専門委員

確認してみます。

○ 鈴木座長

経皮毒性なので、何らかの皮膚病変があったのは確かだろうと思うので、今、確認していただくことにします。

先に進みますが、慢性毒性試験のところでは最初のイヌ、ラットの慢毒の 1 つ目まではよくて、2 つ目のところで 32 ページについて、10 行目からの生化学的な検査に関する変動が、毒性的意義が明らかでなかったと書いてある部分。

16 行目の ALT の有意な減少についてどうするのかということ。

19 行目のいろいろな変化が有意ではあったんだけど、関連性が不明だったということで、肝臓の病変から始まって尿細管上皮の色素沈着まで。これについて削除してはどうか。あるいは若干修文したらよいという話なんだけど、これは最初に西川先生の方で説明をお願いいたします。

○ 西川専門委員

32 ページの 10～12 行目に「BUN とか ALT で有意差があったが、これは毒性学的な意義は明らかでなかった」というのはまずいと思います。何らかの毒性学的意義はあるはずですから、そういう意味でこれは表に書いてあることでもあり、削除してはどうかというコメ

ントです。

○ 鈴木座長

これで表に書いていない項目はないですね。ここは削除して問題ないですか。吉田先生、どうですか。削除してもいいですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

その次の16行目のところで、各投与群の雌雄でALTの有意な現象があったがという話で、これは吉田先生が修文してくださったわけですか。

○ 吉田専門委員

はい。この表は抄録から拝見すると、ほとんど増加ではなくて、GGTなどは下がっていたので、下がるというのはどういう意味かなというのもありましたので、残るとしたらALTの下がったのは一応書いておいた方がいいのかなと思っただけですけれども、全部削除してしまってもよろしいかもしれません。

ALTの減少は検査のたびに認められていたので、その下がったことについては一言記載して、投与の影響かもしれないけれども、毒性とは取らなかったの、今まで記載しておりましたので、一貫性を持たせるために記載した方がいいかなと思っただけだと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

特に今、言われている項目のところが毒性学的意義が非常に重要な所見のほうには、私も見えないです。体重増加抑制がどのくらいだったのか、非常に消耗性の度合いがひどくて、こういうような肝臓で生成される、あるいは流出するような酵素群が下がるのは、あれはまた別だけれども、どうもそこまでは言えないような気もするんです。

今まで増加の方は比較的容易に悪影響と取れたし、この減少の方は取ってこなかったという経緯もあるから、西川先生、この減少のところをやはり落としましょうか。

○ 西川専門委員

今ALTですか。

○ 鈴木座長

実際上は表29のところを見ていただくと、TP、T.Chol、ALP、GGTの減少になっています。

○ 西川専門委員

TPとかT.Cholは当然減少でも意味があると思いますし、ALPとかGGTにしても減少が必ずしも毒性と言えないわけではないので、これは残してもいいと思いますけれども、ALTはそもそも表にはないですね。

○ 吉田専門委員

抄録98~99ページにかけての表だと思うのですがけれども、表に残っているのは一貫して

下がったりしているものは残すべきだと思います。ALTに関しましても一貫して下がっていますが、それは表からは除いたので、ALTの下がりについては記載しておく必要があるのではないかと思ったので、記載しました。

○ 鈴木座長

表に載っていないけれども、一貫して下がっているから。それから、ここでは低下といっても体重増加抑制の話もあるし、毒性的影響の可能性もあるから取るということになれば、ALTについては表から外してあるけれども、一貫した変化だったので、これは記載した方がよいと。

○ 西川専門委員

ALTは肝障害の指標ですし、下がるということは、毒性学的意義はほとんどないと思います。影響ではあるかもしれませんが、毒性所見と取るかどうかは非常に難しいところだと思います。

○ 鈴木座長

ここでは毒性とは判断しなかったということをあえて書いたということですから、残しておいてもいいのかなという気がします。

○ 西川専門委員

どちらでもいいです。

○ 鈴木座長

19行目以降で検体投与との関連が不明であった病変等々について書いてあるんですけども、吉田先生は削除、西川先生はこれでいいのかという疑問を呈しております。若干御議論ください。

○ 吉田専門委員

まずこの表現がよくわからないものも多く、例えば肝葉新生です。必要な毒性所見は表29に書き込まれているはずなので、私は削除でいいかなと思いました。抄録を拝見する限り、そういった所見が認められるんですけども、特に頻度として増えていなかったと。もう一回確認いたしますが、増えているような変化ではなかったもので、一括削除でよろしいのではないかと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

西川先生、吉田先生は削除していいということですが。

○ 西川専門委員

同意します。

○ 鈴木座長

では、ここは削除してください。

○ 廣瀬委員

ラットの慢性毒性／発がん性試験で前胃の所見、例えば31ページの表27ですけれども、

前胃で盛んにこの「過角化症」という言葉が出てくるんですが、角化が増えていれば当然、上皮の過形成も起きているので、これは同義語ととらえるのが一般的だと思うんです。

過角化症と書いてしまうと過形成という意味が消されてしまう可能性があるのですが、私自身としては、これは過形成とした方がいいと思うんですけれども、その辺はどうでしょうか。

○ 鈴木座長

病理の先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

そういうように抄録なりで書いてあればいいですけれども、一言も書いていないのに過形成としていいのか私はわからないので、確認いたします。

○ 鈴木座長

確認の後でということになると思います。しばらくお待ちをいただきたいと思います。

先に進みます。(5)のラットの③の試験です。これについても二通りの話が出ておりまして、これは精巢の話になります。吉田先生の修文が18～21行目に書かれています。西川先生から、これでいいのかという疑問が呈されております。西川先生、この18～21行目までの吉田先生の修文でよろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

