

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第37回会合議事録

1. 日時 平成22年3月19日（金） 14:00～18:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（アミトロール、アラクロール及びブタクロール）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)

小澤座長、泉専門委員、小林専門委員、代田専門委員、根岸専門委員、藤本専門委員、松本専門委員、吉田専門委員、若栗専門委員

(他部会からの出席委員)

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、畑江委員、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

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

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 アミトロール農薬評価書（案）（非公表）

資料3 アラクロール農薬評価書（案）（非公表）

資料4 ブタクロール農薬評価書（案）（非公表）

参考資料 海外評価機関の評価を基に作成する評価書の記載について

6. 議事内容

○ ○○

では、定刻となりましたので、ただいまから第37回「農薬専門調査会総合評価第二部会」

を開催いたします。

本日は専門委員の先生方9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先生、林先生が出席されております。食品安全委員会からは4名の先生に御出席いただいております。

以後の進行を〇〇によりお願いいたします。

〇 〇〇

では、議事を始めたいと思います。本日の議題は、「農薬（アミトロール、アラクロール及びブタクロール）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、林先生並びに親委員会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よろしくお願いいたします。

開催通知等でお知らせいたしましたように、本日の会議は非公開で行います。まず事務局より資料の確認をよろしくお願ひします。

〇 〇〇

それでは、クリップでとめてある資料をお願いいたします。上から順に議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「アミトロール農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3「アラクロール農薬評価書（案）（非公表）」。

資料4「ブタクロール農薬評価書（案）（非公表）」。

参考資料で、先月の幹事会で議論いたしました、いわゆる評価書評価の場合に評価書の作成方法についての説明ペーパーです。

その他に今朝、専門委員から追加のコメントがございましたので、別紙で用意しております。

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、農薬アミトロールの食品健康影響評価について始めたいと思います。まずは経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしくお願ひいたします。説明へのコメントは簡潔にさせていただき、迅速な審議に御協力をよろしくお願ひいたします。では、お願ひします。

〇 〇〇

それでは、資料2をお願いいたします。アミトロールはインポートトレランス申請が行われている農薬です。国内では現在、ポジティブリスト制度が導入されたときに、いわゆる不検出の物質扱いになっております。不検出と言いますのは、分析の結果が検出限界以下ということで、国内で使ってはいけないというような管理措置が行われております。アミトロールにつきましては、お茶とミネラルウォーターを除いて検出限界が0.025 ppm、お茶は0.1 ppm、ミネラルウォーターは0.002 ppmという検出限界が設定されております。

海外で EPA の方の評価書がございましたので、登録状況を調べたところ、食べ物以外、いわゆる非農耕地、工業地帯ですとか工業の跡地、線路の脇とか、そういったところの除草剤として使うという厳しい限定がされております。

評価書の方をお願いいたします。「審議の経緯」は 3 ページの上にまとめてございます。2008 年 6 月に当部会で審議が行われまして、遺伝毒性に関する追加資料要求事項がございました。その回答が提出されましたので、本日の議論となります。先生方から事前にいただいたコメントと重要なポイントを中心に御説明いたします。

5 ページの「要約」です。15～16 行目に〇〇より遺伝毒性の考察についてのコメントをいただいております。これは本文の遺伝毒性の部分と食品健康影響評価と併せて御議論をいただければと思います。

6 ページに構造式がございます。その下の「7. 開発の経緯」は先ほど申し上げましたようにトリアゾール系の除草剤でして、国内では農薬の登録は失効しております。国内では不検出扱いの農薬になっております。インポートトランス申請で基準値をつくってほしいということで、それを受けての評価になります。

10 ページ。りんごの代謝試験が行われておりまして、8～9 行目を御覧ください。主要代謝物として E が遊離体及び抱合体として 22～24% TRR 検出されたということで、この代謝物の扱いを後ほど御議論いただければと思います。

同じく 10 ページの 21 行目以降、前回のときには資料が入手できませんでしたが、今回資料がありましたので、環境中の動態についての試験を追加してございます。ここの部分につきまして、先生からコメントはございませんでした。10～12 ページと続きます。

11 ページで訂正をお願いいたします。(4) の試験の 33 行目の「サイアナミド」は「シアナミド」の間違いです。

14～15 ページは前回の審議で専門委員からの訂正を受けて、評価書の方に反映しております。

17 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」になります。最初に表 7 で専門委員の方から修文がございました。18 ページの 500 ppm 以上投与群になります。評価書の方を反映しております。

18 ページの「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」につきまして、19 ページの 2 行目、〇〇から「甲状腺ホルモンの上昇が重要な所見ということで追加」というコメントをいただいております。

評価書 (案) の方では、この併合試験のラットを基に恐らく ADI の議論をするのではないかということになります。報告書の方は一部原文を用意しておりますので、見ることが出来ます。

19 ページの (3) と (4)、ラットとマウスの発がん試験の検体摂取量は文献値がございましたので、それに基づきまして計算値を追加で入れております。

20 ページで参照 7、経済産業省の方の資料ですが、そこにわずか 10 行程度のマウスの知

見の記述がございまして、元文献を拾っていただいて調べたことを書いてございます。〇〇からは1用量の試験なので参考資料にはいかがかというコメントをいただいております。

繁殖の部分です。先ほどの別紙になりますが、専門委員から生殖発生毒性試験の(1)と(6)のところで追加コメントをいただいておりますので、併せて御覧になってください。

22～23 ページ「(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」です。23 ページの2行目の事務局注にございますように、骨化遅延という文言を22 ページの本文の方に追加してございます。

23 ページの「(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ③」の所見を整理いたしました。それを受けて21～22 行目の本文を修正しております。

24 ページ「13. 遺伝毒性試験」です。〇〇より遺伝毒性の考察部分の修正をいただいております。陽性が幾つか表13にございまして、それらに関する考察になります。結論といたしましては18～19 行目にございますように、生体にとって問題となるような遺伝毒性があるとは考えにくいという文章をいただいております。

25 ページ。これが前回、遺伝毒性に係る追加資料要求事項の内容でございます。試験について詳細なデータを出していただきたいということで、机上の上でございます水色のファイルが回答になります。担当の先生方に事前に御覧になっていただきまして、26 ページの1行目のコメントボックスにございますように、全体的には生体にとって問題となるような遺伝毒性があるとは考えにくいと判断してもよいのではないかと。他の試験の結果と併せて議論していただければというようなコメントをいただいております。

28 ページ。食品健康影響評価でADIを決める際に、まず5行目に安全係数の話がございまして。JMPRでは理由がはっきりとわからないのですが、通常の10×10ではなくて、10×5という50の安全係数を用いております。

〇〇、〇〇からコメントをいただいております。前回の部会でも議論されておまして、ラットだけ感受性が高いということではなく、イヌ、マウスにも甲状腺への影響が出ているというような議論が前回なされております。

6行目のボックスです。ADI設定根拠資料ですが、ADIを決める際に当たって、どの試験を基に設定すればいいのかということで、〇〇と〇〇からコメントをいただいております。

30 ページは表14で、これまでの毒性試験の無毒性量と所見をまとめた表です。ラットの上から2つ目の併合試験で無毒性量が設定されていないということがございます。それを踏まえまして、28 ページにございますように、ラットの繁殖試験0.12 mg/kg 体重/日を基に安全係数を100ということでADIの案を設定しております。

非常に簡単ですが、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、本剤は2008年に1回審議をしているということでございますが、追加があったことも含めて、今、御説明をいただきました。動物代謝のところは私からは特に追加することはありません。

植物体内運命試験の中の項目、10 ページをお開きいただきまして、先ほど御説明いただいた 8~9 行目にかけて「成熟果実中に親化合物は検出されず、主要代謝物として E が」というところであります。このような濃度で検出がされているということなのですから、これを暴露評価対象化合物として考えるのかどうなのかということになるかと思えます。

これは急性毒性の情報というのみなさそうですし、なかなか難しいところもあるのですけれども、もう一つは最初に事務局から御説明を少しいただきましたが、不検出となっていて。検出限界が 0.025 ppm です。今、申し上げている E は親化合物ではありませんけれども、この 0.012 mg/kg という数字は 0.012 ppm に相当します。この試験はラベル化合物、標識化合物を用いた試験なので、このくらいの濃度であっても検出されたということだと思うのですが、これがコールドの場合に果たして検出されるのか。そういった幾つかの問題があります。

突然で恐縮ですけれども、〇〇、この化合物はどのようにしましょうか。

〇 〇〇

参照 8 の 7 ページの E という化合物は、そこに代謝経路の図がありまして、ちょうど真ん中、抱合体に行く方の手前のものです。トリアゾールアラニンが代謝物 E です。量がすごく少ない。これが検出されるか否かというのは、今の技術をもってすればできますけれども、これが対象となるか。多分、私が思うには最初は分析していると思うんです。分解したり何かして測定していると思います。これが作物残留では対象が親化合物だけになっていますので、ちょっとわかりかねますけれども、最初の段階では調べているのではないかしらと思います。加水分解して、こちら側のアラニンを外して測定しているのではないかと思いますけれども、そこはわかりません。ただ、量的には非常に少ないと思います。

〇 〇〇

0.01 ppm になってしまいますね。

突然御意見をお伺いしてすみません。先ほど申し上げましたけれども、今の御意見は量的には少ないものであるということと、急性毒性の情報もないということですので、〇〇も量的には少ないし、これを取り立てて暴露評価対象化合物という側面からどうこう言うこともないだろうということによろしければ、先に進ませていただきたいと思います。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

トリアゾールアラニンということで、トリアゾール系の防かび剤等の共通の代謝物として出てくるものですから、 JMPR の方でそれなりの評価がされています。TRR だと 10% を超えているので、決まりからいくと、という話になってしまうのだけれども、絶対量は少ないですね。それに対して JMPR の方では毒性の評価をしている部分があります。幾つかの実験がやられておりまして、いずれのところでもそんなに毒性は強くないという話になっています。例えば急性毒性のところではトリアゾールアラニンは経口で投与された場合、非常に急性毒性は低い。マウスとラットでは 5 g/kg 以上であるというような話がありまして、

相対的な毒性を考えたときに取り立てて評価対象化合物にするような必要はないのではないかと思われまます。

以上です。

○ ○○

どうもありがとうございます。ということでよろしければ、環境のところも○○はよろしいでしょうか。

○ ○○

12 ページに事務局からのコメントがありまして、これは確認したのですが、お返事するのを忘れていました。申し訳ありません。これは今の参照 8 の 10 ページの Table 7 ですが、Silty Clay のところで Koc が 111.6 になっておりまして、アミトロールの参照 9 の 42 ページの吸脱着の試験です。Adsorption/Desorption の項目の 5 行目で Koc は確かに 11.6 となっています。あとが 29.7 でみんな同じですが、どちらなのかと思ったんです。それを考えると、Table 7 の California Sandy loam は 117 で合っているのかなど、いろいろと疑問もわいてくるので、私はわかりかねます。

○ ○○

これはもうちょっとだけペンディングにしますか。もうほとんどそういう問題になってしまいますので。

○ ○○

何かでわかれば。

○ ○○

ここで議論をして結論は出ないだろうと思いますので、事務局で調査をしていただいて、○○の御判断をいただいて。

○ ○○

非常に大きくくいな表現をすると、Koc100 台と 11 台ということですから、土壌吸着はほとんどなくて弱い。どちらかというとも水の方に行ってしまうという意味合いだと思います。正確を期すためにとはいっても、これはどちらがどうというのは判断が付きかねると思うので、その辺はうまい表現があればと思っています。

○ ○○

いずれにしてもそんなに強くはないということなので、大ざっぱに言えば、よろしいかとは思いますが。

○ ○○

逆に言うと、このトリアゾールがヨーロッパでは問題になされているわけで、それは地下水に表れてしまうからということで、このトリアゾール系のものについては禁止の方向に行っているという話の根拠にはなっています。

○ ○○

吸着は弱いという結論的なことをうまく評価書中に織り込んでいただくような方向で考

えていただくということでしょうか。

御説明いただいた次の項目は、18 ページの「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」です。これが解釈の難しい試験なのですけれども、その前にごめんなさい。17~18 ページの表 7 の修正。これは〇〇から御指摘いただいたことですが、このような修正でよろしいですか。

〇 〇〇

まず表 7 で 3 か所直しましたけれども、1 か所目の甲状腺の C 細胞過形成は本当にイヌであるのかなと思ひまして、これが 500 のみということなので用量依存性がないので削除。異所性甲状腺は発生異常ですので投与の影響はありませんので、これも削除ということです。以上です。

〇 〇〇

また戻って恐縮ですけれども、15~16 ページの表 5、6 で〇〇から追記をいただいています。これはよろしいですか。

〇 〇〇

これはこういうふうにししか書きようがないのですけれども、このように見ていくと例えばいつもの書き方だと 112、1.5 とだんだん下がっていくように見えるのですが、この一番下は何を思ったか途中で用量をぼんと上げているので同じように書けないので、事務局が気を使って、また同じ名称をここに書いてくださっているんです。ですから、ここの「1.5/330」、16 ページの表 6 の「30/1,000」はここだけの一つのくくりだよということを注釈を付けておいた方が読む方には親切かなと思って入れただけで、もしもっといい表現があれば、それにしていいただければいいです。

〇 〇〇

ありがとうございます。あまりいい表現もなさそうな気もするんですけれども、他の先生方はよろしいですか。仕方がないように思うのですけれども、よろしければ元に戻らせていただいて、18 ページの「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」です。

ここはまず〇〇からコメントをいただいて、実際には 19 ページの 2 行目に書かれております。ホルモンレベルの上昇に関してですけれども、ここはお考えのように変更がきちんと表の上で反映されておりますでしょうか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

どうぞ。

〇 〇〇

18 ページの表 8 ですが、実際にこの剤が 1 日当たり何 mg 投与されたか。mg/kg 体重/日ですね。パルス投与ということなのでなかなか難しいかもしれませんが、このデータはこの評価書に記載があれば、わかりやすいかなと思ひました。他のところはみんな p

pm ですか体重当たりの mg とかが出ているのですが、ここだけ投与群 B、E、D、C になっているという点についてはどうでしょうか。

○ ○○

一番問題にしたかったところを先に指摘いただきました。今の御質問の要旨に関して、事務局が収集して下さった資料にどのように書いてあるのかをかいつままで御説明いただくのも難しいのですけれども、これはどうでしょうか。確かに評価書の 18 ページの表 8 の下に 4 週ごとにアミトロール、混合飼料と基礎飼料を交互に与えるパルス投与という非常にわかりにくい書き方でして、これはどうするのだという御疑問はごもっともですが、ちょっと悩ましいです。

