

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

確 認 評 価 第 一 部 会 第 25 回 議 事 録

1. 日 時 平成 21 年 7 月 15 日（水） 13:59～17:11

2. 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3. 議 事

（１）農薬（イソキサフルトール及びチジアズロン）の食品健康影響評価について

（２）その他

4. 出 席 者

（専門委員）

納屋座長、石井専門委員、臼井専門委員、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（洋）専門委員、永田専門委員、細川専門委員

（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、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、佐藤課長補佐、高橋評価専門官、

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 イソキサフルトール農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 チジアズロン農薬評価書（案）（非公表）

6. 議 事 内 容

○ 佐藤課長補佐

では、少し早いのですが、全員そろいましたので、ただいまから、第 25 回「農薬専門調査会確認評価第一部会」を開催いたします。

最初ですけれども、7 月 1 日に食品安全委員会の委員の改選がございました。新しい委員長に小泉先生。本間先生が退任されまして、その後任といたしまして村田先生が選ばれております。7 月 9 日付けで見上先生が委員長代理に指名されております。

本日の会議は、確認評価第一部会専門委員 10 名の皆様方に出席して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しております。

食品安全委員会からは、3 名の先生方に出席していただいております。

以後の進行は、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（イソキサフルトール及びチジアズロン）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立場から御意見をいただきたいと存じます。

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

机の上の資料をお願いいたします。上から順に議事次第、座席表、委員の名簿。

資料 1 といたしまして、審議状況のリストです。

資料 2 といたしまして、イソキサフルトールの評価書（案）です。

資料 3 といたしまして、チジアズロンの評価書（案）です。

その他にイソキサフルトールの参考資料といたしまして、英文の資料が 1～3 まで 3 つ。最後に代謝マップの参考資料があります。

以上でございます。

○ 納屋座長

資料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、審議を始めようと思います。都合によりまして「農薬（チジアズロン）の食品健康影響評価について」から始めたいと思います。経緯も含めて、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いたします。

○ 佐藤課長補佐

では、資料 3 のチジアズロン農薬評価書（案）をお願いいたします。チジアズロンは除草剤でございます、いわゆるポジティブリスト制度導入に基づきまして、暫定基準が設定されております。

3 ページ目の上に「審議の経緯」が書いてございまして、2005 年 11 月に暫定の残留農薬基準が告示されております。本日の確認評価第一部会で審議ということになります。

6 ページ「6. 構造式」がございます。

「7. 開発の経緯」ですが、尿素系除草剤ということです。わたに対する植物成長調節剤として用いられております。アメリカではわたを対象に登録がございますが、日本では登録はございません。

7 ページ。安全性に係る試験につきましては、アメリカの資料とオーストラリアの資料を基にいたしまして、いわゆる評価書評価でございます。農薬抄録はございません。今回入手いたしましたオーストラリアの資料につきましては、ほとんど重要な情報が掲載されておりませんでしたので、アメリカの資料に基づき、この評価書（案）をまとめてございます。

代謝試験を行う際の標識物質ですが、フェニル基の方を標識したものとチアゾール基の方を標識した 2 種類を用いて行っております。

最初に「1. 動物体内運命試験」でございます。ラットを用い実施されております。

「①吸収」につきましては 21 行目に書いてございますが、吸収は速やかであったということです。ただ、完全には吸収されず、高用量群では低用量単回投与群に比べて吸収が低いと考えられたということです。

「②分布」につきましては 26 行目に書いてございます。低用量及び高用量ともに肝臓、腎臓、甲状腺、全血、副腎に検出されておりました。このアンダーラインで追加になっている部分、見え消しで削除されている部分は事前に先生の方からコメントをいただいております、修文を反映した文章になっております。

「③代謝物同定・定量」でございます。尿中からは M1 及びその抱合体が検出されております。その他に F、M1、D が検出されております。

8 ページ目。事務局の方から事前に質問を投げかけました。M1～M4 の代謝物につきまして、1 種類以外は詳細は不明ということでしたが、細川先生の方から、その部分の答えになるようなコメントを挿入してございます。

8 ページの 9 行目「④排泄」は比較的早かったということです。主要排泄経路は尿中で

した。尿及び糞中排泄率に 2 種類の標識位置による差はなかったということでございました。

21 行目「(2) 畜産動物」の「①ウシ」を用いて実験が行われております。

25 行目ですが、24 時間以内に採取された脂肪、筋肉、腎臓、肝臓といった組織では、それぞれ非常に低い値が検出されております。乳汁中の放射能濃度も、投与 2 日目には 0.2 という値となり、定常状態に達したということです。

代謝物につきましては、M1、M2、M1 の抱合体が認められております。親化合物は脂肪では認められておりません。ここの部分は永田先生から修文をいただきまして、反映しております。