それでは、これを書き換えていただきたいと思います。

23行目から前胃の潰瘍形成云々のところで、その後に肝臓の話が引き続いておりまして、限局性、広汎性、細胞変性の発生頻度は増加したけれども、肝細胞腫瘍の前段階とは考えられなかった。胃潰瘍に関しては2,000 ppmの投与群の雌のみで有意であったという話で、これは消してしまう方がよいという表現ですけれども、これは基本的に表31に載っているからということですか。

○ 西川専門委員

そうです。それと「肝臓で限局性・広汎性細胞変性の頻度が増加したが、本試験では腫瘍増加の証拠は認められなかった」とありますが、これは関連づけない方がいいので、削除した方がいいと思います。

○ 鈴木座長

吉田先生、その件はよろしいですか。今、調べていて手が空かないでしょうか。

廣瀬先生、よろしいですか。

○ 廣瀬委員

はい。それとまた別ですけれども、34ページの上から2～3行目ですが、乳腺の良性線維上皮腫、これは線維腺腫のことだと思いますけれども、これが有意に増加したけれども、自然発生頻度の範囲内であることから、投与に関連した増加とは考えられなかったという

ところでは。

よく指摘しているんですけれども、自然発生の範囲内であることからというのは、少しまずいのではないと思います。ですから、例えばわずかな増加であって、他の試験でも認められなかったというようなことが入っていた方が、その意義を否定するにはいいのかなと思います。

○ 鈴木座長

背景値の範囲内というよりは、その前の2つの試験では、甲状腺はありますか。

○ 廣瀬委員

甲状腺も同様ですか。

○ 鈴木座長

乳腺の話は少なくともないみたいですね。甲状腺はあるかもしれないのですが、ちょっとわからない。

○ 吉田専門委員

ありません。

○ 林専門委員

もしないのであれば、あれば自然発生頻度の範囲内であり、再現性が認められないことから、投与に関連した増加とは考えなかったということでもいいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

廣瀬先生、今のよろしいですか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

事務局の方もよろしくお願いいたします。

○ 小泉委員長

その前のところでよろしいのでしょうか。32ページで先ほどから議論になっているALPとかが下がれば毒性ではないような意見が出ましたが、その下に肝の巣状または広汎性細胞変性ということで、普通は肝の非常に高度の障害が起きればトータルプロテインとか、すべて下がりますね。いわゆるヒトでいえば肝硬変です。そういったときは酵素が全部下がるのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

動物の場合でもファイブローシスとかがあると下がるのは下がる。

○ 小泉委員長

これが毒性でないと言えるのでしょうか。

○ 吉田専門委員

申し上げた文章は頻度が増えていないんです。ですから、これは今回の投与で増えていない所見を19~22行目にわたって書いています。投与群で有意に上がっていると書かれて

いますけれども、特にこの抄録を見る限り、それを見つけることができないんです。これはどうなんでしょか。

この間、たしか前回の総合評価第二部会ときも ALT の低下というのがありまして、血液生学の専門の先生に聞いたところ、やはり今、小泉先生がおっしゃったようにファイブローシスなどが下がるけれども、この所見は恐らくそういった肝のファイブローシスを示す所見ではないので、このような ALT の減少、個別別にちゃんと見なければいけません。この ALT の減少が何らかの投与の影響かもしれないけれども、必ずしもすぐに毒性というようにとらえ方というのは、今までしてこなかったのではないかと思いましたので追加をしたのですけれども、もう一回、所見が有意に増えているかを確認します。

○ 小泉委員長

お願いします。

○ 鈴木座長

32 ページの 19 行目以下の数値のところは、こういうふうには書いてはいけないようなもとの変動なんですか。要するに有意に高い頻度で認められたけれどもというのは、わからなかった。

○ 吉田専門委員

コンシステンシーがないんです。6、10、18 と 6 か月置きに測っているのですけれども、1 回きりの上がりだったりしているので、この表にある以外は一貫性の上がりではないということです。

○ 鈴木座長

それと 19 行目以下の病理所見の話は関係ないですか。

○ 吉田専門委員

病理所見は今、確認いたします。

○ 鈴木座長

わかりました。後でまた戻ります。

○ 西川専門委員

今の小泉先生の御意見は 32 ページの 16～17 行目で、ALT の減少を毒性と判断しかなかったというのはまずいということですね。ですから、これは表にそのまま加えればいいのではないのでしょうか。毒性を否定できないのであれば。

○ 鈴木座長

各投与群の ALT でというのがどこからだという話にもなるんだけれども、一番低い用量から全部ですか。

○ 吉田専門委員

農薬抄録によりますと、ALT が上がっているのは雌雄とも最高用量 5,000 ppm だけで、18 か月のみ雄で 1,500 ppm でも、その 1 ポイントだけ下がっています。24 か月では ALT が下がっているのは雌だけです。ほぼ最高用量だけの下がりというように考えます。

○ 鈴木座長

記載するとしたら、ALTを表29に移すとすると、雄は1,500 ppm、雌は5,000 ppmということになりますか。それとも一過性は、1,500 ppmは取らなくてもよいということで、5,000 ppmだけ。