ちょっと前に○○から補足いただいた投与量を途中で変更したという下りがあったのですけれども、この慢性毒性/発がん性試験ではもうちょっと具体的に 4 週ごとにとということが書かれてはいるのですけれども、たたき台の表にも例えば上から B ですか。5 ppm、1~3 9 週プラス雄では 40~115 週まで 100 ppm、雌では 40~119 週まで 100 ppm というようなことが書かれてはいるのですが、原資料は GLP にのっとった試験とはいえ、1981 年スタイルの書かれ方で非常にまとめるのが難しいのです。

○ ○○

今ここでするよりも、すべて最後まで行ってから横並びで見せないと、これはまた途中で投与量を上げていますから、この 1 ppm が生きるかどうかもわからないので、最後にされるのが私はよろしいかと思えます。

○ ○○

今、非常に悩ましい試験であるという説明があったのですけれども、お手元の資料 9 の 12 ページの 2 段落目の 9 行目辺りに平均の摂餌量としての記載がございます。この群は前の話はわからないのですけれども、115~119 週にかけて各群で、例えば C の群では 0.35、D の群では 1.04、B の群では 3.4、E の群では 3.5 mg/kg になるというような記載はございます。

全体としてはコメントのところで、私と○○で評価でどう扱うかを書いておいたのですけれども、初期の段階の 4 週間、つまり 1 か月交代で低用量と基礎飼料を繰り返し交互に投与するという話は換算値を使う形で考えればいいことではあるのですが、この部分をどう評価するかは、○○が言われるように、最後のところで横並びで、特に繁殖試験辺りの問題と併せて見るのが正しいのではないかと思っております。数値は高用量投与群のときの話については、評価はされているようです。

○ ○○

どうもありがとうございます。とは言うものの投与量は非常に重要なところが何となくすっきりしない試験なのですけれども、先ほど甲状腺ホルモンのレベルのことは○○にも御確認をいただいて、これでよろしいということなのですけれども、それ以外の所見に関して、何か毒性の先生方を中心に御追加など特にいただけるようであれば。

○ ○○

すみません。これも最後のところに絡むのですけれども、今回のこの実験は実際に基データが出たので、今回はこれが途中でドーズを変えたりして、一体何だったのかよくわからなかったということがあったのですが、実際に基データが出てきて、確かに最初の 39 週間は低ドーズでやってきた。

それは考え方としては、剤のメカニズムとしては抗甲状腺作用ということが生化学的なデータとか急性、亜急性の結果から出ていますので、それを前提にこれくらいの期間を見ていれば少なくとも変化が見える。少なくとも過形成が見えてくるだろうというようなことで、多分 36 週まで見て、何もなかったのというような流れがあったのではないかと基のデータを見ると想像できるわけです。

そうすると 36 週で出なかったということも一つ重要で、要するに中間と殺ですね。何の病理学的な所見もその時点では出なかったということだから、書く方がいいのかなど。それもよけいかなと思ったのですが、これがデータとしてどう生きてくるかという最終判断のところ、もしそれが必要であればここで書くべきことのような気もしているので、あえて今、申し上げなかったんです。

○ ○○

ありがとうございます。非常に重要な情報をいただいたと思いますけれども、36 週までは、少なくとも中間と殺して何も見られなかったということは重要な御指摘かと思えます。結局のところ最終的に NOAEL を並べて、横並びで ADI の設定まで考えていくことになるわけですが、そのときにこの先の生涯投与及び生殖発生毒性試験を見ていくことになります。

今、大変重要な御指摘をいただいて、他にその所見に関して何か御追加、その他がないようでしたら、一とおりに先を見せていただいた方がいいかとも思うのですけれども、いかがでしょうか。このラットの慢毒/発がん性試験に関して、特に御追加がなければよろしいでしょうか。

○ ○○

○○からお示しいただいた資料 9 の 12 ページの下から 7 行目くらいのところに、この NOEL が 0.35 未満であるということが書いてありますので、それはここで無毒性量は設定できなかったという形で評価書の 18 ページに書かれています。ここは先ほど C の値が 0.35 ということでいけば、0.35 未満と書き直すことは可能ではないかと思いますが、その点についてはこの表現のままでもよろしいかどうか確認させていただきたいと思えます。

○ ○○

これは○○、すみません。

○ ○○

これは先ほどお話ししたように、慢性投与のときの非常に高い用量に振ってから後の話のことになっているので、中間と殺までの用量の話はどうとらえるかという部分が抜けて

います。ですから、この文に関しては私も後でもう一度戻って議論をする必要があると思うのですけれども、この試験自体をどういう扱いにするのか。そのことによって長期の毒性試験の問題として見た場合に、しかも甲状腺に対する影響として考えたときに、0.35 mg/kg 体重未満であったという話を書くか書かないか。ADI 設定のための NOAEL でどういふふうに評価をするか。この試験自体をそのための試験として成立しているのとらえるのか、とらえないのか。ある意味でこの試験のデザインの中にギャップがあるというとらえ方をすべきなのかというところを議論した上でないと、今この時点では結論が出せないと思っています。

○ ○○

ありがとうございます。そういったいろいろな問題点があります。先に進んだ方がいいと思いますので、進ませていただきます。

19 ページ「(3) 発がん性試験 (ラット、生涯投与)」ですけれども、ここは文献に基づく平均値から求めた検体摂取量を載せていただいているということです。これは無毒量は雌雄で 10 ppm ありますが、ここに関しては先生方から御追加等はよろしいですか。

「(4) 発がん性試験 (マウス、生涯投与)」であります。1 用量であるということがあります。事務局からのステートメントがあつて、これは JMPR の資料などを入手していただいて、詳細データまでは手に入らなかったのですがという、ただし書き付きでこのような表をつくってくださったということでもあります。

この表の扱いについて御議論をいただきたいかと思うのですが、○○は 1 用量ですので評価には使用できません。確かにそうだと思うのですが、参考資料としてということではよろしいかどうか。○○、何かございますか。

○ ○○

発がん性試験としては、使うか使わないかとしては別としてラットで 2 つあり、マウスでも Non-GLP ですがございますので、データとしては足りているのですが、私がこれを参考資料にしたらどうかなと思ひましたのは、明らかではないのですけれども、やや離乳期から投与した動物において肝腫瘍の増加ということでデータがあるので、あるデータをあえて外す必要はないだろうと。それが発がん性がないというならあれですけれども、わからないので、あくまでも評価には使わないけれども、こういったデータもありますよということで挙げればいいのかと思います。ただ、評価には使わないということです。

○ ○○

私の申し上げたニュアンスを正していただいて、ありがとうございます。データはあるということがございます。参考資料として掲載するということがよろしければ、先に進んでもよろしいかと思うのですが、いかがでしょうか。全くないわけではないわけで、JMPR の資料等から起こしていただいたということでもあります。

20 ページの「12. 生殖発生毒性試験」ですが、○○から何か御追加等がありましたらよろしく願いいたします。

○ ○○

少し今までの議論と筋の違う話になって恐縮ですが、繁殖試験の方は今の話の流れの中に入ってくると思いますので、発生毒性試験について気づいたところをお話しさせていただきます。

別紙になっておりますけれども、私の方で送りしましたコメントがございます。ラットの方は特に問題はなかったのですが、ウサギの発生毒性試験が2回行われているのですが、最初のニュージーランドホワイトを使った①という試験につきまして、前回のときはいろいろな所見が出てきていたのですが、それが意味があるのかどうかということがあまりはっきりしていなかったため、意味がないものについてはあえて記載しなくてもよいのではないかとこの考え方で案をつくっていただきました。

今回報告書を見せていただくことができまして、実際に数値の動きを確認いたしました。参照9の16ページに結果についての評価が書かれているのですが、こちらの方でも胎児に対して形態に異常を起こすということが書かれています。そういうこともありまして、生データを見てみますと40 mg以上、中間用量から上のところで確かに形態の異常が胎児にかなりたくさん見えているのですが、公比が10倍になっていまして、かなり大きい公比でやっても出現頻度が逆転しているものですか、あまり変わらないものというのがございました。

もしかすると投与量がかなり高くなっているため、天井効果といいますか、そういう効果があるのかなとも思いましたが、後で80 mgの用量で行われたウサギの試験と併せるとそういうことでもないのかなとも思えるところがありました。ただ、幾つもの所見をずっと評価してみますと、やはり用量に比例して出現頻度が高くなっている所見がありました。

そういう所見について、更に高くなったらどうなるのかということで予備試験のデータも確認しましたところ、やはり一部の所見については予備試験の高い用量になると、その付近からまた見えるようになるというものもありましたので、ここは催奇形性なしという評価にはなっていますけれども、ウサギの試験で高い用量で形態異常を起こす可能性は否定できないのではないかとこのことで、こういう評価にいたしました。以上です。

○ ○○

ありがとうございます。追加でいただいたコメントですね。胎児の40 mg/kg体重/日。

○ ○○

40以上ではっきりとトータル、いろいろな奇形を合わせて、奇形が出た頻度。そういう腹の数。割合はどのくらいかというのを調べると40から上で上がっているのですが、どういうタイプのもが多くなっているか。偏りがあるかというのを調べていくと、40とその上の400との間で明確に差があるものは、大体400から出てくるものでありました。

○ ○○

わかりました。ありがとうございます。この試験のNOAELについては、変更は特に出ないということですね。

○ ○○

NOAEL については出てこないです。

○ ○○

わかりました。この試験は（4）ですね。

○ ○○

（4）の①で、胎児に対する影響は、40 mg/kg 体重/日のところで骨化遅延が認められているので、4 mg/kg 体重/日であるという、そこは変わりません。

○ ○○

それはよろしいわけですね。文章にもそのように入れていただいていると。骨化遅延という言葉は載せていただいているということですが、追加でいただいたコメントで少し文章が加わるということですね。

○ ○○

そうです。四角のところには催奇形性について、初めの文章は催奇形性は認められなかったという文章でございましたが、そこを削除して、経緯としてこういう変化があつて、特にこの所見について用量相関性が示唆されているというような内容になっております。

○ ○○

わかりました。そうしますと「（1）2世代繁殖試験（ラット）」に戻らせていただきますが、この試験に関してはNOAELの数値だけを見ても、この試験が2 ppmということで低い値になっているのですが、この試験に関して何か全般的に御追加いただくようなことはありますでしょうか。

○ ○○

特にございません。やはり15 ppmで甲状腺の所見があるということになっています。

○ ○○

ありがとうございます。今（4）は御説明いただいたわけですがけれども、他のところの発生毒性試験については、このままでよろしいですか。（6）は直していただいているのでしょうか。

○ ○○

（6）は事務局の方で前回の審議を踏まえて直してくださったんです。同じようにデータを見てみましたがけれども、こちらの方については腹数で有意差があるようなものはなくて、特定の腹の中で増加するような胎児の増加というのが認められていたので、それについては取る必要はないと考えまして、修正していただいたとおりということで判断しております。

○ ○○

どうもありがとうございます。他の先生方から特になければ、今回少し問題にしたい遺伝毒性試験に関してですがけれども、私に近い方からすみませんが、○○、何か御追加いただくようなことはございますでしょうか。

○ ○○

直していただいたとおりで、特に追加はありません。26 ページに私はコメントを書いたのですが、普段は出てきませんショウジョウバエのスポットテストが *in vivo* の試験で陽性になっているのをどう取り扱うかということで、事務局の方からもあらかじめ意見を聞いてこられましたので、そのコメントとして書いたのと同じようにお答えしました。

普通に使われない試験ですし、遺伝子突然変異だけで説明できる結果ではありませんので、他の試験とも併せまして、遺伝毒性としては特段問題となるような遺伝毒性があるとは考えにくいという表現でいいのではないかと考えております。

○ ○○

どうもありがとうございます。○○には食品健康影響評価絵も含めて、幾つかの箇所にわたって御修文をいただいております。この試験に関して何か御追加等、あるいはコメントがおありでしたらよろしく願いいたします。

○ ○○

追加の要求を出したので、その経緯だけざっと御説明します。初めにいただいた評価書（案）のときには陰性の結果だけしか出ていなかったんです。確かにこれには復帰突然変異試験と染色体異常試験と小核試験が載っておりますので、農薬で普段使われている3点はクリアしていた。しかしながら、例えば今、手元にあります参照資料7等を見た場合に、陽性の結果が散見された。それをまるで見なくてもいいのかというところで、一応提出してくださいということで提出いただきました。

その結果で、*in vitro* の方でも陽性結果が幾つか出ておりますが、*in vivo* の方ではショウジョウバエのスポット試験以外はすべて陰性の結果が得られております。今、○○からも御説明いただきましたように、ショウジョウバエの方のスポット試験は必ずしも遺伝毒性ではないという流れであるとする、*in vivo* の方の系ではすべてネガティブだった。手に入るような資料では陰性だったということでありますので、生体にとって問題となるような遺伝毒性があるとは考えにくい。

もしくはこのところは実は *in vivo* のスポット試験で1つ陽性が出ているので、問題となるような遺伝毒性があるとは考えにくいという記載にしておりますが、皆様に考えていただいて、問題となるような遺伝毒性はないというような文章にしてもいいかと考えております。

○ ○○

ありがとうございます。今、先生方に見ていただいている24 ページで、考えにくいという言い回しをいただいておりますし、食品健康影響評価のところなども御修文案をいただいております。

○○、もしよろしければ何かコメントをいただければと思います。

○ ○○

今、お二方のおっしゃったことでいいと思います。ショウジョウバエの成績はこれまで

もあったのですけれども、結局これはなかなか解釈が難しいです。要するに本当に残留農薬のヒトに対する健康評価という場合、ショウジョウバエのデータはどう解釈するのかは定まっていないし、最近この試験系もほとんど使われていないという事実もございます。

個人的としては、先ほどのマウスの生涯投与の試験があったように、この辺もこれはあくまで参考データというような取扱いにしてもいいようなものかなとは考えておりました。

ショウジョウバエのウィングスポットテストは、確かにジーン・ミューテーション以外のもので出ることにはあるのですけれども、そのジーン・ミューテーションでも当然出ますので、その辺の書き方は少し慎重にした方がいいのかなと思います。

