

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第一部会 第27回会合議事録

1. 日時 平成21年9月30日(水) 14:00～17:10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(ジチアノン及びフルアジナム)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、白井専門委員、太田専門委員、川合専門委員、
三枝専門委員、高木専門委員、津田専門(洋)委員、永田専門委員、

(他部会からの出席委員)

鈴木調査会座長

(委員)

長尾委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

(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 ジチアノン農薬評価書(案)(非公表)

資料3-1 フルアジナム農薬評価書(案)(非公表)

資料3-1 フルアジナムの審議の経緯について

資料4 食品健康影響評価の『主要な毒性影響』の記載について

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27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9名の専門委員に先生方に出席いただいております。

また、食品安全委員会から4名の先生方に出席いただいております。

では、以後の進行を納屋座長にお願いいたします。

○ 納屋座長 では、議事を進めたいと思います。本日の議題は「農薬（ジチアノン及びフルアジナム）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会の先生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「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「ジチアノン農薬評価書（案）（非公開）」。

資料3-1「フルアジナム農薬評価書（案）（非公開）」。

資料3-2「フルアジナムの審議の経緯について」。

その他に、資料4「食品健康影響評価の『主要な毒性影響』の記載について（案）」の1枚紙を配付しております。

○ 納屋座長

資料はお手元にそろっておりますでしょうか。それでは、審議に入りたいと思いますが、その前に一般的な事項としての資料4について、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料4の1枚紙をお願いいたします。これは先日行われました第55回幹事会で説明した資料と同じものでございます。農薬の評価書では、最後の方に食品健康影響評価がございます。そこで主要な毒性影響につきまして、今まで臓器を書いてございましたが、臓器プラス毒性所見といったものを書き加えた方がいいのではないかという意見をいただきまして、この整理紙をつくったものです。

幹事会で説明いたしまして、おおむねこの方向でいいのではないかという合意がなされております。ただし、やはり毒性所見でどういったものを拾えばいいのかどうか。また、動物種の異なるものもあるので、そういったものは一概的に決めづらいということです。

ただし、真ん中辺りのゴシック体になっている大きなルールのようなもの。これについて沿ったような形で評価書の方に毒性所見をこれから記載していくということになるかと思っておりますので、農薬評価書の審議の際には、そのことを念頭に置きつつ御議論をされるよう、お願いいたします。

以上でございます。

○ 納屋座長

各先生、この資料4に関しまして、御意見、御質問はございますでしょうか。よろしゅうございますか。ないようでございますので、次の剤の審議に入りたいと思います。

それでは、農薬ジチアノンの食品健康影響評価についてから始めます。経緯も含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。なお、説明へのコメントは簡潔にいただければと存じます。迅速な審議に御協力をお願いします。

○ 山下評価専門官

ジチアノンにつきまして申し上げます。ジチアノンは殺菌剤でいわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴い、また農薬取締法に基づくネクタリンへの適用拡大申請に伴い、2007年8月6日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。更に2008年9月26日付けで、とうがらしへのインポートトレランス申請がなされており、追加資料が提出されております。

2008年7月1日に開催された確認評価第一部会において審議がなされており、ADIが決定しておりますが、その際に出された抄録修正要求事項により追加資料が提出されたことから、今回改めて審議を行うものです。今回が2回目の審議となります。追加資料等につきましては、事前に送付しており、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。本日はテーブルに農薬評価書の他、参考として農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

では、内容を説明させていただきます。評価書(案)の6ページ目をお願いします。

「7. 開発の経緯」でございます。一番下にインポートトレランスの申請があったということで、「加えてインポートトレランス申請がなされている」ということを付け加えております。

7ページの「II. 安全性に係る試験の概要」でございます。

「1. 動物体内運命試験」の「(1) ラット①」でございます。25行目に追加要求事項をとりまとめてございます。今回要求したものは血漿中の動態について二峰性を示しているように見えるということから、腸肝循環の存在も念頭に置きつつ T_{max} について再考察すること。

また、消失半減期に関して α 相、 β 相それぞれの半減期を求めること。その計算結果にしたがって、抄録中の表現を適切に修正すること。特に骨髄、腎臓、副腎、血球などについては連続等により濃度上昇が見られるようなので、毒性所見との関係についても考察し、抄録に書き加えることというようなことを要求しております。

回答の要旨が次のところに記載してあります。血漿中の動態は低用量群において2つのピークを示したということと、高用量群では約6時間後に単一のピークを示したというこ

とが回答されております。本剤は排泄が早く、腸肝循環の関与は考えられないというよう
なことで回答が来ております。低用量群のみに2つのピークがありましたが、最初のピー
クは吸収過程で起こったものと考えられ、動物を絶食しなかったことによる影響が示唆さ
れたと考察しております。

消失半減期につきましては、表のような結果を出しております。β相の半減期が66.1～
143.2時間と長くなっております。本剤の蓄積性については蓄積がないと判断したとい
うようなことをごさいます。この結果を基に事務局の方で、表1に $T_{1/2}$ のαとβをそれぞれ
示して、本文の方も修正しております。

これについて、更に細川専門委員の方からコメントがありまして、血漿中の二峰性の説
明の中で、絶食をしなかったためということが書かれていますが、この記述では食事によ
り吸収が早くなったと考えられるということで、根拠を示すべきであるというようなコメ
ントが来ております。後ほど検討していただければと思います。

8ページの2行目「b. 吸収率」でございます。前回この部分につきましては記載してい
なかったのですが、胆汁中排泄率、尿中排泄率、ケージ洗浄液及び胃腸管を除く組織残留
率の合計から算出された吸収率ということで、38.9～45.9%ということに記載してあり
ます。

9ページの20行目「③ 代謝」でございます。こちらにつきましては、10ページに追加
資料要求ということでボックスに書いております。こちらの方は「排泄物中の放射成分の
分布に関して、主要代謝物というのが同定は不可能か」ということで出してありまして、
回答といたしましては、本試験においては多くの代謝物が生成し、いずれも生成量はごく
微量だったということで、同定が不可能であったというような回答でございます。

しかし、2009年に新しいラットの代謝試験を行っております。代謝物の検討をしていま
すので、今回その試験成績を追加提出するというところでございます。その中では主な代謝
物は尿中のM216F020で11～13%を占めたというようなところでございます。

事務局の方は、追加提出された試験について評価書に追加しております。細川先生から
は、この回答で問題ないと思いますというコメントをいただいているところでございます。

9ページに戻っていただきまして、「③ 代謝」の28行目の下にありますが、永田先生
からコメントをいただいております。糞中には親化合物は検出されなかったとありますが、
これは吸収されないものが腸内細菌によって代謝を受けたととらえていいのか。この点を
明記した方がよいということで、後ほど検討していただければと思っております。

11ページの11行目「(2) ラット②」でございます。これが先ほどの追加試験のもので
ございます。分布のところSDラット1群各5匹と書いてありますが、確認したところ1
群各4匹でございますので、訂正をお願いいたします。分布につきましては、6時間後
に肝臓、腎臓、骨髄、血漿に存在した放射能の合計は、低用量群で0.681～0.861% TAR、
高用量群で0.258～0.284% TARであったということでございます。高かった臓器としては、
腎臓とか肝臓でございます。

12 ページの「② 代謝物同定・定量」でございます。血漿、肝臓、腎臓を試料として実施されております。各試料からは親化合物が検出されなかったということでございます。尿中には 10 種類の代謝物が同定されて、代謝物の総量は 19.1～19.7%、試料代謝物は AB ということでした。

糞中ですが、9 種類の代謝物が同定され、代謝物の総量は 5.8～7.3% TAR ということでございました。最も多かったのは AH ということでございます。事務局からのコメントをボックスに書いております。申請者から抄録の修正として提出された資料では、M216F027 (代謝物 AH) を分析法によるアーティファクトの可能性ありとしておりますが、この AH に関して、どのように記載すればいいのでしょうかということコメントしております。なお、この AH について、別紙 1 の方に代謝物関係の一覧がありますが、記載されておられませんので、後で追加したいと思っております。構造はジチアノンの抄録修正要求事項への回答というところの後ろの方に付いておりますので、参考をお願いします。

続けますと、血漿、肝臓、腎臓には 2～7 種類の代謝物が存在したということでございます。こちらの方で最も多く検出された代謝物は、腎臓において AB というものであったということでございます。本試験により想定されたラットにおける代謝経路が記載されております。

「③ 尿及び糞中排泄」については、性別によって排泄に差は認められなかったということでございます。主要排泄経路は糞中ということで、投与後 48 時間で糞中に 67.5～70.6% TAR が排泄されたということになっております。

動物体内運命試験はここまでですが、区切った方がよろしいでしょうか。

○ 納屋座長

ありがとうございます。では、ここまでのところで確認をしたいと思えます。追加資料要求が 2 つありまして、まず最初の方を確認していきたいと思えます。

蓄積性に関する申請者からのコメントに関しましては、まだ不十分ではないかということ。あるいは吸収に関しても不十分ではないかと。根拠を示せというコメントをいただいているようですが、この辺りのところにつきまして、鈴木先生、御説明をいただけますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

この件に関しては私から一応コメントをしました。トータルで見たときに蓄積性の件とかターゲットオーガンの件とか、そういったのは毒性試験の方から推測が付くということもあるし、この代謝試験の問題が直接 ADI 決定に関わるものではないということも考えたので、 α 相と β 相の半減期がとりあえず出されてきたから、これはしようがないかと思っていたところですけども、細川先生から言われるまでもなくて、どうも説明がおかしいんです。

要するに 2 つピークがあって、最初のピークと 2 つ目のピークのところが、絶食をさせなかったために 2 つになったんだと。主要なピークは後ろ側のピークであって、最初のピ

ークが絶食をかけなかったために起きたんだと説明をしているけれども、これは逆なんです。起こるとすれば、早いピークの方が本当は吸収のピークのはずで、後ろの方が遅れて出てきているんだよねという話なら、すごくわかるし、それが結局、高用量の話では後ろのピークの方にずれますよという話が本当のことではないのというのが1つあるんです。

2つ目に非常に大きい問題が、これはやはり半減期 $T_{1/2}\beta$ のところが蓄積性の話に関連してくる指標ですけれども、どうもデータが読めていない。この生データだけ見て百何時間とか66時間とかいうような長い部分のところだけれども、実際上は非常に濃度が低いから、蓄積性などは考えられないという表現ですが、蓄積が起こるか起こらないかというのは、実は投与間隔に引きずられる部分が非常に大きいんです。

ですから、 $T_{1/2}\beta$ のところよりも短いところで繰り返し投与されれば、蓄積性は当然出てくるわけです。ですから、この会社はそこら辺のところ十分に理解されていないのではないかということを感じていて、どうしようかというのを悩んでいるところです。今日のところは細川先生がおられないので、永田先生にその辺りをコメントをお願いします。

○ 永田専門委員

私も前の経緯はわからないので、この文章だけで判断させてもらいましたけれども、二峰性になる1つの原因は、ひょっとしたら腸内細菌によって代謝されたものとそうでないものの吸収が時間的な差があって、それで出ている可能性かあるのではないかと思います。投与量が高用量になると、そこら辺が見えなくなってしまう。

私のコメントに付けていますけれども、後の胆汁を取ったところの糞中に出てくる量を見ると、全く親化合物が出ないということは、明らかに腸内細菌でほとんど分解されている状況だろうと思います。

そうすると、その段階で分解されたものが、要するに腸管内で分解されれば時間がかかりますので、その後比較的吸収になりやすい形のもので来たのが最終的にグルクロナイドで出てくるABというものがメインではないかと、私は内容を見て思いました。この内容は推測でしか言えないので、私もこれ以上は言えないんですけれども、可能性としては、そういうこともあるかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

ほとんど同様な見解ですが、最初に二峰性に気が付いたときは、もっと単純な腸肝循環の話かなと思っていたんですけど、今、永田先生が指摘されるように、実は糞中に親化合物が全然検出されない。しかも30~40%は吸収されているという話からすると話が矛盾するわけだし、やはり腸内で親化合物が細菌によって分解されているだろうと。それはそういう可能性として、きちんと書いておいた方がいいなとも私も思っています。

問題は今、言ったような解釈の点で極めて不十分でしょう。それをどうしようかなと思っているんです。実際上はこの試験だけからすると、今ここに書いているような書きぶりにならざるを得ない。つまり混餌経口投与だと基本的には12時間間隔で投与していることになります。そのうち2時間間隔のデータが実際にはないので、その意味でデータとして