○ 吉田専門委員

5,000 ppmだけです。

○ 鈴木座長

西川先生、いかがですか。

○ 西川専門委員

それで結構です。

○ 鈴木座長

小泉先生、いかがでしょう。

○ 小泉委員長

はい。

○ 林専門委員

質問ですけれども、要するにこれは今後取っていくと。今までは減少の方は取らなかったんですね。これから取るというのであれば、それでいいと思うんですけれども、昔の評価書との整合性がどうかと思います。

○ 鈴木座長

これはあくまでケース・バイ・ケースです。今、言われたように血中の逸脱酵素が下がったり、あるいは肝臓で大量に生産されるようなタンパク質ですね。そういったようなものが血中で下がる。それらは肝細胞自体が機能をうまくしないような状況になっているのがファイブローシス、肝硬変であるとか、あるいは非常に低栄養性の問題などに陥ってしまっているような状況のときには出てきますから、そういう状況のときには取りましょうということになると思います。

肝臓が肥大してくるような話とか、障害があるような話は、恐らくこれらの指標は増加するものと思われます。逸脱する。これはややこしいんですね。実際は長い時間経過の中だと非常に急性期の話のときには、きれいに増加するんですけれども、慢性期に移行すると変化がなくなってしまうこともあるので、なかなか難しいと思います。

とりあえずケース・バイ・ケースということでよろしゅうございますか。

○ 林専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

33ページの精巣病変のところに行ったと思います。23行目の前胃の潰瘍形成の話は済みましたね。乳腺良性腫瘍も再現性の問題を足すことで済んだんだと思います。

35ページ。胃の腫瘍、十二指腸の閉塞に関する記載のところ。これは西川先生からは削

除という話が出ていますが、事務局の方から消化管の腫瘍発生機序について、JMPRの資料を引用して記載するという話が部会の方であったということで追加してありますということですが、西川先生、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

そういう経緯であれば、わざわざ削る必要はないと思うのですが、これが本当に消化管腫瘍の発生機序につながるかは、また別の問題があると思います。

○ 鈴木座長

それはあるんですね。とりあえず経緯から考えて、削るわけにはいかないなということで、許していただけたらと思います。

その上の「致命的な腫瘍の発生率が増加した結果、平均余命が短縮したと考えられた」。これは無用なことだという話でよろしいかと思うのですが、よろしいですね。どうもありがとうございました。

○ 廣瀬委員

確認ですけれども、胃の腫瘍は腺胃の腫瘍ですか。

○ 鈴木座長

胃の扁平上皮乳頭種及び扁平上皮がんとなっていますね。それからすると、どちらでしょうか。扁平上皮乳頭種は前胃くさいです。

○ 廣瀬委員

だとすると前胃ですね。確かに小腸の内容物が胃の中に逆流すると腫瘍ができるんですけれども、それは主に腺胃のはずですが、前胃にもできたかな。腺胃にできることは確実なんです。もし前胃だけだとすると、その逆流によって起こったというのは疑問だなと思うんですけれども、JMPRでそういうことが書いてあったら。

○ 鈴木座長

若干異議があることではあるけれども、JMPRの話なのでということで、了解いただいたということですね。

○ 廣瀬委員

ただ、追記する必要があるんでしょうか。過形成は前胃だけではなくて、食道にもたしか出ていたわけですね。食道はたしか腫瘍は出ていなかったんですけれども、そういうことを考えると必ずしも逆流ではなくて、いわゆる刺激的な変化で起こったのではないかという気はしますので、これが正しいかどうか非常に疑問を感じます。

○ 鈴木座長

全般的に腫瘍発生については、メカニズムとして食い足りない部分がある。あるいは若干矛盾するような部分もないわけではないということからすると、これは仕方がないのかなという形で思うんですけれども、抜いてしまった方がよいということになれば、抜いても構わないとは思っています。

○ 林専門委員

もし残すのであれば、「JMPRは考察している」と。

○ 鈴木座長

我々のせいではないと。そうしましょう。ありがとうございました。

○ 吉田専門委員

前にバックしてよろしいでしょうか。先ほどの小泉先生からの御指摘を確認しました。これは有意にと言っても、有意な増加1ポイントだけ、恐らく軽度な亜慢性胆管周囲炎が試験105～108週において、対照群3/16例に対して5,000 ppmは9/14例だけです。有意差が抄録には付いていないのでわからないのですが、詳細は抄録の103～104ページを御覧ください。

この広汎性細胞変性というのは抄録によりますと、好塩基性細胞型は恐らくアルタードフォーサイのことで、肝葉新生とは肝横隔膜結節のことで、ですから、これも関係ないです。あとは軽度な亜慢性肝炎につきましては、これは抄録からだけでは、53週、79週、105週と3つに分けて所見を拾っているのですが、増えていません。

亜慢性の胆管周囲炎につきましては先ほど申し上げたように、雌の105～108週の試験だけでこのような頻度です。有意なということは抄録にも出ているのですが、どこが有意なのか私にはよくわからず、ほとんど1例とか2例の増加だけで有意だと書いてあるのですが、表を見る限り有意な増加は1点、軽度な亜慢性胆管周囲炎だけです。統計学的には、私は今、統計処理をしたわけではないので何とも言えません。これらを勘案しますと、少なくともここには肝硬変を起こすような所見はないようだと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

