

# 食品安全委員会 農薬専門調査会

## 確認評価第一部会 第26回会合議事録

1. 日時 平成21年8月26日(水) 14:00～16:47

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(アシフルオルフェン及びフルメツラム)の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

納屋座長、石井専門委員、臼井専門委員、川合専門委員、三枝専門委員、

高木専門委員、永田専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

長尾委員、畑江委員、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

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 アシフルオルフェン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 フルメツラム農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから第 26 回農薬専門調査会確認評価第一部会を開催いたします。

本日は、専門委員の先生方 7 名に御出席いただいております。

確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されております。食品安全委員からは 3 名の先生方が出席されております。

議事に入る前に、食品安全委員会事務局の人事異動につきまして、簡単に御報告いたします。

7 月 24 日付けで猿田評価調整官が異動されております。後任といたしまして、前田評価調整官が着任しております。

○ 前田評価調整官

前田でございます。よろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

また、8 月 1 日付けで山下評価専門官が着任しております。

○ 山下評価専門官

山下でございます。よろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、以後の進行を納屋座長、よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は「農薬（アシフルオルフェン及びフルメツラム）の食品健康影響評価について」です。

本日、御出席の鈴木先生と親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただき、それぞれの御専門のお立場から、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非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いします。

○ 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。

専門委員の名簿です。

資料 1 といたしまして、審議状況一覧のリストです。

資料 2 が「アシフルオルフェン農薬評価書（案）（非公表）」。

資料 3 が「フルメツラム農薬評価書（案）（非公表）」でございます。

その他に訂正資料ということで、黄色と赤でカラー刷りしました資料も併せて配っております。

以上でございます。

○ 納屋座長

それでは、アシフルオルフェンの食品健康影響について始めたいと思います。経緯も含め、事務局より御説明をいただけますでしょうか。なお、説明へのコメントは簡潔にしていいただければと存じます。迅速な審議に御協力をお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 の 3 ページの「審議の経緯」でございます。

本剤はポジティブリスト制度に伴う暫定基準が設定されている剤でございます、2008 年 3 月に厚生労働省の方から食品健康影響評価についての要請がございました。

4 ページでございます。高木先生から委員の名簿の記載についてのコメントをいただいているんですけれども、話がとても大きなことなのでこの部会だけという話ではないので、また今後の形で御意見として承らせていただきたいと思います。

評価対象農薬の方に入りたいと思います。

6 ページでございます。本剤は化学構造式が 6 のところがございます。ナトリウム塩の形で原体にされているようでございます。

「7. 開発の経緯」としましては、ジフェニルエーテル系の除草剤でございます。作用機序としましては、Protox 阻害で、選択制の接触型除草剤でございます。米国等で登録がされておりまして、日本での登録はございません。

7 ページ、今のポジティブリストの暫定基準としましては、アシフルオルフェンということで基準値が設定されているんですけれども、試験はアシフルオルフェンナトリウム塩を用いて実施されております。

それでは、8 ページから「II. 安全性に係る試験の概要」でございます。今、訂正資料ということでカラー版のものを配らせていただいているんですけれども、動物体内の代謝物の記載に一部混乱がありまして、代謝物 B というのがナトリウムが取れたフリーのアシッドになるんですけれども、それが親化合物となっているものと、アシフルオルフェンナ

トリウム塩とアシフルオルフェンが混在してしまいましてわかりにくかったので、訂正版を配らせていただきました。

該当箇所の方をこちらで御説明させていただきます。

まず、評価書の方の 8 ページ、ラットの体内運命試験でございます。永田先生、細川先生の方から本文中評価の修正をいただいているところでございます。単回経口投与、反復経口投与、静脈内投与等で体内運命試験が実施されております。

「a. 血中濃度推移」でございますが、8 ページの 19 行目以降でございます。結果は表 1 にございますとおりで、比較的速やかに吸収されまして、 $T_{1/2}$  も比較的早いという傾向でございます。雌雄に特に差は認められないということで追加の記載をいただきました。

8 ページの下のところのボックス内でございますが、細川先生から、EPA の 151 ページにある情報を追加したらいいのではないかというコメントをいただいております。

永田先生の方から、また別の試験でございますが表まで追加いただきまして、こういった情報を追加するのがいいのではないかということでいただいております。

最終的にどういった情報があると有益かということで、若干御議論いただければと考えております。

9 ページの「b. 吸収率」でございます。一部訂正をいただいているんですけども、最大で 90% 以上の吸収率があるというような結果でございました。

「②分布」でございます。比較的早く体内に分布しまして、胃腸管、肝臓、腎臓への放射能が高く認められました。特段、組織中への蓄積性は認められないという結果でございました。

表 2 の方を永田先生から一部修正をいただいております。細川先生から拾い上げる数字に関して 0.1 未満を省略してもよいのではないかということでコメントをいただきましたので、0.1 未満の組織については削除の方向で提案させていただきます。

10 ページの「③代謝物同定・定量」でございますが、こちらは訂正資料の方で御覧いただければと思います。尿中の主要代謝物は訂正させていただきました、代謝物「B」でございます。その他に C が少量認められております。

糞中につきましても、永田先生から修文いただきました。腸内細菌によって代謝されたと考えられる C、その他に B、D といったものが認められております。

赤で、永田先生の方からボックスの中のコメントをいただいております。併せて表 3 の方も代謝物の名前を B の方に修正した形で、御覧いただくともうほとんど尿中は代謝物 B が占めております。糞中の方は代謝物 C の方が多いという傾向でございます。

このままこちらの別刷りの方で御説明いたします。「④排泄」でございます。「a. 尿、糞中排泄」でございますが、結果は表 4 の方に記載のとおりでございます。

ややばらつきはあるんですけども、全般的には尿中排泄の方が有意というような結果でございます。

「b. 胆汁中排泄試験」が実施されておりました、結果のみなんですけれども、胆汁中に雄では 29 %、雌では 28 %程度が排泄されるという結果でございました。

11 ページの (2) はラット、マウスを同時に供試してやられた試験、28 日間の混餌投与の試験が実施されております。

結果でございますが、ここも訂正しております。主要代謝物としましては B、糞中では C、B、C の抱合体といったもので、前述の試験と特段大きな差がないという結果でございました。ボックスの中に細川先生、永田先生の方からコメントをいただいております。

(3) は反芻動物と家禽に関する動物体内運命試験でございます。こちらにつきましても主要代謝物としましては、B、C、E といったもの、家禽の方では F といったものが検出されております。

動物体内運命試験は以上でございます。

#### ○ 納屋座長

どうもありがとうございました。ここまでのところにつきまして、細川先生と永田先生からそれぞれコメント並びに修文をいただいております。本日、細川先生はお休みですので、細川先生のコメントのところも含めて、永田先生、補足説明等をしていただけると大変助かります。どうぞよろしく願いいたします。

#### ○ 永田専門委員

全体の EPA の評価書、中にも書いてあるんですが、もともとのデータに実験上のエラーがある。一つは、評価書の尿中、糞中それぞれの放射能を合計して、例えば 11 ページの表 4 を見ていただきたいんですが、雄の場合、全部の放射活性が 74.2 % しかない。これは本文中にも恐らく実験場のテクニカルエラーだろうということが述べられてあります。そういうことから、私の印象としては実験的に部分的にですけども、不十分なところがあるかなという印象を受けました。

もう一点は、中に幾つかの記載ミスがある。それは先ほどの話にありましたように、代謝産物 B というのは、実は塩がそのまま体内に入ってフリーになった、いわゆる我々で言いますと親化合物未変化体というとらえ方なんですけれども、そういうような書き方がしてある。前半にはそれを親化合物、後半に代謝産物という内容になっていて、非常にその

辺の統一性がないところがございます。今のお話にあったように、とりあえず B という形で本文中では統一させていただきました。

その点を含めてお話ししますと、8 ページは代謝産物の同定はまた別としまして、実験的には大きく 2 回ほどやられていまして、表 1 というのはここに  $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{1/2}$  のデータはあるんですが、この中にこの後のデータに載ってきます、例えば表 2、あるいはそれ以降のところには静脈内投与の実験結果がございすけれども、この表 1 にはこのデータがございません。

よくよく内容を見てみますと、2 番以降の 3、4 のデータは、どうも表 1 とは別の実験で行われたようである。その実験は 8 ページの表 1 の  $T_{max}$ 、 $C_{max}$  という表記ではなくて、クリアランス、AUC という形で別の表として載っております。

このデータを見ましたら、一応単回投与の低用量、高用量、反復投与、単回静脈内投与、きちんとそろっております、この内容のデータもよく見ると、比較的そろっているなど、いわゆる単回投与の低用量と静脈内投与、この辺りが非常に似ている、合っているということでこちらの方が精度は高いのではないかとということで、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$  は載っておりませんが、むしろこれを評価表に加えて、細川先生の意見等も踏まえて、表は参考として残すという方がいいのではないかと考えております。

あとは投与量の表記の仕方が 10~18 とか、幅を持たせてあるんですが、実はこれは雄と雌で投与量が違うということなので、どこかに明記した方がいいということをお考えまして、8 ページの本文中に、雄ではどれだけ、雌ではどれだけというような量的なものを明記した方がいいだろう。そうすると、表を見てもそこら辺から予測がつくのではないかとということで、そういう訂正をさせていただきました。

これは代謝産物が後ほど同定されておりますが、実際、あまり代謝されないような化合物だと思います。ただ、代謝産物の同定の表として表 3 がございます。11 ページの表 3 を見ていただければいいんですが、この中で尿中にはほとんど親化合物、いわゆる B なんです。代謝産物はごくわずかである。

ところが、糞中を見ていただきたいんですが、親化合物が異常に少なく、代謝産物が C。これはニトロがアミンに還元された代謝産物である。実際に、腸管でニトロが還元される場合は、大半が腸内細菌によって代謝されます。だから、尿中の C も腸内でニトロが還元されたアミノ基が吸収されたものではないかと一応考えています。

したがって、代謝産物が非常に少ない。実際の動物による代謝は非常に少ないということで、10 ページのところに、本文中にも EPA の評価中にも若干触れてあったんですが、や

はり腸内細菌の代謝が関わっているというところは明記した方がいいということで、10ページの「③代謝物同定・定量」、ここに文章として入れさせていただきました。

あとは細川先生のコメントの10ページの表2、残留性については、数値の少ないものは削ってもいいのではないかと御指摘ですが、私もそれで結構かと思います。

最終的に細川先生のコメントのところに、ラットとマウスにおける代謝産物、同定が最後にございますけれども、これは混在して表記されております。ただ、先ほども言ったように、EPAの評価書を見てもこれ以上わからない、恐らく、代謝産物としても量的には多くないということで、私の意見としては、これはこのままでいいのではないかと一応考えております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。大変丁寧な御説明をいただきました。

確認させていただきたいんですけども、8ページの表1は、新たに御提案いただいた9ページの表1に変更するという事によろしゅうございますか。それとも両方残すということですか。

○ 永田専門委員

基本的に変更していただいて、こちらの方を参考資料として残していただければいいかなと思います。

○ 納屋座長

これはそのまま参考資料として残しておいた方がいいということですか。

○ 永田専門委員

はい。

○ 納屋座長

削除はしないということですね。

○ 永田専門委員

削除しないで残した方がいいと思います。

○ 納屋座長

削除しないで残す。よろしゅうございますね。

永田先生が表1の中で御指摘いただいた、投与量が幾つから幾つまでというのは、本文中で、本文で雄はこうだった、雌はこうだったと書いた方がいいという御提案でよろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

そうですね。だから、この評価書の8ページの(1)のラットに、雄、雌ではこれだけという訂正をいただいていますので、十分だと思います。

○ 納屋座長

これで対応済みということですね。ありがとうございます。

10ページのところで、腸内細菌によって代謝されたと考えられるCという御説明を追加していただいたんですが、尿中にこのCがわずかながら出てきておりますが、それはほとんど考慮しなくてもよろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