わかりやすい話にはなっていない。

ただ、単回投与の話のところでは 12 時間間隔で投与した場合にシミュレーションをしたらどうなるかということは、やればできる話だとは思っています。それが出てこない限り、評価ができないのかという問題がもう一つあります。非常に不確実な問題だけれども、とりあえず ADI 決定の際の問題は毒性試験の方から見る形にして、この代謝実験に関しては何かコメントをしておかないとまずいですね。いい知恵がないですか。

○ 永田専門委員

私としては、腸内でどのくらいのスピードで分解されるのかをはっきり出して、それで例えばメインの代謝物について、ある程度検討する。それは難しいかもしれないですけども、きちんとやる上では、それは必要なと思います。その二峰性も含めて。二峰性はコメントに書いてあるように、絶食していないでやれば、もう一回戻して、絶食の状況できちんとデータを出せということも必要かもしれないです。

○ 鈴木調査会座長

厳密に言えば、今、言われているようなところ、あるいはそういった面の実験は必要だと思うんです。実際に ADI を決める話のときに、その問題が本当に決定的に必要なのかと考えた場合に、なくてもできそう。一応ガイドラインに沿った形の代謝実験はしてあるし、それを今後の問題として追加しろということを行うのはできると思います。ただ、言ったら言いつけなしになって、どこで確認するのかという話にはなりません。

○ 永田専門委員

データを見る限り、今、言ったように吸収が比較的早く行って、代謝もほとんど分解されて、メインがグルクロナイドだということで、毒性としてはそんなにないだろうという判断はできると思います。

私の見解としては先生のおっしゃるような、まずいところはありますけれども、ADI を考える上では、この代謝データを全体的に考慮した場合は、そんなに影響はしないのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

抄録のところの書きぶりについて、今ここで議論しているようなことを含めて、何らかの修文をしろという形でコメントを出しておくのは大丈夫だと思います。そんなところでもしよろしければ。

○ 永田専門委員

それで結構だと思います。

○ 鈴木調査会座長

今までのところの関連ではそれでよろしいということでしょうか。ありがとうございました。とりあえず議論は済んだように思います。座長にお返しします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。追加資料要求 1 に関しましては、申請者からの回答は不

十分ではあるけれども、食品健康影響評価を進めることは可能であろうという御判断だと思えます。

それでは、次に進みたいと思えます。要求事項2に関しましては、細川先生が出されて、細川先生はこの回答でよいという御見解を示していただいておりますが、永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

これで結構だと思えます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。とりあえず2はOKで、1はそのままペンディングとして残しながら、先に進める形にしたいと思えます。

12ページの②で、アーティファクトに関する見解が出ておりますが、ここはどうしたらよろしゅうございましょうか。

○ 永田専門委員

これはグルクロナイドで、抱合体を酸で分解してフリーになったものを分析するという過程でできたものがどうもAHみたいです。私としては、これは削除して構わないと思えます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そうすると糞中のAHに関する記載を削除するということによろしゅうございますね。

○ 永田専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでの部分はとりあえず問題は確認できたと思えますが、よろしゅうございましょうか。事務局の方はチェックできておりますね。

○ 山下評価専門官

はい。対応します。

○ 納屋座長

他の先生方からコメントがなければ、先に進みたいと思えます。よろしゅうございましょうか。

ありがとうございます。それでは、先に進めてください。

○ 山下評価専門官

それでは、先に進みます。植物体内運命試験につきましては特にございませんので、飛ばしていきます。土壌中運命試験もございません。

18ページ「6. 作物残留試験」でございます。これにつきましては、インポートトレランス申請が追加されておりますので、それに関連して修正を行っております。

20ページ「8. 急性毒性試験」でございます。こちらにつきましては、表10につきまし

て、一番最後のところに Wistar ラットの吸入投与による試験を追加記入しております。

次に 2 行目「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。ここにつきましては、川合先生から若干の修文をしていただいております。

22 ページの 1 行目「10. 亜急性毒性試験」でございます。こちらの方は一番上に「事務局より」と書いてありますが、農薬抄録では評価対象試験から除外依頼と記載してある試験は、本評価書には記載しませんでしたということを記載しております。

26 行目「(3) 28 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。ここにつきましても川合先生から修文をいただいております。

23 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。これにつきましては、24 ページの 2 行目の下に追加資料要求事項ということで記載しております。

追加事項につきましては、肝組織球内に色素沈着が見られたということで、色素はヘモジデリンと判断してよいかどうか。2 年間の慢性毒性試験と 1 年間の慢性毒性試験で違った物質が沈着したということになるんですけれども、間違いはないかどうか確認することということ。2 番目としまして、肝細胞核内封入体というのがあるんですけれども、この核内封入体とは何なのか。組織写真を提示して核内封入体の毒性学的意義について考察することというような要求でございます。

回答といたしましては、1 年間の試験と 2 年間の試験を、肝臓の組織病変の再評価を行っております。1 年間の慢性毒性試験の色素沈着の方ですが、写真を示しております。ヘモジデリンの沈着が認められていることを確認しております。肝細胞内色素沈着ですけれども、写真を示しております。ヘモジデリン沈着であることを確認したということです。更に自己蛍光法ということで、肝細胞の細胞質に小さな単一の色素としてリポフスチンが認められたということでございます。

一方、2 年間の慢性毒性試験の方ですが、今回の再評価によって類洞周囲の組織球においてヘモジデリンの沈着が認められていることを確認した。更に肝細胞の細胞質に小さな単一の色素としてリポフスチンが認められたということでございます。

2 番目として、肝細胞核内封入体ということですが、これも写真を示しております。これについては健康なイヌにも見られる一般的な核内封入体ということで、毒性学的な意義はないというような見解でございます。

事務局の方としましては、表 12 から核内封入体を削除いたしました。川合先生からは質問事項に対する回答を了解するというところで、事務局案でよいというコメントをいただいております。

24 ページの表 12 になります。先ほどのことを修正しているんですが、それ以外に三枝先生と川合先生から多少修文をいただいております。

26 ページの 1 行目「(2) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)」ですが、これは 2 年間の「年」が抜けておりますので、追加をお願いします。

中ほどに「事務局より」がありますが、前回の調査会の議論ということで、それを踏まえた修正をしております。今回の修正は肝細胞肥大に関する記述を追加したということでございます。これにつきましては、川合先生から追加した部分について、また修文が入っておりますので、そのような形になっております。

14行目「(3) 2年間慢性毒性/発がん性試験併合試験(ラット)」でございます。

27ページの下を見ていただきたいのですが、追加資料を要求しております。こちらの方は肉眼的病理検査に関する本文中に「恐らく腎障害の結果として」云々というようなことがかかっていますが「恐らく腎障害」という部分は明確な証拠は得られていないということなので、腎障害の結果とする記述は削除することというようなことでございます。

回答としましては、削除するという回答になっております。事務局としましては、本文中からこの部分を削除しております。続いて、肉眼的所見を表13に記載しております。これが1点目。

2点目としては、もう一つ追加資料を要求していますが「末期腎」という表現をしているところがありますが、これについて「終末腎」が適当ではないかというようなことと、この他の病変を加えて慢性腎症ととらえてグレード分けする形で再評価をすることということを要求しております。

回答としては、末期腎を終末腎に改めるということと、グレード分けした結果を表にして示しております。これによって再評価したということで、最高用量である600 ppm群で雌雄ともに被験物質投与に起因すると考えられる慢性腎症の重篤度グレードが高い値であることが判明したということです。また、グレード5の動物数が雄で16であったのに比べ雌では1ということで、雄の方が重篤であったということが示されたと回答しております。

29ページに「事務局より」と載っていますが、表13から末期腎、糸球体腎症、尿管ネフローゼを削除して、慢性腎症ということにしてしております。前回の調査会での御指摘で、120 ppm投与群の雌の所見として記載してございました体重増加抑制、摂餌量減少は誤りということで、この所見は600 ppm投与群のみで認められているものでしたということで削除します。

その結果ですが、雌では120 ppm投与群で認められた慢性腎症に基づいて無毒性量が20 ppmということです。川合先生から事務局対応を支持しますというコメントをいただいております。26ページの本文と表13は修正されているということでございます。

もう一つ、29ページの「(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)」でございます。こちらにつきましては、30ページに追加資料要求事項が記載されております。こちらにつきましては、マウスにおける慢性腎症の意義を説明すること。慢性腎症に含まれる個々の病変及び発生頻度を示すことということで要求しているのですが、回答としましては、発生頻度に関しては、オリジナルの病理組織学的検査の結果を表にして示しております。

表4で用いられている慢性腎症というのは、原文の報告書の病理組織所見の表にのみ使用される用語ということで、報告書本文中には他の類似した用語で慢性ネフローゼという

言葉が用いられているということでした。

下の方に「以上のことから」とありますが、本報告書の表に記載されている慢性腎症は自然発生的な加齢変化によるもので、毒性学的な意義はないと考えます。また、慢性腎症所見はさまざまな所見を複合的に含むもので、その細分類は非常に困難かつ実施する意義のあるものではないと考えます。一方、被験物質投与によると考えられる変化は、本文中に慢性ネフローゼ、表中に尿細管拡張（綿状物質を含む）と記載された所見であり、当時の病理責任者にも、この考えが正しいということの確認を取りましたということで回答をもらっています。

「事務局より」で、表 15 の中から慢性腎症を削除しました。無毒性量の判断根拠となった所見の部分を修文しております。これが 29 ページの本文と表 15 に該当します。

ここまでで区切った方がいいかと思えますけれども、よろしいでしょうか。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。13 ページの植物体内運命のところに関しましては、石井先生、臼井先生、よろしゅうございますか。

土壌中運命試験と水中運命試験につきまして、いかがでしょうか。よろしいですか。

○ 石井専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。作物残留試験のところの一部修文されておりますが、ここはいかがでしょうか。

○ 石井専門委員

これは事務局の方でおつくりになったので、私は別にこういう意味ではなくて、インポートトランスについて苦言を呈しただけです。中身は特別にここで議論しても仕方がないと思いました。実験のやり方が、ここにはデータが付いていなかったんですけれども、以前見たものがあまり芳しくなかったものですから。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。臼井先生もよろしゅうございますでしょうか。

○ 臼井専門委員

はい。

○ 納屋座長

19 ページ以降の確認をしたいと思います。一般薬理は特に変更はないのでよろしいかと思えます。急性毒性試験ではラットの吸入試験が追加されております。特に御異存がないようでしたら、次に進みます。

刺激性、感作性のところでは、川合先生から修文をいただいておりまして、このままでよければ進めます。

22 ページにも川合先生の修文がありますが、これはこれでもうよろしゅうございますね。

24 ページですが、川合先生、津田先生から追加資料要求事項 5 として、イヌの 1 年間の試験の色素沈着についての指摘がございますが、これはこの回答でよいということによろしゅうございますか。

○ 津田専門（洋）委員

結構です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 前田評価調整官

24 ページの表 12 ですが、抄録の 131 ページを見ますと、雄でクレアチニンが 40 ppm で減少というのが有意差ありで出ているんです。ここはクレアチニン減少が 1,000 ppm という表現になっていますけれども。

○ 納屋座長

40 からクレアチニンが減少していることを毒性所見として取らないでいいのかという御質問でしょうか。

○ 前田評価調整官

はい。

○ 納屋座長

この件に関しまして、毒性の先生から何かコメントがありましたら、お願いいたします。

○ 川合専門委員

クレアチニンの減少というのは、毒性学的な意義が生理的には、病態を一つ表すということにはなっていないですから、その点でそんなに重篤な毒性を示唆するものではないと思います。

○ 鈴木調査会座長

若干加えますと、確かに 1,000 ppm での低下が 80% くらいあるんですが、これもあまり意味がないかなと思っているので、1,000 ppm のところはもしそれが表に書いてあるんだったら、抜いた方がいいような気がします。これはないんですね。

○ 納屋座長

表 12 の 1,000 ppm の雄で、上から 3 つ目のところに「BUN、Cre 減少」というのがあるので、ここの Cre を取ったらどうかという御提案だと思います。

○ 鈴木調査会座長

BUN、Cre とともに増加するのだったら腎障害の話になるんですけども、BUN の減少も普通は取らないです。

○ 川合専門委員

いずれの運命もクレアチニンの減少については、特に取り上げなくてもいいだろうと思います。

○ 納屋座長

確認します。表 12 の 1,000 ppm の Cre を削除ということで、事務局はよろしくお願いたします。

○ 山下評価専門官

わかりました。

○ 川合専門委員

200 ppm の方も取ってください。

○ 納屋座長

そうですね。200 ppm の雌のところにも、上から 2 番目に Cre 減少というのがあります。ここも削除をお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

川合先生、BUN も毒性ととる必要はないような気がするんですけども、いかがですか。

○ 川合専門委員

なくてもいいかもしれないですね。

○ 納屋座長

BUN も削除したらどうかという御提案ですが、御異存がなければ、そのようにしたいと思いますけれども、よろしゅうございますか。1,000 ppm の雄と雌の両方ありますので、よろしくお願いたします。