いずれにしても、これらの所見は非常に著明なこの剤に起因した変化であるとは考えられない。

○ 吉田専門委員

なぜこれをわざわざ抄録に記載されていたのかがよくわかりません。

○ 鈴木座長

いずれにしても、ここの評価書としては、これは書かなくてもいいよということです。西川先生、よろしいでしょうか。

○ 西川専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

ALTに関しては先ほどのような形で、今の説明からすると形態学的には肝硬変などの変化はないけれども、とりあえず否定もできないので、今回は5,000 ppmのところに「低下」を追加として加えました。表29です。

○ 林専門委員

加えるのに特にこだわりはないんですけれども、先ほど座長がおっしゃったケース・バイ・ケースで判断するというので、この場合は入れるというケースに相当するということですね。

○ 鈴木座長

恐らくあえて関連づけるとすれば、この体重増加抑制との関係くらいしか出てこないと思います。

○ 廣瀬委員

もし体重増加であれば、この表からは削除すべきではないでしょうか。

○ 鈴木座長

ただ、実際はどのくらいの体重増加抑制だったのかとか、そういうのがはっきりしないので、それで私もあえて関連づけるとすればと言ったんですけれども、数値を見ないとはっきりは出ません。

○ 廣瀬委員

いずれにしても、そういう体重増加の抑制があつて、その二次的な影響であるという可能性が強ければ、できる限り外した方がいいと思います。

○ 鈴木座長

削除するというか、通常 of 今までの判断で言えば、それはあまり毒性とは取らないという方向に行きますね。吉田先生、今の話のところはわかりましたか。

○ 吉田専門委員

わかりました。合計すると増えたというのが抄録ではなく、個々の報告書に書いてあったということなんですけれども、少なくとも肝葉新生といたら、それがまるで新しい葉ができたように思っていたのですが、それがラットの肝横隔膜結節という遺伝的なものだったということがわかりましたので、恐らく肝臓への明らかなシロースのようなものはないということは確認されたので、それらをあえて追加する必要はない所見だと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、今、林先生から出されてきたこの剤で低下を取るとしたら、ケース・バイ・ケースでどういう状況に当てはまるのだろう。同じく廣瀬先生の方からも、仮に関連があるとすれば、それに対して体重増加抑制くらいだろうという話をしたんだけど、それは二次的な変化ではないのか。通常は今までそういう話だと毒性とは取っていなかったのではないかという話が出されてきて、また振り出しに戻っているんですね。

○ 吉田専門委員

私は生化学の専門家ではないので、お答えは持ち合わせません。

○ 小泉委員長

私が言ったのは、いろいろな酵素、ALTで有意な減少と書いてありますね。これがいわゆる低下だから毒性ではないという言葉に引っかかったわけであつて、低下する場合であっても毒性が存在するという事を申し上げたのです。

○ 鈴木座長

それは我々も認めているところです。

○ 小泉委員長

だから ALT は外すというのであれば、それはそれで、表 29 にはその他トータルプロテインとかコレステロールがすべて下がっているので、恐らく肝障害及び体重増加抑制によって起こっている可能性が高いだろうと私は推測します。

○ 鈴木座長

とりあえずケース・バイ・ケースという話の中で、今回の場合はこの TP やトータルコレステロールその他の問題のところからすると、恐らく肝機能低下でしょうか。それを指標としてという話になる。

○ 吉田専門委員

私の方がむしろいつも聞きたいなと思っていたんですけれども、必ずいつも測るたびに ALT が下がっているものは結構あるんです。ですから、それはどこかに投与の影響だけでも、本当は今まで毒性とはしてこなかったけれども、今回の剤とは別に、こういうのは本当に毒性学的にどういう意義があるかをきちんと確認すべきことだというように思います。

○ 鈴木座長

何回かそのお話をしたと思うんですけれども、ある種の抗菌剤では必ず ALP は特に低下します。これは昔、安評（残留農薬安全性評価委員会）の時代にコメントを出して、ありとあらゆる可能性、例えば合成系が低下している。肝細胞からの放出が低下している。更に血中で酵素が抑制される。排泄系のところで過剰に排泄される。それらについて全部チェックしろというコメントを出したことがあります。結局どれにも該当せず残ったのは、これはお話をすると皆さんは笑うんですが、実は消化管の細菌の表面にアルフォス (ALP) があるんですけれども、それらが抗菌剤や殺菌剤の場合は細菌が減りますから、それらが結局消化管から血中に入っていく経路はないのではないかと、減るのではないかとという話で、仮説はないんですけれども、実はその実験だけがやっていない。

恐らくそれ以外のところでも非常に酵素誘導などが激しくて、細胞がものすごく腫れて、肝機能が若干亢進するといったようなときには、かえって逸脱酵素は減る。これは ALT にしても AST にしてもアルフォスにしてもみんな下がるという現象が実際に知られている。そういうところを全部見た上でないと、これを取るか取らないかというのは難しいところがあると思います。

今回は機能障害を否定できないという形で、林先生、とりあえず今回のケース・バイ・ケースの根拠としては取っておくという話にとどめようかと思うのですが、いかがでしょうか。廣瀬先生、いかがですか。

○ 廣瀬委員

機能障害が否定できないというのは、アルフォスというのは胆管系の酵素ですね。

○ 林専門委員

1つ提案ですけれども、32ページの16行目のところで、低下であることから毒性とは判断しなかったという部分を肝臓に組織学的な変化を伴っていないことから毒性とは判断しなかったというような表現はいかがでしょうか。