だから、尿中のCは、恐らく腸内で代謝されたものが吸収されて出ていったと解釈するほうが妥当だと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

そうすると、特に尿中にCがあっても、この程度の量であれば特に不自然なことではないということですね。

○ 永田専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

表4では、合計が70%とか74%というとても考えられないような初歩的なエラーがあるのではないかということなんですが、ここの扱いにつきましては、参考資料にしなくてもよろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

私も実は下のコメントは付けなかったんですけども、胆汁中排泄率が雄で29%、雌では28%、これをまともに他のところで上のデータで見ると合わないんです。悩みましたけれども、幾ら評価書を見てもこれ以上のことはわからないということがございましたので、省いてもいいのかなとは思ったんですが、そういう意味では参考資料にしかならないと言われればそういうことになります。

○ 納屋座長

どうでしょうか。参考資料としてしまうのか、これはこのままでそのままいつてしまうのかというのは、私どもにはなかなか判断しかねるところですが。

○ 永田専門委員

迷ったんですが、とりあえず合計は低いんですが、尿中、糞中のある程度の排泄率というのが見えていますので、そこを考慮すれば残してもいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

12 ページの上のボックスの中の細川先生と永田先生のコメント、これは総合的に考えると、最終的にはここはそのまま残してもいいということでもよろしゅうございましょうか。

○ 永田専門委員

はい。

○ 納屋座長

ということですが、それ以外のところで何かまだ漏れておるようなところがありましたら、他の先生方、御指摘いただけますでしょうか。

○ 高木専門委員

教えていただきたいんですが、静脈に投与で糞中の C の化合物を書いているのはどうしてなんですか。

○ 永田専門委員

これはそのまま親化合物が胆汁中に出て、それが代謝されて吸収されたと考えた方がいいと思います。この胆汁中排泄のところを見ると、30%ほど胆汁に出ます。恐らく、これは未変化体と言いますかそのまま、そうすると、腸内細菌で代謝された、例えば糞中のところの代謝量を見ると、やはり親化合物に比べると圧倒的に C が多いです。これだけの量が増えますと、十分吸収されていますということです。

○ 納屋座長

高木先生、それでよろしゅうございますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでのところで他に御意見がないようでしたら、次に進みたいと思いますが、よろしゅうございますか。

それでは、植物体内運命試験の御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

「2. 植物体内運命試験」からまた資料 2 の方に戻って御説明いたします。

12 ページの下でございます。事務局の方で書きました植物体内運命試験の情報が非常に少ない状況で、主要代謝物が B、C、抱合体があるということしかわからなかったんですけども、臼井先生から 12 ページの下から 13 ページまで新しい文献を引用していただいて情報を追加いただいております。

環境中運命の方も続けて御説明いたします。13 ページの「3. 土壌中運命試験」でございますが、好氣的土壌中運命での半減期としましては、最大で 6 か月、嫌気条件では 28 日未満という結果でございました。

代謝物としまして、臼井先生から修文をいただいているんですけども、代謝物の C、ニトロ体、その他の代謝物が 7 % 以下で見つかったということでございました。その他、微量代謝物としまして D、E といったものが検出されております。

土壌吸着につきましても、臼井先生から追加の情報をいただいております。こちらによりますと、吸着性は低いということを考えます。

「4. 水中運命試験」でございます。こちらにつきましても、加水分解に安定という結果でございました。半減期としましては、好氣的水中で 117 日という結果でございました。

こちらにつきましても臼井先生から追加の情報をいただいております。それによりますと、pH によって少し半減期が変わってくるという状況でございます。

「5. 土壌残留試験」につきましては、特に情報が得られておりません。

当初、通常の海外のポジティブリストの剤につきましては作物残留試験を特段記載していないんですけども、植物体内運命試験の情報がほとんどなかったということから、イレギュラーで記載しております。

こちらによりますと、いんげん、だいず等を用いた試験が実施されているんですけども、さやいんげんにつきましては、子実中には特に親化合物の残留が認められないという結果でございました。だいずにつきましても、収穫時、定量限界未満という結果でございました。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでの部分につきまして、臼井先生から大変丁寧な修文をいただいております。

ここまでのところで、まずは臼井先生、補足説明をお願いできますでしょうか。

○ 臼井専門委員

植物体内運命試験についてももう少し詳しいデータがないかと思ひまして調べましたとこ

ろこういうものが載っておりましたけれども、これは参照資料より前の段階のものですから、最終的な文章であるかどうかというのがわからない面はございましたが、一応参考になるのではないかと思います。代謝物に A、B、C、D が付いているんですが、ここでは付け忘れしました。

その他に抱合体として、硫黄の関係するような代謝物が満たされておりますが、別の実験で、だいたいはジフェニルエーテル結合が切れまして、グルタチオン抱合するという実験。これは切片にかなり高濃度で吸収させてこういう化合物が出てくるというのを見た実験のように思いました。そんなところで、このような化合物が、だいたいの場合出てくるのではないかと思います。

あと、土壌中の運命試験、土壌吸着、水中高分解につきましても、EPA の 2000 年の報告にございましたが、先ほど申しましたように、最終的な数値であるかどうかというのがわかりません。やはり具体的な方法、結果のデータというものはございませんので、一応これも参考程度であるかどうかというのを御議論いただけるとありがたいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。臼井先生から提案いただいた修文をそのままここに入れていただければいいのではないかと考えておりますが、石井先生、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

特にこの件に意見はないんですけれども、そもそも臼井先生がおっしゃったように、もともと私たちがいただいた資料というのはどうやって手に入れているんですか。

○ 高橋評価専門官

基本的には厚生労働省から送られてくるものなんです。

○ 石井専門委員

厚労省はどうやって手に入れているんですか。

○ 高橋評価専門官

大使館を通して直接政府からもらったりとか。

○ 石井専門委員

オーストラリアの方は日本向けとわざわざ書いてあるからそろえたんでしょうけれども、EPA はその辺のあり合わせのものをよこしたような感じの資料が多いものだから、今、臼井先生がおっしゃられたように、果たしてどこまで、EPA がくれたのだからそれはそれで正式なものだけれども、我々が見つけて載せるのもどうしたものかと考えてしまうんです。確かに EPA のサイトを見ますと、非常にたくさんの情報が載っているんですけれども、ど

ういう位置にあるかがなかなかわかりにくい。

そのぐらいで、特にこれについて意見はありません。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

そうしますと、御提案いただいた修文をそのまま追加していただくということで、ここは進めたいと思います。ありがとうございます。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

蒸し返してごめんなさいということなんでしょうけれども、動物代謝のところ、永田先生、細川先生の話です。8ページのところの表1、 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ がこの表には出ているので参考にすることだったんですけども、それと違ってこの $T_{1/2}$ の話で、細川先生は資料中の表3のこと等々を含めると $T_{1/2}\beta$ をちゃんと書けと言っているんですけども、どうも表1に載っているのはエリミネーションの $T_{1/2}$ なので、 $T_{1/2}\beta$ なんです。 $T_{1/2}$ のディストリビューションの方はもっと短い。それが全然どこにも出てきていないんですが、どういたしましょうというのが質問の内容なんです。

ちなみに、ディストリビューションの $T_{1/2}$ は資料2のEPAの148ページのところの表に出てきています。1.5時間とか非常に短い値が出ているんだと思うんです。

○ 永田専門委員

実は、私は入れなくていいかなと思います。そういう意味でこの表を残すと言った理由は、これは $T_{max}$ になっていますね。 $T_{max}$ がこのぐらいの値で受かるというのは、 $\beta$ 、 $\alpha$ はある程度早いかなというのはこれから予測できるというのがあって、そこまで評価書を見ながら両方きちっと入れていくのがいいのかなと思ったんですけども、これを残せばそこら辺のところはある程度予測がつくのではないかと思ひまして、今回はそれ以上言及はいたしませんでした。

○ 鈴木調査会座長

一応そういう意味合いで、そうするとここに載っている $T_{1/2}$ というのは、消失相の $T_{1/2}$ である、つまり、 $T_{1/2}\beta$ であるということで、細川先生の指摘はこのところで解消されていると読んでいいわけですね。

○ 永田専門委員

はい。

○ 鈴木調査会座長

ありがとうございました。それだけです。

○ 納屋座長

そういうことであれば、この8ページの表1の $T_{1/2}$ のところには注釈か何かを付けて、そうだとわかるように記載しておいた方がいいと思いますので、よろしく願います。

それでよろしければ、急性毒性試験の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、14ページから説明を続けさせていただきます。

「7. 一般薬理」については特に資料がございませんでした。

「8. 急性毒性試験」は表5に示してございますとおりで、イヌを除きますと比較的大きいんですけども、イヌにつきましては川合先生からのコメントもありますとおり、186 mg/kg 体重で劇物相当の値でございます。

15ページの方に、高木先生の方から資料が見当たらないというコメントをいただいているんですが、参考ページの記載漏れでしたので、ここに記載させていただきました。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。系統不明ということを高木先生から指摘いただいていますけれども、いずれにしましても眼に対して強い刺激性、皮膚に対しても中等度の刺激性が認められております。

モルモットに対する皮膚感作性試験では、結果は陰性でございました。

亜急性毒性まで続けて説明いたします。

すみません、一旦ここまでの方が切りはいいですね。失礼しました。

○ 納屋座長

それでは、ここまでのところで確認したいと思います。

川合先生からイヌの $LD_{50}$ 値が低いので、この剤はもうやむを得ないけれども、他のはちゃんと問題にするという御意見ですね。

○ 川合専門委員

そういうことです。

○ 納屋座長

ですから、ここでは特には議論する必要はございませんね。

○ 川合専門委員

はい。議論しても新しいデータが出てくるわけではないですから、一応将来的なことコメントさせてもらっただけです。

○ 納屋座長

種差がある場合には、ちゃんと種差を検討しようということですね。ありがとうございます。

ウサギに関する高木先生のコメントは、一応解決ということによろしゅうございますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。刺激性、皮膚感作性のところの匹数、系統のところに関しての事務局からの回答がありますが、これは高木先生、よろしゅうございますでしょうか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 納屋座長

ということで、とりあえず御指摘のところについては問題ないということになったかと思えます。

それでは、亜急性毒性の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしたら、15ページの「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」でございます。

結果は表6の方に示してございますとおりで、肝臓、腎臓への影響が認められております。無毒性量としましては、320 ppmというのが得られております。

16ページの方、川合先生からコメントをいただきまして、同じ用量の同一の所見は雌雄で並べるような形が見やすいのではないかという御提案をいただいております。スペースの関係もございまして、なかなか対応するのが難しい状況にはあるんですけども、できるだけこの書き順をそろえとかという形で工夫はしていきたいとは思っているんです。こういったコメントをいただいております。

16ページの下「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」でございます。結果は17ページの表7でございます。川合先生から修文をいただいております。

結果ですが、貧血、血液系への影響と肝臓への影響が認められております。無毒性量としましては、320 ppmということでございました。豪州の方は、上記と同じ結果を結論しているようでございます。

17ページ「(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)」でございます。14行目にありますとおりで、1,000 mg/kg 体重/日の用量群で死亡が出ているんですけども、擦過傷の皮

膚の動物を使っているとうことで、やや毒性が強く出ているということが考えられます。一部、川合先生から修文をいただいております。

一般毒性としまして、死亡が認められたということで、300 mg/kg 体重/日という無毒性量が得られております。

続けて、慢性毒性の方まで説明いたします。

18 ページでございます。「(1) 2年間慢性毒性(ラット)」でございます。こちらにつきましては、最低用量を途中でかなり高いところまで上げて、最高用量群を3か月で終了というようなイレギュラーな試験がされているんですけれども、特段この理由の方は海外の評価書、参照にした資料からは不明でございました。

ただ、(2)の方でラットの併合試験として比較的きちんとした情報が得られております。

結果は表8の方でございますが、高用量の方では貧血、胃潰瘍等を認められております。低用量の方まで、肝臓、腎臓への影響が認められております。これはEPAの資料に基づいているんですけれども、こちらでは無毒性量としましては500 ppmということで結論をしております。