先に進みます。26 ページでは肝肥大の記述が追加されているということです。2 年間のラットの試験につきましても川合先生から修文をいただいております、そのとおりに変えていただいているということでよろしゅうございますね。

17 ページの表につきましても、そのように修正していただいているということです。これに関しまして、山手先生から追加資料要求事項 3 として指摘が出ておりますが、これにも対応をいただいています。この回答は事前に山手先生にも御確認いただいて、御了承いただいているということですので、よろしくお願いたします。

次の要求事項 4 に関しましては、用語修正する。より適切な病理用語にしたということでございます。

29 ページに関しましては、マウスで記載されていた慢性腎症という言葉は不適切であるので、毒性学的意義がなく、加齢性の変化であることから削除ということになっておりますが、よろしゅうございますでしょうか。

私の個人的な興味でお尋ねしたいのですが、27 ページの表 13 ですけれども、雄では慢性腎症が 600 ppm で、雌では 120 ppm で慢性腎症が出ているというのが、ラットの慢性腎症を考えたときに、おかしいのではないかという気がするんです。雌の方が感受性が高いというのは通常考えにくいんですが、これは加齢性が変化のみならず、化合物の影響も多少あるのではないかという感じがするんですが、いかがでしょうか。

○ 津田専門（洋）委員

除外はできないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。化合物の影響も考えておかなければならないということではないかという気がいたします。

○ 鈴木調査会座長

念のために話しますけれども、表の中に書いてあるので、悪影響として見ているという意味合いです。

○ 納屋座長

亜急性毒性、慢性毒性に関しまして、指摘事項を確認しましたが、その他にありましたらお願いします。

○ 津田専門（洋）委員

細かいことですが、26ページの腎臓腫瘍は腎細胞腫瘍のことだと思います。

○ 納屋座長

26ページの19行目のところの御指摘でございましょうか。

○ 津田専門（洋）委員

17～19行辺りです。腺腫とありますけれども、癌も出ていますから、書くなら腺腫と癌であるし、書かないなら腫瘍だと思います。

○ 納屋座長

腎細胞腫瘍と書けばよいということによろしいですか。

○ 津田専門（洋）委員

両方含みます。

○ 納屋座長

事務局、御理解いただけていますね。

○ 山下評価専門官

はい。

○ 納屋座長

三枝先生、どうぞ。

○ 三枝専門委員

29ページの表15です。100 ppmで尿細管拡張とありますけれども、毒性所見としては30ページの所見を見ると単なる尿細管拡張ではなくて、綿状物質を含む尿細管拡張とした方がいいと思います。

○ 納屋座長

御指摘ありがとうございます。

○ 川合専門委員

このところは、次の30ページの下コメントでいろいろレビューした結果、ネフローゼだという考え方でとらえています。ですから、仮に29ページを直すとすれば、そういう表現の方がいいのかもわかりません。

○ 納屋座長

今の川合先生の御指摘は、そうすると 100 ppm 以上でネフローゼと書けばよろしいですか。慢性というのは必要ございませんか。

○ 三枝専門委員

大体慢性ですね。

○ 川合専門委員

だいたい、慢性だからネフローゼでいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

混ぜ返してごめんなさい。ネフローゼというのは確かに病名にはあるけれども、形態のところでこんなにはっきりつかめるものとは、私は承知していませんので、その辺は形態の変化にとどめた方がいいのではないのでしょうか。

○ 三枝専門委員

所見という意味では、鈴木先生のおっしゃるとおりだと思います。ネフローゼという一つの症候群みたいな感じになりますから、先生のおっしゃるように毒性所見としては綿状物質を含む尿細管拡張と。

○ 川合専門委員

そうですね。長いけれども、その方がいいかもしれないですね。診断名は誤解を生むことになります。ありがとうございました。

○ 納屋座長

ここまでのところで、他に御意見はございませんでしょうか。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、生殖発生毒性試験以降の説明をお願いいたします。

○ 山下評価専門官

32 ページの「13. 遺伝毒性試験」になります。

34 ページの下の方をまず見ていただきたいのですが、太田先生より追加資料要求事項ということで記載されております。こちらの方は染色体異常試験の一部陽性結果が得られているということで、本剤の代謝物としてナフトキノン類が生成されることがあるので、このナフトキノン類の変異原性について文献を示して、ジチアノンの変異原性との関連について考察すること。雌ラットを用いた肝及び腎の *in vivo* コメットアッセイを実施して、本剤の遺伝毒性及び発がん性との関連に関して考察することという要求でございます。

回答といたしましては、文献を調査した結果でございますけれども、主にキノンの代謝に伴う活性酸素の関与及び求電子性による DNA との付加物の生成によることが示唆されたということで、変異原性の強さはさまざま、変異原性のないナフトキノン類もあるということで、可能性を示唆するにとどまったという回答でした。

実験の方ですが、ラットを用いた *in vivo* コメットアッセイを含む 5 つの試験を追加実施したということで提出されております。コメットアッセイでは再現性のない不明瞭の遺

伝毒性が見られているんですけれども、これについては真の遺伝毒性ではないと考えられたということでした。

下の方に「以上」と書いてありますが、実施した試験において遺伝毒性を示唆する結果はなかったことから、ジチアノンにはラットの雌の腎臓に対して遺伝毒性を有さず雌のみに認められた腎臓の腫瘍発生率の増加は細胞毒性に由来する二次的な影響であると判断したという回答でございます。

事務局の方は、追加提出された資料に基づいて評価書を追加記載しております。33 ページから遺伝毒性の表がありますが、追加された表はすべて陰性となっております。

36 ページの「14. その他の試験」の 27 行目「②腎毒性試験-2」でございます。廣瀬委員より追加資料要求事項がございまして、雌ラットにおける腎腫瘍発生機序について、組織学的所見と考察が一致していないということで、所見を見直して腎臓腫瘍発生の機序について再考察することということでございます。

回答いたしましては、持続的尿細管障害とその後の尿細管再生は被験物質投与の影響によるもので、高用量群のみ認められています。更に BrdU の 7 日間投与による細胞再生の検討において高用量群では投与 7 日後をピークとして、投与 14 日後及び 18 日後においても標識数が高値を示しています。これらの所見は本剤の標的臓器である腎臓における細胞の持続的回転の増加を示しておるということで、適切な指標であると考えますというような回答でございます。本剤の場合、以下のような理由で 5 つほど理由を示しております。

結論的には「以上より」がありますが、本剤投与により尿細管上皮細胞に細胞毒性及びその結果としての細胞消失に代表される明らかな損傷が起こった、細胞再生及び再生尿細管は形態学的に細胞消失を裏づける間接的な指標であると結論づけられます。

したがって、腎腫瘍発生の機序は、本剤の投与によるエピジェネティックな作用によるものであり、細胞消失は見られなかったが、他の形態学的な変化によりその機序は裏づけられるものと考えますというような回答でございます。

38 ページに関連して 1 行目「(4) 腎細胞の細胞増殖活性試験 (ラット)」が追加提出されております。ここはラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌において腎腫瘍が認められたということから、腎腫瘍発生メカニズムを検討するため実施されたということでございます。この部分はメカニズム試験の関係なので、書き方を後ほど修正したいと考えております。

この結果ですが、一応 7 日間の混餌投与試験と 28 日間混餌投与試験が行われておるのですが、まとめて一番下のところに書いてありますが、ジチアノンを 7 または 28 日間投与したラットの腎臓において雌雄とも細胞増殖活性上昇が認められた。雌では細胞の空胞変性が認められ、腎臓における腫瘍発生物の増加は細胞毒性に由来する二次的影響であると考えられたというようなコメントになっております。

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。生殖発生毒性は特に今回、指摘事項は何もありませんし、今回のレビューに関しても特に問題はありませんでしたので、先に進みます。

遺伝毒性試験で追加要求が出ていて、追加試験をやって、更にそれを踏まえた回答を来ておりますので、こここのところのコメントをお願いできますでしょうか。

○ 太田専門委員

このコメントを出した背景をまず御説明したいと思います。33 ページの表 16 に試験の概要がありますけれども、最初の *in vitro* の試験のところ、上から 3 つ目、4 つ目です。復帰突然変異の 1~3 という試験。80 年代に行われたこの試験では陰性でありましたが、1991 年に行われました試験④で陽性の結果が出ております。これは代謝活性化系存在下で非常に弱い陽性があったということです。

チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験。これも 84 年の試験は陰性でしたけれども、93 年にやり直したところ陽性。この陽性は試験を 4 回やっていて、そのうち 2 回が陽性ということで、非常にマージナルということで再現性がいまいちという意味です。

右のページに行きまして、88 年の染色体異常試験が陽性となっております。ということで、*in vitro* の試験では代謝活性化をしたときに非常に弱い陽性があるという、あるいはあつたりなかつたりという結果です。

in vivo 試験の方では、84 年のマウスを用いた小核試験。2 つ下に 90 年のラットを用いた染色体異常試験で、いずれも陰性だったということが前回の状況でした。普通であれば、そんなに大きく問題にすることはないかと思ったのですけれども、本剤は代謝物にナフトキノンができるんです。ナフトキノンは変異原性があることが知られておりますので、代謝活性化でこういったものができていて、それが本剤の変異原性の原因になっている可能性はどうかということで、1 つは文献考察を依頼したところであります。

もう一つの要求事項は、本剤は腎腫瘍がありますので、そのところについては非常に気になりました。少なくとも腎腫瘍が認められました雌のラットの腎臓において DNA の損傷性、すなわちコメットアッセイをしてくださいというコメントを付けたのがいきさつであります。

回答は、ナフトキノンの変異原性については、いろいろなキノン類の変異原性を調べて、変異原性の強さはさまざまだったというあまり意味のない回答だったんですけれども、見ましたところ、本剤の代謝物であります 2-アミノナフトキノンとヒドロキシナフトキノンにつきましては文献もなかったようですね。それについては不明ということで、これはこのままでいいかなと思います。

腎臓についてのコメットアッセイということで要求いたしましたけれども、それに加えて、更に 3 つの *in vivo* 試験を自主的に加えて試験しています。我々が要求しましたラットの腎臓細胞を用いたコメットアッセイに関しては、試験を 3 回やっております、2 回目はちょっと高い値が認められてはいるんですけれども、再現性とか用量依存性が明確

でないということから、これは陰性と総合的に判断していいのではないかと考えております。

それ以外に *in vivo* の UDS 試験。これは DNA 損傷性を調べる試験ですけれども、ラットの肝細胞を用いてやっておりますが、結果は陰性だったということです。ラットの骨髄細胞を用いた小核試験も実施しております、これも陰性だった。

ラットに放射性ラベルした薬剤を投与して、腎臓と肝臓の DNA を取り出しまして、共有結合があるかどうか試験をしております。これも調べた範囲では陰性だったということで、これらの追加データを総合的に見る限りでは *in vivo* において、こういったナフトキノン体が実際に大量にできることはないだろうと考えられます。それで *in vivo* では変異原性が認められていないということから、本剤は生体にとっては、遺伝毒性はないだろうと評価するのが適切と思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。ラットの腎腫瘍のこともあったのでということで追加試験をやっていただけたけれども、生体内で遺伝毒性が発現することはないという判断で、ありがとうございます。

その腎腫瘍等に関しまして、廣瀬先生から要求事項 8 が出ておりまして、それに対する回答がございます。この回答に関しまして、廣瀬先生、よろしゅうございますでしょうか。コメントをお願いできればと思います。

○ 廣瀬委員

こういうような腎腫瘍が発生する場合には、その投与初期に種々の毒性所見、特に細胞腫が起こって、その結果、細胞増殖が起こることが多いわけですけれども、このジチアノンの場合にはそういう所見ははっきりしませんでしたので、その投与初期において細胞増殖あるいは細胞腫が本当に起こっているのかどうかということを見てもらったわけです。

そうしますと、特に 28 日間投与した場合に発がん性が見られている雌のラットで腎臓に確かに空胞変性が最初に起こって、更に細胞腫が増加すると。その結果と思われる細胞増殖活性が増加して再生、更に 90 日間の試験で過形成が起こることがわかっておりますので、そういう流れが大体わかったということで、この回答はこれでいいかと思います。

ただ、気になるのは、以前にもこの話をしたかどうか覚えていないんですけども、アカネ色素です。これもキノン体の骨格を持った物質ですけれども、それを投与した際にも初期に腫瘍の変性が起こって、空胞変性が起こる。更に核の大小不同が起こって、それが発がんにつながるという所見が見られております。