○ 鈴木座長

それならば問題はないと思います。

○ 廣瀬委員

今のディスカッションはALTですか。それともALPですか。

○ 鈴木座長

今のはALTです。ですから、肝臓の指標の話になります。ALPはどちらかという胆管系ですから。

○ 廣瀬委員

このALPは削除するのですかね。

○ 鈴木座長

そうではなくて、16～17行目の記載を削除して、今のところは表29の5,000 ppmのところを追加するとなっています。

○ 廣瀬委員

ALTを追加して、ALPの減少はそのままということですか。

○ 鈴木座長

そうです。

○ 廣瀬委員

この減少はどういう毒性学的な意味があるんですか。話が飛んでしまいますけれども。

○ 吉田専門委員

表29はそのまま、今、林先生がおっしゃるには、私が低下と一刀両断してしまったのがあれなので、組織学的変化を伴わないことからという説明を加えて、32ページの16～17行を修文するということだったのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

その前の段階で、このALTの話は表に入れましょうという話で合意されてしまったんです。そうすると表現としては、ここは自動的に削除になるんですけども、書き方の問題として、小泉先生との議論の中で、低下が必ずしも毒性と判断しなかった根拠にならないという話があって、それに対して林先生は、組織学的な変化が認められなかったからという話であればよいのかという話をされたんです。

○ 吉田専門委員

では、表29には入れるんですか。

○ 鈴木座長

表29は入れるという話が生きていると聞いていたんです。ALTを5,000 ppmで。先ほど

1,500 ppmで一過性のALTの上昇があったけれどもとか、いろいろな話をされていたでしょう。その中で入れるとすれば、ALTは5,000 ppmのところだけですねということ。

○ 西川専門委員

その組織学的変化を伴っていなかったから、毒性と判断しなかったのであれば、毒性所見の表からは削除した方がいいということになりますね。

○ 鈴木座長

それを言い出すとどうなるんですか。他のGGTの話とか、そこら辺も。

○ 廣瀬委員

GGTも同じだと思います。やはり一般的に上がることで毒性と評価される指標の場合、下がった場合にこういうところに入れるには、それなりの理由がちゃんとしていないと、なかなか入れられないと思います。

○ 鈴木座長

それは事実ですね。ですから、非常に積極的にこの減少所見が毒性であるという形のサポートが得られるようなことがないと、なかなか入れにくいのは確かです。今回の問題からすると、今の肝臓に組織学的変化を伴っていないという話に行き着くとすると、この表29のところでは、いかに持続的に減少があったといっても、毒性学的な変化とは認められがたいものとしてGGTも含まれるであろうしということになると思います。ALTはどうなりますかね。ALTは実際は肝臓だけではないですから、ややこしいんですけども。

ここの部分はどうしますか。ないと最終的にNOAELが設定できないということはないですね。

○ 吉田専門委員

こればかりに時間を取っていても何なので、GGTとALTについては低下をしているけれども、組織学的所見がないのでということで、表からは省く。恐らくGGTはもともとの値がものすごく低いので、ちょっと下げただけで50%や、かなりの下がりになってしまうということがありますので、いかがでしょうか。

○ 鈴木座長

林先生、廣瀬先生、小泉先生、いかがですか。今の形で表現を変えて、表からはGGTとALTを削除。文章としてGGTとALTの有意な減少については、病理組織学的な変化を伴わなかったので、毒性とはしなかったという形にする。

○ 西川専門委員

今、言われたのはALPですか。

○ 鈴木座長

ALTです。

○ 西川専門委員

ALPは残すのですね。ALPまでを省くと、表18にALPの減少がありますので、整合性が取れなくなります。

○ 吉田専門委員

ALTとGGTだけだと思います。

○ 鈴木座長

基本的に直接肝臓の損傷と関係のあるような所見だけで、ALPに関してははっきりしないけれども、その他にところでも出ているし、消すわけにもいかないだろうという消極的な意味合いで残した。

○ 廣瀬委員

そういう場合に、その意義がはっきりしないのに、こういうところに残すのはどうなんですか。確かにそれは投与の影響であるということは認めますけれども、毒性学的な意義ははっきりしないわけですね。ALPですけれども。そういう場合にここに入れる必要があるのか。同じようにこれも外して、文章の中に書くということでもいいのではないのでしょうか。

○ 鈴木座長

先ほど西川先生から、ラット亜急性90日①の試験で2,000 ppm以上でALP減少を取っているという表現があって、こちらの方にも影響が及ぶ話になります。ここはこのALPの減少が悪影響であるというようなことを示唆する関連所見は何かありますか。ちなみにALPの話ですと、骨、消化管の柔毛、腎臓の尿細管上皮、女性で言うと妊娠中の胎盤などに非常に多く含まれているということになっています。

○ 林専門委員

アルカリフォスファターゼの場合は上がったたり下がったり、この変化はこれまで両方認められていて、それは統計学的に有意な差が付いた場合には取ってきていたと思うんです。そういう意味では、表29にALPは残してもいいと思うんですけれども、GGTとALTについては32ページの16行目に各投与群の雌雄でGGT、ALTで有意な減少を認めたが、肝臓に組織学的な変化を伴わないことから毒性とは判断しなかったということで、表29からALTとGGTを除くというのが私の提案でございます。

○ 鈴木座長

過去の経緯から考えて、ALPは上昇低下のどちらも毒性と考える場合があったので、特に低下に関しては今までもはっきり関連病変とかは言ってこなかったように思うんです。ですから、これは過去の経過を見ていただいて、今回は直接肝臓のところからの逸脱が考えられるGGTとALTのみを文章の記載の方に回すという形で、ALPは表に残していくという話にさせていただこうと思います。