一方、豪州の方では、150 ppmの雄で、心筋変性、心筋線維症というもの、雌の方でも胆管線維症というのを影響ととっておりまして、無影響量ではございますが、25 ppmという結論でございました。

川合先生からコメントをいただいております。それに基づきまして、心筋変性につきまして若干表を作成いたしました。こちらが発生頻度でございますので、後ほどの検討材料としていただければいいかと思っております。

19 ページの下、「(3) 2年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。匹数は高木先生から修文をいただいております。

結果は表9でございますが、同じく貧血、肝臓、腎臓への影響が認められておりまして、無毒性量としましては、300 ppmということでございました。

高木先生から病理の結果を追記ということで、表9の下の下線部の部分を追加させていただきました。

豪州の方でございますが、こちらは300 ppmの雄の尿量増加をとっておりまして、無影響量は雄で20 ppmという結論を出しております。こちらにつきましては、川合先生から特に重篤ではないのでということで、事務局案の指示をいただいております。

「(4) 2年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。こちらにつきましても、所見としましては血液系の影響、貧血といった所見、肝臓、腎臓への影響が認められております。

本文中は川合先生、高木先生から修文をいただきました。無毒性量としましては、300 ppm という結論でございます。

21 ページ「(5) 2 年間発がん性試験 (マウス)」でございます。投与期間は 2 年間でございます。腫瘍性病変も入ってしまっていますが、一般毒性の方は表 10 の方に示してございます。表 11 の方に腫瘍性病変の発生頻度をまとめてございます。

一般毒性としましては、肝臓、腎臓への影響でございます。腫瘍性病変としましては、270 ppm の雌で肝腫瘍の発生頻度の増加が認められております。無毒性量としましては、45 ppm という形で結論されております。

豪州の方でございますが、45 ppm の ALT、AST 等の増加、副腎の変性等をとらえてまして、無影響量としまして 7.5 ppm という結論が出されております。

21 ページ「(6) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」でございます。表には腫瘍性病変が混在してしまっているんですけども、一般毒性につきましては表 12 に、表 13 の方に腫瘍性病変の発生頻度をまとめてございます。

一般毒性としましては、胃潰瘍、肝臓への影響が認められております。腫瘍性病変としましては、肝臓の腫瘍と、こちらでは胃の乳頭腫というものも認められております。

一点、事務局の方から御質問させていただいているんですけども、表 13 の 625 ppm の雄の肝臓の所見なんですけど、これはここから腫瘍が出ていると判断するかどうかということをお議論いただきたいと思っております。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、最初から確認をしていきたいと思っております。まず 18 ページの (1) のラットの 2 年間の試験は、投与量がいろいろ変わったり、最高用量が途中でやめられたりというのがありますが、次の試験が。

○ 高橋評価専門官

亜急性から。

○ 納屋座長

忘れていました。申し訳ありません。15 ページから確認をさせていただきます。

15 ページのラットの 90 日間の試験では、表の所見をそろえたらという御指摘に関しまして、スペースがあるからこのままにしてほしいという回答ですが、よろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

スペースの絡みがあるんですけども、普通、学術的に見てみると、表とすれば1つカテゴリーをした方が読み手も見落としがなくていいから、もしスペースがある場合には少し配慮していただきたいと思います。

亜急性の表の中で、「オーバルセル」が片仮名のものとアルファベットのものが混ざっていますから、これも御確認ください。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

16ページのマウスの90日の試験に関しましては、表も既に川合先生から修正していただいてそれが盛り込まれておりますので、ここはこれでよろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

ウサギの塗布の試験ですけども、擦過傷をあえてつくって吸収性を高めて、真皮に到達しやすいようにしてやるような実験ではこういう結果も出てくるんだという御説明でしたのでそんなものかなと思いますが、それでよろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

亜急性毒性のところに関しまして、他の先生方からコメントがありましたら、どうぞよろしく願いいたします。よろしゅうございますか。

どうぞ。

○ 永田専門委員

教えていただきたいんですが、わからなくて、肝細胞の分裂活性上昇の活性というのは、何を測ってやるんですか。活性と言うのなら酵素活性でわかるんですけども、単なる細胞が増えるというのなら増殖だけでいいのではないかと思ったんです。

○ 川合専門委員

多分分裂の方で判断していると思います。ですから、これはアイソトープを入れて分裂を見ているわけでもなくて、顕微鏡で見て、核が有糸分裂とかがあったりした場合には、こういう表現で所見として表したんだろうと理解しています。

○ 納屋座長

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今のマイトティック・インデックスなどという話で言われることがあるものですね。

指摘をしておかなければいけないと思っていたのは、一番最後のところでこの剤の毒性のプロフィールの特色というのが出てきて、血液という話が出てきます。

これはジフェニルエーテル系、開発された当初はあまり protox 阻害があるというのは気がつかれていなかったんですけども、今はジフェニルエーテルの構造ですと protox 阻害がある。プロトポルフィリンの合成内のところでとまってしまう話のところがあって、変換の合成のところに非常に大きな影響が出てきます。ですから、貧血傾向が出るというのは、この剤の特色であるという形で認識しておいていただいた方がよいのかなと思います。

余計なことでしたが、御指摘しておきます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。他にございませんでしょうか。

すみません。15 ページのところで確認をさせていただきたいんです。15 ページの 14～15 行にかけて、320 ppm を 32 mg/kg 体重/日と換算してありますが、これは EPA の資料の中で換算した結果なのか、あるいは我々の事務局の方で換算していただいたのか、どちらがやったのかはわかりますか。

○ 高橋評価専門官

資料の中に記載されておりました。

○ 納屋座長

どうしましょう。我々が換算したと誤解を受けることがないのかな。あるいは我々が換算すれば一番いいのかなとも思ったんですが、その辺りはこれまでのいろんな経緯を含めて、鈴木先生、何かいいお知恵はございませんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

一応、混餌経口投与の場合というのは、えさの濃度はえさ中に原体が含まれる濃度を制御するというのが一番大事なことでして、状況によっては摂食量というのを測定しない場合が結構外国の場合あります。その場合に、前に資料をお示ししたと思うんですけども、JMPR で昔、換算するための表が出されておりまして、それに基づいて大体は換算されると考えてよいと思います。ただ、若干この数値は大きいかなという感じはしているので、もう一度確認させてください。

いかがですか。

○ 佐藤課長補佐

1 ppm は 0.1。

○ 鈴木調査会座長

そうすると、10分の1違っているね。資料1の6ページのところに換算率が一番下のパラグラフに出ておりました、1 ppm が 0.1 mg/kg 体重/日という話ですから、やはり大き過ぎて桁が1つ違います。3.2です。申し訳ありませんでした。

320で0.1だから、32でいいのか。私が言った資料とは若干違う係数を使っているかもしれない。

前の資料によりますと、幼若動物の場合と、比較的成熟してしまった場合でケースが違っておりました、若いときは0.1を使っているのも間違いではない。大きくなっている、慢毒などのときだと0.5と半分になっていますから、それと比べるとあれと思ったんですけども、0.1でよいようです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

我々が計算した数字でないということがどこかにわかるようにする配慮があった方がいいのかどうかというところなんです、この辺りは鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

基本的に文書評価などのときにこういう表現が出てきた場合、我々の側で再度計算をするというのは滅多にありません。どうなんでしょうか、これは明らかに資料中の話なんですけれども、何か工夫が必要ですか。

○ 納屋座長

評価書評価をしていながら、どこかで我々の判断も最後にやりますね。だから、こういうところはただ事実を紹介するにとどめておいて、必要があれば総合的な食品健康影響評価のところでは何かを言うという形が一番いいとは思っています。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと考えさせてください。

○ 納屋座長

すみません。よけいなことで時間をとってしまいました。

亜急性毒性試験について、他に御意見がないようでしたら、慢性毒性／発がん性のところの確認をさせていただきます。

17ページの最初のラットの2年間の試験は、これはこれでそのまま置いておいて、次に

しっかりしたデータがあるからそちらを評価すればいいということで、川合先生は賛同しますということによろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

結局、普通ですと、慢性毒性のラットは1試験ですけれども、2試験あるから、それらを総合して考えざるを得ないだろうと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、18ページの(2)のラットの試験を中心に、ここは評価を進めればいいのかということですので、そうさせていただければと思います。

19ページ、心筋病変についてどういうふうに対処するかということですが、事務局からまた新たな表を提案していただきまして、これを見ますと、対照群も結構出ておりますので、化合物による影響ではなくて、自然発生的な変化としての影響が大きいようにも読み取れるのですが、その辺りはいかがでしょうか。

○ 川合専門委員

表を付けてもらったからわかりやすくなったかなと思ったけれども、かえって難しくなりましたね。

ただ、あまり無視はできないのではなかろうかという心象的なものがございます。バックグラウンド的なことを調査してみないとその辺りは断定し難いですが、この表を見て皆さん方がどういうふうに対処されるか、それでお決めになられたらいいと思います。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

私は単純に加齢性変化だと思います。腫瘍の場合は、ヒストリカルデータとかよく出てくるんですが、こういう非腫瘍的なものというのはあまりそういう評価がされないんですけども、私の経験からすると、この病変はごく当たり前に出てくる病変なので、たまたまこの実験では何となく有意なように見えますけれども、これはあまり意味がないと思います。

○ 川合専門委員

ということは、事務局の原案で十分だろうということですね。

○ 三枝専門委員

というか、加齢性の変化なので、豪州案よりは事務局案の方が。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

加齢性の変化が増加したということだと思えます。ただ、高用量のところでは有意差が付いていないので、あまりこれを気にしなくてもいいのではないかなと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。この件についてはこれできちんと説明できたのかなと思います。ありがとうございます。

それでは、イヌの試験に関しましては、豪州が無影響量を言っておりまして、川合先生は無毒性量として判断すれば事務局案がいいというコメントをいただいております。この部分に関しましてはそれでいいのかなと思っておりますが、他の先生方もそれでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、イヌの2年間の試験です。川合先生、高木先生からそれぞれ修文をいただいております、無毒性量は特に変わっておりませんが、この部分に関しましては議論する必要もないかなとは思いますが、よろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

高木先生、眼のところの「杵体」はこれではないですね。

○ 高木専門委員

では、訂正をお願いします。

○ 川合専門委員

そうですね。それだけ確認してください。あとはいいです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、マウスの発がん性試験は2つの試験がございまして、それぞれ確認していきたいと思えます。

最初の試験は7.5、45、270 ppmというところで実験が行われておりまして、最高用量の雌で肝腫瘍の発生増加があった。

次の試験では、625、1,250、2,500 ppm というこれよりももっと高い用量で行われていて、最低用量から肝臓の腫瘍が出ているような形になっているということなのですが、2つを合わせて見ると、腫瘍発生に関しても閾値があるということが確認できております。後ほどの発がんメカニズムの検討等もまた見ていただければ、そのような結果にもなるかと思うんです。そのような解釈でよろしいかと思うんですが、よろしゅうございますでしょうか。

ここでは事務局から ADI の議論が必要かと出てきておりますが、1つ前の最初の方の試験では無毒性量がとれていますので、次の試験の用量があまりにも高過ぎるだけの話ではないかと思うんですけれども、それ以外の御意見がございましたら、お願いいたします。よろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

最初のマウスの豪州案のコメントで、血液検査パラメータの変動が記入されていて、結構見ているのと、出ているのが1動態ではないんです。ですから、この辺りは豪州案を考えなくてもいいのかなというのが私の率直な意見なんです。御意見をいただければと思うんです。

○ 納屋座長

オーストラリアは無影響量ですべて評価を進めておまして、毒性発現用量がどこかという解釈はしないで、何か変化があればすべて変化のないところをとる、それが無影響量だという形で評価を進めておりますので、オーストラリアは毒性かどうかという判断をしていないんです。我々のところでは、これは毒性なのかそうではないのかという判断をしておりますので、もしもオーストラリアが言っている変化がこれを毒性所見としてとるべきだということであれば議論を進めなければならないかと思うんですが、そういった意味でそれぞれ御判断を賜りたいと思います。