その所見が起こるところが腎臓の髄質外帯。38 ページの 12~13 行目辺りに腎の髄質外帯で認められたというのがありますけれども、つまりジチアノンでも同じようなところで毒性が起こってきます。

ただ、アカネ色素の場合には、はっきりした遺伝毒性がありますので、このようにジチアノンとアカネ色素の発がんの過程が非常に似ているといっても遺伝毒性のあるなしが随

分違いますので、このジチアノンについては先ほど太田先生から説明がありましたように、腎臓でもコメントアッセイはマイナス、DNAのカバレントバインディングもマイナスということで、遺伝毒性は否定される、そういうことで閾値があると考えていいのではないかと思います。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。今のところに関しまして、毒性の他の先生方で何かコメントはございますでしょうか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今のでトータルでは問題ないですが、廣瀬先生がコメントを出された評価書（案）の36ページの(3)の②の回答ぶりですが、これでよいのかどうかというのを教えてもらいたいと思います。

私が気になるのは、エピジェネティックな修飾があると言っているんですけども、これは一体どういうことかということ。もしそれが本当にエピジェネティックな修飾だとした場合に、がんとの関連では閾値があると考えような話にどういうふうにつながるのかというところで知りたいと思っているんですが、廣瀬先生、その辺をよろしくお願いします。

○ 廣瀬委員

つまりエピジェネティックというのは、非遺伝毒性というような意味ではないでしょうか。メチル化とか、そういう意味ではないと思います。非常に単純な意味ではないでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

具体的に何か化学反応として塩基配列が突然変異を起こすような話ではなくて、通常はDNAのメチル化とかヒストンのアセチル化とか、いろいろと言うんだけど、そういう具体的なことを言っているのではなくてということですか。

○ 廣瀬委員

そういうデータも何もないですから、ここからではエピジェネティックかどうかというのはなかなか言えない。

○ 鈴木調査会座長

要するに根拠のある話ではないというふうに、とりあえずは理解しておくということですか。

○ 廣瀬委員

そうだと思います。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。申請者の回答の中には不適切な回答もここに限らず、これまでいろいろとあったようですので、それはそのまま、うのみにできないということが今回のこの部会でも確認できたということだと思えます。他にないようでしたら食品健康影響評価の項に入りたいと思えます。よろしく願いいたします。

○ 山下評価専門官

それでは、39 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。ここを読み上げさせていただきます。

「参照に挙げた資料を用いて、農薬『ジチアノン』の食品健康影響評価を実施した。¹⁴C または ¹³C で標識したジチアノンを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたジチアノンは速やかに吸収され、吸収率は 38.9～45.9%であった。吸収されたジチアノンは速やかに排泄され、投与後 48 時間で 90% TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は糞中であった。体内では消化管、腎臓、肝臓及び卵巣に比較的多く分布したが、いずれも速やかに排泄され、蓄積性は認められなかった。排泄物中に親化合物は確認されず、多くの少量成分が存在した。主要代謝経路はジチイン環の開裂に続くナフトキノン環の開裂及び抱合化と考えられた。

植物体内運命試験の結果、主要成分は親化合物であった。ほうれんそうでのみ、代謝物 E、F、G 及び H が検出されたが、いずれも 2% TRR 以下であった。主要代謝経路はニトリル基の加水分解、ジチイン環の開裂に続くナフトキノン環の開裂と考えられた。

ジチアノンを分析対象化合物として作物残留試験が実施された。国内で実施された作物残留試験では、可食部におけるジチアノンの最高値は、最終散布 14 日後に収穫したネクタリン（果実）の 1.84 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ジチアノン投与による影響は、腎臓（慢性腎症、尿細管拡張等）及び肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雌に腎腫瘍の発生が認められたが、遺伝毒性試験及び腎毒性試験の結果から、発生機序に遺伝毒性メカニズムが関与している証拠はなく、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価物質をジチアノン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量は表 17 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値が、ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した」ということでございます。

「事務局より」を上の方に四角で囲っておりますが、「ラットにおける主要代謝経路は、追加提出された試験結果を踏まえると、どのように記載すべきでしょうか」というコメントを入れております。

40 ページに津田先生からコメントをいただいております。中身としては、安全係数 100 が適当ではなく、1,000 以上が妥当ということコメントされております。

以上、お願いします。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、一つずつ確認していきたいと思います。

まず最初の動物体内運命試験で要求事項 1 があって、それに対する回答が不十分だということで、蓄積性についてはまだペンディングのお話があったりしてましたので、それを含めて最初の 3~9 行まででしょうか。それと事務局から、どう書いたらいいですかということ併せて確認したいと思います。永田先生、よろしく願いいたします。

○ 永田専門委員

吸収、排泄まではいいと思いますが、代謝ですね。その括弧内に書いている内容ですが、私が気になるのは、親化合物がそのまま吸収されているとは思にくいんです。その点、開裂したものが吸収されるのかをはっきりするべきではないかと思います。そうすると、いろいろなことがわかってくるのではないかと。

それを踏まえて、私の感覚では開裂したものがそのまま吸収されて、その後にキノン体になる。ただ、ここに書いているキノン体の開裂というのは、これは開裂はしていません。資料の 337 ページには図がありますけれども、キノン環は開裂はしていないということなので、あえて書くとキノン体あるいは水酸化体への抱合とか、そこら辺でとどめるのが妥当ではないかと思います。

全体に動態の実験は、今回のデータを見る限りは先ほどお話があるように吸収配列は良好だし、大きくならない。ただ、私も言われてそうだったのは、キノン体が中間体でできるのか若干気にはなるんですが、発がん性がないということであれば、代謝マップあるいは代謝のパスウェイを考えたら、最終的に抱合体は非常に多い。抱合されるとすぐに排泄の方に行きますので、大きな問題にはならないのではないかと判断しています。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

先ほど動物体のところで議論になった AH という化合物ですね。今の代謝マップで言うとナフトキノンの 2 つの SH 体ができている部分が二分子がどう介してつながった形になっているのか。

○ 永田専門委員

これは抱合ではなくて、何か酸で反応させて、それで抽出して、できたと書いてあったように思えたんですけども、そうではありませんでしたか。

○ 鈴木調査会座長

それが生体の中で本当に生ずるのか。そうではなくて、アーティファクトとして生ずるのかという議論のところ、先ほどの説明とちょっと違うのかなと思ったりしたものだから

ら、もしこれはアーティファクトで抽出過程でできるものであって、生体内ではあまり関係ないとなれば、先ほどの結論どおり、これは省いていいよという話になるんですけども、その辺は今の酸で抽出される過程でどうくっ付いて、二分子がこういう形になるよというのは起こり得るんですか。

○ 永田専門委員

反応的には起こると思います。ただ、どういう条件でやったかとはあると思うんですけども、私の記憶では酸で抽出して、それを分析したと書いてあったように思います。ページは出てきませんけれども。

○ 鈴木調査会座長

胃酸で調整するのかな。その後、ヘキサン、ジクロロメタン、エチルアセテート、その他、まだ何か使っていましたか。どこに銅があったのかよくわからないんですけども、それで反応してしまうんですかね。アーティファクトでやるというふうにかなり強く言えるのであれば、全然問題ない。

○ 永田専門委員

1つは、銅が真ん中にくっ付いているというのは、代謝の過程ではこういうのは絶対に起こらないです。むしろこういう形はアーティファクトというとらえ方の方が、中に実際に書いてあるのは抽出の過程でできたと書いてありましたので、私はそのまま、そうかなと思いました。

○ 鈴木調査会座長

そうであれば結論は変わらなくて、最初の記載のところではAHに関する記載は省いてしまっていていいよということになるわけです。そうであれば、あまり問題ない。ナフトキノン環は確かに開裂していないし、先生の言われるとおりでと思います。

○ 納屋座長

ここまでの部分でよろしゅうございますか。事務局の方では、永田先生が修正の文書をお示ししていただいておりますけれども、御理解いただけていますね。後で永田先生にもう一度確認していただいて、正確にそこを修正していただきますようお願いいたします。

植物体内運命試験の項に関しましては、石井先生、臼井先生からございませんでしょうか。

○ 石井専門委員

ないです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。要求事項1でペンディングにされていて、申請者にもう一回抄録を訂正してもらったらどうかというお話がありましたが、それを含めて、ここで最終確認したいと思います。永田先生、今回の回答はかなり不十分なところがありましたので、もう一度そこは再考察をしてもらった方がよいでしょうか。

○ 永田専門委員

そうですね。私としては、先ほどから言っていますように、投与したら安定性も含めて、どの過程で分解はどのくらい行くかとか、そこも考察が非常に重要だと思いますので、そこは一度聞いていただいた方かと思います。

○ 納屋座長

それはそれで進めるとして、ADI の判定を行うことは構わないということでしょうか。

○ 永田専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。毒性試験の項目に関しましては、津田先生のコメントは後で議論したいと思いますが、23 行までに関しまして、御意見がございましたら、お願いいたします。よろしゅうございますか。

○ 山下評価専門官

7 行目に「蓄積性は認められなかった」と記載しているんですけども、こちらの記載はどうでしょうか。

○ 納屋座長

要求事項 1 のところで蓄積性があるのではないかという指摘が鈴木先生からございましたが、7 行のところはここで蓄積性が認められなかったと我々が判断したことになりますが、ここはなくていいような気がいたしますが、いかがでしょうか。鈴木先生、お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

先ほど説明しました。蓄積性の場合には主として $T_{1/2\beta}$ と投与間隔によって決まる問題であって、実際に RI を使った実験では投与間隔 12 時間といった形の実験が行われていないので、残留レベルの問題と単回を繰り返した実験からすると残留はないという表現になっていたんですけども、本当はわからないですねとお話をしました。

ですから、その意味では、ここは速やかに排泄されたくらいまででとどめた方がいいのかなと。その上で先ほど永田先生が言われていた問題と同じく、やはり検討事項としてメーカーの方に伝えるというの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、今、鈴木先生がおっしゃったように、蓄積性は認められなかったという部分は削除して、速やかに排泄されたと修正をお願いいたします。

ADI の根拠となった試験は、ラットの 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験ということで、ここは御異存はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、安全係数に関しまして、津田先生から 100 では不適

当であると。1,000以上が妥当という御指摘をいただいております。これまで非遺伝毒性発がん物質につきまして、津田先生から同様のコメントをいただいております。

○ 津田専門（洋）委員

先に説明させてください。これは600 ppmで発がんします。今までの農薬に比べるとかなり低い濃度です。そういうところで少し調べましたら、これは食品添加物ですけれども、臭素酸カリウムで600 ppmで混餌で同様にして発がんしております。腎発がん物質であります。この物質は残留は認められていない、いわゆる腫瘍のできない物質ということになっています。農薬であろうと食添であろうと、最終的には食品に混入があるなしということですので、扱いが違うはずはないと思います。

そういう意味でそのまま100でやるのは、片方は混入が認められていない。こちら側は単なる普通のとおりで100で割るとするのは、私はおかしいと思います。これだと1 mg/kg体重/日ですけれども、Chlordaneというのは使用禁止の物質ですけれども、禁止のものから比べて100倍くらい弱いとは考えられます。しかしながら、そういうことから比べても、形どおり100で除してADIとするのは、非常にサイエンティフィックに問題がある。

もう一つ、この実験はなぜ600 ppmをやめたのかもよくわからない。もう一つの実験で抄録を見ると1,000 ppmでもやっているんです。それを80週くらいでやめてしまって、新たに600 ppmで止める実験を行って、ここに出ているということも不確実係数が他と同じでは問題があると思います。

そういうことも勘案いたしまして、私は100という数字では安全を守るためのきちんとしたサイエンティフィックな根拠に乏しいと考えます。私としては1,000くらいは必要であると思います。

以上です。

○ 納屋座長

今の津田先生の御見解に対しまして、我々の部会の毒性担当の人間ではお答えできるような内容ではございませんので、是非とも廣瀬先生に御見解をいただければと思います。よろしく願いいたします。

○ 廣瀬委員

このジチアノン、臭素酸カリウムはいずれも腎臓に対する発がん物質ですけれども、その2つの間には根本的な違いがありまして、臭素酸カリウムは遺伝毒性発がん物質と判断されております。したがって、閾値が設定できない発がん物質ですので、原則的には使用が禁止されます。

ただ、食品添加物の場合、最終産物として、それが残留しなければ認められるというような判断がされていたと思います。ですから、今回のジチアノンは今までの毒性試験の結果から非遺伝毒性発がん物質とされますので、当然閾値があります。実際に試験の結果を見ましても、全く毒性が出ないところがありますので、臭素酸カリとは全く違う評価をしないといけないと思います。