いずれにしても、ガイドライン等で要求されている基本的な試験は、すべて GLP の試験で陰性ということでクリアされているので、まず問題となるようなものでないということとは確かだと思います。

○ ○○

ありがとうございます。生体にとって特段問題となるような遺伝毒性があるとは考えにくい。言い回しとともかく、いい文案を考えなければいけないと思うのですが、ただいま○○からショウジョウバエの試験は解釈が難しいということ。ジーン・ミューテーションというメカニズムを含むけれども、それ以外も含む。GLP での要件は満たされている。改めて今回いろいろな試験の結果を出してもらって、*in vitro* では若干陽性の結果もありますが、*in vivo* の、今、問題になったショウジョウバエのテスト以外は陰性であるということであります。

この言い回しですね。ロジックとしてどうするかということですが、確かに○○がおっしゃられましたように、参考データにするのはショウジョウバエのテストを参考データという意味合いですね。そういう扱いということも考えますし、それも明解でいいのかなという肝いたしますが、先生方はどのようにお考えになりますか。今の提案に関し待て、ショウジョウバエのテストは参考データにしたからといってどうでしょうか。

○ ○○

参考データとしても、この遺伝毒性試験の中にはそういうデータがあって、陽性の結果も報告されているという、それは残しておいていいと思います。最終的な食品健康影響評価と一番最初の要旨のところだけをもう少し簡潔に生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられたという言い方で言い切ってしまうのもいいのではないかなというのが私の提案です。

○ ○○

ありがとうございます。例えば 24 ページのアンダーラインの部分ですけれども、*in vivo* ではスポット試験では陽性結果が得られたという、このところの文章を一番極端を申し上げれば、参考データとしてデータはデータですから載せておくとしても、文章からは削除してしまって、特段問題になる遺伝毒性があるとは考えにくいとやるのか、いかがですか。

○ ○○

実際にショウジョウバエのスポットテストをやっている人間として申し上げますと、やはり遺伝毒性というか、変異原性試験としてはデータを見る限り、そんなに弱くない結果です。非常に強い発がん物質に比べれば弱いですが、一緒にやってあるほかの農薬に比べたら、そんなに弱くない結果が出ておりますので、遺伝毒性試験としてはここに書いてあるように取り上げていただいておりますので、遺伝毒性試験としてはここに書いてあるように取り上げていただいておりますので、最初の要約とか食品健康影響評価のところは、もうそれを細かく取り上げるのではなく、特段問題となるような遺伝毒性があるとは考えにくいという表現にさせていただ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。どうもすみません。全くやったことのないものですから、失礼を申し上げてしまったかもしれません。まとめの文言は少し考えていただくということにして、生体にとって問題となる遺伝毒性は特段ないという結びはそれでいいだろうと。そこだけは確認したということで、文章は論理が一貫するように、○○のお知恵も拝借してまとめていくということですのでよろしいかと思いますけれども、何か別のお考えがあれば。

そうしますと、食品健康影響評価及び付随して 28 ページに事務局からのコメントですか。確認事項みたいな形で 28 ページに書いていただいております、セーフティーファクターに関係することですから、これは ADI 設定に進んでしまうかということですが。

○ ○○

先ほどの繁殖試験ですが、私は数字を見落としておまして、繁殖試験のところでは最初に以前いただいた審議のときには、評価の基となったものでは 15 ppm で雌雄の動物に軽度な甲状腺の機能の亢進があるという所見があるということで、その無毒性量が 2 ppm と設定されているのですが、この部分に関してはホルモンも測定されていないということで、それについて新しくいただいた参照 9 では、そういうこともある理由については何も触れていないようですが、もう一つ NOEL が上がって書かれております。こちらの参照 9 の 18 ページに NOEL が 15 ppm と評価されております。

ですから、他の試験のこともありますが、この甲状腺の変化をどういうふうにとらえるか。ホルモンを測定していないものについて、どういうふうを考えるか。あるいはこの所見でどういうふうを考えるかという統一的なとらえ方を、2 にすべきか 15 にすべきか考えていく必要があるのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。どういたしましょうか。参照 9 は今日、追加資料としていただいているものでしょうか。

○ ○○

お送りいただいている海外評価資料です。

○ ○○

確かにホルモンは測っていないですけども、ホルモンが動いた結果、このように甲状腺の過形成が起きているので、今まで甲状腺に影響があったものはすべてホルモンを測っているわけではないので、私は影響としていてもよろしいのではないかと思います。JMPRは影響としていますね。

○ ○○

そうですね。ただし書きでそういうことは書いてありますけれども、JMPRはNOAEL2 ppmとなっています。

○ ○○

15がLOAELですか。

○ ○○

海外評価資料の9ページになります。こちらの方も初めの報告をしたものは2 ppmと評価をしているけれども、こちらでは最終的な評価は15 ppmだと記載されております。表のところの15 ppmにそういう変化が認められたことに基づいて、そういう所見は得られていると思われるのですが、最終的な評価ではこれは取っていないということになっています。その理由がホルモンを測られていないことと、他に甲状腺に対する他の影響が認められていないということです。

○ ○○

この剤は甲状腺に対する影響は他のところでも出ていますね。

○ ○○

JMPRの1997年の資料3の最後にどれを毒性としたかという一覧表が出ていて、13ページにLevels that cause toxic effectの欄を見ると、毒性のなかった用量はラットでは2 ppmがリプロダクティブですね。ということは、上の15 ppmがLOAELになっていますから。

○ ○○

9ページのところでは、結論としては15 ppm。

○ ○○

コメントのところでは何か書かれていましたか。これはリザルトのところだと思うんですけども、11ページからコメントが4パラから始まっています。

○ ○○

確かに13ページの表では2 ppmです。

○ ○○

12ページの上の文章にNOAELと。

○ ○○

6行目にNOAELと書いてありますね。

○ ○○

議論の途中ですけども、JMPRの記載は非常に悩ましくて、繁殖毒性のところではNOA

EL を 15 ppm としておきながら、最終的に〇〇が言われた 13 ページ、その前の 12 ページのところでの記載を見ると、2 ppm を NOAEL に取っているんです。

〇 〇〇

それが JMPR の結論です。

〇 〇〇

ですから、そのところが評価書（案）にはとりあえず反映されているということになっています。

〇 〇〇

私の解釈は違うかもしれないのですが、コメントのところに恐らく用量設定試験で甲状腺が赤かったりしたのが 10 ppm に見られたので、Systemic Toxicity の出た用量を 2 ppm としているというのが JMPR のコメントとしてあるので、今回の 2 世代では測っていなかったよという結果の記載があるけれども、このコメントによって次の結論は 2 ppm になっているということもあります。それとは別に私は形態的な変化があったので、影響としてよろしいのではないのでしょうか。今まで全部の病理の一般毒性試験も測っていたわけではないですし、それを持ってきて毒性としてきたと思います。

〇 〇〇

極めてややこしい話があって、JMPR では最終的には ADI の根拠をイヌに持ってくる過程で、このラットの話が若干ヒトに外挿する際に過剰になるような話をして、無理やりイヌのデータから ADI を決めるような話になっているけれども、これは私たちには理解ができません。ですから、その意味で平たく見ていただければいいかなと思っています。

それでその繁殖試験のところの成績と先ほどの 2 年の用量が途中で変わった実験ですね。あの辺りのところをどうとらえていくかという話をしていただきたい。〇〇から何かもう少し重要な疑問が呈されております。

〇 〇〇

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

これは一般の人が 25 ページのテーブルを見たときに、*in vitro* の方でも上から陽性、陽性でずっと来ているわけです。この表の中の *in vivo* のくくりの中にも陽性があるわけです。これはもう少し丁寧に説明しないと、要するに最後の小核試験等だけで生体にとって問題となるものはないというだけでは、不十分ではないかと思っています。その辺をもう少し書き方を検討する必要があるのではないかと思っています。

〇 〇〇

ありがとうございます。25 ページで上からいきなり陽性が出てきます。このところの書きぶりということですね。

〇 〇〇

これは最終的に結論としては、先ほどのお二人の専門委員も言われたように、問題となるものではないと最終的には言えると思いますけれども、そこへ持っていくまでのロジックをもう少しきちんとしないと難しいかなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。これも非常に悩ましいとは思いますが、考え方としては、人に対するリスクを評価する目的をかんがみたときには、特段問題となる遺伝毒性はないという結論を導くわけですけれども、そのこの至る過程で、この評価書が行く行くは公開されるわけですから、評価書の書きぶりを工夫する必要があるということかと思えます。

先ほどのお話に戻らせていただいて、甲状腺の評価ですけれども、NOAELを0.12 mg/kg体重/日にするということなのですが、○○、今までの一連の議論を踏まえまして、どのようにするのがよろしいでしょうか。

○ ○○

私が混乱をさせてしましまして申し訳ないのですが、やはり全体として共通して認められる所見が甲状腺の所見ということで行きますと、この繁殖試験に関しては甲状腺の所見が得られているドーズはポイントになるのではないかと思います。そういうことから行きますと、この最初の評価書どおりの2 ppmを無毒性量という判定にすることで、所見の取り方が他の試験と一致してくるのではないかと判断しております。

○ ○○

どうもありがとうございました。食品健康影響評価のまとめ及びその先のADIについて考える作業に入ってもよろしいのではないかと思いますので、そこに入る前に何と毒性等で御追加があれば、よろしいですか。

そうしますと、2年間のラットの慢性毒性/発がん性併合試験の用量設定で非常に悩ましい問題も含めて議論をしていかなければいけないのではないかと思います。

28ページを開けていただいて、セーフティーファクターについて、JMPRは通常の10から5に下げているのですけれども、その理由は甲状腺の腫瘍誘発物質に対する感受性がヒトよりラットで高いことを理由にして、セーフティーファクターを下げることをしています。これは前回の本部会でも議論が済んでいることではあるのですが、一応確認をさせていただきたいと思えますし、○○、○○からADI算定の係数を下げる必要はないというコメントをいただいております。下げるということはないということをまず確認させていただきたいと思えますが、その点はよろしいでしょうか。

○ ○○

少しだけ追加させてください。慢性/発がん性試験の用量の話ですけれども、確かにパルスという特異な投与方法をしています。海外評価資料の9の12ページにそれぞれの群の用量が書いてあります。私はDという群を注目しました。このD群で3 ppmを39週やって、その後60 ppmをやった。これを算術的ですが、4週間置きにこれくらい食べてという計算をしますと、この1.04というところになるんですね。これはほぼ正しい数字だと

私は思いました。

そこでD群のところでお話ししたかったのは、実はDの雄で表9を見ていただいたらいいのですが、ろ胞の腺腫が有意に増えています。これは算術的な数字ですけれども、1 mg/kg 体重/日で腫瘍が増えているということを考えると、やはり私も〇〇、〇〇のコメントのように、下げるといことは考えない方がいいだろうと思いました。つまり1 mg/kg 体重/日はADI設定の安全無毒性量の10倍です。ですから、下げるといのはよくない。

〇 〇〇

どうもありがとうございました。〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

話としてはどれをADI設定に使うかということによろしいですね。今の〇〇の話とも絡むのですけれども、表14を見ると2世代繁殖試験が数字としては一番低くて0.12 mg/kg 体重/日で、問題は先ほど〇〇がおっしゃった2年間のパルス投与の試験をどうするかということで、この0.35 mg/kg 体重/日でも影響が出ているということです。でも、その下の生涯投与試験を見ますと0.5 mg/kg 体重/日がNOAELになっている。ということは恐らく0.35より低いところにNOAELがあるのだけれども、もう一つでは0.5のところNOAELがあるということ。更に2世代繁殖試験は低いところにありますので、私は確かにパルス投与ではNOAELは取れてはいないのですけれども、この2世代繁殖試験の用量をADI設定の根拠にしてもいいと思います。

その1つの根拠としましては、まさしく今、〇〇がおっしゃった2年間の慢性毒性/発がん性併合試験のD、1.04 mg/kg 体重/日と計算した用量は、ラットですけれども発がん用量である。その約10分の1ですから、10を取れているので、もしこの発がん用量をマージンとして、追加の安全係数をかけたとしても、ほぼこの生殖試験、繁殖試験とは値が変わらないのではないかとということ、更に今回は追加の係数が10ですけれども、ラットが感受性の高いという動物を考慮いたしますと、発がん用量までもオーバーオールNOAELまでも開きがあることなので、発がんという懸念もこの用量ではないのではないかとこのように考えて、繁殖試験ではよいのではないかと思うのですが、甲状腺は親委員の〇〇が長くされていたところなので、〇〇の御意見を伺いたいと思っております。

〇 〇〇

甲状腺の問題というより、データを見ていると、かなりデータが足りないところがあるわけです。まず90日試験がサルでやられていますけれども、それも投与量の問題でNOAELが取れていないし、ラットでは9週間の試験しかないですね。イヌになると1年間の試験1つ。ただ、これも週に6日の投与ですから7日とちょっと違うところがあります。ラットでは2年間の慢性毒性といっても、これは先ほどのパルス投与のデータですから、なかなか評価することは難しい。

発がん性試験はラット、マウスが行われていますけれども、両方とも非GLPで1983年の古いデータということになると、我々が今まで評価してきたのと違うデータですから、も

しこれで評価するのであれば、どうしてこのデータギャップがある中で評価ができるのか。

たしか以前データギャップがあった場合に、どういうデータが足りないけれども、食品安全委員会としては評価が可能だと判断したとか、そういう説明がありましたので、そういう説明を加えるか、あるいはデータギャップを考慮して安全係数を100以上にするとか、そういうことを考えてほしいと思って、今、考えていたところです。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

確かにデータが特に発がん性試験でパルス投与という複雑な投与をしているので、評価しにくいというようなことは書き込むべきだと思うのですが、データギャップで追加の安全係数を更にかけるべきかどうかは皆さんに御議論をいただくとして、まずイヌのデータの不足につきましては1年があるので、これが3か月だけで1年がないならば違うのですが、1年間の試験がありますので、私はイヌについてはデータギャップはあるけれども、担保はされるのではないかというように思っております。

マウスの試験ですけれども、確かに10週となぜか3週足りないということですが、ある意味では用量設定試験でショートタームの試験は幾つかやられていると思うので、そういうのである程度の担保はできると思うのですが、ただ、それでもデータセットから見ると不十分であることに変わりはないので、記載することは必要であると思います。