三枝先生と高木先生はどのようにお考えでしょうか。

○ 三枝専門委員

私は毒性ととらなくていいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

高木先生はいかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私は、ALT、ASTが増加して肝重量が増加しているのを見ると、毒性ととった方がいいの

ではないかなと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そうしますと、無毒性量はもう一つ下の方がいいのではないかという提案になりますか。7.5 mg/kg 体重/日の方が無毒性量としてはふさわしいのではないかという御提案でしょうか。

意見が分かれておるようですが、どうしましょうか。評価書評価なので、我々が更に立ち入ってなかなか評価を進めるということはできないので、厳し目、厳し目という形になりますが、鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

全体として見ると、EPAとオーストラリアで、無毒性量というのと無影響量というので明確に判断の基準が違っている。そのところを踏まえてどういうふうに判断するかということなんだけれども、確かに肝酵素が増加している、肝臓の重量も増加しているんだけど、この書き方を見ると、組織病変というのは必ずしもつかまれていないと読むのではないかな。それをEPAの評価と比較すると、EPAの方がこの用量を毒性の用量とはとっていない、NOAELとしてという話のところは統一がとれていくのかなと思っていたので、三枝先生の意見に近いとは思いますが、三枝先生はあまり細かいことを言われなかったので、その辺りはいかがですか。

○ 納屋座長

今の鈴木先生のお話を伺いますと、病理組織学的に変化がなかったんだという理解ができるんですけども、廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

詳しいデータはわかりませんが、肝酵素で3つ、ALT、AST、ALP、すべて増加していて、更に肝重量の増加も見られるということだと、やはり毒性ととらざるを得ないかなと。組織病変はあるかどうかわかりませんが、当然酵素と肝重量の増加だけでも十分毒性ととれると思います。

副腎の変性はどういうものかわかりませんが、副腎にも影響が、これは恐らく病理組織学的に確認されているものだろうと思いますが、そういうところにも変化がありますので、無毒性量は7.5 mg/kg 体重/日にした方がいいかなと思っています。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

高い用量を一生懸命指示するほどのデータがないということになれば、おっしゃったよ

うに 7.5 mg/kg 体重/日が無毒性量であるという御意見を否定する根拠がございませんのでこのようになろうかと思うんですが、よろしゅうございますでしょうか。

鈴木先生、よろしゅうございますか。

○ 鈴木調査会座長

7.5ということになります、今のような御意見もあるということで、ここの意見、見解がそうであると一致したのであれば、それでいい構わないと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、ここは 7.5 mg/kg 体重/日が無毒性量であるということで進めたいと思います。

これで亜急性と慢性、発がん性につきまして一応確認は済んだと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、生殖発生毒性試験の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、22 ページの「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」の試験でございます。ここの項目につきましては、全般納屋先生から修文等をいただいております。

結果は、表 14 の方でございますが、親の方では腎臓への影響が認められております。児動物につきましては、体重、腎盂拡張等が認められています。児動物につきましては、500 ppm で生存率の低下がございました。

結果としましては、無毒性量としまして、親動物の雄で 500 ppm、雌で 25 ppm、児動物で 25 ppm という結果でございました。

繁殖に対する影響は認められておりません。

無毒性量のとり方について、事務局からコメントをさせていただいております。

先ほど御指摘がございました検体摂取量の計算、ここで御説明すればよかったです、ここに一応根拠が記載しております。納屋先生から事務局判断支持ということでコメントをいただいております。

豪州の方でございますが、親の方は同じなんですけれども、児動物の 500 ppm の生存率低下をとっていないようでございますので、児動物の無毒性量が 500 ppm という結果でございました。納屋先生の方からは事務局案の支持をいただいております。

24 ページ「(2) 3 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。親動物の方では、体重増加抑制、肝臓への影響、腎臓への影響等が認められております。児動物につきましては、低体重等が認められましたので、無毒性量としましては、親動物で 500 ppm、児動物で 25 ppm ございました。

「(3) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。結果は表 15 の方に示しております。そちらを見ていただきますと、母動物の方では一般状態、被毛の汚れ等が認められております。流涎、立毛等が認められました。胎児の方では、内臓変異、骨化遅延を有する胎児の数が増加しております。ただし、奇形については特に認められておりません。

無毒性量としましては、母動物、胎児とも 20 mg/kg 体重/日と考えられました。

25 ページの 2 行目のところのボックスでございます。死亡に関しては納屋先生から修正案をいただいております。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」の 1 本目の試験でございます。こちらは特に毒性所見は認められませんでしたので、無毒性量としましては一番上のドーズの 36 mg/kg 体重/日ということございました。

ウサギの 2 本目の試験でございます。こちらは多分用量を上げて試験が実施されております。60 mg/kg 体重/日のところで母動物に食欲不振等が認められました。

一番上の用量、180 mg/kg 体重/日で胎児の全胚吸収が認められております。無毒性量としましては、母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 60 mg/kg 体重/日であると考えられました。

豪州の方は、母動物の 60 mg/kg 体重/日の所見はとっていないんですけれども、納屋先生からは EPA の案の支持をいただいております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。特に補足説明はありません。

EPA とオーストラリアで、無毒性量と無影響量で判断が全然違いますので、どちらをとりますかという判断だけをさせていただいております。

ウサギの試験が 2 つあったので、ウサギでは胎児の体重低下というのは、オーストラリアの判断は間違っているのではないか。その試験についてはそうかもしれませんけれども、化合物全体の判断としては否定できるということを申し上げております。

繁殖毒性はありませんし、催奇形性作用もありません。

以上です。

鈴木先生、補足説明がありましたらお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

特にありません。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。生殖発生毒性試験で他の先生方からコメントがないようでしたら、先に進めたいと思います。

どうぞ。

○ 高木専門委員

字句のことで、24ページの10行目のところで「肝細胞の好酸球増加」というのがありますけれども、「好酸性の増加」の間違いではないかと思えます。確認をお願いします。

○ 納屋座長

そうですね。御指摘のとおりだと思いますので、修正をお願いいたします。どうもありがとうございました。

それでは、遺伝毒性の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

26ページから「13. 遺伝毒性試験」でございます。

結果は27ページの表17に記載してございます。復帰突然変異試験の一部、体細胞組換え試験、ショウジョウバエの試験で陽性が認められております。

今日は遺伝毒性の方の先生は御欠席なんですけれども、太田先生からそれぞれにコメントをいただいております。まず、復帰突然変異試験のTA100株の弱陽性ですけれども、この結果が2倍以下ということなので、再現性もないということのを合わせれば問題にはならないだろうというコメントでございます。

ショウジョウバエの2試験の陽性でございますが、哺乳動物の*in vitro*のマウスリンフォーマ試験等で、遺伝子突然変異の他、染色体異常もないということで、*in vivo*の試験ともに陰性ということで問題ないという判断をいただいております。

これらを総合しますと、アシフルオルフェン、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと結論しております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。遺伝毒性先生は今日御欠席ですので、事前に修文をいただいておりますが、それ以外のことにしまして、他の先生方からコメントがありました

らお願いいたします。ないようです。

それでは、ここはこれで進めさせていただきます。

その他の試験の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

28 ページ、マウスの発がん性試験の肝腫瘍のフォローアップの試験だと思います。

まず「(1) マウス肝におけるペルオキシゾーム誘導試験」でございます。350 ppm 以上でペルオキシゾーム、電顕レベルでペルオキシゾームの数の増加が認められたということが示されました。

(2) は細胞増殖活性を見た試験でございます。こちらは最高用量の 5,210 ppm のところで肝重量の増加、肝小葉性の肝細胞肥大等が認められました。用量相関性のある BrdU の取り込みも認められております。

(3) は酵素誘導を見た試験でございます。こちらは 350 ppm、一番下の用量からペルオキシゾームの脂肪酸代謝に関する酵素の活性の増加が認められたという結果でございます。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。肝腫瘍のメカニズム検討が行われておりまして、酵素誘導がもとでよく起こる腫瘍であるということが確認できている。閾値もあるし、遺伝毒性のメカニズムによるものではないということがここまで確認できたと思いますが、ここまでの部分に関しまして、御意見がございましたらお願いいたします。

ないようです。どうもありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価に入りたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 高橋評価専門官

食品健康影響評価の方は別刷りの方で見ていただければと思います。別刷りのページの一番最後、29 ページと下に振ってあるページでございます。

結果でございますが、動物代謝試験の結果でございますが、特に蓄積性が認められないものでございました。主要代謝物としては、代謝物の B、C といったものが認められております。

植物代謝につきましても、主要代謝物が B と C といったものでございました。

各種毒性試験の結果から、主要な影響としまして肝臓、腎臓、血液系の影響が認められております。

催奇形性、繁殖能、生態にとって問題になる遺伝毒性は認められないという結果でございました。

発がん性試験につきましては、雌雄マウスで肝腫瘍及び胃乳頭腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は非遺伝メカニズムであり、本剤の評価に当たり、閾値を設定することは可能であると考えられました。

以上の結果から、農産物の暴露評価対象化合物、親化合物と代謝物 B と C ということで一応提案させていただきました。米国の方ではこれに加えて、B と C のエステル化合物の F、G も暴露評価対象化合物に入っているようなので、その辺をまた後ほど御議論いただければと思います。

ADI の提案でございますが、すみません、あちこちになって恐縮なんです、資料 2 の方の 31～32 ページの表を御覧いただきたいと思います。

先ほど 2 年間のマウスの発がん性試験で 1 つ用量が下がりましたので、32 ページの 2 つ目の 2 年間マウスの発がん性試験のところ、今雌雄の NOAEL が 6.75 mg/kg 体重/日となっているところが、隣のオーストラリアと同じ形で雄が 1.0 mg/kg 体重/日、雌が 1.5 mg/kg 体重/日と変更になるかと思えます。

33 ページ、ADI ですけれども、豪州の方を見ていただくと、2 か所とっておりますが、これを NOAEL に読み替えていただいて、無毒性量の最低値としまして、マウスの 1.0 mg/kg 体重/日と取りまして、0.01 mg/kg 体重/日というのを ADI として提案させていただきたいと思えます。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。まずは評価対象物質をどうするかということについて御議論いただきたいと思います、石井先生、よろしく願いいたします。

○ 石井専門委員

いずれにしても、現物をアメリカの方はそう書いてあるんだけど、はっきり分析値のことなどは何も書いていないから判断のしようがないんです。オーストラリアの方は親化合物だけを測っているようです。それは 0.01 ppm 以下ということですから、評価対象として測定する方から考えますと、どうせメチルエステル化して測るんです。だから、エステルが入っていても全部そのままそこに入ってしまうんですけれども、そんなものが本当に、親が 0.01 ppm 以下で測定できるほど入っているのかなと実際思ってしまうんです。オーストラリアに合わせても何ら問題はないような感じがしますけれども、評価対象として

はこの代謝物。

あとは評価の対象としては、親というよりナトリウム塩が普通そのままの形で存在しているとは思えないし、恐らく B と C が主たる残留物になると思うんですけれども、メチルエステルがどうかな。何せ何も表示がない。どうしようもないですね。

エステルはどうせ測るときにエステルになってしまう。要するに、どうも分析法を見ますと、ジクロロメタン抽出でジアゾメタンでヘキサン中でエステル化して ECD ガスクロで測ると書いてあるんです。その方法でやりますと、多分エステルがあっても一緒に入ってしまう。

分析法が今後どういう方法が採用されるかによって、その辺が多少違うかもしれないけれども、事務局提案の書き方でよろしいかなと思うんです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

白井先生、いかがでしょうか。

○ 白井専門委員

メチルエステルにつきましては、前にも議論があったかと思いますが、抽出のメタノールなどを使うと入ってくるんだということと、メチルエステルにして分析することと、量も少ないということで、メチル体は入れなくてよろしいのではないかと思う。