各試料における主要残留成分は、脂肪では M1 抱合体、筋肉では親化合物、腎臓では M2 の抱合体、肝臓では M1 の抱合体、乳汁中では M1 ということでした。

8 行目「②ニワトリ」を用いまして、試験が行われております。11 行目ですが、試験期間中、卵中の放射能濃度は定常状態にならなかったということでした。認められた代謝物といたしましては、M1、M2、M1 の抱合体、M2 の抱合体ということで、他の動物種と傾向は同じでございます。

卵につきましては 17 行目に書いてございますが、親化合物 M2、M1 の抱合体が認められております。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、細川先生と永田先生からコメント並びに修文をいただいておりますので、補足等がありましたら、よろしくお願いいたします。

○ 細川専門委員

特に補足はないですが、この化合物の数がどうも多いような気がします。抱合される場所はどう考えても 1 か所しかないのですが、そこで 4 つ抱合体ができるというのはあり得ない。何か別の考え方のものかなと考えたのですが、思い付かなかったです。

○ 永田専門委員

私の方からは、全体的な大きな問題はなく、細かなところだけ訂正させていただいたところですよ。

○ 納屋座長

ありがとうございます。両先生から修文等をいただいておりますので、それが反映できて

おるようですので、これでよろしゅうございますね。

他の先生方から特にコメント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でしょうか。お願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

続きまして「2. 植物体内運命試験」でございます。9 ページの 22 行目以降になります。

最初にワタを対象に試験が実施されております。まとめの部分ですけれども、親化合物につきましては、70～80%の間の量が認められております。他に光分解物がわずかな量を認められております。この部分でも臼井先生の方から修文をいただいております。

33 行目。葉面塗布処理部分につきましては、親化合物が 79%認められたということです。

35 行目にボックスで事務局から質問を投げかけました。オリジナルの英文の資料では、どの部分を試料にしたかが記載されていないため、植物体としたと。また、採取時期も詳細がわからないということでした。それにつきまして、10 ページの上の方にボックスで石井先生からコメントをいただいております。

○ 納屋座長

では、こここのところで石井先生、御説明をいただけますでしょうか。

○ 石井専門委員

この剤の目的は、多分、わたの収穫前に使う乾燥剤だと思うのです。前の方から読んでいて、そういう使い方をするのだらうと思うのです。これは植物の代謝試験も多分それに合わせたような試験をやっているのだらうと思うのです。

茎葉部には非常に高い残留濃度が当然あるわけです。Table 3.2.1aにあるのはそういう数値だと思うのですけれども、その後の表がよくわからないのです。一体どこのことを言っているのやら全く説明がないのですが、代謝物としてはこういうものがありましたよと。どこかの抽出成分を更に分析をしたのだらうと思うのですが、そここのところがぼんと表が載っているだけで、よくわからない。だけれども、代謝物が何であるかと。当然、親化合物が一番残っているということで、あとは大した代謝物が出てこないというようなことを言っているのだらうなと思って、こういうコメントを書いてみたのです。説明が省略過ぎでよくわからないのです。そういうことをここに書いただけです。

○ 臼井専門委員

私の方も今、石井先生が説明されたとおりだと思います。とにかく具体的な資料が無いもので、ちょっとだけ調べましたところ、このベンゼン環の 4 位の水酸化体も活性があるということでしたが、特に運命試験で検出されていないので、その点は問題ないのかなと

思いました。

ただ、プリン代謝辺りに影響している、植物体内で、ということのようですので、動物の方では少し面倒かなという印象はありました。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。評価書評価ということで、なかなか詳しいことがわからないのが現実だと思います。もうこれ以上の書き方ができないのであれば、お二人の先生方のコメントを生かしたこの修文で行かざるを得ないのかなと思います。よろしゅうございますでしょうか。

続いて、次をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

10 ページの 2 行目以下「3. 土壌中運命試験」を実施されておりました、土壌中ではチアジアロンは分解されにくく、消失半減期は約 1 年ということでした。

7 行目「4. 水中運命試験」でございます。水中で分解される経路は光によるものということでした。

ここで石井先生からコメントをいただきまして、それを反映させておりますので、見え消しが非常に多くて見にくいのですけれども、水中における光分解は分解物として M4 と M3 というものが認められております。この 2 つの分解物は非常に光について安定で、それ以上分解されなかったということでした。

25 行目「5. 土壌残留試験」ですが、参照した資料には記載がございませんでした。

11 ページの 1 行目「6. 作物残留試験」です。我が国における作物残留試験成績は提出されておられません。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここの部分に関しましても、石井先生と臼井先生から修文をいただいておりますので、補足説明がございましたらお願いいたします。

○ 石井専門委員

別に事務局の案が間違っていたというのではなくて、相補性があったと書いてあって、一瞬どうということかなと、なかなかすぐには思い付かないものですから。要するに、A と B ができて、A と B を足して 100 にいつもなっていますという意味のことなのですからけれども、それを離して書くとよけいわからなくなるから、pH5 で 77/23、pH7 で 28/78、これは

28 か 22 かで間違ったかなと思ったのですけれども、足して 100 になっているはずなのに、ここだけ 100 になっていないから、ちょっと確認してください。そういう意味で、あまり難しいことを言うよりも、こう書いた方がわかりやすいかなと思って書き直ただけです。以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。臼井先生、いかがでしょうか。