でも、私はこれでもある程度評価はできるのかなど。この年代にしてはホルモンも測っているし、比較的まじめにやっているのかなという印象は受けました。80年代初期とか70年代後半だと、かなりすごいのも今まで見てまいりましたので。

○ ○○

ありがとうございます。今、イヌとラットの亜急性について言及いただきました。発がん性に関しては生涯投与が1本で0.5 mg/kg 体重/日という値が出ている。その前に2年間の問題にした試験で、○○が計算してくださった1.04 mg/kg 体重/日という数値が出てきて、更に○○がそれに関して追加の安全係数を10かけたとしても、2世代繁殖試験のNOAELである0.12 mg/kg 体重/日と変わらないではないかという御議論もあったわけですね。

そのようなことを総合して評価可能と判断するのか。あるいはなおデータギャップがあるので、何か追加をかけた方がいいのではないかという判断をするのかということになるのではないかと思います。どうでしょうか。

○ ○○

結局、評価は可能であると私は考えますが、今後のためにも途中から濃度を変えるような実験は参考資料の方に入れておいて、評価の対象にしない方がいいのではないかと。○○が不適當というところも言われましたけれども、何とかそろっているように判断しました。

○ ○○

ありがとうございます。今、御指摘のように参考データという扱いだという判断をこの委員会でしたということを明記しておく手もあるのではと思いますが、どうですか。

○ ○○

GLP でやられている試験なので、参考にするのは難しいとは思いますが。評価上、評価が難しいということを書くのは悪くはないと思いますが、データ自体はそれなりに信憑性があるものだと見ないといけないのではないかと思います。

○ ○○

これは 81 年の GLP ですね。すみません。

○ ○○

GLP がどうのこうのというところではなくて、パルス投与をどう解釈するかというところですので、誤解はしないでください。

○ ○○

私も参考資料にはしない方がいいと思います。これが下手したら一番低い NOAEL になる可能性があるので、これを参考資料としてしまうことによって、これは評価の対象から外しましたという印象を受けるので、これも込みで悩んだよというところを最後の食品健康影響評価で書き込むことが必要。これでも何とか評価できたとか、これはギャップがあるから更に安全係数をかけさせてもらいましたとするのかはこの判断ですけれども、参考資料としない方がいいというのが意見です。

○ ○○

ありがとうございます。そういう御意見が大勢かとは思いますが、パルス投与といった実験デザインが非常に不明瞭なところがあるので、信頼できるデータとして用いるには難しい点がある。そういったことに言及しておかないといけないのだろうということですね。その点は事務局でメモをいただいていますね。よろしくお願いします。

評価は可能だろうという御意見が多いと思います。そういうことでは一致していると思うのですが、ADI を算出するに当たって、追加をするかどうかということかと思えます。その点は非常に難しいところですが、御意見をいただければと思います。いかがでしょうか。

セーフティーファクターで追加をかけるのであれば幾つにするのか。データギャップということで、極論をすれば文句なく 10 というところからスタートかなと思うのですけれども、最大の追加のマージン 10 とするか。全く追加の安全係数を取らないか。究極の選択を先生方に迫ってしまっているような言い方で申し訳ないですけれども、○○、どうぞ。

○ ○○

これも本当に数字のクイズになってしまうんですけれども、2 年間のパルス投与した非常に厄介な試験を見ますと、公比が約 3 が取られております。そうすると途中から用量を上げましたけれども、もしこの下の公比を取ろうとしたら 7~8 ppm を取ったのかなという

気はします。大体 0.1 mg/kg 体重/日くらいですね。

それは繁殖試験の用量とほぼ近いので、私は個人的には恐らくこの繁殖試験の 0.12 mg/kg 体重/日をもってすれば、ほぼ安全圏は取られているのではないかと思うのですが、もし取るとして追加の安全係数をかけるのでも、10 はかけ過ぎではないかと思います。データギャップということがありますけれども、確かにフルではないですが、一応あるデータはそろっているので、これでデータギャップという、これからポジリスは全部データギャップで、かける 10 が一律基準みたいな形になってしまいます。私はこれは評価可能であろうというように考えます。ですから、もし追加の係数をかけるとすれば、NOEL が取れなかったことに対する追加係数だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。もしよろしければデータギャップということで、先ほど甲状腺の議論で○○から御意見をいただいたのですけれども、親委員の先生からは是非、追加の安全係数に関する御見解のようなものをいただければ、まとめる立場としては非常にありがたいけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

私も 10 などという大きな数値は全くか考えていません。慢毒についても十分ではないですけれども一応はありますし、発がん性試験でも一応あるということを見ると、せいぜい追加で 2 くらいでも構わないかなという気はします。10 は絶対に要らないと思います。2 とか 3 とかそのくらいでいいのではないかと思います。気休めみたいなものですがけれども。

○ ○○

ありがとうございます。2~3 辺りで、根拠と言われると全く科学的なことは言えないわけですがけれども、親委員の先生からは 2 あるいは 3 くらいはかけてもいいのではないかと御意見もいただきましたが、どうでしょうか。

○ ○○

先ほどの○○が考察してくださった部分は比較的合理的なのかなと思って聞いていました。ですから、2 年慢毒のパルス投与で実際には特にその中間のところまでの低用量の段階を見たときに、10 ppm までは影響がなかったということもできる。○○も似たようなことを言っておられます。ですから、それが 36 ないし 39 週くらいまでですから、繁殖試験と比べても似たようなところに行っているわけで、そのときに仮にパルスで 1 か月ごとに餌を基礎飼料と変えたというところで、その部分をどういうふうに見るか。その辺でずっと慣らして 10 ppm とか 3 ppm を投与していたわけではないねというところからすると、その数値をそのまま信じてしまうと過大評価になってしまうのかな。その辺りを考えて、仮に実際に摂取したのは半分くらいしかないねという計算になるとすると、恐らく計算すると繁殖毒性のところ得られている NOAELの方が低くなると思います。

それからすると、もしそういう解釈で 2 年の慢毒のところが使えるのであれば、一番感

受性の低い試験は繁殖試験のところで担保できているという解釈も成り立って、その場合は特段追加の安全係数をかけなくてもいいというふうにもなる。どちらかの話だろうと思います。どちらが正しいかと言われてもなかなかね。〇〇からその辺のところで追加の御意見をいただければ。

〇 〇〇

一番気になりますのは、この2年発がん性試験が計算のデータであって、実際の測定データでないということです。ただ、混餌を考えますと血中濃度が上がらないうちに翌日になってパルスになっていると思うと、やはりそうは影響としては出にくい状態なのかなというような気がします。毎日休薬みたいな形ですね。

ただ、非常にきれいに抗甲状腺作用が出ているということで、個人的には恐らく繁殖試験で行けるとは思うのですが、この2年間の試験が連続投与でないというところで、本当に0.35 mg/kg 体重/日より低いところではなかったのかなというのが非常に、どこまで下がったのだろうというのが気になって、そうなる〇〇がさっきおっしゃったように2か3をかけておけば安心はできるかと思えますけれども、それはあまりに科学的ではないと思ったり悩んでいるところです。

〇 〇〇

ありがとうございます。もし繁殖試験のNOAELを使うのであれば、「NOAELは慢性毒性/発がん性試験のデータには不十分な点があるが、何々の根拠で繁殖毒性で担保されていると考える」というようなロジックになると思います。安全性の担保の書き方についてですね。

〇 〇〇

そのところが納得できればいいわけです。特に難しいのはパルスの投与をどう解釈するかということが非常に難しいので、そこをちゃんと説明ができれば、それでも構わないと思います。ちゃんとできるのかなという心配があります。

〇 〇〇

〇〇、申し訳ないですが、私は詳しい投与スケジュールが頭に入っていないのですけれども、パルスというのは何か月かの間で連続混餌ということではないですか。

〇 〇〇

違いますね。4週ごとです。

〇 〇〇

単純に言えば、一月置きに2回やる。

〇 〇〇

低い量でずっと投与した方が影響は出やすい。トータルで同じ用量としてもですね。例えば20 ppmで4週ごとにパルスでやって何もでなかったとしても、その半分、例えば10 ppmでずっと長期をすれば変化が出るということも十分考えられると思います。解釈が非常に難しい。

○ ○○

ただ、生涯投与をした試験では 0.25 で NOAEL が取れています。これをどう考えるかですが、エンドポイントが、用量が高いですけれども、かつ甲状腺の重量増加等もあるので、2年間の慢毒/発がん併合試験もエンドポイントは甲状腺の肥大なので、そう変わらないのかとは思っています。生涯投与の試験は Non-GLP です。

○○にお伺いしたいのですが、抗甲状腺剤を投与したときの回復性は比較的いいものですか。結構残るものですか。

○ ○○

かなり早く戻ってくると思います。初期の段階ですけれどもね。

○ ○○

もう一つお伺いしたいのですが、C群の投与をしたりやめたりの一番低い用量では、甲状腺肥大や甲状腺の上皮細胞の過形成が出ていますけれども、この用量は恐らく休薬が何回も続いているけれども、発がん用量とは考えなくてもよろしいですね。その上のD群の 1 ppm + 20 ppm。

○ ○○

C群は腺腫が1例。

○ ○○

対照群と同じなんです。

○ ○○

少なくとも発がん用量ではない。過形成は出ているわけですね。

○ ○○

○○、1 ppm というと摂餌量は mg でいうと大体どのくらいになると考えればいいですか。

○ ○○

零コンマ幾つかで、すごく低いです。

○ ○○

ただ、過形成は出ていると。

○ ○○

JMPR のラットですと 0.05 くらいです。

○ ○○

だとすると、繁殖試験の約 2 倍違うということですね。

○ ○○

表 8 の病理試験は恐らく一番最終と殺のときの話なので、1 ppm に対して 20 ppm を足して投与したときの話になっていると思います。ですから、28 ページの私のコメントに、要するに中間と殺までのデータを見ると、重量のところでは若干の変動があったという記載がありますが、病理組織学的には 10 ppm まで、どの臓器にも影響がなかったという記載があってそれからすると、という表現をしたんです。それについては○○も同意して下さっ

ていますので、そういうふうに分けて見ていただかないといけません。

○ ○○

そこは失念していました。ということは、これは慢性毒性/発がん性ですから、慢性毒性の1年間前後で経過観察していますね。そのときは何もなかったということは、1年間のときは既に1 ppmから20 ppmに上げた後ですから、少なくとも1 ppmではなかった。この0.05 mg/kg 体重/日では慢性毒性の影響はなかったというように言えるのだとすると、これは非常に大きい助けになるので、これをきちんと評価書に1年では影響が出なかったということを記載すれば、結局このC群の影響はひよっとしたら1 ppmではなくて、その後半の20 ppmの影響だと考えることができれば、この0.35 mg/kg 体重/日でも決して低く見積もっていないと言えるかもしれないです。

そういうことになれば、0.35 mg/kg 体重/日は影響が出ているけれども、これはあくまで計算上で出ているのであるとすると、それよりも次世代の方が低いから安全性は担保されているというロジックは、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

36週、39週ですか。どちらでもいいんですけども、その時点では血液生化学検査もやっているのでしょうか。

○ ○○

確認しますけれども、GLPですから多分やっていると思います。慢性毒性をやっていないとGLPにならないと思います。

○ ○○

そのところで確認して、T₃、T₄あるいは他のマーカー等が動いていないということであれば、10 ppmでも慢性毒性に近いところで影響がないということは言えると思います。

○ ○○

私はCDのデータのほうを見たんですけども、メモだけしか持ってきませんでした。「39週までは血液生化学には特段の変化がなく」とまとめました。中にはクロールか何かは動いていましたけれども、その程度でいわゆる肝機能とか重篤な影響は、血液学的なことも含めて全くなかったと思います。

○ ○○

臓器重量が多少変動があるけれども、病理組織学的にはすべての検査をした臓器において影響はなかったと書いてあったと思います。○○もそれは確認されたのでないでしょうか。

○ ○○

そういうことで先ほど述べました。書いたとおりですけども、36週まででは変化が見られなかったということは、non-GLPで行われた生涯のラットの実験の結果と矛盾はしないということまでは言えると思います。ただ、それ以上のことは言えない。

もう一つは、さっきから○○がおっしゃっているパルス投与。そのままであれば今のロ

ジックでいいのですが、そこにパルス投与であるということが入りますので、ここで 10 ppm で変化がなかったということが連続投与と本当にパラレルではないところはどうしても残ります。

○ ○○

この 10 ppm もパルスで投与しているんですか。この 1~39 週。

○ ○○

全部パルスです。36 週まではパルスでやって、それ以降、プラスと書いてある ppm に切り替えて、そちらはパルスではないと思います。

○ ○○

切り替えてからはパルスではないわけですか。

○ ○○

そう読みました。

○ ○○

でも、CD 資料に入っていますね。

○ ○○

パルスドハイドーズと。

○ ○○

では、やはりパルス。

○ ○○

極めてわかりにくい表現になっているんですね。解釈としてはどういう解釈が成り立つんだけれども、少なくとも中間殺までは低用量のところパルスで、一定の用量プラスその次の 4 週間では基礎飼料に戻して、また次に基の用量に戻してというふうに読むんだろうと読みましたけれども、あそこもややこしくて本当はもしかしたら、この投与量が変わったのかというような、どきっとするようなところがある。

○ ○○

そうであれば、解釈が全然違いますね。

○ ○○

先ほどの 1 ppm はどれくらいの投与量なのかという私の質問に対するお答えが 0.05 mg/kg 体重/日だったのですけれども、10 ppm ですと単純に 10 倍すると 0.5 mg/kg 体重/日。この値はパルス投与で休薬中はすぐに戻ってしまうということを考えたら、何らかのマージンはかけなければならない。

○ ○○

でも、1 年間の慢毒では何も影響が出ていないわけですから、何も影響が出ていないものにマージンをかける必要はないのではないのでしょうか。

○ ○○

0.05 は 0.05 でいいんですか。

○ ○○

実際の投与量は違うかもしれないですけども、毒性はその用量では出ていない。

○ ○○

だから 0.05 は 0.05 でいいわけですね。そうしますと、ラットの 2 年間慢毒/発がん性試験は、実験デザインが非常に不明瞭なところがあり、問題はあるが、0.05 mg/kg の投与量では毒性発現がないと判断できるというところまでは言っているのかな。

問題があるので、この試験の 0.05 という数値はそのまま取ることができないのでとやるのでしょうか。難しいですね。0.05 でも 1 年間は毒性所見が認められない。本当にそう言っているのでしょうか。