C につきましては、多分動物代謝、結構高い割合で残留しているということもありますので、C については入れてもよろしいのではないかと思います。測定法との関係もあって、正確には判断できません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。石井先生と白井先生のお考えでは、親化合物と代謝物 B と代謝物 C ということでいいのではないかということなんですが、永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

メチルエステルはどこでできてくるかということだろうと思います。反応のいついつの過程でできるということであれば問題は取り上げる必要もないし、データのほとんどなくて、もし自然界で起きてても、少量であれば問題ないかと思います。

1 点だけ気になるのは、恐らくエステル化されると吸収率が上がってくると思いますけれども、現実的には今のような状況です。ないのであれば、問題にしなくていいのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。御専門の先生方からは親化合物と代謝物 B と代謝物 C でいいのではないかという御意見でございますが、他の先生方、いかがでしょうか。この御提案でよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、ADI の根拠としては、先ほどのマウスの NOAEL からその 100 分の 1 である 0.01 mg/kg 体重/日ということになりますけれども、ここもこれでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、そのようにさせていただきますので、どうぞよろしくお願いいたします。

ここまでの部分に関しましては、他にございませんでしょうか。

どうぞ。

○ 北條評価課長

3 点ほど確認をさせていただきます。

1 点は排泄の関係ですが、胆汁中排泄だけ比較的たくさんあるように思われるのですが、食品健康影響評価の中では、主要排泄経路は尿中及び糞中という表現になっておりますけれども、これでよろしいかということです。

2 点目は、最後の毒性評価の一覧表の中で豪州のデータが出ておりますが、その中で先ほど川合先生から御指摘のあった心筋変性とかあちらの話も出ておりますけれども、その辺の評価を文中に少し入れておく必要性はないかということ。

3 点目は、腫瘍の問題で、肝腫瘍についてはメカニズム試験がなされておりますけれども、胃の乳頭腫の発生頻度も増加しております。そこについては特にコメントを要しないか。

この 3 点でございます。

○ 納屋座長

それぞれ確認と思いますが、胆汁中排泄が多いことをここの総合的な評価の中に入れる必要はないかということなんですが、永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

一般的に言って 30% というのは、剤によりけりですけれども、そんなに多くはないと思

うんです。11 ページの尿、糞中の排泄率、先ほどもお話ししましたように、全体的にあやしい部分はありますけれども、尿、糞中が主な排泄部位、投与量で若干数値がばらついていのは実は気になるんですが、高用量の場合、比較のリカバリーもいいということを考えますと、主に糞中、尿中、胆汁中にいっても結局糞中に入って出ますので、それは問題ないかと思えます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

今、永田先生に御説明いただいたとおりですので、胆汁中排泄に関しましてはここであえて記載する必要はないということによろしいかと思えますが、他の先生方もよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは、2つ目です。マウスの試験、心筋の変性については、加齢性の変化であろうということコメントとして入れた方がいいのではないかとありますが、これは三枝先生、入れた方がよろしゅうございますか。

○ 三枝専門委員

私たちは経験的に知っているんですけども、入れておいた方がいいかもしれないです。

○ 納屋座長

川合先生、高木先生が御異論ないようであれば、「これは加齢性の変化であると考えられた」という一文を追加したいと思えますが、よろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

腫瘍のことで、胃のことは何か言わなければいけないのではないかとということなんですが、29 ページの 14 行のところに記載してあるだけでは不十分ではないかという御指摘だろうと思うんですけども、ここに関しましてはいかがでしょうか。

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

すごく難しいと思います。というのは、それほど多くないですし、かといって、自然発生で出てくるものでもないのでは何とも言えないんですけども、もう一つは、なぜ雌だけ

に出てきたのかというところが、文章だけを見ているもので説明がつかないんです。

ですから、事実だけをこういう事実があったということだとどめておくのが一番いいの  
ではないかと思います。

○ 北條評価課長

先生、22 ページの表 13 によると、胃の乳頭腫は 2,500 ppm の雌雄で有意差があるとい  
うことになっているのですが。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 廣瀬委員

マウスの胃の腫瘍は単に胃と書いてありますけれども、前胃だと思いますので、「前胃」  
と特定して書いた方がいいのではないかと思うんです。

これは急性のところでしたか、15 ページの 9 番目、眼・皮膚に対する刺激性の試験を見  
ると、ウサギですけれども、皮膚に対して中等度の刺激性があるということを考えると、  
そういった刺激性によって発生してきた可能性があるのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。前胃における腫瘍変化であるということと、最高用量で  
しか出ていないので、刺激性が原因である可能性が高いということが推察できますので、  
そういうことをここに記載するとより理解しやすくなるであろうと思いますが、そのよう  
にさせていただきたいと思うんですけれども、よろしゅうございますでしょうか。

それでは、事務局、修文をよろしくお願いいたします。

以上でよろしゅうございますでしょうか。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

先ほどのオーストラリアの副腎の変性の件について、一部病理学的な所見を持って NOAE  
L の話が出ましたので、29 ページの 14 行目のところの肝腫瘍及び胃乳頭腫の発生頻度の増  
加に副腎の変性が見られたということは病理学的所見として出てきてございますが、その  
辺りについて記載は不必要でしょうか。

○ 納屋座長

整理したいと思いますが、今の御指摘は、発がん性のところに関連して副腎の変  
性を書けということですか。

○ 前田評価調整官

組織学的所見として副腎変性があったということが御議論になりましたので、それをもってオーストラリアの ADI 設定のデータの一つの根拠になったと思いますが、そこは触れなくてもよろしいかどうかということです。

○ 納屋座長

すみません。ちょっとコンフューズしてしまいました。今、御指摘になったのは、14 行目のメカニズムのところにも副腎のことを書けという御指摘なのかなと思ったんですけれども、そうではなくて、無毒性量の根拠となった試験のところの説明をもう少し詳しく書けという御指摘なんでしょうか。

○ 前田評価調整官

勿論、これは 21 ページの 16 行目の豪州の試験で副腎変性等が認められたというデータを基に今回の NOAEL の設定について議論がされましたので、これが 2 年間発がん試験のマウスによるものだからと、それはがん性の変化ではなくて、変性だということだけでいけば、12 行目に記載するということも考えられると思いますけれども、そちらは特に副腎のことに触れなくてもいいかどうかということでございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。毒性担当の先生方に御検討いただくべきものかなとも思いますが、川合先生、三枝先生、高木先生、それぞれ御意見をいただければと思います。よろしく願いいたします。

○ 三枝専門委員

先ほどの議論では、肝毒性が問題になって、この副腎は対象とはなっていないので、記載は必要ないと思います。

○ 川合専門委員

私も同じです。他の動物の毒性試験を見ても、副腎がアクティブに毒性のターゲットになったという雰囲気ではないから、先ほどの議論はここでも肝臓を中心にしたものだと理解すれば必要ないのではないかなと思います。

○ 納屋座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私も同じです。

○ 納屋座長

よろしゅうございますか。

○ 前田評価調整官

了解いたしました。

○ 納屋座長

それでは、今の副腎のところは特に盛り込むことはないということになりました。他にございませんでしょうか。

それでは、これで審議を終わりたいと思います。これでよろしいですね。

それでは、今後の進め方についての御説明を事務局からお願いします。

○ 高橋評価専門官

今後の進め方なのですが、今回、アシフルオルフェンについては ADI の設定をいただきました。過去、審議がとまってしまっていた剤でこの剤にかなり似た「ラクトフェン」という剤がございまして、主要代謝物がアシフルオルフェンでございます。

過去、審議したときにデータ不足ということもあって、やはりがんの問題があるということと、少ないデータの中で DNA 共有結合試験というのがございまして、それに結合が見られるという結果があったことから審議がとまってデータの入手もできないままになっていたものがございまして、主要代謝物は今回アシフルオルフェンでその辺の決着もつきましたので、それと調べましたら、その後少し新しい情報が EPA 等で追加されているということがあります。

恐らく、資料の準備ができ次第になるんですが、次回は無理なので次々回以降にアシフルオルフェンを片側に置きながら、ラクトフェンの審議をしていただきたいと考えております。それがそろいましたところで幹事会に上げるのがいいのかなと考えております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ラクトフェンが親化合物になるということですね。ラクトフェンがとまっていたのでその審議を再開して、評価が終わった後に、ラクトフェンとアシフルオルフェンを併せて幹事会に上げたいという御提案です。よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは、そのようにしたいと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。

一旦、休憩をさせていただきたいと思います。あの時計で 45 分まででよろしゅうございますでしょうか。

それでは、よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○ 納屋座長

それでは、時間になりましたので、農薬フルメツラムの食品健康影響評価を始めます。経緯も含め、事務局から御説明をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

資料3をお願いします。フルメツラムの農薬評価書(案)でございます。

これも先ほどの剤と同じようにポジリスの剤でして、評価書評価になりますので、入手できるだけの資料で評価書(案)をまとめております。

6ページ目に「開発の経緯」がございます。除草剤ということで、アミノ酸合成酵素の1つでありますアセトラクテートシンターゼの阻害ということで活性を示します。日本では農薬として登録はございません。ポジリス制度に基づく暫定の基準値が設定されております。

7ページ目以下が「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」でございます。基になりました資料は米国の資料、豪州資料ということです。

7ページの11行目「1. 動物体内運命試験」でございます。動物体内運命試験の方で、細川先生からコメントをいただいております。8ページの11行目のボックスのところですが、データが少なく判断のしようがありませんというような意見をいただいております。

7ページに戻っていただきまして、最初のラットの試験でございます。表1に経過が示されておりまして、尿、糞の方に排泄されておりまして、いずれの投与群におきましても尿中の方が割合は多くなっております。尿及び糞中の主要成分は親化合物であったということでございます。

8ページ目、組織への放射能の残留なんですけど、非常に低いという内容になっております。ここの文言につきましては、永田先生より修文を受けて反映しております。

8ページ目の13行目、続きましてヤギの試験になります。ヤギもラットと同様に、投与された標識体のフルメツラムにつきましては、尿中の方に多く排出されております。そのうちほとんどが親化合物ということございました。組織残留性は非常に低いという内容になっております。

25行目、ニワトリでございます。ニワトリにつきましては、投与されたものがほとんど

排泄物中に排泄されたということです。組織残留につきましても非常に低いということです。

腎臓中の主要成分としては、親化合物の他に B というものが検出されております。

動物代謝は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、細川先生と永田先生からコメントをいただいておりますので、永田先生、補足説明をお願いいたします。

○ 永田専門委員

私も正直に、評価書を見てこれだけしか書いていない、これ以上どうしようもないなというのでコメントはほとんどないんですが、細川先生が書かれているように、正確な体内動態のデータがありませんので、これ以上は議論のしようがないという状況です。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。評価書評価で更にデータも少ないということで、これで最後まで評価がいけるかどうかというのは最後に持って行って判断ということになるかと思えます。それでよろしゅうございますね。ありがとうございます。

それでは、それ以降のところの説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、9 ページ目をお願いします。3 行目以下「2. 植物体内運命試験」でございます。こちら先ほどの動物と同様に、非常にデータが少ない状況になっております。臼井先生から事前にいただいたコメントは、見え消しの形で反映をしております。

最初にとうもろこしでございます。とうもろこしにつきましては、穂軸、子実から残留放射能が検出されなかったということです。

2 番目のとうもろこしの試験におきましても、穂軸、子実から検出されましたけれども、定量限界未満という結果でございました。親化合物は検出されておられません。

3 番目のとうもろこしの試験におきましても、これは結果が詳しく書いていないんですが、結論だけ書いておきまして、とうもろこしの植物体中の残留放射能及び代謝物の濃度は標識位置にもかかわらず同様であったということだけがオリジナルの方に書いてありますので、それを評価書の方にそのまま反映しております。