Heptachlor は肝発がん物質ですけれども、禁止されると言われているのは土壤残留、環境問題で禁止されているということでありまして、肝臓に発がんがあるので禁止されているわけではありませんので、その辺りが少し理解されていないのではないかという気がしました。

以上です。その他に鈴木先生から何かあれば。

○ 鈴木調査会座長

今、廣瀬先生が言われた点で大体尽きるわけですけれども、特に Chlordane の方は persistent organic pollutions、POPs の方に絡む話で規制されているという話になります。いずれにしても今回の場合のは、一応その代謝物でキノン体ができるよというところも含めて、通常では一応データがそろっているんだけど、念のために幾つかの変異原試験をやってもらって、その上で遺伝毒性発がん物質ではないということがまず確定した部分があるので、それからすると従来の農薬の話のリスクアセスメントのところからすると、安全係数は 100 で問題ないだろうということになると思います。

いずれにしてもハザードとして一部腎臓がんといったようなものが出てくるんですけれども、これも廣瀬先生が言われたとおりで実験の中でそういうものが出てこない用量も事実あるわけですから、あまり心配しないでもよい問題だと思っております。

あとはどういうふうにしましょうか。この辺りのところは農薬とその他のいろいろな化学物質のところの問題で、もう一つ非常に違うというのはどこかと言いますと、非常に多様な試験がガイドラインによって義務づけられているということ。

もう一つは、そのガイドラインというのが、まず高用量でハザードは一体何かというのをきちんとつかめという話がされていて、その後そのハザードが用量相関的な性格を持っていて、閾値があるかということを確認に示せ。つまり最高用量ではハザードをしっかり示せ。最低用量では影響がないということを示せという形のリスクアセスメントの中では原則的なガイドラインになっておりますから、そういったところから比べるとデータが足りないようなことがあれば、やはり追加の安全係数を持ってリスクアセスメントをせざるを得ないということになるんですが、今回の場合はデータの面から見ても非常にたくさんあるということで、私はこの追加の安全係数をかけるということについて、必要ないという見解を持っています。

○ 廣瀬委員

もう一つ付け加えますと、汚染物質の場合には発がん性があった場合に安全係数を幾つかかける場合がありますけれども、その場合はやはり発がん試験が十分でなくて、例えばコントロールの上に用量が 2 つしかない。それでその下の用量でも腫瘍性変化が出ている。そういうことがよくありまして、そういう場合には当然発がん物質であるからということ。それから、実験が不十分であるかということで、安全係数を別にかけることはあります。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 津田専門（洋）委員

今、変異原性とか土壌汚染を言われましたけれども、私が最初に申し上げたのは、600 ppmというのは今でもかなり低い用量で発がんしているということです。それをまず第一に考えています。それが遺伝毒性とか pollution とか、そういうことは関係なしです。それがまず第一です。

もう一つは、この試験でプレリミナリーに長期で 1,000 ppm までやっているのに、実際にはそのデータは出さずに 600 ppm を最高用量としているところが非常に不思議というか、問題だと思います。

重ねて申し上げますが、600 ppm で発がんするというのは今まで多くのここの会議に出てきた試験においても、非常に低い用量で発がんしている。そこを重要なことだと思います。

○ 廣瀬委員

低い用量で発がんすれば、それだけ NOAEL が低くなる。そうしますと ADI もそれに比例して低くなるわけですから、その低い用量でがんが出るというようなことは、それほど大きな問題ではないです。

○ 津田専門（洋）委員

私は低い用量ということが問題だと思います。それだけ発がんポテンシャルが強いということになります。

○ 廣瀬委員

ですから、それは低い用量で出ても、当然 NOAEL があって、その 100 分の 1 で ADI を取るわけですから、ADI が低くなるだけで、特にヒトに対する危険性が増えるという問題ではないはずですよ。

○ 津田専門（洋）委員

そんなことはないです。低い用量で発がんするというのは、ADI と発がん量との間が狭いということです。

○ 廣瀬委員

違いますよ。

○ 津田専門（洋）委員

そうです。

○ 鈴木調査会座長

現実には、そんなに幅は狭くないと思います。あくまで 600 ppm とおっしゃいますけれども、これはこの物質について言うと、高濃度でのハザードの問題であるということです。それに対して閾値があって、更にその 100 分の 1 をかけるという話になりますから、600 ppm よりずっと低いところで NOAEL が設定されて、今、廣瀬先生がおっしゃられたことですけれども、それに対して安全係数をかけることになりますから、もっと高いところで

発がんが見られるようなものとの関係で見ても、その辺のところはあまり問題は実用上のところでは起こらない。

更にもう一つ、我々が最終的に理解しておかなければいけないのは、現実に残留農薬のレベルとして、どのくらいのレベルがあるのか。この 600 ppm という濃度がしかも長期にわたって暴露される危険性、可能性はどういうところにあるのか。その辺のところを見たと上で判断しないとイケない問題なんだろうと思います。

○ 津田専門（洋）委員

今、下との差はないと言いましたが、20 ppm と 600 ppm の差は、他の試験のように例えば下が 20 ppm であって、上が 5,000 ppm とか、はるかに開いているわけです。私の意見では、600 と 20 というのは、差が小さいということです。

○ 納屋座長

どうも平行線のようなので、多分合意には至らないような気がいたします。今 600 ppm というのが問題だという御指摘なのですが、体重 kg 当たりだと 30 mg/kg という数字が表 17 のところに出ておまして、そこでは生涯摂取し続けると、ラットでは発がんが起り得る。ADI としては、これは従来のやり方ですが、1 mg の 100 分の 1 を提案しようとしておまして、0.01 mg/kg ということになりますと、安全域というのは十分確保できるように考えられるんですけども、いかがでしょうか。

でも、こういうふうに申し上げても、津田先生は多分御納得いただけないと思いますので、これは全員一致の見解にはならないと思います。ただ、非遺伝毒性発がん物質であり閾値はあるという結論からすれば、やはり安全係数 100 で ADI を求めるという今までのルールから外れる特殊なケースにはならないと思いますが、いかがでしょうか。

○ 津田専門（洋）委員

繰り返しますが、そうは思いません。やはりその場でポテンシャルを十分勘案してかけるべきだと思います。他の化合物でもそういうことをやっているわけですから、農薬だけ全部押し並べて 100 とやらなくてはイケないということは、私はここでそういうふうに行われていくということを理解して引き受けたわけではありません。多数決でもおやりになれば結構ですけども、私が反対したということは議事に残してください。

○ 廣瀬委員

他の化合物でそういうことがやられているという例は何なのでしょう。

○ 津田専門（洋）委員

食添ではそのものによって変えることがあるとは聞いています。

○ 廣瀬委員

例えばどういうものなのでしょう。

○ 津田専門（洋）委員

私はそれについて、全部調べているわけではありません。事務局の方でお調べになったらわかると思います。

○ 廣瀬委員

ですから、そういう場合はデータが不足しているとか、そういうことが必ずあるはずで
す。発がん性があるというだけで安全係数を 100 以上にするという事は、基本的にあり
ません。

○ 津田専門（洋）委員

発がん性があるだけなどは、私は一言も言っていません。低用量であると言っていま
す。しかもこの試験は農薬抄録を見ると、1,000 ppm まで上げられるのにやっていないと
いうこともあります。

○ 廣瀬委員

それは大きな問題ではないです。1,000 ppm であろうが 600 ppm で発がん性があるとい
うことがわかっているわけですから、1,000 ppm のデータはそれほど重要なデータではな
いです。

○ 津田専門（洋）委員

それは見解の違いでして、私はきちんと見るべきだと思います。

○ 鈴木調査会座長

ハザードとしては、つかまれているということです。ですから、その点では 600 ppm で
あろうが 1,000 ppm であろうが、そのところはあまり問題にはなりません。

ちなみに農薬は安全係数を 100 だけでやっているとおっしゃいますが、決してそんなこ
とはありません。これまでも安全係数 300 にしたような事例が幾つかございます。これは
今、廣瀬先生が説明されたように、基本的にはデータギャップです。データが足りない。
その中には、やればできるのにやらないという話ではなくて、現実に行き不可能であらう
という話について、それでも安全性が担保できないから追加の安全係数をかけますとい
うような判断を我々もしてきています。

ですから、その辺のところは十分なデータがあるという話と、従来、我々がつくってき
た ADI で残留農薬のそのレベルのところでも現実に何かリスクが起きてしまった、ハザード
があったということは、私はいまだかつてないと思っているものですから、十分にこの 10
0 分の 1 という安全係数の逆数ですね。これは根拠があると考えられます。

今回の問題はどこが一番問題かというところ、ハザードは基本的にとらえられている。閾値
がある。その閾値のところの更に 100 分の 1 を ADI にするという形ですから、現実にハザ
ードが起こるような長期暴露は起こり得ない。閾値もあるという話のところになりますか
ら、そんなに御心配しなくても大丈夫だろうと思っています。

○ 津田専門（洋）委員

私はハザードがないとは言っていません。認めているわけです。閾値がないとも言っ
ていません。誤解しないでいただきたい。

○ 納屋座長

閾値はあるけれども、安全係数 100 では不十分だというお考えということですね。

○ 津田専門（洋）委員

そのとおりです。

○ 納屋座長

600 ppm という用量が比較的低濃度ではないかという御懸念があって、そういうふうにおっしゃっているということでよろしゅうございますね。

○ 津田専門（洋）委員

それに尽きます。

○ 納屋座長

そういう御意見をいただいた上で、100 でいいのか、100 以上が必要なのかというところの話に進んでもよろしゅうございますか。進めたいと思いますので、川合先生が帰ってくるまで待ちましょうか。

川合先生が5ページの要約のところでお指摘くださっております。動物の毒性試験で臓器名しか書いていないけれども、所見名も併記してくださいというのがあって、これは39ページではそのような反映されて書いてございます。16～18行でしょうか。例えば「腎臓（慢性腎症、尿管細拡張）及び肝臓（肝細胞肥大等）」というふうに所見名が書いてありますので、これと同じように要約のところも修正していただくということをお願いしたいと思います。

事務局からこのボックスで、どのように記載すればいいかというお話が出ておりましたが、今までのところをまとめて必要なものを記載していただければよろしいかと思えます。

川合先生がお帰りになりましたので、ADIの結論を出したいと思えます。今、安全係数100あるいは100よりも更に追加の係数が必要だという議論が行われておりましたが、とりあえずデータはすべてそろっているということ。非遺伝毒性メカニズムによる腫瘍形成であり、閾値があるということ。従来のやり方であれば、こういうケースでは安全係数100でやってきたということがあります。

ただし、今、津田先生から御指摘があった600 ppmというのが低い濃度であるという御見解があった上で、我々はどうしましょうかという判断をしたいと思えます。従来どおりの100でよいという考え方と、津田先生のようなお考え方を尊重すべきだという考え方もあると思えますが、御意見をいただけませんかでしょうか。

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

私は個人的には無毒性量ははっきりと示すことができたので、従来どおり100でいいと思えます。

○ 納屋座長

高木先生、いかがですか。まさにレギュラトリートキシコロジーの御専門の見地からのコメントをいただければと思えます。

○ 高木専門委員

私も基本的には廣瀬先生のおっしゃったとおりでいいと思います。600 ppm で発がんが見えていますけれども、NOAELは20 ppmで、その30分の1ということで、十分スペースも開いています。あと100かどうかということですが、100でいいとは思いますが、1つ気になるのは、この腫瘍が雌の腎がんということで、比較的レアなもののような気がするので、そこはどう考えるかが気になりました。

○ 納屋座長

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

大変判断が難しいですけれども、私は結論から言った場合は100でいいだろうと思います。特殊なケースをたくさんならべてみて、それぞれでやっていると、かえって非統一的な感じになってしまうから、この場合は割と毒性がはっきりしているから、当面100で行ってもいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

津田先生は100では不十分だということ承っておりますので、改めてお尋ねはいたしません。そういたしますと、部会としては100でよいという結論になろうかと思います。津田先生のコメントはしっかり承った上で、議事録に残る形になりますけれども、それで進めさせていただければと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

○ 津田専門（洋）委員

どうぞ。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 津田専門（洋）委員

今のどうぞというのは、賛成したという意味ではないです。

○ 納屋座長

この部会の結論といたしましては、安全係数は100として、ADIは0.01 mg/kg 体重/日ということにさせていただきたいと思います。どうもありがとうございます。

それでは、これで審議を尽くしましたので、今後の進め方について、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 山下評価専門官

本日ADI評価をいただきましたので、最初の方で抄録修正のことがありましたので、これが提出され次第、これを審議結果（案）として農薬専門調査会幹事会に報告するという予定です。農薬評価書（案）につきましては、本日御指摘のあった事項等を踏まえ修正させていただきますので、先生方にはまたメール等で送らせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