○ 廣瀬委員

悪しき習慣はここで断ち切るという意味でも削除する方がいいとは思いますが、あまり言っても。

○ 鈴木座長

とりあえず根拠がないので、その意味で今後の研究課題にすべきだろうと思います。そ

れまではとりあえず非常にコンサバティブではありますがけれども、過去の慣習に従った方がよいのかなと思います。お許しいただけますでしょうか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

時間が大分過ぎております。36 ページの表 36 は 37 ページに新しい表が加わっておりまして、見やすくなっているのです、これは問題ないですね。新しい表に入れ替える形になります。

その下の 2 年間発がんのマウスの②のところ、15 行目から、西川先生からこの表現について、大球性貧血の可能性はマウスが高齢であったことから、投与と関連づけるのは難しいと書いてある部分について、書くまでもないのではないかという話が出されていますけれども、そういう意味ですね。

○ 西川専門委員

そう思ったのですけれども、投与と関連づけて解釈することが困難と考えられたので、所見と取っていないということなのでしょうね。

○ 鈴木座長

表に入れなかったということです。

○ 西川専門委員

それでいいのかというコメントです。

○ 鈴木座長

表に入れた方がよいということですか。

○ 西川専門委員

高齢であるとか、推測に基づく解釈ですので、それで正しいかどうかはわからないのではないかと思います。

○ 鈴木座長

事実関係として、赤血球系のこういう値が変化していましたよというところをあえて記載として書きますか。

○ 林専門委員

この部分は事実の記載ということで、18 行目の「値であった」でもう切ってしまうと、その後ろは削除ということではいかがでしょうか。

○ 鈴木座長

西川先生、それでよろしゅうございますか。

○ 西川専門委員

その方がすっきりすると思います。

○ 鈴木座長

38 ページに移ります。西川先生から、胃の扁平上皮乳頭種に関連して書いてある部分に

ついて、削除した方がよいという示唆ですが、これも若干説明をお願いいたします。

○ 西川専門委員

有意差のない変化のようですので、あえて書く必要はないのかなと思っただけです。

○ 鈴木座長

吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

私もそう思います。

○ 鈴木座長

あえて書く必要はないと。では、これは削除という方向でいきたいと思います。

今度は発生毒性の方でしょうか。43 ページの 14~15 行目の間にボックスで事務局から書かれています。これは例えば無尾、鎖肛が 1 例だけに出たというような話の問題ですけども、これについては基本的に自然発生性の奇形であったという話があれば。

これは用量反応関係とか再現性とか、群間での再現性とか、そういったようなところからということ、まず 1 つは済むのではないか。こういう奇形が出てきたりした場合に、最近の評価書では個々の試験のところで催奇形性が認められなかったという話をなるべく描かない形にしておりますので、これは削除はやむを得ないのかなと。

未骨化は基本的には、これもケース・バイ・ケースにもなるんですけども、大きく言えば変異の中に入る変化だろうと思います。納屋先生、追加でその辺のところについて。

○ 納屋専門委員

鈴木先生の御説明で十分だと思います。2,000 mg/kg 体重/日という投与量でやっていること自体が非常にけしからんことだと思います。オーバードースです。ですから、こういった用量で何が起こったか。お母さんも死んでいますので、ここで 1 匹胎児に奇形が出ていることをそんなに重大に見る必要はないのが、本来は科学的なものだろうと思います。

ただ、今、おっしゃったように偶発的所見だろうとは思いますが、そうだといい根拠もありませんので、ここの試験の部分の記載では催奇形性に関する判断はしない方がいいと思います。いろいろな試験を総合して、ラットも発生毒性試験全体から最終的な食品健康影響評価のところでは催奇形性があるのかないのかという判断をすればいいと思います。

今、骨化遅延のところの話は、大きく分けると、まさに骨格変異という範囲に入っているんです。ただ、胎児体重が低い場合に発育遅延に伴って骨化遅延があるということがはっきりする場合には、最近はその辺のところはわかるような記載をしているというだけであります。

以上です。

○ 鈴木座長

44 ページの事務局よりの話も今の未骨化の関連する話として、最終的に食品健康影響評価の方で全体を見た上でという話のカテゴリーに入りそうな話だと思います。したがって

43 ページの 26 行目、化骨遅延による骨格変異は認められたが、検体投与に起因するものではなかったという評価については、この場合は削除しましょうという話でよろしいですね。

○ 納屋専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

そうしますと、繁殖毒性関係は問題ないと思います。遺伝毒性に関しては、コメントアッセイの話が入ってきています。事務局から優性致死について、雌の匹数と投与方法を追記しありますということで、林先生、何か追加されることがあれば。

○ 林専門委員

特にございません

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そうするとその他のメカニズム試験ですが、先ほど大体話が終わってはいます。いろいろやってくださってはいるんですけども、直接的なメカニズムは、なかなかはっきりしなかったという話になります。

○ 林専門委員

その部分の提案をいいですか。58 ページの 7 行目から、吉田先生が修文された部分ですけれども、その部分を、マウスとラットの種差は明らかにすることも含め、各種のメカニズム試験が行われた、しかし、十二指腸の発がん性の機序を示唆するデータは得られたものの、明確に説明することはできなかった。

あとは影響評価の方で十二指腸を用いたコメント試験の部分を強調するという形でいいのではないかと思うんです。

○ 鈴木座長

コメントの話はどこに書くんですか。

○ 林専門委員

コメントの話は、60 ページの食品健康影響評価にございます。1 行目のところはラットの優性致死試験は陰性であったと、ここで文章を切ってしまうと、新たに限界用量まで試験されたマウスの十二指腸を用いたコメントアッセイの結果が陰性である。そこに続けるということでいいのかなと思います。