26 行目以降、だいずを用いた試験でございます。

最初のだいずの試験でございます。この試験におきましても、先ほどのとうもろこしと

同じように、子実中から 0.02 mg/kg 未満ということで非常に低い残留性であったということでございます。

2つ目のだいの試験におきましても、検出された放射能につきましては経時的に減っております。また、だいの子実からフルメツラムは検出されなかったということでございます。

3つ目のだいの試験におきましても、子実中の親化合物は非常に低いということでもとめております。

以上のことから、フルメツラムは成熟した農産物には残留しないことが示されたと結論付けております。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

ここまでのところでは、白井先生から修文をいただき、それを反映しておりますので、まずは白井先生、補足説明をお願いいたします。

○ 白井専門委員

ほとんど事務局案でよろしかったんですが、蛇足的に、収穫物からは親化合物が認められない、あるいは検出限界以下であったということを確認しておいた方がよろしいかなと思って追加させていただきました。

あと、代謝が早いということ、残留が少ないということが特徴のように思いました。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

石井先生、お願いいたします。

○ 石井専門委員

特別ございません。

○ 納屋座長

それでは、他の先生方からコメントがないようでしたら、それ以降のところの説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、10 ページ目の 15 行目以下です。「3. 土壌中運命試験」と「4. 水中運命試験」がありますが、土壌中運命試験の方は推定半減期が 87 日であったということでした。水中

運命試験の方は、まず加水分解試験です。これは非常に安定であったという結果でした。

推定半減期におきましては、2種類の pH の場合、それぞれ 5 か月及び 1~2 年と計算されております。

10 ページ目の最後のところに、白井先生の方から、評価に用いたオリジナルのところに土壤中半減期の記述がありましたので、これをどこかに加えた方がいいかと思うんですけども、それは白井先生の方から御説明あればと思います。

11 ページ「6. 作物残留試験」です。試験はございません。

「7. 一般薬理試験」も記載はございませんでした。

以上です。

○ 納屋座長

ここまでのところで、白井先生補足で、どこに入れたらいいかというお話なので、よろしく願いいたします。

○ 白井専門委員

とにかく土壤中の運命試験あるいは土壤残留試験についての記載がありませんでしたもので、ちょっと見ましたらこういうのもございましたが、確かにどこに入れたらいいのかわかりませんが、結構幅があるような数値が出ておりますので、もしかしたら土壤残留試験としてされたのかなという気がします。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。「5. 土壤残留試験」にこれを入れたらどうかという御提案ですが、石井先生、それでよろしゅうございますか。

○ 石井専門委員

これは日本のようにコールドでやったのではなくて、ホットの試験を多分やっていると思うんです。だから、意味としては 5 番のところの土壤残留でよろしいかと思うんです。

○ 納屋座長

その他のところに関しまして、石井先生、何かコメントはございませんでしょうか。

○ 石井専門委員

ありません。言いようがないです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ということでございます。

ということで、今の白井先生の追加の修文は第 5 項に入れていただくということです。

一般薬理もデータはございませんということですので、次の急毒からの説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、11 ページ目の 7 行目以下でございます。「8. 急性毒性試験」が実施されておりまして、表 2 にその結果がまとめられております。

9 番は刺激性と皮膚感作性の試験です。ウサギの眼に対して軽微な変化が認められております。他は陰性でございました。

亜急性も続けた方がいいでしょうか。

○ 納屋座長

はい。

○ 佐藤課長補佐

では、20 行目「10. 亜急性毒性試験」でございます。最初にラットの 90 日間でございます。毒性所見につきましては、表 3 にまとめられております。

ここで川合先生から先ほどの剤と同じようなコメントをいただいておりますが、高橋の方から回答がありましたように、スペースがあれば書くというようなことで同じように扱いたいと思います。

11 ページ目、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でカリウム増加及び TG 減少というような所見がございましたので、無毒性量は雌雄ともに 250 mg/kg 体重/日未満であると考えられたということになっております。

12 ページ目は事務局の方で質問が投げかけられておりました。その質問については、③の 2 行目に「NOAEL」となっていますが、これは「LOAEL」の間違いです。

この質問について川合先生から「了解」という非常に短いコメントをいただいておりますけれども、後ほど解説いただければと思います。

表 3 につきましては、高木先生から雄の高用量のところの AST、ALT 減少を削除という意見をいただいております。

13 ページ目、(2) マウスの 90 日間になります。5 行目のところで「500」という数字があるんですけれども、これは「5,000」の間違いです。一番高用量のところ 5,000 のところで盲腸重量の増加及び腎臓重量が認められていますが、適用反応ということでオリジナルの方でそういう考察がなされております。無毒性量は最高用量の 5,000 mg/kg 体重/日であると考えられたということです。

また、事務局からは、用語の訳し方について質問を投げたところ、川合先生から回答が

ありました。

11行目は「(3) 3週間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)」でございます。一般状態に毒性所見が認められなかったということでして、無毒性量は最高用量の1,000 mg/kg 体重/日ということになっております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

急性毒性に関しまして、何か先生方からコメントがありましたらお願いしたいんですが、よろしゅうございますか。

刺激性、皮膚感作性につきましては、刺激性なし、感作性陰性ということですので、特に議論はないかと思いますが、よろしゅうございますね。

ラットの90日間亜急性毒性試験では、無毒性量が求まっていないということがありまして、これは後々いろいろとADI算出等に関係してくることになるかと思いますが、無毒性量が求まらないんだという見解は、これはこれでよろしゅうございますか。

12ページのボックスのところにつきましては、何か説明が必要ですか。了解でもう済んだかなと思ったんですが、よろしいですか。

どうぞ。

○ 川合専門委員

この「了解」は、一応従来の方法でやったというのに了解ということですよ。

○ 納屋座長

では、ここにつきましてはまた川合先生、何か御意見がありましたらお願いいたします。

○ 川合専門委員

この毒性所見の中で留意が必要なのは、カリウムのことがあるんですけども、他の動物種では出ないんです。ですから、カリウムの血中辺りでも本当はきっとコントロールされていますから、将来的にきちっとまだまだその辺については議論していく必要がある。一番毒性学的な意味からいけば、本剤の場合の一つのポイントだと思います。

○ 納屋座長

川合先生にお尋ねしたいんですけども、カリウムが増加すると腎臓に対する影響が出てくるということを予想してよろしいんでしょうか。それ以外でしょうか。

○ 川合専門委員

カリウムが出ることはむしろ生命現象に直接関係してくるから、だからこそカリウムが

なぜこんなに上昇するのか、腎臓辺りでもきっとコントロールされていて、その閾値が大変狭いんです。カリウムが変動するということ自体の重さを我々としては十分受け止めるべきだろうというのが私の意見です。

○ 鈴木調査会座長

若干補足しますと、生命現象にとってというのは、心臓と神経系の話のところはものすごく大きく影響を受けます。すぐ死んでしまうぐらいの話になりますから、これはアーテifactsの可能性も高いと思って見てはいるんです。

○ 納屋座長

もしこれが化合物の影響で出ているとすれば、用量に依存して更に毒性が強くなっていくものなんでしょうか。それともそうではなくて、そういう用量反応は関係なくて、どこかに特定の感受性のゾーンとかがあるんでしょうか。

○ 川合専門委員

酵素誘導はどんどん高くなるものではなくて、もうこれは完全にコントロールされますから、上限以上になった場合にもものすごく障害性が出てくるから、そういう点で、やはり出てくるとということ自体のメカニズム、あるいは今の鈴木先生の話だと、測定法自体の信頼性まで含めて、将来本格的に審議する場合にはそこまで見解を求めていかざるをえないと思います。

○ 納屋座長

多分、この用量は含んでおりませんが、2年間の試験が100、500、1,000 mg/kg 体重/日という用量でやってありますので、再現性が確認できるかどうかということも含めて、そちらの方でも評価をしなければいけないということでもよろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そこはペンディングということで先に進めたいと思います。

マウスの90日の試験では、最高用量で盲腸が大きくなったけれども、これは適用反応だということになっておりますが、腎臓重量の減少も適応反応とEPAでは考えておるようですが、ここにつきましても皆さん、それでよろしゅうございますか。

どうぞ。

○ 高木専門委員

盲腸重量が大きくなるのが本当に適応なのかどうか、腎臓重量が小さくなるのが毒性と関

係ないと言っていいかどうか、組織の結果をちゃんと出していないのでわからないんですけども、もしそれが組織的に影響がなくても毒性影響がないと判断できるのか、私には疑問なんです。

○ 納屋座長

ここは毒性かどうか判断できないから、その下の 1,000 mg/kg 体重/日でもいいのではないかとということかもしれませんが、そういうことでしょうか。

三枝先生もそのようにお考えでしょうか。

○ 三枝専門委員

ただ文章があるだけなので、データを見ればあれなんですけれども、ああそうですかとしか言いようがないので。基本的には高木先生と同じ考えです。

○ 納屋座長

EPA の言っていることをそうだと我々が責任を持って同意しなければならないんですが、もしそれができないのであれば、その下の 1,000 mg/kg 体重/日が無毒性量だとするという方がより適切できないかなという気がしますが、その辺のところはいかがでしょうか。それでよろしゅうございますか。

無毒性量は 1,000 ということに訂正をさせていただければと思います。

次のウサギの経皮試験は 1,000 mg/kg 体重/日で影響がないということですので、特に御議論はないと思いますが、よろしゅうございますか。

ということで、亜急性はこれで全部確認できたと思いますので、以降の慢性毒性、発がん性の説明をお願いします。

○ 鈴木調査会座長

今の 5,000 と 1,000 の話なんだけれども、基本的に 5,000 mg/kg 体重/日、つまり 5 g/kg 体重/日というのは、ある意味で言えば極めて高い用量で、あり得ない用量でやっているわけですから、その意味で影響があっても不思議はないので、1,000 mg/kg 体重/日にしてもその意味で問題ないだろうと思います。

その辺のところを一応議論した形にしておいた方がよいと思っております。

○ 納屋座長

現行の毒性ガイドラインでは、反復投与の上限というのが 1 g ぐらいというのが大體一般的になっておりますので、5 g やること自体が非生理的な条件で実験をやっているということですので、あまりにも乱暴な実験なんです。そこで何かが起こっているからといって、それは毒性だとか毒性でないとか、もう議論すること自体がナンセンスのような気が

します。ありがとうございます。

では、慢性毒性のところの説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

13 ページ目の 19 行目以降になります。「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

まず最初に、イヌの 1 年間です。所見の方は 14 ページ目の表 4 にまとめております。高木先生から用語の修正をいただいております。

本試験におきましては、500 mg/kg 体重/日の投与群の雌雄で所見がございますので、無毒性量は雌雄でその 1 つ下の 100 とまとめております。

14 ページ目、(2) (3) だと思うんですが、津田先生よりコメントをいただいております。14 行目のボックスになります。

最初に「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」でございます。これは検体投与の影響による発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかったということでございました。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において、腎盂拡張などの所見がございましたので、無毒性量は雄で 500 mg/kg 体重/日、雌では検体投与の影響がなかったということで、最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日ということになっております。発がん性は認められておりません。

16 行目「(3) 発がん性試験 (マウス)」でございます。本試験におきましては、検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄ともに最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日となっております。発がん性も認められておりません。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。イヌの試験に関しましては、高木先生から修文をいただいております。それを反映して表が直っております。無毒性量が 100 mg/kg 体重/日であるということになっておりますが、ここの部分に関しまして、その他他に御意見はございますでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、次のラットの 2 年間の試験ですが、これは先ほどの 90 日の亜急性毒性試験と併せて、カリウムの増加が真に毒性を反映したものなのか確認できるかどうかというのがポイントになってくるんですけれども、川合先生、いかがでしょうか。

データが少な過ぎてあまりにも評価できないということになりますでしょうか。

○ 川合専門委員

率直に言ってそうです。もう少し詳細なデータがないと結論は出ないんですが、これが

らの我々の姿勢としては、おっしゃるように注意していくべきだろうと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