○○の御指摘ですと、慢毒/発がん性の試験で 0.05 mg/kg 体重/日では毒性所見は認められないと判断してもいい。それは確かなのかな。

○ ○○

少なくとも生の報告書を拝見する限り、36 週でさっき○○がおっしゃった用量までは毒性影響は出ていないので、恐らくこの 1 ppm は少なくとも毒性影響量ではない。

○ ○○

これはパルスでの話ですか。

○ ○○

そうです。パルスでは毒性影響量ではないということです。あと残るのは発がん性への懸念です。発がん性の懸念においては、少なくとも発がん性が出ているのが D の用量なので、この C 群は発がん性の懸念もないだろうということを考えると、この表にある影響は恐らく後半の 20 ppm にしてからのパルス投与がどうかというのをチェックいたしますけれども、この影響でこの変化が誘発されたと考えられる。

20 ppm は恐らく換算すると 0.05 mg/kg 体重/日よりもはるかに高い用量になりますでしょうから、この次世代繁殖性試験よりも上回るということですね。

○ ○○

実は非常に複雑だったらしくて、5 ppm については「コンスタント」で 39 週で、100 ppm に変えても「コンスタント」です。

○ ○○

それは B 群ですね。B 群はコンスタントです。

○ ○○

失礼しました。C 群ですね。C、D、E はずっと変えているんですね。表も変えてもらわなくてはいけなくて、連続投与にしたものとパルス投与の群が実は 1 個の結果の中に両方は入っている。ですから、この 5 ppm では先ほどの話が押さえられるということですね。

○ ○○

あと、できればこの中間計画殺の表をつくっていただくと、そこにはなかったということがこの表だけ見ると、C 群はどこかわからないけれども影響が出ているでしょうと。そ

れが恐らく後半で出てきた影響ですが、文中に書き込むか。39週まではなかったということを書かないと、この表からは今の内容を読み込んでもらうのは難しいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございました。それはそうですね。どの投与期間まで毒性所見が見られなかったのかを明確にしておいていただくということですね。

○ ○○

18ページの9行目以降の文章です。

○ ○○

中間と殺で影響が見られなかった用量は、このE、D、Cの中のどれになるのでしょうか。

○ ○○

私の記憶ではE群です。10 ppmまで。

○ ○○

繰り返しになりますけれども、E群はパルス投与で低用量のときもパルス投与なので、より正確な意味ではB群の5 ppmが使えるということになるのではないかと思います。

○ ○○

5 ppmでは連続では何も影響がないということですね。

○ ○○

36週では。

○ ○○

よけいなことですが、先ほど指摘があった表8ですが、正確に書いてあって、ルビでaが肩付で出ているでしょう。これがE、D、Cのところだけにしか付いていないので、そこはパルス投与をやっているということです。

○ ○○

私が申し上げたのは、その部分だけではなくて、雄雌の所見が39週でのデータではないということをごまかさないで、ということですね。

○ ○○

だから、36週の時点まで毒性所見が見られなかったというような書き方でもいいですし、何らかを示していただいた方が。36週、39週で5 ppmのコンティニアスですと毒性所見はない。○○、それでいいんですね。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ということは、それは0.25 mg/kg 体重/日の投与群ですね。39週間投与で無毒性試験だと読み替えることもできるわけですが、安全性を考察するときはどう判断するかという問題ですか。パルスとかいうような不確定な要素を排除できる試験として読むならば。

○ ○○

言わなくてはいけないのは、この C 群の 1 ppm のパルスでは影響はなかったと。影響が出たのは後半だということを言う必要があるわけです。更に 5 ppm のコンティニアス投与でも 36 週までは影響がなかったということを書き込めばよろしいのではないのでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。どうも mg にこだわってしまいますけれども、5 ppm が 0.25 mg/kg 体重/日。C の後半の 20 ppm の投与で影響が出てきたと見るならば、0.25 を 4 倍すると 1 mg/kg 体重/日。

○ ○○

確かに単純計算をすればそうですけれども、慢性毒性/発がん性試験の目的は、ほぼ一生涯にわたり若いときから投与するということなので、そういう意味からはこの試験は外れてしまうわけです。十分大人になり切ってから高用量を受けた。

でも、これはありがたいことにその次の生涯があるので、生涯のだと 100 ppm のみで甲状腺への影響が出ていますから、そこである程度安全性は担保できるということに進められるのではないのでしょうか。少なくとも (2) の慢性毒性で書くべきことは、39 週までは 5 ppm までは影響がなかった。2 年間の発がんはトータルとしては C 群までが影響であるけれども、更に書き込むことは正確な投与量をこの試験から得ることは難しいと考えるということ。特に E、D、C に関してはそれを書き加えるというのはいかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。生涯は Non-GLP という痛いところがありますが、NOAEL は 10 ppm ですから 0.5 mg/kg 体重/日、毒性影響があるのが 100 ppm なので 5 mg/kg 体重/日ということになります。

○ ○○

それは繁殖試験から見ると、約 4 倍くらいです。

○ ○○

その事実を踏まえて繁殖毒性試験の 0.12 mg/kg 体重/日という投与量で安全性が担保できると判断するかどうかという問題になるのではないのでしょうか。

○ ○○

今までのディスカッションを聞いていると、NOAEL にとって特に問題はないという気がしてきました。

○ ○○

ありがとうございます。そうしますと、今、私が申し上げた 2 世代繁殖試験の NOAEL を ADI 設定根拠として、セーフティーファクターは 100 で行ってよろしいだろうということですか。

○ ○○

ただ、事務局にはわかりやすい説明を。特に表 8 を修正したりですね。

○ ○○

表 8 を 36 週とそれ以降がわかるように区分をして書く工夫をしてみます。あまりにも字が小さくなってしまったら、本文の方に入れるとかします。ラットの併合試験の本文の方には、C 群と B 群のコンスタントで投与した 2 群について影響があったというのも詳しく書くということ。食品健康影響評価のところに生涯の発がん試験のことと併せて、ADI 設定は可能と考えたということを入れるということで、何とか頑張ります。

○ ○○

ありがとうございます。大変な作業ですがよろしくお願ひします。1 点は遺伝毒性のことで、もうちょっとうまくということですね。

まとめさせていただきますと、アミトロールに関しましては、本剤は評価可能と判断され、本日の審議を踏まえて 1 日許容摂取量、ADI につきましては、2 世代繁殖試験の親動物で得られた 0.12 mg/kg 体重/日を ADI の設定根拠とし、ADI はそれを安全係数 100 で除し、0.0012 ですね。31 ページの表は JMPR が 0.002 と判断したんですね。混乱していました。0.0012 mg/kg 体重/日を ADI の審議結果（案）としたということで、本剤に関しては終了とさせていただきます。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。10 分ほど休憩をいただいて、4 時 20 分からよろしくお願ひいたします。

（休 憩）

○ ○○

それでは、時間になりましたので、農薬アラクロールの食品健康影響評価について始めさせていただきます。まず経緯を含めまして、事務局より御説明いただきますが、本日残っている 2 剤は類似の物質でございますので、その辺りも含めて事務局より経緯を御説明いただきたいと思います。また、説明へのコメントを簡潔にいただき、迅速な審議に御協力願えればありがたく存じます。では、よろしくお願ひします。

○ ○○

それでは、最初に資料 3 と 4 を両方お開きください。資料 3 の 4 ページと資料 4 の 3 ページに審議の経緯が書いてございます。

資料 3 のアラクロールの方ですが、今回 2 回目の審議となります。資料 4 のブタクロールは今回 3 回目の審議になって、コメントも大分整理が付いてきている状況です。

今回は腫瘍の関係が一番問題かと思うのですけれども、鼻腔と腺胃、甲状腺の腫瘍については共通で試験がやられているものが多いことから、それぞれの評価書の一番後ろのページを見ていただけるといいのですけれども、ここに参照を掲げているのですが、通常はそれぞれ何かの評価書を参照にすることはしていないのですけれども、今回アラクロールの方ではブタクロールの評価書を参照にしているということ。ブタクロールではアラクロ

ールの方を参照に引っ張っているということを一応書いております。

今回まずアラクロールから説明させていただくのですけれども、そこで御審議で結論を出していただくと、そのままブタクロールの方に反映できることもかなり多いかと思えますので、まずアラクロールの方の説明をさせていただきます。時間がないのでコメントの御紹介という形で、ざっと流させていただきます。

動物代謝ですが、前段は特段、前回からの変更はございません。17ページの「(7)サル(経口投与)」の試験でございますが、コメント6番に対応して今回提出された資料ということで追加しております。

18ページ「(9)サル(静脈内投与)②」について、〇〇からコメントをいただいております。

19ページの(11)と(12)の試験は、前回記載がなかったもので、海外資料か何かで確認できたものが今回抄録に追加されましたので、新たに追加をした試験でございます。

植物、環境は特に前回からの変更、コメントはございません。

24ページでございます。土壌残留の分析対象に関して、〇〇からコメントをいただきました。

25ページに追加資料要求事項7-9がありますが、代謝経路図を書き換えたというコメントが来ております。

ここで一旦切りますか。

〇 〇〇

そうしましょう。ありがとうございます。動物代謝に関して、私からは特に追加はありません。植物体内運命試験と土壌につきまして、〇〇から幾つか御修文あるいは御指摘をいただいております。いかがでしょうか。何か御追加などがありましたら。

〇 〇〇

18ページのサルの代謝経路ですけれども、25~26行目にチトクローム P-450 酸化経路がありました。そこに2級アミドメルカプツール酸抱合体[15]がこの試験でTARが一番出ていますので、その一文は入れさせていただきました。

次のヤギに関しましては、[27]、[39]、[48]、[59]、[55]の代謝物の実験をしているんです。なぜこれなのかなと思いましたが、これらは植物代謝での代謝物[69]、[61]、[49]、[40]、[63]の前駆体なんです。それと植物代謝自体の[55]がやられて、ヤギだから乳汁とかに出るかどうかをやっております。

また、[55]について、下の方で20行と21行のところに、これは[58-OH]というものを通して、あとはもう極性代謝物に行ってしまっていますよということもコメントとして入れさせていただきました。

ニワトリに関しても使った代謝物の理由はそういうことです。ヤギと同じです。

その他は[59]から[65]というのが出ていますけれども、それは[59]の代謝物をやったときに出てきたものだということです。あと植物代謝の方については、前回のと同じで

すので結構です。

ただし、25 ページで代謝分解のルートが違いますとコメントしてます。そのところは [54]、[55]、[58] の順になっているということで、そちらが正しいことを確認しているということなので、それは直されているのでいいと思うのですが、アラクロールの [54] という構造ですね。本文中はいいのですけれども、私が言っていたのは抄録 IX-252 ページのところが、上の方にある [54] が離れていて、ここは本当は棒線があるはずですが、そこは直っていませんでした。それだけです。

○ ○○

ありがとうございました。ヤギの試験等を御追加いただきました。今、御指摘の [54] の代謝物。確かにこれはおかしいので、ここは口頭で指示してください。

他の先生方からよろしければ、先に進んでいただければと思います。よろしく申し上げます。

○ ○○

毒性の部分になります。コメントの対応になりますが、29 ページでございませう。抄録に数字の不整合があったということで、その修正が出てきたというものでございませう。

その次に 30 ページ、病理所見の用語の訂正ということで回答があったものです。ファイル自体は非常に分厚いものが出てきているのですけれども、回答としましては見直したということで書かせていただいております。

(2) のラットの併合試験について、○○からコメントをいただいております。この関係でございませうが、もともと 32 ページの表 13 がオリジナルの資料の表でございませう。その関係に対して、32 ページの一番下の追加資料要求事項 2 という胃の腫瘍に関するコメントが出まして、パネルミーティングによる再評価が行われたという結果です。その結果を今のボックスの上、32 ページの 5 行目に表番号が入っていないのですけれども、頻度を追加しているところでございませう。その関係は最後にも関係してくるのですけれども、コメントをいろいろといただいております。

35 ページ。この辺は試験の整理の方法を○○からコメントをいただきまして、少し整理をいたしました。

表 14 を御覧いただきますと、2.5 mg/kg 体重/日で雄では胃のところに 1 例、雌では鼻のところに 1 例出ていて、こちらが影響として従前は取っておりました。抄録の方でもそういう記載になっていましたが、そこに対するコメントを○○からいただいております。

36 ページにコメントと修文をいただきました。

37 ページもラット併合試験③で引き続き、○○からコメントをいただいております。

腫瘍に関してパネルミーティングの結果を今回新たに説明のための追加しております。一部この表番号が入っていない非腫瘍性病変等ですが、従前は文章で書いていたところ、表にしてくださいというコメントをいただきまして、表を作成しております。

その中で 37 ページでございませうが、眼の所見について、36 ページの 23 行目から 1 群、

2群、3群とあるんですけれども、それぞれ眼の病変のことを書いています。有意差のあったものということで整理していくと、1群で見られたような個々の所見はすべて有意差がなくなるので、眼の変性病変ということだけが残るという状況でございます。この表のつくり方についても御教示いただければと考えております。

39ページにつきましては、用語の修正を〇〇からいただきました。

39ページの「(5) 18カ月間発がん性試験(マウス)」でございます。こちらも新たに表を作成したことによって、本文中に若干修正が入っております。〇〇、〇〇からコメントをいただきました。

40ページ「(6) 18カ月間発がん性試験(マウス)②」も表をつくるという横並びの整理をいたしまして、重複する本文を削った修正をかけております。

〇 〇〇

ありがとうございます。結局ほとんど全部みたいなことになってしまいますが、26ページから御説明いただいて、まず最初に追加資料要求事項が29ページに出てまいります。これは〇〇からですね。再確認して訂正したと申請者から答えが返ってきて、〇〇が御確認くださいということですが、〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

確認しました。

〇 〇〇

ありがとうございます。30ページが〇〇からの追加資料要求事項1ということですが、これは用語の整理をしたということでありまして。ここはよろしいでしょうか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

ありがとうございます。同じページの下の方に〇〇から修文をいただいているということ。22行目からのECLの網かけはどういう意味合いでしたか。新たに付け足したという意味合いですか。

〇 〇〇

前回の審議から変えたのをお送りしたときに、ここを変えましたとしたのを残してしまっただけです。

〇 〇〇

特段の意味はないということですね。31ページにパネルミーティングの再評価が実施されて、32ページの表番号がまだ載っていない「表●」という腫瘍性病変の発生頻度を載せていただいておりますが、従来は表13しかなくて、再評価結果を記載してくださいという〇〇の要請の下にこれを書いていたのですが、〇〇からも同じ御意見をいただいております。ただ、表13は取ってしまっているのかということはあるのかもしれませんが。その辺りから先生方の御意見がいただければと思います。