7~13 行目が先ほどの繰り返しになっているんですけども、その 8 行目の一番最後のところ、実施されたとなっているところをされたが解明には至らなかった。それで止めてしまっはいかがでしょうかというのが提案です。

○ 鈴木座長

その結果から、示唆されたまでは消してしまうということですね。

○ 林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

今、非常にすっきりした提案をいただきましたが、いかがでしょうか。廣瀬先生。

○ 廣瀬委員

特に異存はございません。

○ 鈴木座長

病理の吉田先生、西川先生は大丈夫ですか。

○ 西川専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。54 ページに事務局から JMPR の資料に基づいて、消化管での代謝物についての記載が追加されておりますが、これは同定できなかったということで問題ないと思います。

59 ページの 25 行目から発生試験において云々の話があるんですが、これは納屋先生、ここにこういう形で胎児への催奇形性を示すものとは考えられなかったというのは、よろしゅうございますね。

○ 納屋専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

そうすると、その前の吉田先生から臓器の影響に対して、主な所見を加えた部分をこれで問題ないと思います。

もしここまでの話が御了承いただければ、いよいよ ADI を決めるということです。先ほどの話で若干変わった部分が 1 試験ありましたけれども、全体として見た場合、イヌの慢性毒性、ラットの発生毒性試験③、発生毒性試験ウサギの①と②で 10 mg/kg 体重/日という NOAEL が得られております。

がんに関しては一応非遺伝毒性に基づくものと確認されておりますし、催奇形性もないということでございますから、安全係数は 100 でよいということになると思います。そうでありますと、全体として ADI としては 0.1 mg/kg 体重/日。これは日を付けてはいけないという話があったんですけども、とりあえず 10 mg を 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を ADI として親委員会の方に上げたいと思います。よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

御了承いただいたということで、そのようにさせていただこうと思います。時間が超過してしましまして、すみません。今日はここまでしかできないのではないのでしょうか。

モリネートについてはやっとおかないといけないですね。赤池先生も来ておられますし、モリネートについて、事務局から簡単に説明いただいて、ごく軽い議論をします。

○ 佐藤課長補佐

資料3をお願いいたします。モリネートの農薬評価書（案）です。この剤につきましては、33ページ以降をめぐってください。グレーでマークしてある試験が2個あるかと思えます。

更に37ページに精巢関係の試験が41ページにわたって追加されています。これは海外の評価機関に提出データということで提出を受けたものです。追加された試験の数が非常に多いということが1点ございます。

更に事務局の方でも改めて読んで、問題点があるかと思ったところは42ページの4～5行目にサルを用いた試験、ヒトに対する暴露試験、モリネート製造工程に係るヒトについての疫学的試験と書いてあるんですが、これの基になるものが実は出てきておりませんので、この評価書には記載したものの、詳細はまだわからないという問題が現時点であります。

モリネートにつきましては、4ページに審議の経緯がございまして、19714年に初回農薬登録がされたものです。今回は魚介類の基準値設定依頼とポジティブリスト制度に伴う暫定の基準値設定に係るということで、評価の依頼を受けた剤でございます。

先生から来ている主なコメントといたしましては、43～44ページの食品健康影響評価で、44ページのボックスにございますように、吉田先生と西川先生より、安全係数のことで大きいコメントをいただいております。

非常に簡単ですが、以上でございます。

#### ○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。昨年12月2日に最終的な議論を行いまして、安全係数200にしてADIを決めようというところまで来て、その後で幾つかの新規のデータが追加されてしまった。

当初はそこまで考えていなかったもので、幹事に上げて、若干の追加についてであれば、幹事だけの審議で済むだろうという話で来ていたんですけども、今、補佐から説明があったように、10本程度の新しいデータが追加されておりますし、先ほど申し上げた安全係数200でという議論に対して、一方は100でいい、一方は1,000にしないといけないというような全く対立する意見も出てきておりますので、これらについて、もう一度部会に差し戻した上で、部会のコンセンサスを得て、上に上げてもらうしかないなと感じているんですけども、いかがいたしましょうか。特に上路先生はいかがですか。

#### ○ 上路専門委員

この剤は私のところの総合評価第一部会で検討させていただきました。先ほど鈴木先生からお話がありましたけれども、安全係数をどうするのか。100でなくて、それに追加する係数をかけるべきではなかろうかということで大分もめて、結局安全係数に関しては幹事で検討していただきましょうという形で終わったような気がします。

今回また新たにいろいろなデータが出てきましたので、そのことも加え、更にその安全係数に関しても、もう一遍見直しをして、検討させていただければと思います。

それに関して、最後の食品健康影響評価の中で、吉田先生からもこういう意見が出てきました。西川先生はうちの部会ですのであれですけども、吉田先生のお考えを少しでも御紹介していただくと、もし総合評価第一部会に戻す場合は、私たちの参考にさせていただければと思います。

#### ○ 吉田専門委員

安全係数をどういうふう考えたかということは、きちんと記載しませんと全くわかりませんので、例えば安全係数については何で200なのか、何で400なのかという辺りがあるので、そこを記載することですが、恐らくこういったケースには安全係数をかけるんだという最初のルールがないと本来は安全係数はかけられないんですが、実を言うと恐らくそういうことがきちんと話されないまま現在に至ってしまったということで、我々も含め、非常に反省があります。