ここでは系統・匹数・雌雄不明だから、不確実係数をもっと追加しろという御意見がございます。ここに関しましては、この試験が GLP で行われしておりますということ、この辺に注目しなければならないかと思いますが、GLP で行っている場合には、基本的には毒性試験ガイドラインにも合致した実験をやっておりますので、通常考えますと、発がん性試験だけでも 1 群雌雄 50 匹以上使っている。それに併合試験ですから、慢性毒性試験用にも恐らく 10 匹以上雌雄を使っているということは容易に予想できます。

そういうことであれば、津田先生から御指摘の追加の不確実係数、安全係数は必要ないのではないかなと思いますが、毒性担当の先生方の御意見をお伺いしたいんですが、いかがでしょうか。

三枝先生、お願いいたします。

○ 三枝専門委員

座長のおっしゃるとおりで、そのままでもよろしいと思います。

○ 納屋座長

川合先生、高木先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

御意見どおりで結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、その次のマウスの試験もそうですが、GLP で行われているので、試験の質は担保されている、匹数も十分取った適正な実験系が組まれているということでこれらのデータを評価していきたいと思います。

結局、ラットの 90 日のカリウムの変化だとか、無毒性量が求まっていないことのフォローというのは、ここの試験からはできないということでよろしゅうございますか。

2 年間のこの試験で無毒性量が 500 と 1,000 mg/kg 体重/日となっておりますが、それでも 90 日の試験で無毒性量が求まっていないということは、やはり ADI の判断に対して何か大きなファクターとなりますでしょうか。これは後でやりましょうか。今ここでやっておいた方がいいような気がするんです。

先ほど、鈴木先生がちょっとでも上がると死んでしまうという話があって、それが死ん

でないのではないかというのがあれば、あるいは本当にあちらはそんなに重要視しなければいけないのかなという気もするんですけども、その辺りはいかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

恐らく、ナトリウム、カリウムはフレイム法等で測っていると思うんです。結構汚れが付いたりいろいろすると、データがばらつきますから、かなり高い値が出たりしますから、生物反応として何か心臓とか視神経の方におかしい話があったとか、行動が変だとか、詰まるところ死んでしまうとか、用量反応的にそういうのが起こるだろうとかということを見ると、長期の毒性のところではそういう反応が見えているようには思えない。ものすごく高いところまで影響が見られないという話になっているので、可能性が高いのは測定法のミスか何かがあったのではないかと考えているんです。

川合先生、いかがですか。

○ 川合専門委員

率直に申しますと、鈴木先生のおっしゃったとおりだと思います。慢性毒性もかなりの用量でやっていますから、そういう点ではある意味で安全性は担保されているかもわかりません。

ただ、試験の信頼性という観点からすれば、将来的に一度は問いただしておきたいと思っています。

○ 鈴木調査会座長

今回は文書評価なので。

○ 川合専門委員

それは難しいですけどもね。

○ 鈴木調査会座長

日本に登録が来るようなときには、是非一度やらないといけないと思います。

○ 川合専門委員

そういう意味では、宿題を抱えたままになります。そうした議論を一応我々としてはしたんだということをきちっと受け止めておかないといけないなと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

しつこいようですが、90日の試験で250 mg/kg 体重/日でTG、AST、ALTの変動が一番下から出ているので、この試験では無毒性量は求まっていないんですが、それを含めて2年間の試験で無毒性量がそれよりも高い用量であるということを考えても、やはり90日間の

この試験で無毒性量が求まっていないということは大きな障害になってくるとお考えなんでしょうか。

また後で総合評価のところでお議論いただければいいんですが、どこか頭の隅に置いておいていただければと思います。

マウスの試験につきましては、特に問題となる変化はありませんので、ここでは特に議論はしなくていいかと思うんですが、私として気になっているのは、そこだけです。ラットの90日とラットの2年間の試験の整合性をどう考えるのかというところなので、よろしくお願ひしたいと思います。

それでは、それはペンディングで置いておいて、次の生殖試験の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、15ページ目をお願いします。ここは全般にわたって納屋先生からコメントをいただいて、反映しております。

まず最初に「(2) 2世代繁殖試験」でございます。検体投与の影響は認められなかったということにして、親動物、児動物での無毒性量が最高用量の1,000 mg/kg 体重/日となっております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

9行目の「(2) 発生毒性試験(ラット)」でございます。ここでは納屋先生からいろいろ修文を受けまして、16行、17行のグレーのところを事務局で更に修文をかけております。無毒性量は母動物で500 mg/kg 体重/日、胎児では1,000 mg/kg 体重/日となっております。催奇形性は認められておりません。

23行目「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」でございます。34行目、1匹に流産が認められておりますが、体重などに影響が見られないことから偶発的な所見と考えられたとなっております。胎児において、検体投与の影響は認められていなかったということです。

本試験におきましては、無毒性量は母動物で100 mg/kg 体重/日、胎児では700 mg/kg 体重/日、最高用量の700 mg/kg 体重/日であると考えられております。催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。私からは特に補足の説明は必要ないかと思ひます。最高用量1gまでやった2世代繁殖試験では何ら影響は出ていない。繁殖能に対する影響はないということと、発生毒性試験もラットは最高用量1g。これはやはりガイドラインの上

限の用量ですけれども、そこでやって特段の変化はない。催奇形性に関する懸念は全くないということです。

ウサギに関しましても、かなりの高い用量になります。700 mg/kg 体重/日というのはかなり高い用量までやってありますが、親動物に影響が出るような用量におきましても、胎児に対する影響はないということでございます。

鈴木先生、補足説明はありますか。

○ 鈴木調査会座長

特にありません。

○ 納屋座長

ありがとうございました。

他の先生方、何か御意見はございますでしょうか。よろしゅうございますか。ありがとうございます。

それでは、ありませんので、遺伝毒性の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、16 ページ目「13. 遺伝毒性試験」です。4 つ試験がございまして、すべて陰性でした。太田先生より原文と評価書の方で違うところがありましたので、それを受けて直しております。

UDS 試験のところ、太田先生の一番最後のコメントがありますが、資料ではモル表示になっていますということでした。今までの評価書では、モルではなくて  $\mu\text{g/mL}$  としておりますので、計算したものを入れております。

太田先生のコメントの最後の 100~1 万というところの最後、「mL」という単位が抜けておりますので、手書きで追加をお願いします。

遺伝毒性は、簡単ですが以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。遺伝毒性の先生はお見えになっておりませんが、詰めていただいておりますということと、結果は陰性であるということです。

事務局からどちらがいいですかと聞かれても、私たちが勝手に答えてしまっているのかなというのがありますが、従来どおりのやり方の表示をしていただくのでいいのではないかと思います。よろしくをお願いいたします。

ここの部分に関しまして、先生方、御意見はございますでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、食品健康影響評価の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、17 ページ目をお願いいたします。これまでのまとめになります。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、速やかに吸収され、投与後 48 時間で尿及び糞中に大部分が親化合物のまま排出されたということです。主要排泄経路は尿中であったということです。組織残留性は認められなかったということになっております。

植物体内運命試験の方では、植物体内の放射能は処理後経時的に減少し、とうもろこし試料からは検出されず、だいたいの子実中からも非常に微量であったということです。親化合物は認められておりません。

各種毒性試験の結果から、フルメツラム投与による影響は主に肝臓及び腎臓であったということです。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。

各種試験の結果から、農産物中の暴露評価対象物質は、親化合物のフルメツラムのみと設定しております。

これまで得られました無毒性量は、19 ページ目、20 ページ目の表 17 にまとめられております。これを見ますと、20 ページ目の一番最後のイヌの 1 年間慢性毒性試験での 100 mg/kg 体重/日という値が一番小さいので、これを基に ADI の設定根拠にしております。

また、ウサギの催奇形性試験の結果も 100 という値が得られておりますので、これも ADI の設定根拠に加えるべきかどうかという質問も投げかけております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。まずは全体を通して見て、データが少な過ぎるということがずっと最初から付いてきております。それを踏まえた上で、ADI を設定することが適切かどうかという御判断。もし、それを行うとすれば、ラットの 90 日間のデータで無毒性量が求まっていないということをどういうふうに取り扱うかということがポイントになってこようかと思っておりますので、その辺りの御議論をお願いしたいと思っております。

まず、動物代謝のところでは、データが少な過ぎるという御指摘をいただいておりますが、こういうデータで全体を見て、ADI を設定することができるかどうかということは、永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

私のコメントとしては、この表の 1 を見ると、吸収、排泄の速度というのは全く正確な

値はわからないんですが、非常に早くて、しかも代謝がいなくて、排泄されやすいということからすると、アバウトな表現かもしれないですけども、安全性という考え方からすると、動態的には大きな問題にはならないと判断いたします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。植物代謝の面から見て、ADIを設定してはいけないとかという御意見はございませんでしょうか。

○ 石井専門委員

もともとそんなに残る量の問題でもないし、問題はないと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、動物代謝、植物代謝の面からは、ADIを設定してもいいだろうということでございますので、要は毒性のところにかかってくるかと思えます。

ラットの90日間の試験でLOAELしかない、NOAELがないということで、LOAELが250 mg/kg体重/日ということになっておりますので、これと他の試験の無毒性量、2つございまして、2つの試験から100 mg/kg体重/日というのが出てきておりますが、その辺りの兼ね合いについての御議論をしていただきたいと思うんですけども、いつも私のすぐお隣からお話を振ってしまうようになりますが、川合先生、よろしく願いいたします。

○ 川合専門委員

率直に申し上げて、多分亜急性毒性試験の信頼性が少し測定法の話も含めまして疑問に残るから、ここは本当にADIをきちっと求める必要があるのかどうか、その点を基本的に疑問に思います。

やはり試験のデータの信頼性があって初めてだから、将来可能であれば、再度この辺りを確認するというので保留にせざるを得ないかなというのが私の本音です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

私は90日の分は、先ほども議論に出ましたが、2年間の発がん性、慢性でかなり補てんできていると思うんですけども、ここの委員会で以前にもありましたが、90日は90日としてのデータを尊重しなくてはいけないというコンセンサスがありますので、川合先生がおっしゃるように90日ははっきりしませんけれども、ここでは決めないでおいた方が

いいように思います。

○ 納屋座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

90日間試験で見られた影響はラットの長期では見られていない。特に長期で90日に見られた影響が増強されるということはないようなんですが、よく見ると2年間の方のラットの系統が不明であり、もしかしたら系統差みたいなものが影響している可能性があるのではないかと思います。

そういうことを考えると、90日は90日試験で切り捨てずに残しておいた方がいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、毒性データからADIを求めるときに、求めることはどうかという判断になるかと思うんですけども、ADIを設定することが適切であるのか、あるいは求めることができないのかというところの御見解をお伺いしたいんです。

それぞれ3人の先生方、よろしく願いいたします。

○ 川合専門委員

先ほどと同じことを申し上げねばなりませんけれども、やはり今は本当に無理をして求める時期かという、私はそうではないと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

三枝先生、お願いします。

○ 三枝専門委員

私もそう思います。根拠が不十分であるということで、ADIをここで求める必要はないと思います。

○ 納屋座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私は慢毒のデータもあるので、ADIを設定することは可能かと思えます。今、イヌのデータが利用できますし、先ほどのラットの90日試験のデータも、例えばセーフティーファクターを3ぐらいとると、大体イヌの慢毒と同程度の1 mg/kg 体重/日になると思うので、

そういったことから ADI 設定は可能だと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。鈴木先生はいかがですか。

○ 鈴木調査会座長

高木先生の意見というのは非常に説得力があるような気がします。とりあえず、亜急性のところでは何が起こったのかというのは確かにはっきりしない。ただ、少なくとも EPA では一番低い用量で起こっている変化を毒性の変化だとは見ていない。それもちゃんとしたデータがあるわけではないからはっきりはしません。だけれども、一応そういう話がある。