その前に 31 ページのぶどう膜障害はどうなんでしょうか。事務局から答えが載っていますが、実際の障害の内容は不明ですとあるのですけれども、〇〇、ここはどうでしょうか。

〇 〇〇

恐らく、ぶどう膜の障害はマクロあるいは眼科学的検査の結果ですけれども、恐らく眼科学的検査の方が感度が高いときもあるので、これは残しておいた方がいいのかと。でも、何だったんだろうと。これは眼科学的でよろしいということだけです。

〇 〇〇

ありがとうございます。全く素人の疑問で恐縮ですけれども、表 12 の中に「ぶどう膜」と平仮名で書かれていますけれども、こういうときは平仮名ですか。

〇 〇〇

平仮名でいいのではないかと思います。

〇 〇〇

わかりました。それならそれで結構です。そうしましたら、このパネルミーティングの再評価の表です。新たにつくっていただいたものですが、これを見ていただいていると思いますが、表 13 との兼ね合いでどうするかということで御意見を伺っておいた方がいいのかなと思います。いかがでしょうか。表 13 は取ってしまったら、それはそれで混乱するのかなという気もするのですが。

〇 〇〇

新しく追加されたのは主に胃ですから、それを取ってしまうと鼻腔と甲状腺が。

〇 〇〇

そうですね。では、そのままということで行きます。

〇 〇〇

このパネルミーティングの再評価ですけれども、〇〇からも言われたのですが、このままの形だと何が何だかよくわからないので、どこかにパネルミーティングの再評価は何で、いつどんなふうにしてやられたのかという脚注みたいなものを入れて、後のところでも何か所か出てきますから、それについては同様ということをしておいた方がいいのかなと思っ

〇 〇〇

私は素人目で見るとそうかなと思ったんですけれども、〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

恐らくこの再評価をしたのは、この胃に出た腫瘍のオリジンとといいますか、どんな細胞を起源とするかということをはっきりとさせて再評価をしたのだと思うので、もし書かなければ、より起源を明らかにすることを目的として、多分再評価のパネルミーティングのところに目的が書かれていますから、それを書いたらいいと思います。でも、オリジナルは残しておいていただきたいと思います。

○ ○○

ということで事務局はよろしいですか。そのように対応していただければと思います。ここで毒性所見あるいは毒性学的に何か学問的なコメントをいただけるようでしたら。よろしいですか。

32 ページの下、追加資料要求事項 2 は○○からいただいています。前回の審議で一番問題になった点だと思えるのですけれども、胃の病変です。類似化合物であるブタクロールで認められた胃の腫瘍と比較して、腫瘍の分類及び発生頻度を整理しなさい。また、胃の組織写真を提出しなさいということで回答が来ております。2 ページ少しに渡って四角で囲っていただいたのが回答ということになっております。

この試験は 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験ですから、ラットの試験が①、②、③と続いておりますが、どうでしょうか。回答その他について、疑義あるいはコメントなどがありましたら、先生方からいただければと思います。

○ ○○

神経内分泌腫瘍ということをはっきり書かれていまして、免疫染色は NSE というものだけですが、おおよそそれでいいのかなと思いますが、それをいつやったかは調べなかったんですが、もう少しクロモグラニンとかシナプトリジンという、もっといいマーカーがあるのに、何でこんな古いマーカーを使ったのかという気がします。

神経内分泌腺腫あるいは腺癌なのかどうかともわかりませんでしたけれども、おおよそいいのかなと。写真だけではなかなか難しいと思いました。

ここで言う混合という意味は、神経内分泌腫瘍と腺癌を混合と呼んでいますけれども、それは動物の呼び方ではそういうことをするのかどうか調べていませんが、ヒトではこういう呼び方はしませんので、動物の診断をよくやられている先生にお聞きしたいと思えます。

○ ○○

先生方、その点についていかがですか。

○ ○○

私も○○と同じ意見です。写真を提出していただいたのですが、勾配があまりなく、やはりよくわからない。写真ですとエンテロクロマフィンセルがこの中に含まれていることは確かですが、問題はその後に出てくる二段階発がんのところもありますので、本当に出た細胞がかなり分化したエンテロクロマフィンセルなのか、もっと未熟な細胞から出る可能性はないのか。そういうことへの考察はないので、ここでは○○がおっしゃったコメントしか言えないのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。○○、コメントを出していただいたので。

○ ○○

大分昔に組織を見て、最近見ていないので覚えていないところもありますけれども、た

しか非常に難しい腫瘍だったということがあって、特にかなり未分化なところが HE 染色だけでは神経なのか、どこか他の間葉系なのかよくわからないというところもあるし、明らかに胃がんの成分も腫瘍の一部に入っています。上皮性胃癌の神経性の NSE の部分もあるという、いわゆる混合腫瘍的な腫瘍もあるし、非常に多彩な腫瘍だったということは記憶しております。

この腫瘍のオリジンですけれども、ECL 細胞だけに発がんの標的性があるというのであれば、良性の神経内分泌性の腫瘍、あるいは悪性の腫瘍だけが出るはずですが、この場合には比較的珍しい骨肉腫とか上皮成分の増殖も見られたり、多彩な成分があるということで、神経内分泌細胞だけではなくて、もうちょっと基のステムセル的なところに対して、何か発がんの標的性があるのではないかと考えていたところでした。非常に難しい。

以前の評価書でステムセルに発がんの標的があるというディスカッションがあったような記憶があるのですが、なかったでしょうか。まだ後ろは見えていないですけれども、そういうディスカッションがあれば、腫瘍について理解がしやすいのかなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。胃の腫瘍についてはメカニズム試験まで立ててあって、いろいろなことをしているのですけれども、もうちょっと後にしますか。

○ ○○

後からの方がいいかと思います。

○ ○○

そこは後を取っておいて、発がんのところだけさらっておきます。メーカーの答えがどうなのかということだけでも。

○ ○○

メーカーの答えは最後のところまでいかないとこれで良いかというのがあって、私のコメントは直前に出したのに表をつくっていただいて、ありがとうございます。助かりました。

○ ○○

では、今のところは○○からステムセル的な標的性を本剤は持っているのではないかと御疑問をいただいたところではありますが、そういう御指摘があったということを踏まえておいて、先の方を見させていただくことにします。

35 ページの (3) の②の試験。これは整理をさせていただいているということによろしいですか。ここは先ほど○○から指摘をいただいていますけれども、表 14 の雄の胃腺癌の 2.5 mg/kg 体重/日と鼻の腫瘍で雌の 2.5 ですね。両方とも抄録では毒性として取っているということですが、ここは御議論をいただかなければいけないです。これは投与と関連すると思われましたかという御質問を○○からいただいています。

○ ○○

単純にこれを拝見しますと、確かに今回の剤の標的は胃ですけれども、36 ページの表 1

4だけを見ますと、いきなりこの2.5 mg/kg 体重/日だけで腺癌が1例出ているので、これはひょっとしたら影響ではなくて、たまたま自然発生のものなのかなと思ったので、私はもしこれが誘発で起きるものならば、15 mg/kg 体重/日でも起きていいのではないかと思います。同じことが呼吸上皮の2.5 mg/kg 体重/日の雌です。

もう一つ、これが投与の影響が本当にどうなのかなと思った鼻腔に関しましては、ここで炎症が確かに認められていなかったのではないかと思います。炎症の所見がない用量での呼吸上皮の腫瘍は取扱いがどうなのだろうと思ったので、先生方の御意見をお伺いしたいと思ってコメントをしました。

○ ○○

ありがとうございます。結構ここはNOAELも変わってきてしまいますし、御議論をいただいた方がいいかと思います。今の○○の御意見に対して、何か御意見をいただければと思います。

今、見え消しで直していただいているのは、雄で胃腺がんが2.5 mg/kg 体重/日で認められていますね。15 mg/kg 体重/日の雌で鼻腔の腫瘍等が認められたので、無毒性量は雄で0.5 mg/kg 体重/日、雌では2.5 mg/kg 体重/日と考えられたとあるわけですが、これはこれでいいのかな。

○ ○○

その腫瘍がなくなれば、1つ上がってしまいます。他の所見がないです。

○ ○○

たたき台の直し方はこのままでいいですか。

○ ○○

他の先生方が投与による影響でないと言われるのであれば。

○ ○○

よさそうということのようなので、よろしいかと思います。

36ページの(4)に進ませてくださいと、ここは修文をしていただいているということです。

37ページも表にさせていただいたということで、これはいいだろうと思います。

37ページの再評価結果は15行目につくっていただいた表●に示されているということでもあります。この表はつくっていただいたわけですが、これは番号を入れていただくということでいいですね。

○ ○○

これは番号を入れていただければ。

○ ○○

再評価された腫瘍の発生頻度も表をつくっていただいているということですね。あとは用語の問題、その他の御指摘がありますが、39ページに行くとマウスの18か月の発がん性試験になります。ラットで何か御追加はありますか。よろしいですか。胃の病

変については〇〇からおまとめいただいたことを念頭に進むということです。

では、39 ページのマウスの 18 か月発がん性試験の結果に関してです。肺の細気管支・肺胞腺腫について追記していただいたということです。網かけのところがそうなのかなと思いますが、いかがでしょうか。〇〇から肺腫瘍の記載は良いと思いますと。〇〇から一部修正していただいたということで、表もつくっていただいているということです。

(6) のマウスの試験も修文、表をつくっていただいて、これでよさそうです。EPA の評価結果を載せていただいているわけですが、どうでしょうか。先生方、特に御追加等がよろしければ、生殖発生毒性試験をよろしくお願いします。

〇 〇〇

その前に確認をさせていただきたいのですが、表 14 で雄の胃腺がんが 2.5 mg 投与群だけで出ていて、15 mg/kg 体重/日投与群には出ていないわけですが、35 ページの 13 行目からの無毒性量に関する記載で、これは 2.5 mg/kg 体重/日投与群の胃腺がんは影響として取ったという理解でよろしいでしょうか。0.5 mg/kg 体重/日が無毒性量になっています。

〇 〇〇

ここは文章を直していただくことになると思います。

〇 〇〇

そうすると雄が 15 で鼻腔の腫瘍が LOAEL の所見になって、雌は死亡率増加とかぶどう膜もあるんですけども、それと鼻腔呼吸上皮腺腫が LOAEL の所見で、雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日が無毒性量という理解でよろしいですか。

〇 〇〇

そうですね。

〇 〇〇

雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日です。ありがとうございました。そうしましたら、生殖発生毒性試験をよろしくお願いします。

〇 〇〇

41 ページからになります。前回の追加資料要求事項 5 のコメントと回答、〇〇のコメントを書かせていただきました。その関係で先ほどの別紙の 3 ページでございます。EPA の資料との記載が合わない点の確認のやり取りがあったことを書いてあります。関連する資料を後ろの方に付けさせていただきました。

生殖発生毒性はその 3 世代のところのみだと思います。以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。別紙を見ながらになるわけですが、〇〇の追加資料もありますので、よろしくお願いします。

〇 〇〇

3 世代繁殖試験は若干 NOAEL が変わるということで御説明させていただきます。追加資料要求でかなりいろいろとデータを細かく示してくださいました。抄録の 104 ページに表

2の結果の概要がありまして、そこに例数とか増減の程度も含めて入れていただいています。その中で今回 NOAEL を少し変えた方がいいのではないかと、変わるのではないかとというのが慢性腎炎、腎臓に対する影響のとらえ方になっています。

親世代、その次の世代では特に影響が認められていなかったのですが、F₂世代になりますと雄の動物に慢性腎炎が増加しています。小さい文字で見にくいのですが、親世代と縦のカラムになって、病理組織学的検査、慢性腎炎という項目がありまして、雄、雌とそれぞれの世代で対照群と高用量群について、約 10 例サンプルを取って検査をしています。

雌のスタートの動物数と雄のスタートの動物数が違っていますが、雄の方に関して言えばスタートの動物数が大体 12 程度ですので、10 例選ぶということはほとんど全部の動物について検査が行われていると理解していいのではないかと考えております。

そうして見てみますと、その F₂ 世代では雄動物の 8 割にこういった所見が得られています。慢性腎炎はラットでは自然発生でも出ますので、御覧いただくとわかりますように、他の世代でも 40% ですか 50% 程度は出ていますが、この世代になるとかなり頻度が高くなっているということで、ここは自然発生と言うには少し頻度が高いのではないかと。あとは病理の先生方に教えていただかなければいけないのですが、この週齢でこのくらいたくさん出るものなのかどうも伺わなければいけません。

更にその 8/10 の上の腎臓重量を見ていただきますと、こういう所見が認められた雄だけでなく、雌の動物についても腎臓重量が増加しているということが認められています。更にそのままずっと下に下りていって児動物を見ていただきますと、児動物の臓器重量、つまりこの親の子どもになるわけですけれども、この子どもの雄動物の相対値だけですが、重量が増加しているということで、腎臓に対する影響は検体投与の影響に考えた方がよろしいのではないかと判断しました。

評価書の方では最初に子どもに対する無毒性量を 30 mg/kg 体重/日と設定されていたのですが、やはりここは比体重値ではありますけれども、10 mg/kg 体重/日を取った方がよろしいのではないかとということで修文をさせていただきました。

腎臓重量の増加に関して言うのが EPA の評価書との記載のそごがあります。EPA の方ではこのものを腎臓重量の現状と記載されています。事務局からの御指摘のと通りの記載がありますが、やはり抄録のこういったデータを見てみますと増加と私たちは判断した方がよろしいのではないかと考えております。この辺の齟齬の取り方はこのまま出しておいていいのかなど、よくわからなかったのですが、記載は記載ということなのだと思います。

その他に卵巣重量の低下についても認められている世代の書き方がこちらの抄録の書き方と抄録、私たちのところの評価書の書き方と EPA の書き方では違っているということもございました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。慢性腎炎の病理所見について、先生方の御意見をいただければと思います。NOAELが変わることでありますし、エキスパートジャッジが良いということであれば。