○ 納屋座長

特に要求事項1につきましては、抄録の修正の指示内容につきまして、細川先生、永田

先生、鈴木先生に内容を確認していただいた上で、進めていただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

以上で審議を終わります。

○ 石井専門委員

1つだけ、つまらない間違いがあります。3ページの一番上の日づけが間違っています。1995年ではないです。

○ 納屋座長

事務局の方で確認して、修正をよろしくお願いいたします。

以上で審議を終わらせていただきます。暫時休憩したいと思います。あの時計で16時5分まで休憩させていただきます。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、次の剤の審議を始めたいと思います。農薬フルアジナムの食品健康影響評価を行います。

特にこれは一度審議して、いろいろとありましたので、そのことの経緯を最初にきちんと説明していただきたいと思います。資料3-2として配っていただいているものを中心に御説明をしていただけますでしょうか。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、資料3-2をお願いします。フルアジナムの審議の経緯をとりまとめております。

フルアジナムにつきましては、ポジティブリスト制度の施行に伴う暫定基準値、また適用拡大申請に伴いまして、評価依頼が行われているという背景がございます。それを受けまして、食品安全委員会農薬専門調査会の方では、確認評価第二部会におきまして、2006年から審議を行いまして、2008年の幹事会で審議を終了しております。

2008年6月第244回食品安全委員会にいわゆるパブリック・コメントを開始するためにフルアジナムの評価書(案)を説明したところ、催奇形性などにつきまして意見が出されました。その内容を農薬専門調査会に確認するというので、パブリック・コメントを行いつつ、該当する試験について確認を行っていたところです。

その結果、3番ですが、統計処理を行っていないという疑義が生じたことと、未提出の発生毒性試験があることがわかりました。これを受けまして、2008年9月の第253回食品安全委員会にその旨を報告いたしまして、農薬専門調査会で再度審議をすることになっております。

翌日の日づけで農薬の申請者に対し、統計処理を行うことと未提出試験を提出をするよう求めております。それにつきまして、試験が2009年6月4日によく出てきましたの

で、評価書を取りまとめて今日の会議で審議することになって次第でございます。

このフルアジナムで未提出データがあったことを受けまして、5番になります、裏面をお願いいたします。関係省庁の方に、農薬に関する評価に必要なデータにつきましては、未提出データがないようお願いをしているところでございます。我が国以外のEPAですとかヨーロッパのEFSAに対して出されたいろいろな毒性試験がありますので、それにつきましては各メーカーさんの方から提出を受けているところでございます。

表に戻っていただきまして、フルアジナムにつきましては一度パブリック・コメントまでは行った剤ですが、未提出データがあったことと、発生毒性試験の一部に統計処理が行われておらず、それを改めて行ってもらったということで、そのことを中心に本日の審議をお願いできればと思います。

それでは、資料3-1の評価書(案)をお願いいたします。

8ページの「7. 開発の経緯」がでございます。これは石原産業が開発いたしました殺菌剤でございます。適用拡大、インポートトレランス申請、暫定基準値といった申請がございまして、それを受けての評価になります。

9ページ。農薬抄録と米国の資料、豪州の資料、カナダの資料を基に安全性に係る試験をまとめてございます。先生方からコメントのあった部分を中心にしていきます。

9ページの25行目「b. 血中濃度推移②」のデータです。これにつきまして、細川先生は本日欠席されておりますが、①の試験と同じような内容ですので、これは削除したらいいのではないかという意見をいただいております。抄録を見ますと、①の試験と②は年度と実施機関が違うという全く別物の試験でございます。

11ページで「③代謝物同定・定量」という部分です。試験の名称ですけれども、他のところと違まして、ここは分析方法を書いておりますので、代謝というものに名前を改めております。永田先生より21行目にコメントをいただいております。

後ほど1の(1)の④のdという試験がでございます。これは13ページにございますが、この試験を基に11ページのaの代謝をまとめてございます。事務局でわかる範囲のところは回答に書いてございますが、後ほど永田先生から、この部分のコメント、説明をいただければと思います。

11ページの30行目、永田先生よりコメントをいただいております。恐らく①の試験と②の試験で高用量群でTARの分布が数字の差が大分開いているという意見かと思いますが、そこは後ほど御説明をいただければと思います。

12ページの1~2行目、永田先生より腸内細菌の話について明記すべきではないかという意見をいただいております。

14行目に永田先生より胆汁中に排泄された量につきまして、大部分は書いていないんですけれども、明記すべきであるというコメントをいただいております。

14ページ「e. 胆汁中排泄③」は追加提出された試験です。これは13ページの①、②と同じような結果となっております。

11 行目「(2) 畜産動物」の「①ヤギ」が追加提出された試験でございます。

16 行目ですが、腫瘍排泄経路は糞中。

22 行目では、最も高い放射能濃度が認められた組織は肝臓。以下、脂肪、消化管、腎臓、筋肉ということでした。また、胆汁排泄が排泄経路の一つであるということです。これは説明を省きましたが、前のページのラットと同じような傾向でございます。

15 ページ「②ニワトリ」も追加提出された試験でございます。ここは先生方から特段コメントはいただいております。

動物代謝は以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。確認をしたいと思います。まず 9 ページの b の試験は削除しようということで、これは永田先生、よろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。11 ページのボックスの中で永田先生からコメントがありまして、大多数の放射活性物質が何か記載されていないので明記すべきであるということですが、これは追加要求をした方がよろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

その上のところの細かい数字はちょっと見えないんですけども、足していくと TAR が 30% に全く足りません。メインのものがよく書いていない。先ほどと同じような話ですが、どうもこの剤はニトロ基が付いたもの。前回のこの会議でもそうだったんですけども、あの剤もニトロ基が付くとどうも吸収が悪くて、まず腸内細菌で還元されてアミノ基になったものがどうも吸収されていそうだと。

そうすると、例えば 11 ページの評価書の中の上から 10 行目ですね。糞中から親化合物が検出されたとあるんですけども、尿中にはなかった。ところが胆汁中からには何も書いていないです。代謝産物だけがこれがあると書いてありますけれども、幾ら足してもこのパーセンテージにならないので、そのところは明確にすべきだと思います。12 ページのも同じ内容のコメントです。

11 ページの下の方、低用量と高用量の TAR のデータがどうも違っているように見えます。恐らくその裏に腸内細菌での代謝が非常にかかっているところを含めて、もう一度きちんとしたデータなり考察をしていただきたいというコメントであります。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。代謝のデータがまだ不十分である。同定されていないものがかなりあるという御指摘でございます。植物代謝のところとも併せて追加要求が必要ではなかろうかという話になっていこうかと思っておりますので、とりあえずこれはこのままの

形で話を先に進めたいと思います。

永田先生、他の動物体内運命のところコメントがありましたら、よろしく願いいたします。

○ 永田専門委員

他のところは評価書とこちらのデータを見る限りは、大きな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、先に進めてください。

○ 佐藤課長補佐

15 ページの 16 行目以降になります。植物体内運命試験でございます。臼井先生と石井先生からコメントをいただいております、評価書（案）の方には反映しております。

16 ページの 7～8 行目で臼井先生より削除という意見をいただいております。

18 ページの「(7) ばれいしょ②」の 2 番目の試験は追加提出された試験です。これにつきまして、石井先生より大きい意見といたしまして、ボックスの真ん中の石井先生の最初のコメントになります。修文案を丸々いただいております。

その次に石井先生から、抄録の方では皮だけ代謝物の分布が書いてあるということで、内部組織についてもきちんと抄録に書くようにというようなコメントをいただいております。

19 ページ「(8) らっかせい」の試験です。これも追加提出された試験でございます。この試験につきまして、臼井先生から文言、文中の修文をいただいております。

19 行目のボックスで石井先生より、らっかせいの試験は 3 回実施されていますが、抄録の方が不十分だというコメントをいただいております。

19 ページの「(9) りんご」の試験です。これも追加提出された試験でございます。石井先生、臼井先生より修文案をいただいております。

土壌中運命試験、水中運命試験の方では、大きいコメントはいただいております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。ここまでの部分につきまして、石井先生と臼井先生からコメントと追加データの要求をいただいておりますので、コメントをお願いできればと思います。

石井先生、よろしく願いいたします。

○ 石井専門委員

追加分につきまして、実はこれを見ていて不思議に思ったのは、ばれいしょとぶどうが追加されて、前にも出されているデータがあるんですけども、これは代謝物の同定をしているものが違うんです。皆さんが一目でそれがわかるようなものは、抄録の 564 ページのところを見ていただくとわかります。

例えば一番下に 2 つばれいしょが載っていますが、これで何が違うかという B という

代謝物と K という代謝物に関係しまして、K はシステインの抱合で、それが更にグルコースが付いたような化合物で、これは同定しているんです。

もう一つ、最初に行われた試験では、その K が見つかった場合は B が見つからず、B が見つかった場合は K がないという関係になっているんです。多分これは試験は別々の全く違うところへ依頼して行っているんで、情報をちゃんと与えていないのではないかとということが一つあります。だからといってどうということはないんですけども、追加で出されたものと以前に出されたものが若干同定している代謝物が違っているんです。

それはマイナーな代謝物ですので、大量に出ているわけではありませんので、それはそれでそういうことがあったということで、どう書こうかなと思ったんですけども、じゃがいもで一番気になりましたのは、18 ページの「(7) ばれいしょ②」です。例えば 3~4 行目で「処理放射能のほとんどは植物体中に取り込まれていた」と書いてあります。これがまず気に入らないです。

なぜ気に入らないのかというと、ばれいしょにこの薬をまいたのは茎葉部、地上部にまいているんです。いもにほとんど取り込まれていたわけではないんです。取ったいもの泥を落としたら、ほとんどいもで、そちらの方にはあまりなかったと解釈せざるを得ないんですが、どうもレポートを書いた人がどうも、いもがどうやってできているのかをよく知らないものだから、こんなことを書いてしまったのではないかと。要するにちゃんと分析はしましたと。けれども、いもというものがどんなものか知らない。いものことを「植物体」などと書いてあるんです。植物体と書かれてしまったら、どこを取ったかわからないではないかということで、いもは普通は塊茎といいますので、ちゃんと書いてくれればいいなということで幾つかコメントを載せているだけです。

文章そのものは、私が書き直しはしましたけれども、事務局の「処理放射能のほとんどは植物体中に取り込まれていた」だけ修正していただければ、別にそのままで構わないです。それが 1 つです。

19 ページの「(8) らっかせい」につきましては、3 つ試験をしたと書いてあるんです。ところが書いてあるのは 2 つしか書いていない。抄録を読んでいると一番最初にやったものは、どうもあまり成長がよくなかったみたいなことが書いてあるんですが、成長がよくなかったからデータとして採用しなかったとも書いていない。そこのところがはっきりしない。表が載っているんですけども、3 つやった試験のどれを書いたのかの説明もない。だんだん面倒になってきて手を抜いたのではないかというイメージがするので、抄録をちゃんと作り直してくださいよということです。

それから、やはり追加で出された試験については、我々は抄録だけを見ていればいいんですけども、元の情報を見せてもらえれば、そこがちゃんと直せたんですけども、それがなかったものですから、こういうコメントを出しました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。臼井先生、お願いいたします。

○ 白井専門委員

私の方から指摘させていただいた最初の 16 ページの「(2) いんげん(成熟植物)」の部分につきましては、この実験が茎葉とさや処理と同時に土壌処理もしているようです。省略してもよろしいのではないかとこのところは、土壌処理の結果ではないかと思えます。これは既に 1 回審議されておりまして、土壌処理は記載しなくてもいいという結論になっていたのではないかという気がしまして、ここの部分は削除、省略した方がよろしいのではないかということです。もし土壌処理も併せて記載した方がよろしければ、その旨を記載されるとよろしいように思いますが、私は省略でよろしいのではないかと思いました。

その他につきましては、石井先生が言われたのと同感ですが、私の方からは、これはかなり代謝が早くて、特に生体成分に取り込まれている量が多いという印象を受けましたので、それがわかるような表現がよろしいのではないかと思えます。ですから、濃度は必ずしも不要かなとも思いましたが、抄録に載っていましたので載せました。そういうことで、基本的には生体成分に取り込まれているということでございます。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。植物体内運命試験につきましても、一部不十分どころがあるという御指摘で、3 つ試験をやっているうち 2 つしか報告していないという御指摘がありました。動物体内運命試験につきましても不十分であるので、もう一度きちんとしたデータを出せという御意見もございましたので、ここは両方併せて追加資料を要求した方がいいのではないかと思えますが、永田先生、石井先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