先ほどから話に出ているように、短期間での変化が長期間で再現されているわけではない。そういったようなところからすると、これを否定するわけにはいかないとすれば、90 日の試験のところの NOAEL というのは 250 mg/kg 体重/日未満という話にはなります。だから、LOAEL ですね。

そういう形のところにして、だけれども、全般的に総合的に考えた場合に、高木先生が言われるように長期のところでは安全性がある意味で担保されているようだというのと、イヌの NOAEL のレベルのところと比較した場合に、仮に追加の安全係数をかけて 3 か月のところから計算される ADI を考えた場合に、イヌの場合とそんなに違わないところに行くのではないか。

そのようなことからすると、やはり ADI はつくってもいいのかなとは思っています。是非、川合先生、三枝先生にその辺りのところを再度、御意見を伺いたいと思っています。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 廣瀬委員

今、議論になっている 90 日間のラットの亜急性毒性試験で、雌で AST、ALT の増加が 250 から認められたというところですが、これについては例えば用量相関性があるだとか、250 以上、つまり 1,000 あるいは 2,000、2,500 の用量で、その他の肝毒性を示す指標。例えば肝重量の増加だとか、肝障害あるいは肝細胞肥大、そういう所見があるかどうかということとは全くわからないですか。

○ 納屋座長

12 ページの表 3 の中で、2,000 だとか 2,500 mg/kg 体重/日のところで、肝臓の記載が全然ないというのは、毒性がなかったから書いていなかったと判断したんですが、それではよろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

そうになると、やはり一番 250 で AST、ALT が増加しながら、その約 10 倍の用量で何にも変化が出ないというのは、AST、ALT の増加の信頼性がかなり低いのではないかなという気はするんです。いかがでしょうか。

○ 納屋座長

私も全くそのとおりではないかなという気がいたします。もしこれがあれば、より長い試験でより重篤な変化が更に低い用量、100 mg/kg 体重/日ぐらいから出てきても何らおかしくない。しかも、両方の試験が、例えば 90 日間の反復試験が強制経口投与でやった、2 年間の慢性毒性試験を混餌投与でやったということであれば、同じ投与量であったとしても、AUC、 $C_{max}$ 、 $T_{1/2}$  が違うということがあるんですけども、両方とも実験条件は一緒なんです。

なおかつ、長いことやっても再現性が得られていないということは、やはり 90 日の試験についてはもう少し見直す必要があるのではないかなという気がいたしますが、それでも容認できないということになりますでしょうか。

是非、御再考をお願いしたいんですけども、よろしく願いいたします。

○ 北條評価課長

この表 3 のデータですが、要するに雌では 250 からすべて AST とか。ところが、雄は逆に高木先生から修正で消されているわけで見られてないようです。

イヌの方で言いますと、両方雌雄とも出ておりますので、そういった意味からも表 3 のデータの中身を確認した方が本当はいいだろうと思います。

事務局に尋ねるんですけども、これはダウの開発したものです。例えば日本支社を通じて向こうの本国に少し確認をしてみるとかということは可能ですか。

○ 佐藤課長補佐

本来の筋であれば、厚生労働省にここのデータを追加で出してくださいというお願いをして、一方でダウに本当に資料が出せるかどうかを確認しつつだと思います。

○ 北條評価課長

議論を聞いておりますと、カリウムのところが特に大きな問題だということであれば、可能であれば実際の数字であるとか、程度といたしましうか、あるいは廣瀬先生が御指摘の用量相関性とか、少しそういうものが確認できれば多分先生方も安心かなと思うんです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。以前の部会で、90 日間のデータはそれなりに尊重しなけ

ればいけないとおっしゃったのは、90日でもその先投与を続けると消えるような所見があるので、そういう所見の場合には、90日のデータを尊重しなければいけないという議論だったかと思うんです。

今回もカリウムの増加ですとか、AST、ALTの増加というのは、90日でも出なくて、投与を続けると消えるような所見ではないと思われるんですが、それでもなおかつここをそれだけ尊重しなければいけないのかなというのは私の率直な疑問なんです。

もしもAST、ALTの増加が本当に薬剤の影響としてあるのであれば、当然肝障害が病理組織学的にも出てきてしかるべきだと思うんですけども、その辺りのところはいかがでしょう。

特に、川合先生と三枝先生にお尋ねしたいんです。

○ 三枝専門委員

私は先ほど申し上げましたように、この慢性試験で十分補てんされるとは思うんですけども、今までの経緯からして、90日のデータをそれなりに尊重するべきであるというこの部会のコンセンサスがあるので、それを尊重したらどうかという意見です。

個人的には全然問題ないとは思いますが。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

川合先生、いかがですか。

○ 川合専門委員

繰り返しになりますけれども、90日であったのは、ねずみのところは確かに直の方で補てんされているのではないかと思うけれども、イヌで少し肝臓に対する影響が種を超えてあるわけでしょう。その辺りを考えてみると、本当に完全にいいのかなという感じは残ってしまいます。

仮にADIを皆さん方が求めていかなければという結論であれば、異議は唱えませんが、本来的に考えた場合、この薬物の毒性のプロファイルは何かというのをイメージした場合に、肝臓に対する影響あるいは腎臓に対する影響、この辺りが一番重要になってくるだろうと思います。

ですから、そのことだけ御理解願えれば、皆さん方の御意見に従っても構わないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。メーカーさんに言って追加のデータが出る可能性もなき

にしもあらずなので、それはそれで検討していただくとして、毒性の観点から見ると、ADIを決めてもいいのではないかとこのところになりつつありますので、もしそうであれば、ADIをとりあえず決めるような話を進めるとしておいて、メーカーから出れば皆様またそこをフィードバックして御安心材料にさせていただいた上で、幹事会にかけたりとかというステップに進むというような手もあろうかと思うんですけれども、いかがでしょうか。そんな感じでよろしゅうございますか。

それでは、せっかくですからここまで来ましたので、ADIを決めたいと思うんですが、無毒性量の100 mg/kg 体重/日というのが2つの試験で求められていて、そういうことを根拠にして、不確実係数というか安全係数を100で除していいのか、あるいはこれを根拠として更に追加の係数を加えるのかということに集約されるのかなという気がしますが、その辺りの御議論をいただきたいんです。

高木先生の御意見では、250を基に、これを300ぐらいで割ったとしても大体100ぐらいになってしまうのではないか、だから100を根拠にしてもいい、結果としては1 mg/kg 体重/日になってもそんなに問題はないのではないかなというような御意見かなと思ったんですが、それでよろしゅうございますね。

○ 高木専門委員

はい。

○ 納屋座長

川合先生と三枝先生にお尋ねしたいのは、100 mg/kg 体重/日を基に、100で割って1を出すのがいいか、更に追加の係数が必要かということになってくるんですが、この辺りはどのようなお考えでしょうか。

まずは川合先生、どうぞ。

○ 川合専門委員

その他の係数を用いる場合に、一定のルールがあって採用されるのだったら構わないと思いますが、確認したいのはそれだけです。

○ 納屋座長

基本的には無毒性量が求まっていますので、この100から通常の10と10の不確実係数というか安全係数をかけるというやり方が本来は正しいと思うんです。それから恐らく外れるケースになりますので、外れる場合にはそれなりのきちんとした説明をしなければならぬのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

若干説明させてください。一応 ADI を決めるときにそれなりの NOAEL が決まっていれば、その NOAEL を根拠にして ADI を出すとどうなるかという形の決め方ができると思います。

この場合、例えばイヌの 1 年間の 100 mg/kg 体重/日というのを使うと、これは NOAEL を設定できていますから安全係数 100 で割る。ウサギのところも 100 というのは出ていまして、これも NOAEL ですから、100 で割る。もう一つ、250 mg/kg 体重/日というのがラットの亜急性毒で出ているのではないですか。このときには、このことをもし ADI 設定の根拠にした場合、長期の ADI のところになりますから、短期から長期へ外挿するという話のことが 1 つ問題になると思います。ですから、追加の安全係数をかけなければいけないだろう。

そのとき、追加の安全係数というのがどのくらいが適切なのかという話になるんです。ものすごく機械的に考えてしまうと追加を 10 倍かけてしまえという話になるんですけども、先ほど高木先生が 3 ぐらいでいいのではないかと思われたところは、想像するに、後で高木先生にお聞きしなければ本当のことはわからないと思うんですが、慢性毒性のところとの兼ね合いとかを見たときに、10 倍までとらなくてもリスクは避けられるだろう、3 ぐらいが適切なのではないかというロングで見たときの中間点ぐらいという意味だと思うんです。

それでやっていくと 300 ということになりますから、300 分の 250 というので約 0.8 mg/kg 体重/日になってきます。それらをもとにして、最も感受性の高いところの試験を基に ADI を決めてみたらという話が通常だと思っています。中に極論を言うかたがいて、そういうデータギャップがある場合に、NOAEL の一番低いところをベースにして追加の安全係数をかけるべきであるということを主張する方もいるんですが、今までの専門調査会ではそういう考え方はとっていません。

総合的に考えた場合、今のような話になってきたときに、0.8 ぐらいをとるのがいいのか、それとも NOAEL として根拠が出てきている 1 をとる方がいいのかというそちらの選択になるのかなという気がしています。

高木先生、その辺、私の説明でよろしいですか。

○ 高木専門委員

それで結構です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

そうしますと、皆さんの御意見をまとめますと、この ADI 設定の根拠としては、ラットの 90 日間のデータも紹介した上で、それが無毒性量でないということから追加の安全係

数をかけたらこのぐらいの数字になるということも紹介して、イヌの慢性毒性試験の無毒性量とウサギの発生毒性試験の無毒性量の100から求めた数字がこのぐらいになるということを書いた上で、総合的にこういうふうにしたらどうかという御提案だと思っております。

そうしますと、ADIというのは1 mg/kg 体重/日なのか、0.8 mg/kg 体重/日ぐらいになるのか、そのぐらいの数字以下になろうかと思うんですが、そういったところでどこかを求めたんだという書き方になろうかと思うんです。そういうことでよろしゅうございますね。

そうすると、0.8にするのか、1にするのかというぐらいのところの最終的な結論になるかと思いますが、そこから先は鈴木先生にお任せした方がよろしいのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

できればこの部会でどちらかという話にして、決められないということで幹事会の方に議論をしてという結論であればそういうふうにしていただきたいし、若干時間を見て、メーカーからのデータを見た上でその判断をしようということであれば、そのような形に幾つかのオプションはあると思うんですが、そんなところかなと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、0.8と1と両方を書いておいて、もし追加のデータが出て0.8が否定できるのであれば1になるという形でとめておいて、その結果を皆様にもう一回お知らせした上で、どちらかにして幹事会に上げるという形で進めるというのが現行ではやむを得ないかなという気がしますが、そういった形でまとめてもよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

では、御同意いただけたようですので、そうさせていただきますと思います。事務局、また大変ですけども、そういう文面を準備しつつ、ラットの90日のデータをどこまで我々が確認できるか、御検討いただければと思います。よろしく願いいたします。

以上でよろしゅうございますでしょうか。

それでは、そのようにさせていただきます。この剤の審議につきましてはこれで終わりたいと思います。どうもありがとうございます。

それでは、その他、何か事務局からございましたら、お願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

では、本部会で審議された農薬のその後の審議状況について報告いたします。

8月21日にキザロホップエチル、ペントキサゾンが幹事会で審議されております。パブ

リック・コメントが始まった剤ですけれども、前回の部会以降はありません。

厚生労働大臣へ審議結果が通知された農薬につきましては、フルシラゾールが7月16日付け、プロチオコナゾールが7月23日付けでそれぞれ通知されております。

今後の日程でございます。本部会につきましては、次回は9月30日、11月は18日、12月は9日を予定しております。

次回の幹事会の方は、9月11日を予定しております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。他に何かございませんでしょうか。

北條評価課長、よろしゅうございますか。

○ 北條評価課長

はい。

○ 納屋座長

ございませんようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

どうもありがとうございました。