○ ○○

確認ですけれども、慢性腎炎は慢性腎症とは違うのですか。

○ ○○

私が読んだ資料には慢性腎炎と書いてありまして、一般的には同じことではないかと理解しております。

○ ○○

ありがとうございます。特段の御意見がなければ、御修文案いただいたように本部会は判断するということになりましたが、どうぞ。

○ ○○

週齢はどのくらいですか。

○ ○○

週齢にしますと大体三十何週齢です。SDラットです。

○ ○○

増えているので取りましょうということによろしいですか。ありがとうございます。

EPAと合わないというところですが、これは書かれていることは書かれていますので、どうしようもないということですね。卵巣もそうですね。これは実際にどう取り扱ったらいいのでしょうか。

○ ○○

メーカーに確認するというのはあるかもしれないです。EPAではこう取っているんですけども確認することは可能かと思います。

○ ○○

もしメーカーに聞くことができれば、頻度としては確かに上がっているのですけれども、程度がどうかということもあるので、それも重量を見るとそう激しい上がりでもないんですね。慢性腎症はかなりごろごろして重量が重くなりますから、それも聞いてみてください。

○ ○○

ありがとうございます。それはそういうことで仕方がないかなと思います。生殖発生毒性試験はこれでよろしければ、遺伝毒性試験の御説明をいただきたいと思います。お願いします。

○ ○○

43 ページ「13. 遺伝毒性試験」でございます。本文中を○○から修文いただいていますけれども、これに関連するコメントが 45 ページの追加資料要求事項 4 でございます。この回答を踏まえた修文をいただいているところでございます。その他に表中で一部、数字等

の修正をいただきました。

46 ページが代謝物の関係の試験になります。〇〇から一部修文等をいただきました。

47 ページに代謝物[57]の復帰突然変異試験の結果が抜けておりましたので、追記いたしました。

一番下からでございますが、追加資料要求事項 6、サルの代謝物に関するコメントが出されまして、その回答が 48～49 ページの 1 行目までに記載しております。

追加資料要求事項 7-2 から 7-4 について、これは用語の修正ですけれども、その下の部分に提出されました。

変異原性のところは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。遺伝毒性試験の部分ですが、43 ページから見ていきますと、〇〇からいただいた修文が一番最初に載っております。全般的に御意見をいただければと思います。

〇 〇〇

表 18 を見ていただきますと、*in vitro* の試験で染色体異常試験だけすべて陽性という結果になっています。これにつきまして、メーカーの方でグルタチオン濃度に関連して起こる事象であると回答が来ております。それはそれとしまして、あと 45 ページの *in vivo* の方の試験結果を見ていただきますと、小核試験の方では GLP でやられていて陰性の結果が出ておりますので、*in vitro* で出た染色体異常は生体にとっては問題となるようなものではないだろうと最終的に判断しました。

代謝物の方ですとわからなかったのが、代謝物[31]が抄録 IX-252 ページでは推定中間体となっているんですけども、これは代謝物という書き方でよろしいのでしょうかというのが 1 点。あと 252 ページの [31] から [19] にいくという線はラットだけでいいということでしょうか。

抄録 IX-252 ページの一番下の欄に [19] があるんですけども、その上から [31] というのが [19] に向かっている矢印がありまして、そこはラットだけでいいのかということです。あと上の [31] が括弧でくくってありますので、これは代謝物と抄録中では書いてありますが、他の物質で推定代謝物とわざわざ書いてあるのがありますので、これも推定代謝物にした方がいいのかどうかをお聞きしたいです。

〇 〇〇

ありがとうございます。普通マップの中で括弧でくくっている場合は、不安定その他の理由で代謝物として構造決定できるようにつかまっていないという印象を受けるんですけども、もしそうだとすると、他の場所での書き方と統一した方がいいだろうとは思っているので、例えば代謝中間体とか推定中間体でしたか。中間体と入れた言葉に直してもらった方がいいように思います。

それから、これはラットで行くかどうかということですが。

○ ○○

ラットだけで[31]から[19]になっているので、それはラットだけで推定中間体から[19]の方に流れていると考えてよろしいのでしょうか。

○ ○○

それは私の疑問とも関わるのかな。どうぞ。

○ ○○

[31]からはラットでいいのだと思います。ブタクロールの[18]と同じものです。ブタクロールの方でもラットで出ています。

○ ○○

スルホキシドである[33]に行く経路と、[31]から下に行く経路が問題になったと思いますけれども、この矢印の太さも示しているのですが、[31]から下に行くのはラットで起こる経路ということでよかったですと思います。他のマウス、サル、ヒトに比べて、[31]から[19]に行っている経路はラットにスペシフィックと言い切れるかどうかはわかりませんが、見られる経路だということだったと思います。

何もう一つありましたか。

○ ○○

そうしますと代謝物の方のデータで[19]と[31]がたしか追加になっていたと思うのですが、それが両方とも弱陽性という形で出ているのですが、今のようなお話ですと、しっかり取れるような物質でもなければ、サルの方でもラット以外では出るような物質ではないので、ここに書いてあるような、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性があるとは考えがたいということの裏づけとして、それも使えるかなと考えております。

○ ○○

ありがとうございます。そのように考えていただいてOKだと思います。○○、何かコメント等、御追加をよろしく申し上げます。

○ ○○

今、○○が言ってくださったので、特にありません。表の中も数字を直していただいています。1つ付け加えるとしたら、抄録の方で *S. typhimurium* のつづりが違っているのがありました。ティフィムリウムの方の頭が大文字になっているところが多いです。統一されていないのに気が付きました。ちゃんと小文字になっているものもあります。恐らくこれは小文字で書く方が正しいと思います。一時期、大文字でもいいというのがあったような気がしますが、もし直せるなら抄録は小文字に直してもらった方がいいと思います。つづりの間違いは直してもらいたいと思います。

○ ○○

事務局はよろしいですか。では、その点をよろしく願いいたします。その他によろしいでしょうか。○○、何かございましたら。

○ ○○

これも抄録の単純なミスだとは思いますが、確認だけしてください。今回のキーになる *in vivo* のラットとマウスの小核試験のデータですが、例えばVIII-121 ページの表1にラットを用いた小核試験の結果が出ています。MNPC という一番の指標になるのですが、その値が全部一桁くらい違うんです。もしこの値が本当であれば、この試験は全部成立しません。これは 0.16%、もしくはこの%が‰の値。どちらかでないと、これはマウスもラットも試験は成立しないので、その確認だけしていただければと思います。恐らく単純な転記ミスだろうとは思いますが。

○ ○○

ありがとうございます。これは重要なポイントですね。文章とそごがあるということもありませんか。いずれにしてもおかしいので、これは確認をよろしくお願いします。○○、他はよろしいですか。

○ ○○

今のところさえ確認していただければ、あとはいいです。

○ ○○

ありがとうございます。○○、○○には追加資料要求事項を2つ出していただいておりますけれども、これは適切に答えているということでよろしいですか。

○ ○○

あと一言付け加えさせてください。追加資料要求事項6の質問の仕方が悪かったみたいで、事務局の方とメーカーの方には何回も書き直していただいたのですが、追加の代謝物の変異原性のデータを示して、それらの代謝物の遺伝毒性について考察することだったのですが、データが示せなかったんです。データが示せなければ考察は難しいというのは自明なので、次回からそこら辺を気をつけたいと思います。

○ ○○

それでは、その他の試験をお願いします。

○ ○○

その他の試験で、58 ページまで飛びます。ここに追加資料要求事項7-5ということで、こちらは用量の単位の修正でございます。

59 ページ以降、発がんのメカニズム解明に関する特別試験ということで、表題、項立てを○○の方で提案いただきましたので、その方向で訂正いたしました。○○の修文等を反映させていただいております。表も追加させていただきました。

61 ページの試験でございます。項立てが変わっておりますが、甲状腺ホルモンに関する試験です。こちらが追加資料要求事項7-10でございます。甲状腺ホルモンの動きの関係。こちらは抄録の中の修正ということで、評価書自体にははねてこないかと思っております。

63 ページの⑤の試験でございます。ここは○○から修文をいただいたものを反映しております。

⑥の試験に関係して、追加資料要求事項3が64 ページに示したとおり、コメント内容と

回答を記載いたしました。

胃の関係で 66 ページのところから、このメカニズムに対するコメントをいただきました。

今回新たに多くの試験をまとめて腫瘍の総合考察をするということで、66 ページの (16) を新たに追記いたしました。ここについては〇〇から修文、コメント等をいただいております。

67 ページに鼻、甲状腺もありますが、同じくコメントをいただきました。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。58 ページの追加資料要求事項は被験物質の単位ですけれども、これは〇〇、よろしいですか。直っていますね。

〇 〇〇

事前の確認のときには了解いただいております。

〇 〇〇

すみません。そうしたら 59 ページの発がんのメカニズムの特別試験。ここは重要どころだと思います。これは〇〇の御指摘を受けて、まとめ直しているという理解でいいですね。〇〇から御追加、コメントをいただければ。

〇 〇〇

前回もこの試験は表として出ているのですけれども、たしかこれは病理パネルによるピアレビューされていたものがなかったですか。もしあれば、それも加えていただいているのですが、私はこの試験はすごく重要だと思っております、59 ページの 2 段階発がん試験は、一般的に胃の発がんを見る 2 段階発がん試験とイニシエーション作用があるかどうかということも見ています。

このアラクロールにイニシエーション作用がないということはよいのですけれども、私はここで一番気になりましたのが、60 ページの表です。これを御覧になればわかりいただけたと思いますが、これを出てくる腫瘍が投与によって増えるのですけれども、それがエンテロクロマフィンセル由来ではないんです。

ということは、このアラクロールがプロモータ作用があるということはいいのですけれども、どうもこれはエンテロクロマフィンセルだけではなくて、胃の粘膜上皮そのものにも催腫瘍性を示しているということになりますと、先ほど〇〇がおっしゃったように、このアラクロールなりブタクロールで誘発されるのが、みんな神経内分泌だと申請者の方はずっとおっしゃっているのですが、どうもこの実験をした結果からは、それが言えないということがこの 2 段階発がんでの結果だと思っております。

甲状腺と鼻腔に関しては、私はこの説明でいいのかなと。経口でも鼻腔で出るということで、幾つかメカニズム試験をされていますが、それについてはこれ以上のことを求めるのは難しいと思いますが、胃についてだけはまだ納得ができません。

66 ページの特にメカニズムのところできつい言い方で書かせていただいたのですが、最初に粘膜萎縮があるだろうということをメカニズム試験で言っていますが、今までの一般毒性試験で粘膜萎縮は一言も書かれてこないです。胃の炎症も書かれてこない。それなのにいきなりメカニズムで最初に粘膜萎縮があるからというのは、あまりにも乱暴ではないかと。それならば、ちゃんともう一回全部 2 年間も 90 日の試験も見直して、粘膜萎縮があるのかなのか、胃の炎症があるのかなのかくらいはやり直すべきではないかというのが私の意見です。

例えば他に今まで出てこなかったような悪性の腫瘍が出ておりますので、これはラットには感受性が高いから、ヒトには外挿がないねということが言えなくなるので、このメカニズムについては、これも一つかもしれませんが、もっと違うものがあるのではないかというのが私の意見です。

○ ○○

ありがとうございます。今の○○のコメントに関して、何か他の先生方から特によろしいですか。先ほどのラットの慢毒発がん性試験ですね。○○から胃の病変について御意見をいただきましたけれども、その御意見との関連でもまた○○から御意見をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ ○○

今、○○がおっしゃったとおりで、この 2 段階発がん試験を見ると明らかに胃の胃底腺上皮に対してプロモーション作用がありますので、弱いながらも上皮に対して発がん性もあるだろうという結論がここから出ると思います。

ですから、発がん性試験で見られていた混合腫瘍も上皮成分、それに加えて神経内分泌、更にいろいろ見ていると、他にも骨肉腫とか平滑筋肉腫とか、そういう記載もありましたので、胃の非常にプリミティブな細胞に対して発がん標的性を示しているのではないかという感じがします。

そのメカニズムですけれども、ここでは胃底腺の粘膜に萎縮が起こって、その結果、細胞増殖が起こっているとか、そういう話を書いてあるのですけれども、それを証明するような結果がないですね。

○ ○○

65 ページの⑨で、もう一度胃の粘膜の厚さを測っていらっしゃるんですけども、それで萎縮があるという結論ですが、そのくらい萎縮するものだったら、今までも絶対わかっているはずなのに、どうなんだろうかなと。

○ ○○

それから、胃酸が低いのは確かめられているわけですか。

○ ○○

この辺りは調べていらっしゃると思います。

○ ○○

ただ、それについても、そういうメカニズムだけだったら ECL 細胞のきれいな腫瘍が出るはずですが、そういう腫瘍が出ないでポテンシャルな腫瘍が出るのは、このメカニズムでははっきり言えないのではない気がどうしてもします。

○ ○○

ありがとうございます。もう一歩追求しますか。

○ ○○

私はもうこれ以上要求することはないと思います。今回送っていただきました再評価の発生機序の基本的取組み、英文を含むオリジナル版の 23 ページに、発がんのこのようなメカニズムが考えられるのではないかという日本語があります。英文も 24 ページにあります。どちらも同じですが、2つの件をおっしゃっていて、1つの低酸素症、高いガストリン血症ということだけではなくて、ECL 幹細胞という表現や未分化細胞集団という書かれ方もしているのですが、ひょっとしたら、この未分化細胞集団は胃がんの方に行く可能性もあるわけです。

恐らく ECL 細胞の高ガストリン血症になるような経路も1つとしてはあったかもしれませんが、全部ではない。だから、発がん機序は不明であると書かざるを得ないのではないかと思います。1つとしてはこういう可能性もあるかと思いますが、先生方の御意見をお願いします。

○ ○○

ここはメカニズムをこれ以上追求することはないということですね。

○ ○○

写真を見ると、未分化な腫瘍を骨肉腫と書いてみたり、平滑筋肉腫と書いていますが、それは実は怪しい。例えばがんで石灰沈着が起こったものを骨肉腫と言っているのではないかという写真です。ですから、腺癌が出ていることは確かだし、神経内分泌腫瘍らしいものが出ているという方向には行っているんですけども、それ以外のものは本当にそうなのか。これ以上要求しても、結果は変わらないと思います。

○ ○○

そう思うというつぶやきも聞こえるようなので、ここはそれでよろしいということで収めさせていただいて、61 ページの甲状腺ホルモンに対する影響に関して、○○から追加要求が出ていますが、これは御指摘のとおり訂正しましたということです。