追加をお願いいたします。

○ 石井専門委員

私の方も元を見えていないから何とも言えないんですけども、抄録は少し丁寧に書き直していただきたらと思えます。白井先生がおっしゃったように、大事なことと大事でないことをはっきりしてもらいたいとか、生体成分に取り込まれているということは、そう言うてくれればいいので、加水分解して何%移行したみたいなことを丁寧に書いてありますが、そういうことはあまり必要ないです。

○ 白井専門委員

ついでと言って申し訳ありませんが、C につきまして、健康影響評価にも記載がございしますが、これは推定される、あるいは考えられるということが書いてあります。結局 TLC でクロマトしてあったということで、代謝から見ますと多分できているんだろうと思えますけれども、確認されていないようですので、その後、確認しているかどうかということをお聞き合わせいただけるとよろしいように思えます。

○ 納屋座長

今の白井先生の御指摘も含めて、追加要求事項として申請者に出していただければと思

います。内容につきましては、また白井先生の御確認をしていただいた上で、文章をまとめていただければと思います。よろしくお願いたします。

石井先生からは詳細な報告書があった方がいいという御意見がございますので、GLPでやってあれば最終報告書というのものもあるでしょうから、そういったものも提出をしていただくこともお願いした方がよろしゅうございますでしょうか。

○ 石井専門委員

事務局の方には出ていないんですか。何も全部見る必要はないですよ。要するに抄録が反映していれば、私がいちいち確認することもないと思います。

○ 高橋評価専門官

ポジティブリストということで、一応抄録だけという整理でお送りしたので、データまで付けずに送ってしまったんです。

○ 石井専門委員

確かに ADI にあまり関係ない話ではあるんですけども、もうそんなに中身は変わらないでしょうから、あの分厚いのを見せられても大変ですから。最初に見せてもらわないと、後は元気がなくなりますから。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、ここまでのところはそういうことで、先に進めたいと思います。どうぞよろしくお願いたします。

○ 佐藤課長補佐

24 ページ以降「8. 急性毒性試験」です。

25 ページの一番最初に表に 1 行、新たな試験を追及してあります。吸入（鼻部）からの結果でございます。川合先生から一番右側のセルのところでコメントをいただいております。

25 ページの 13 行目「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」です。

18 行目以降の文章を表 10 として 26 ページにまとめてございます。川合先生より文章丸々削るのはどうかというような意見をいただいております。

26 ページの「10. 亜急性毒性試験」の「(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）」です。雌の 500 ppm の所見で一番下です。慢性肺炎の増加というところで、三枝先生と川合先生よりコメントをいただいております。

27 ページ「(3) 90 日亜急性毒性試験（イヌ）」です。17 行目の後ろの方の二重線「タペタム」という用語についてコメントを三枝先生よりいただいております。

28 ページ「(5) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）②」の試験で追加提出された試験です。これは(4)の試験と投与量が違う試験でございます。神経毒性は認められておりません。

28 ページの「(6) 21 日亜急性経皮毒性試験（ラット）」です。雌の 100 の投与群の所見で、三枝先生よりミスを指摘いただいております。

29 ページ「(2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)」です。三枝先生より試験した動物の数についてのコメントをいただいております。また、貧血の回復についてもコメントをいただいておりますので、12～13行目に追加してあります。

30 ページをお願いします。先ほどの試験の毒性所見をとりまとめた表でございます。すみません。ここで川合先生のコメントを反映するのを怠ってしまいました。雌の1,000 ppm投与群の上から7つ目の「肺炎、肺胞上皮の立法上皮化生」という所見を臓器をまとめるために、下の肝臓の部分が終わった後に移動させたらいいのではないかという意見をいただいております。これは雄の方も多分同じだと思います。

31 ページ「(4) 2年間発がん性試験(マウス)①」です。ここで川合先生と三枝先生よりコメントをいただいております。試験した動物の群の数え方についてです。

表17について最終と殺を含めた全動物のデータということで、事務局の方で改めて表の数字を直しております。また、川合先生より事務局からの質問に対しての答えもいただいております。

32 ページ「(5) 2年間発がん性試験(マウス)②」でございます。ここで川合先生より最後のボックスですが、コメントをいただいております。中枢系毒性のことについて意見をいただいております。

33 ページをお願いいたします。三枝先生より表19についての動物群の数え方についてコメントをいただいております。

ここで一旦区切った方がよろしいでしょうか。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでの部分に関しましては、それぞれ御専門の先生方からコメントをいただいて、それを盛り込んだ修正ができております。それ以外の点につきまして、何かまだ漏れとかがございましたら、どうぞよろしく願いいたします。

○ 川合専門委員

1点だけ大変迷ってコメントをしたんですけども、実は中枢系の病変があちらこちらにあるんですが、この評価書のコメント部分では確かに最後の方では健康評価の考察を少し加えてあるけれども、神経系の病変について、もう少し盛り込むべきではないかと思えます。EPA 辺りも少しコメントもしているみたいですし。

要するにこれは純度が問題になってくるんだろうと思えますけれども、混合物によるものという辺りのことも総合的にあとのその他の試験のところどこか。ここか、あるいは最後のところどこか1回まとめて見解を整理し直した方がいいと思えます。こういう薬剤で中枢系の病変が出てくることの重さを御理解願いたいと思えます。書き方としては、私がコメントした辺りに書き込むか、あるいはその他の試験の最後辺りにきちんと考察した上で健康評価の話をもっと書かせた方がいいと思えます。

これは確かにその他の試験を見ていると、純度が高いものではないと書いてあるんですけども、実際に使う場合にこの混合物が絶対に入るか入らないかは実用的な問題で、

この資料を読んでいる限りではわからなかったです。その辺りも何かの形で資料でお教え願えれば一番いいんですけども、これを実際に使う場合に含まれてる可能性があるんだったら、かなりこれは重みのあることではないだろうかと思います。これが私の読んだ印象でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。とても重要な御指摘だろうと思います。中枢神経系に対する影響について、追加のコメントを出して回答を求めるのがいいのではないかと思います。いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

既に動物代謝、植物代謝につきましても抄録が不十分であるという御指摘をいただいておりますので、ここも追加の資料を要求するか、あるいはコメントを要求するかをしたいと思います。

○ 川合専門委員

安全性に関するものを最初の方で考察したものがあんですけども、その中にも中枢に関してはほとんど触れていないから、改めて見解をもらった方がいいと思います。特にどのような毒性が出てきていないか。そのメカニズムをどう考えるのか。そして、リスクアセスメントですね。実際に使うものの場合にどのくらい考慮することなのか。この辺りを軸にして、面倒でも研究者の方から御意見をちょうだいして盛り込みたいと思います。

○ 納屋座長

事務局の方で整理して進めていただけますようお願いいたします。33ページにつきましても、三枝先生からデータの解析が不十分であるという御指摘をいただいておりますので、ここについてもデータをきちんと整理し直して提出するように要求した方がいいのではないかと思います。三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

これは事務局の判断なのかよくわからなかったんですけども、データの整合性がないということで、途中で殺したものを加える方がいいのか。あるいは計画的に途中でこうするのはやめておいて、途中殺と最終殺のところで考察するのか。その辺をどちらかにした方がいいと思うんです。

例えば発がんを考えた場合に途中殺がどれだけ意味があるかというのは、あまり意味がないのではないかと。早く出たよというのと、その辺はどうですか。

○ 津田専門（洋）委員

意味がないです。

○ 三枝専門委員

ですから、その辺を整合性を持たせて、それで解釈をした方がいいと思います。

○ 納屋座長

ここの部分に関しましても、事務局の方で内容をもう一回整理して、その内容を三枝先生に御確認いただいた上で進めていただければと思います。

ここまでのところで、他に御意見がございましたら、お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

簡単な話で、27ページのタペタムについて、実はもう数年前に動物薬の専門調査会の方で問題になったことがあります。実際は病理の先生と生理の先生は若干見解が違うんです。病理の方は壁紙という表現がいいんだという話ですが、獣医の生理の方の教科書ではタペタムと書いてあるものですから、それで両方併記するのがいいのかなという気持ちではいるんです。「tapetal fundus」となっていますから、基底部壁紙（タペタム）というような形でよろしいかどうかと思っています。

○ 川合専門委員

タペタムといったら脈絡膜壁紙と訳すのではなかったですか。その辺りも学術的に用語調査をしてみないと、似て非なるものなのか、同じものなのかが間違えてしまいます。

○ 鈴木調査会座長

イヌの話ですから、それで間違いはないと思います。言っているものについては、まず間違いはないと思うんですけれども、用語の問題だけだと思います。ただ、要は病理の方が専門用語として確定している。整理の方ではこういう使い方もするという話があるので、その辺のところは両論併記でよろしいかという意味合いだけです。

○ 納屋座長

それでは、どちらかを括弧にして、両方書いていただくことにしたいと思います。

他にございませんでしょうか。では、先をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

33ページの「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

34ページ「(2) 発生毒性試験（ラット）①」です。これが、統計処理が行われていなかった試験でございまして、申請者の方が改めて実施しまして、訂正された抄録を受けまして、評価書の13行目以降を大分書き直してあります。

29行目「(3) 発生毒性試験（ラット）②」です。追加提出された試験です。これにつきましては、35ページに肝臓重量の増加について事務局から質問を出しております。納屋先生より毒性の方の試験の解釈と整合性があればというコメントをいただいております。

12行目「(4) 発生毒性試験（ウサギ）」です。20行目以降、納屋先生より修文をいただいております。

36ページ、事務局よりボックスで質問を出してございます。これは食品安全委員会の方で議論がございまして、胎児毒性についての考え方です。下の方に豪州評価書の38ページの該当部分の逐語訳を掲載してございます。これを踏まえまして、評価書の書きぶりの検討をお願いいたします。

36ページ目以降「13. 遺伝毒性試験」です。ここは、特段コメントはいただいております。

38ページの4行目以降「14. その他の試験」の(1)の試験です。これは回復の試験で

すが、39 ページの上の方に追記してございます。以前までの評価書には書いてございませんでしたが、他の農薬の評価書に書いていることがありますので、追加してございます。

39 ページの 2 行目「(2) 腫瘍性病変の機序について」の①でございます。高木先生より 8~9 行目に修文をいただいております。

40 ページ「(3) 中枢神経毒性確認試験」でございます。ここで高木先生よりコメントをいただいております。最初に①といたしまして、抄録にあります試験を①として追加してございます。本試験の目的についても 3 行目以降に 3 行追加してございます。

ずっとめくっていただきまして、原体混在物全般、原体混在物の 5 番についての試験がずっと書いてございます。

原体混在物の 5 番が中枢神経に悪い影響を出しているのではないかとということで、42 ページの 14 行目にまとめのようなものが書いてございます。先ほど川合先生よりコメントがありましたように、34 ページにボックスで何かしらまとめのようなものが要るのではないかとコメントをいただいております。

43 ページ目、高木先生よりイヌの網膜の試験、抄録 276 ページですが、それも 3 行目以降に追加してございます。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。生殖試験に関しましては、後からデータが出されてきたということもあって非常に不愉快ではありますが、修文させていただいております。

ラットの発生毒性試験が 2 つ行われていて、追加されたのが②ですが、そこでは親動物の肝臓重量を測っていて、全用量で重量増加があったと。でも、ラットの 90 日間の混餌投与の結果から休薬するとこれは回復するから有害事象ではないという見解が出ておりましたので、その見解を受け入れるかどうかということは毒性の先生方の御判断もいただきながら判断したいと考えて、ここにこのようなことを書かせていただいております。

もしもこれを毒性と考えれば、親動物に対する無毒性量は 10 mg よりも下ということになります。その辺のところの御見解をいただければと思います。どうぞよろしく願いいたします。

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門（洋）委員

投与をやめれば戻ったから毒性ではないという議論はおかしいと思います。やはりそれだけの反応をしているわけですから。ただ、私はそのまま受け入れてきているわけではありませんが、組織学的変化がなければ毒性はないという不可解な意見もございますので、どうなるかわかりませんが、回復したから、それは毒性量ではないというのは、私は正しくないと思います。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

同じ意見です。

○ 納屋座長

高木先生、川合先生も同意見ということでよろしゅうございますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。これは毒性とみなさないということは否定しました。したがって、親動物の無毒性量は 10 mg よりも下ということに、ここではさせていただきます。

4 のウサギに関しましては、統計学的な有意がないところについて、オーストラリアの評価書では薬剤の影響だということ判断しているということがありましたので、それをどのように盛り込むかということ。これは親委員会で御指摘されたということですので、全くそれを無視するというのは失礼なお話ですので、事実をきっちり書かさせていただく。統計学的な有意はなかったけれども、こういった変化がありましたということをごここに追加記載をさせていただいております。