それであえて、そういうルールがないのに、こういうことを決めていいんですかという意味で、私は今まで決めてきたスタンダードの100ということを御提案しました。その根拠といたしましては、今回は神経への影響が認められるのですが、私がきちんと拝見していなかったのかもしれないですけども、一番影響が認められたものが神経の変化ではなくて、骨格筋の変化である。そこには神経の変化が明らかに記載されていなかったの、それであえて安全係数を多くかけて、200というちょっとわからない数字をかける必要があるのかなということで、100でもいいのかなということで書きました。

一番申し上げたかったのは、安全係数をどうするかというルールを決めておく必要があるだろうと思っております。

#### ○ 鈴木座長

若干追加しますと、この会議のときに私と前任の都築補佐がドイツに出かけておりまして、後で議事録等々を調べてみますと、若干混乱していた形跡がある。データ全体で見ると閾値が取れている。今の神経筋の毒性に関してね。恐らくラットが感受性が一番高く、イヌとかマウスでも類似の神経病変は見られるので、その意味であれば、感受性の一番高いところをベースにして考えて、安全係数100でもいいのではないかという話が普通だと思わうんですけども、そういう議論がされた形跡がないんです。

それはここであまり言うべきことでもないと思うので、そのことも含めて、今の安全係数を幾つにするかという議論のところ、幹事会では少なくともお二方の間で大分隔たりがありますから、差し戻しをして、部会の方でもう一度コンセンサスを得た上で上げてもらった方がいいのではないかと考えた次第です。

上路先生、今のような追加の話で、言い過ぎがあるかもしれませんが。

#### ○ 上路専門委員

そのとおりだと思います。結局そのときも安全係数を追加するに、どういう場合に追加すべきなのか。その基準が一体何なのかが、結局みんなの中で話し合ったんですが、大分ごたごたしたことは事実です。

○ 鈴木座長

総合的に考えて、総合評価第一部会に差し戻すのが適切かと考えるんですが、それではよろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。その上でまた上に上げていただこうと思います。

すみません。1時間ほど超過してしまって申し訳ないんですが、これで今回の審議に関しては終わりにせざるを得ないと思うんですが、事務局の方から。

○ 佐藤課長補佐

前々回の8月の幹事会で塩酸ホルメタネートの内容について確認を要するところがあるということで宿題になっていた案件があるかと思います。確認する内容につきましては、メモをいただいております。

本来であれば、イソキサフルトールも審議すべきところですが、既に4時半近くですので、8月の幹事会で塩酸ホルメタネートに関しましては、内容について確認をしてくださいというような宿題が食品安全委員会の方から来ております。その内容につきましてはメモをいただいておりますので、その内容を座長の方から口頭で説明していただければと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。8月末のところで、塩酸ホルメタネートに関して幹事会の審議が終わりまして、親委員会の方に上げたところですが、特に親委員会のところで、実際には委員長からとなると思うんですが、幾つかの問題点があるので確認してほしいという形の指示がございました。実際は親委員会で審議せずにいきなり私たちのところに戻ってきて、議論の結果、どういう疑義があるかという話が審議されました。

ここでは塩酸ホルメタネートの話のところについて、従来、我々の農薬専門調査会ではコリンエステラーゼ活性阻害を有する農薬については2つの考え方に基づいて健康影響評価を行ってきたところです。つまり1つ目は、コリンエステラーゼ活性阻害のある農薬については、第279回の食品安全委員会、平成21年3月26日に開催されたところですが、そこで決定された「コリンエステラーゼ活性阻害作用を有する農薬の安全性評価のあり方について」に基づいて、毒性所見と無毒性量の判断を行っています。

また、1日許容摂取量の設定の根拠になる無毒性量については、長期の毒性試験結果から得られた無毒性量を採用してきているところがございます。ところが塩酸ホルメタネートについては長期の毒性試験、イヌの試験による無毒性量ではなくて、単回経口投与の試験の基にして、更にベンチマークドーズによって得られた無毒性量をADI設定の根拠にしたということがありまして、その点について、以下の3つの点を確認して評価書をわかりやすく書いてくださいという要望が出されてきております。

3つの点というのは、1つは長期の毒性試験の無毒性量をADIの根拠に採用しなかったの

はなぜか。

もう一つは、単回投与の経口投与試験の結果を食品健康影響評価に採用したことについて、その理由はなぜか。

3つ目にコリンエステラーゼ活性の10%阻害を指標として、これを10%増加させる塩酸ホルメタネートの用量の95%信頼限界下限、これはベンチマークドーズ10と言われるものです。これをADIの根拠に用いたこと。これについての説明を求められている次第であります。

これについては若干、当委員会で検討を要する部分がありますので、こういうことについて要望があって、意思統一といいたいでしょうか、専門委員の見解をまとめるために、これ以降のこの件に関しては非公開の形で審議をしたいと思っております。

とりあえず簡単に説明申し上げますと、そんなところになっております。詳しい経過に関しては、既に議事録が公開されているはずですので、そちらの方を参考にいただければと思います。

こんなところでよろしいでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

では、今後の他の会議の日程を最後にお伝えいたします。幹事会の開催予定ですが、11月13日、12月8日を予定しております。年明けの日程につきましては、現在調整中です。

各部会につきましては、10月21日に総合評価第一部会がございます。11月6日に総合評価第二部会が予定されております。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

他にないようでしたら、本日の検討については終了させていただきます。