○ ○○

確認いたしました。

○ ○○

次に御説明いただいたのが 64 ページ。これは私からということになっています。鼻のタンパクとの共有結合にキノニンミンという代謝物が関与しているのではないかということです。その代謝経路と動物種差を併せて聞いて、明解に答えてくれています。

先ほど、○○から代謝マップの上で御質問をいただいて、お答えしましたけれども、そ

の部分に関連する話です。代謝経路の酵素活性の強さと鼻の腫瘍の動物種差とが一致しているということで、この考察は了承いたします。

もしこの部分がよろしければ、66 ページです。ここは先ほど〇〇から御意見いただいているので、66 ページはよろしいですか。

〇 〇〇

ですから、ここも修文していただかなくてはいけなくなっていて、甲状腺についてはヒトへの外挿性を加えていただければ、鼻部の質問はしましたが、大きな流れはいいかと思うのですが、胃はこのままではまずいと思います。胃のメカニズムは我々としては不明であると言わざるを得なくて、1つの経路としてはこういうのがあるかもしれないけれども、2段階発がん試験で胃の腫瘍が出たことから、恐らくかなり未分化な細胞辺りからの可能性も否定できない。

そこまで書き込まなくてもいいかもしれませんが、すべてが ECL 細胞によるものとは考えにくいことと、そう激しい粘膜萎縮が他にも認められていないわけですから、このメカニズムは言いにくいのではないかとということで、機序はまだ不明というように言っても私はいいのではないかとと思いますが、他の先生方の御賛同が得られれば。

〇 〇〇

今の〇〇の御意見に関して、どうぞ。

〇 〇〇

賛成です。そのとおりでらうと思います。

〇 〇〇

文章の修文が必要ということで、事務局はよろしいでしょうか。〇〇と相談していただいて、そうするとメカニズム試験をこれ以上要求するものではないということなので、毒性に関して全般よろしいでしょうか。

〇 〇〇

甲状腺のヒトへの外挿の文章がよくわからないので、何か御提案いただければと思います。

〇 〇〇

甲状腺腫瘍のヒトへの外挿ですか。〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

例の甲状腺のホルモンのバインディングがヒトとラットで違うからというのが、どこかに前にもあったと思うので、その文章を利用すればよろしいのではないかと思います。外挿性がないということは言えないですけれども、15~16 行目のような言い方をして、ヒトとのことも考慮しましたということを書く必要があると思います。

そうしますと、やはり胃の腫瘍が増えたところはヒトへの外挿というのは、そこまでは今まで踏み込んだことがなかったのですけれども、そこは「メカニズムが不明である」で切ってしまうてよろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございました。他に何か御追加等があれば。

○ ○○

気になるところですが、63 ページの○○が修正されたところです。確かに抄録を忠実に反映させればこのとおりですが、これだと DNA との共有結合性が認められてしまったということになります。抄録の方では、その結合はバイオロジカル・レlevance (biological relevance) はないと結論しているのです。この委員会として、その試験を行った人たちの結論を我々が了承するのであれば、もとの文章のようにすらすら書いておいた方が誤解はないのかなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。抄録 184～185 ですか。

○ ○○

申請者がそういうふうに行っているから、それに従って修正はしてみました。ただ、他のものとどのくらい違うのかという考察が何もないので、○○が言われたように認められなかったと書いていいのかわかりませんが、私には判断できませんでした。

○ ○○

私も見せていただきますが、これは DNA との結合性ですね。

○ ○○

DNA でもこの結合性なので、少しディスカッションをするのか、もうここで生物学的に有意なものではないと認めてしまうのか。そのどちらかではないかだと思います。

○ ○○

そうですね。これの実測の生データの表 2、DNA に対して組織への共有結合指数の計算。これは実測-対照 DPM ということですが、多分 4.88 が生データなのだろうと思うんですが、これは ^{14}C で 5 dpm。これをどう取るかということだろうと思うんですが、

○ ○○

補正後のデータがあるんですが、私も計算の方法がよくわからなくて、肝臓にはその補正後はマイナスになっているんですね。ただ、表 2 ですと肝臓と鼻甲介はほとんど数値が違わないと言えれば違わない。表の中で mg が重複しているんですが、このどう判断するかと難しかったのですが、表 3 にある補正法で数値が出ているから、抄録では「極めてわずかな」という表現で「結合した」と表したのだと思います。

ですから、○○が言われるように結合は値としては出てきたのだけれども、バイオロジカルな意味のある数値ではないということで書くのがいいかなとは思いますが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○さえそれでよろしいとおっしゃってくださるのであれば、私もそれでいいと思います。

○ ○○

最初は評価書案に認められなかったとだけ書いてあったので、申請者が結合したと言っているのだからと思ったので修文を入れました。ですから、ここでメカニズムを説明できる有意なものではないという書き方ではなくて、生物学的に意味のある数値ではないと判断したというようなことでいかがでしょうか。

○ ○○

書くのだったら、生物学的に意味がないものを我々が認めるのであれば、結合はなかったと書いてしまわないと、結合があれば、要するに極論はジェノトキシック・カルチノジェンというようなレッテルを張られてしまうと、それは ADI もつukれないことになってしまうので、その辺はやばいわけです。

もし我々がそれはバイオリジカルにレバントだということをここで認めてしまえば、もとの文章でいいのかなと思います。

○ ○○

私が申し上げたかったのはまさにそういうことだったのですけれども、そういうふうにして書いてしまってよろしいのではないのでしょうか。

よろしければ、食品健康影響評価です。

○ ○○

68 ページになります。動物代謝の記載でございますが、尿糞中で同程度の排泄率であったということ、それから、赤血球への結合性が高かったということを記載しております。すみませんが、吸収率が抜けていますので、後ほど追加させていただきます。また、鼻への局在化があるということ、ラットは尿ですけれども、マウスは糞中、サルでは尿中が主要排泄経路であったということ等を記載しております。

12 行以降が植物代謝の結果でございます。可食部への移行はごくわずかであったということ。主要代謝経路を記載しております。

17 行以降、作残試験の結果と魚介類の最大推定残留値を記載いたしました。

25 行以降に毒性試験の結果を記載しております。

69 ページでございますが、今さんざん議論をいただいた腺胃、鼻腔、甲状腺を標的臓器に加えた方がよろしいでしょうかという質問をさせていただいて、加えた方がいいというコメントをいただいておりますが、それを反映した形になっていないのですけれども、標的臓器としてはこの 3 つを加えた上で最近の書きぶりの括弧内の所見を、今までこのところは一般毒性を書いているので、腫瘍を並べていいのかどうか迷っております。

腫瘍に関しては 28 行以降に、発生した腫瘍はそれぞれの臓器ごとに記載をしております。鼻腔、甲状腺、腺胃ということで 3 種類のがんの発生は 28 行目以降に記載しております。

最終的な ADI ですけれども、表 30 でございます。すみません。にわかにならなくなってしまうのですが、先ほど胃と鼻の 1 例を取らなくなったので、用量が上がってしまったので。

○ ○○

こちらについてはアメリカと同じようにイヌの1年慢毒の1がNOAELになるのかなと思います。

○ ○○

そういう形でADIのところを変更になると思います。それが一部NOAELの取れなかったところ等を追記をしております。過不足等、よろしくお願いいたします。

○ ○○

ちょっと待ってください。私にもわかにかわらなくなってしまったんですけども、今、○○が迷われたところは、表で言うとどこですか。

○ ○○

表30の2年間慢性毒性/発がん性併合試験①です。

○ ○○

農薬抄録は0.5 mg/kg 体重/日で、これは0.5ではなく2.5 mg/kg 体重/日になったんですね。ですから、NOAELが変わったところはここだけでいいのかな。

○ ○○

今回このような悪性の腫瘍が出たということで、出た用量が2年発がん性試験の15 mg/kg 体重/日ですので、今回このような鼻腔及び甲状腺腫瘍はメカニズムはわかりました。確かに非遺伝毒性発がん物質だからいいとするならばいいのですけれども、追加の安全係数をかける必要はないでしょうか。

○ ○○

そういう問題提起をいただいたところではありますが、いかがでしょうか。閾値が取れているからいいのだということで割り切るのか、それで大丈夫なのかということだと思いますけれども、ここは是非先生方に御議論をいただきたいところだと思います。

ちょっとお考えいただくとする、○○、もし追加ということになると、どのようにロジックを考えればいいのかということですが。

○ ○○

私はまだこの考え方をちゃんと理解していないのですけれども、一番低い用量で腫瘍が出たのが2年発がんの15 mg/kg 体重/日ですね。ですから、この用量を発がん用量として、もし発がん用量から下げるとするときの式がありますね。例えばベンチマークドーズとかエクスポージャのところとか、それが当てはまらないのかもしれないですが、今回、非遺伝毒性物質だからいいという考えならば、それはそれですけども、非常に未分化の胃の腫瘍が出たということを私は懸念して、それを一度考えた方がいいのではないかと思ったんです。他の先生方がそんなことはいいんだと言うならば、それはそれなのかもしれませんが、私はその懸念を持ちました。

○ ○○

ここはどうでしょうか。○○ないし親委員の先生の御意見を伺いたいところではありま

す。

○ ○○

私自身は安全係数 100 でいいのかというのは、かなりシリアスに考えていたんです。発がんの臓器が鼻腔、甲状腺、胃とあって、それに加えて胃の腫瘍が今までにないような、転移があるかどうかはわからないし、ないかもしれないんですけども、悪性度が高いし未分化な腫瘍ということで、確かにメカニズムもまだわからないような腫瘍。

鼻については DNA の結合性が非常に微妙なところだという話とか、あるいは遺伝毒性は、生体では特段問題にはならないという話でしたけれども、たくさんポジティブなところがあるし、特に胃の発がんが本当に遺伝毒性を完全に否定していいのかなというところもあって、100 がなかなか納得できないところではあります。

○ ○○

ありがとうございます。どういう理屈を付けるかが一番問題になるのだらうと思います。

○ ○○

それと評価書 68 ページの 30~31 行目にかけて、微妙な言い回しになっています。「腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによる可能性は低く」。いつもだったら、「遺伝毒性メカニズムとは考えられず」とか、そういう表現ですけども、可能性は低くということになると若干は可能性があると感じるんです。こういう書き方を事務局がしたというのも、そういう不安があって書いたのかなという気持ちもするんです。

○ ○○

非常に悩ましい問題ですけども、遺伝毒性メカニズムである可能性が低くという、その言い回しを使う根拠はどこにあるのかなということです。DNA ダメージですね。

○ ○○

今回はこの部分まで議論をしていないので。

○ ○○

今これから議論をした方がいいということですね。この遺伝毒性試験のセットを見て、例えば 44 ページの結論は、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと書いているんです。先ほど○○からも御指摘いただきましたが、DNA 結合性に関しては、多少こういう実験をやったことがある私としては、結合性の生データの 4.88 は確かにプラスではあるんですけども、何回も測定すればマイナスになることもあるし、測定値として結合したと言い切れるデータが本当にこんな数値で出るのかという感触を持つような数値なので、そういうこともあってメーカーはかなり遠慮がちに生物学的な有意性はないものなどという、非常に奥歯にものが挟まったような言い方をしているのだと思いますけれども、データを見る限り結合性はないと考えられたと書いてしまえばいいのになと私は思いました。

○ ○○

大変に難しい議論になってしまうと思います。これは何時までやるかという問題もある

のだけれども、まだブタクロールも残っている。基本的には同じようなところから出てきて、しかも全く同じような議論にならざるを得ないところがあります。これは今回は結論が出ないとして、ここで打ち切って、4月以降、もう一度慎重審議をしたらいかがでしょうか。その方がいいような気がします。

○ ○○

ありがとうございます。では、そういう審議をするということを念頭に置いて臨んでいただくということで致し方ないと思います。時間とのこともありますので、先生方はよろしいでしょうか。

では、そういうことで、拙速に決めるわけではないので、それはそれでよろしいかと思えます。○○、どうもありがとうございました。

本日は2剤が残念ながら結論に至りませんでしたけれども、類縁化合物の2剤は今後、遺伝毒性であるという非常に難しいところから議論を再開すると。ブタクロールについては最初から、追加資料要求に対する対応などに関してもやらなければいけないということでございます。ブタクロールは完全に初めから全く審議ができないので、継続審議ということになってしまいますけれども、先生方はよろしく願いいたします。

特に追加資料要求事項が残ったということもないですので、メーカーに特別伝達することもなく、今後の進め方について事務局より御説明いただければと思います。よろしく願います。

○ ○○

メーカーの方には先ほどの小核の結果ですとか、幾つか数値の確認は必要かと思えますけれども、併せて評価書をきれいにすると、もう少しすっきり見えてくるのかもしれないので、表番号等を整えた段階で一旦目を通していただいて、次回の審議の準備をさせていただきたいと思えます。

アラクロールである程度結論が出た部分は、ブタクロールの方にも反映させた形で次回見ていただければと考えております。

○ ○○

わかりました。では、よろしく願いいたします。○○、何か御追加等。

○ ○○

審議の方は以上で、長時間ありがとうございました。最後に参考資料で残っている資料が1つございます。これは本当に駆け足で申し訳ないですが、簡単に説明いたします。

この総合評価第二部会でも、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして、国内の登録はないですが、輸入品の基準値をリスク管理措置を取るために評価をお願いされている農薬の審議は幾つか行っております。その場合に詳細なデータを報告された例がございませんで、海外の評価書に書いてあることを基に評価を行うことになっております。

非常にフラストレーションがたまるような評価になって難しいものですが、非常に難しい考察部分をオリジナルの方の評価書から持ってきて、主語がわかるようにしたらどうか

というような提案が〇〇からございまして、それを基にまとめた資料です。2月の幹事会で説明いたしまして、この方向性は合意されております。

どんな考察を盛り込むかというのは、農薬の特質によってケース・バイ・ケースだと思いますので、その場合は審議していただくことになるかと思えます。

めくっていただきまして、農薬評価書の見本がございまして。マーカーを付けたグレーの部分は評価書評価であることがわかるように定型として書いていこうと思っている部分です。四角で囲ってある部分。これは幾つか審議が行なわれている農薬で海外の評価の判断を引用した部分が幾つかございまして。四角で囲っている部分がいろいろなところに出てきますが、こういったものを順次取り入れていこうかと思っております。時間がないので駆け足の説明で申し訳ございませんでした。以上です。

〇 〇〇

それでは、今日の審議はこれで終了とさせていただきます。どうもありがとうございました。