遺伝毒性に関しましては、太田先生、何かコメントはございますか。

○ 太田専門委員

特にありません。

○ 納屋座長

その他の試験につきましては、ここで高木先生からもコメントをいただいております、純品では中枢毒性はないけれども、混在物ではいろいろとありそうだとことがここに書いてございます。さっきの川合先生の中枢毒性に関する懸念と併せて、ここでまた御意見を賜ればと思います。

では、川合先生、お願いいたします。

○ 川合専門委員

先ほどの繰り返しになるんですけども、要するに実用的な問題で、混在物が入ってくる可能性がどのくらいか。実際に使うもので純度がどのくらいであるかが大きいと思います。実際に毒性試験で 100% のものは出なかったけれども、99 コンマ幾つとか 95 コンマ幾つというものと、既に毒性として中枢に出るんです。いわゆる検体のマネジメントに関する部分も含めて、ここはきちんと確認しておいた方がいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

農薬抄録の 14 ページにこの剤の規格がございまして、混在物 5 については 0.3% 未満という形の規格がございまして、多分この後ろの方の 42 ページの⑦の試験辺りのところに 0.1

%というような話が出ていて、それを基に NOAEL が 0.02 mg/kg 体重/日だから、それを 0.1 で割ってやると 20 mg/kg というのはフルアジナムの製剤の NOAEL になるだろうという考察がしてあります。日本の場合はもうちょっと高いので、それで割るということになりますと、この値がもうちょっと小さい値になる気がします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。それ以外にここまでの部分に関しまして、御意見はございませんでしょうか。

そうしますと、ここまでのところで資料をきちんと整理することとか、データをもう一度詳細に解析することとか、いろいろと指摘事項が出ております。それらがまだ回答がない段階で ADI を求めていかどうかという御判断をいただかなければならないと思うんですが、何も無理して今ここで ADI を求めなくてもという印象はございますけれども、御意見をいただけませんでしょうか。どうぞよろしく願いいたします。

永田先生、動物体内のデータをきちんとした方が ADI を求めるにはよろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

表現的なデータを見る限りは、要するに代謝の吸収と測定で言えば問題はないんですが、メジャーなものははっきりしていないところがありますので、そこははっきりさせてから、きちんと決めた方がいいと思います。

1 点お伺いしたいのですが、評価書の 39 ページの肝ミクロソーム UDP グルクロン酸転移酵素が誘導されるから甲状腺機能に変わると書いてありますけれども、前のときは質問しなかったのですが、これはどういう実験をやられているんだろうかなと。

実は薬物代謝酵素はいろいろな薬物によって誘導されるのですが、必ずされるものは恐らくグルクロン酸の抱合酵素を誘導されるんですけども、必ずしもここに書いている甲状腺機能に直結していないのがあるんです。言い換えれば、ここの実験はコントロールを立ててあるのだろうかと思うんですけども、その点は確認をしていただけますでしょうか。

○ 納屋座長

たくさん指摘事項が出そうなので、その件も含めて指摘として追加要求をしたいと思えます。やはりメジャーのものをきちんとはっきりさせてからでないと、ADI を求めるべきではないという御意見をいただいておりますので、その御意見が一番かなと思えますが、そういうことであれば本日の評価はここまでということになりますけれども。

○ 鈴木調査会座長

永田先生の話は、農薬抄録の 272 ページ以降のところ抄録が出ておまして、コントロールがあるのかというのはよくわからなかったんですけども、一応実験としては当然 0 ppm の話が入っていて、それが対照群、コントロールだと思うんですが、それではだめですか。

○ 永田専門委員

要するに誘導をかける別の薬剤をやって、それで UDP が上がって、それが本当に甲状腺のものに結び付いているかどうか。要するに確実に起こるような薬剤をコントロールで使う必要があると思います。

○ 鈴木調査会座長

陽性対照という意味ですね。

○ 永田専門委員

そうです。

○ 鈴木調査会座長

通常この実験のところは極めて有名な機序の問題になっていまして、用量反応関係のところと甲状腺のホルモンそのもの、その上位の内分泌器官ですね。下垂体から出てくるホルモン。そういったものが経時的にちゃんと整合性を持って動いているかどうか。更に甲状腺のところの病理的な変化が合理的な変化かという話で、大体が従来は認められていることだと思います。

甲状腺に関しても、これ以外の機序で甲状腺に障害を与える部分はたくさんありますから、一応、薬物代謝酵素が亢進して解毒が進む。なおかつこの反応はラット、マウスなどサイロキシン・バインディング・グロブリンが遺伝的に欠損しているものですから、ものすごく拡大されて出てくる現象だというのがわかっているんです。イヌではこういうことが起こらないし、ヒトでもこういうことが起こらないというのは一応知られていることなので、特にポジティブコントロールは必要ないのではないかと通常は考えられています。

○ 納屋座長

今、永田先生が御指摘の当該試験は、2004年に GLP でやられて、国内の受託機関で行われた報告書ということですので、GLP に基づいた最終報告書も提出されていると思います。それを実際に永田先生に見ていただいて、それで実験条件が適切であったかどうかを御判断いただくことも可能性なんですけど、最終報告書を取り寄せていただく方が一番いいのではないかと思います。

では、ここにあるようでしたら、後でまた御確認をいただくか何かして、総合的な判断として、ADI 設定まで至ってよいかどうかという御判断をいただきたいと思いますけれども、やらなくていいのではないかと個人的には思います。

○ 鈴木調査会座長

多分それと関連するんですけども、その前に幾つか資料が欲しいという話になるでしょう。その部分を具体的に確認してもらえないでしょうか。そうすると話がしやすいと思います。

○ 納屋座長

私はうろ覚えのところもあるかもしれませんが、それぞれ御専門の先生方からコメントをいただければと思います。

まずは 11 ページの動物代謝のところ、放射活性物の大多数が同定されていない。ここをきちんとすべきであるということで、ここのデータを求めるということがまず 1 点あるかと思いますが。

その次のページでは、腸内細菌による代謝が行われているかどうかというデータを求めるということもあろうかと思いますが。

18 ページでは、植物代謝のところ、石井先生から分析結果を追加しなさいという御指摘がございました。

○ 石井専門委員

抄録を少し丁寧に書いてもらえれば。英語ではちゃんと書いてあるので、抄録をつくった人がはしょったのではないかと思いますので、抄録を見直してもらって。

○ 納屋座長

ここはそういう意図だということでした。

19 ページのらっかせいにつきましては、3 つの試験のデータをすべて出すようにということだと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

○ 石井専門委員

見ましたら、原本にも 2 つしか書いていない。3 つ試験したと原本にも書いてあるけれども、報告には 2 つしか書いていない。これは抄録を書いた人の間違いではなくて、レポートを書く人がどうしたのかなど。そのところがはっきりしないんですけれども、3 つ試験をしたと書いてあるんですが、レポートは 1 つになってしまっています。

○ 納屋座長

ラットの生殖試験が後からこそっと出てきたように、都合の悪いデータは隠していることもあるかもしれませんので、3 つやったんだったら 3 つ全部出していただくことを正式に要求した方がいいのかなという気がします。よろしくお願ひいたします。

32 ページで川合先生がコメントされておりますように、中枢系に対する影響についての見解を求める。

私が気が付いたのは以上くらいですが、漏れがありましたら、どうぞ御指摘をいただければと思います。

○ 白井専門委員

私の方からお願いしたのは、ぶどうの代謝物の C が推定で書かれておりますので、確認できたかどうか。できなければそれでも結構です。

○ 納屋座長

以上のとおりです。よろしくお願ひします。

○ 佐藤課長補佐

33 ページ目で動物の数え方については議論されていません。

○ 納屋座長

そうでしたね。33 ページでデータの整理の仕方、途中殺、最終殺、合計するののかとか、

その辺のところをいろいろなステージごとで全部出してもらって、合計した方がよろしゅうございますか。その辺のところの指示がありましたら、またお考えを三枝先生から事務局の方に御指示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

私としては、計画して途中で殺した分は含まなくて、途中切迫と殺、最終計画と殺でまとめていただいた方がいいと思います。

○ 納屋座長

他に漏れがございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

○ 佐藤課長補佐

他にはないです。

○ 納屋座長

それでは、それをまた申請者に求めて、回答が出た上で総合評価をするということにしたいと思います。

○ 佐藤課長補佐

説明していない部分がございます、45 ページの 11 行目に高木先生より、2 種類の発生毒性試験（ラット）について溶媒がそれぞれ違うので考察をした方がいいのではないかとコメントをいただいております。これも申請者に要求したらどうかと。

○ 納屋座長

お願いいたします。どうぞ。

○ 北條評価課長

素朴な質問ですが、42 ページの脚注を見ますと、原体混在物 5 の含有規格というのがあります、カナダが 0.1% ですが、我が国は 0.3% と甘いんです。原体混在物 5 というものがどのくらいの毒性があるのかよくわかりませんが、なぜ日本が緩いのかということです。

○ 納屋座長

だれに聞けばいいでしょうか。申請者でよろしいですか。

○ 北條評価課長

そうですね。

○ 納屋座長

当局ではないですね。では、申請者にこれも併せて回答を求めていただければと思います。よろしく願いいたします。

それでは、以上のとおりで総合評価には至りませんでした。この剤の審議は本日はここまでといたします。

では、事務局からよろしく願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、追加資料要求の内容につきまして、事務局の方でとりまとめまして、先生方にまた御確認をしていただきます。その後、申請者に要求いたしまして、改めて評価書を

つくり直します。

○ 納屋座長

どうぞよろしく願いいたします。以上でよろしいでしょうか。

○ 北條評価課長

前半の審議の中で、安全係数の取扱いで御議論をいただきました。その際に津田先生の方から過去の安全係数の取り方については事務局で調べろという話がありました。実は去年のちょうど今ごろの時期ですが、やはり安全係数を取扱いで大分議論をいただきまして、食品安全委員会ができて5年間の実績を、一応整理しております。

その中では安全係数を100としなかった事例。100以上の事例でありますけれども、農薬といたしましては、その時点では4つほどございます。その他、動物用医薬品が6つほどございまして、一番多いのが化学物質・汚染物質専門調査会で議論した品目でございます。

化学物質・汚染物質専門調査会の方で、発がんの方の取扱いについて申し上げますと、メチル-tert-ブチルエーテルについては発がん性の可能性を考慮いたしまして、追加の係数10をかけている事例がございます。

直近の1年間で見ますと、やはり化学物質・汚染物質専門調査会で取り扱った品目で、クロロホルムとブロモジクロロメタンがございまして、これは先ほどの5年間の事例で言いましたメチル-tert-ブチルエーテルと同様に遺伝毒性はないということで、通常の物質としての取扱いになっているわけですが、ここでも発がん影響を指標とした毒性評価の場合には、発がん性の追加の係数10をかけて算出をしているというところでございます。

ただし、このものについては非発がん影響についても、いわゆるNOAELからADIを出しておりますので、この場合は100というものを使っておりまして、その発がん影響を指標としたものと非発がん影響を指標としたものの比較によって、最終的にはより低かった非発がん影響のTDIを採用しているということでございます。

こちらの方の調査会につきましては、WHOの方の飲料水水質ガイドラインの方の考えを取り入れておりまして、确实係数の取扱いとして毒性の重特性、すなわち神経毒性、生殖発生毒性、発がん性の疑いなど、こういったようなものがある場合に追加の係数として1~10のどれかを取る。こういったものを踏まえて取り扱っているということで、発がん性を指標とした追加の係数をかけているという事例は、食安委の中にはあるということでございます。

ただし、恐らく汚染物質の場合ですと不可避免的に取り込まれるものということで、長期継続的に摂取する可能性があるということで、そういう別の観点での考え方も含まれているのかもしれませんが、とりあえずそのような取扱いになっているという状況でございます。

なお、添加物については、食安委の中ではそういう取扱いをした事例はないということになっております。

以上です。

○ 納屋座長

どうも御丁寧な説明をありがとうございました。安全係数の追加のものをかけた例を具体的に示していただきましたので、随分とイメージしやすくなったと思います。どうもありがとうございます。

○ 津田専門（洋）委員

できたら資料をいただけるとありがたいです。

○ 北條評価課長

直近のものも含めて、いずれ整理をして、専門調査会の先生方に配付させていただきたいと思います。併せてこの問題につきまして、いわゆる座長会で横断的に今後議論をすべきということで御指示いただいておりますので、今後そういう機会をつくりたいと考えております。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。他にございませんでしょうか。事務局からはよろしゅうございますか。

○ 佐藤課長補佐

今後の日程だけ最後に説明いたします。11月18日、12月9日を予定しております。年内はそれで終わりでございます。年が明けましたら、また日程の調整をよろしく願いいたします。次回の幹事会は10月14日に予定されております。

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。

ございませんでしたら、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。