○ 臼井専門委員

私の方は特にございませんが、石井先生もおっしゃっていますように、親化合物に換算して、投与量に換算しているのではないかとということで記載させていただきました。

○ 納屋座長

他の先生方で何かコメント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、一般薬理がないということですので、次の急性毒性からの御紹介をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

11 ページの 7 行目「8. 急性毒性試験」以降でございます。急性毒性試験の結果は、表 2 にまとめられてございます。

13 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。陰性という結果が得られております。

19 行目以下「10. 亜急性毒性試験」のまとめでございます。ここで川合先生の方から事前にコメントをいただいております。毒性所見に対する用語に対してですけれども、意見をいただいております。その後、事務局、座長を含めまして、やり取りをいたしまして、用語の使い方を丁寧にするというような助言をいただきました。

22 行目「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。認められた所見につきましては、13 ページの表 3 にまとめられてございます。表 3 の標題が「毒性試験」になっておりますが、「毒性所見」の誤字です。すみません。

12 ページに戻っていただきまして、事務局の方より 3 点質問が投げかけてありました。最初の方が最高用量の投与群では全例が死亡または切迫と殺だったため、表の書き方が通常とは異なるということでした。

2 番目、び慢性乳腺萎縮につきまして、この日本語の訳語が適切かどうかということです。

3 番目、各所見の統計学的有意差については詳細は不明ということです。これに対しまして、川合先生、津田先生の方からコメントをいただいております。

お二方の先生からいただいたコメントにつきましては、わかりやすいように 13 ページ目の表 3 に該当する部分に二重線のアンダーラインを付してあります。これは後ほど御議論していただければと思います。

13 ページの 3 行目「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。結果ですが、所見につきましては、14 ページの下の方の表 4 にまとめられております。本文中、川合先生の方から、6 行目に修文をいただいております。本試験では 1,000 ppm 以上投与群の雄で小葉中心肝細胞肥大、雌では顎下腺腺房細胞肥大が認められましたので、無毒性量は雌雄ともに 500 ppm という値になっております。

12 行目に事務局より、また質問が書いてございます。4,000 ppm 投与群は前の試験と同じように全例が死亡、または切迫と殺であったため、表の書き方を工夫してありますということを書いてございます。

コレステロールの減少につきましては、毒性所見とすべきかどうかという質問を投げかけてあります。川合先生と津田先生よりコメントをいただいております。

15 ページ目「(3) 28 日間亜急性経皮毒性試験」でございます。この試験の一連の投与群においても毒性所見が認められなかったということでしたので、最高用量の 1,000 が N OAEL ではないかと考えられております。

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います。

11 ページの川合先生の語句の修正を希望しますというところについては、これはもう解決できているということでよろしゅうございますね。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。12 ページの事務局からの問いかけに関して、川合先生、津田先生からコメントをいただいておりますが、この辺りのところにつきまして、川合先生、補足の説明がありましたら、よろしくお願いいたします。

○ 川合専門委員

特段ございませんけれども、雄の乳腺につきまして、薬剤によってあり得るのですが、

なかなか実際にそういうのを検査するということが大変難しいのでございます。この場合、ある程度レスポンスがあるとみなすべきがどうかについて、私も迷いがございまして、少し御意見をちょうだいできればと思っております。事務局の記載の仕方でも別に構わないかなと思います。逆質問で申し訳ございません。

○ 納屋座長

これでよろしいということですか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。津田先生からは、高エストロゲン作用があるようだというコメントをいただいておりますが、その他に何かございましたら、よろしくお願いいたします。

○ 津田（洋）専門委員

乳腺萎縮は、び慢性を入れても入れなくてもいいと思います。もう一つ、これは雌の方を見ますと高エストロゲン作用があるし、骨量の萎縮が関係しているから、それは毒性であると思います。

私の質問で、「限局性」の原語は「localized」でしょうかと書いています。「focal」だったら訳は「巣状」ですね。限局性とは意味が違って、もう少し広い範囲であちこちにあるという意味合いが入ってくるかもしれません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。「focal」というのが評価書の方に書いてあるのであれば、そちらに合わせて、今の御指摘どおり「巣状」に変えていただければよろしいかと思います。御確認のほど、お願いいたします。

ここまでの部分に関しまして、他の毒性の担当の先生方、何かコメントはございますでしょうか。高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

特にないです。

○ 納屋座長

三枝先生、よろしゅうございますか。

○ 三枝専門委員

血中の尿素増加というのは何でしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

最初は尿素窒素かと思ったんですけれども、表現は **urea** としか書いていない。

○ 納屋座長

どのように記載すればよろしゅうございますでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

元の意味がよくわからない。

○ 三枝専門委員

ブラッド・アナリシスのところにこれが出ていたので、血中であることは間違いありません。

○ 川合専門委員

urea だけというのは大変まれですね。

○ 津田（洋）専門委員

よくわからないのです。

○ 納屋座長

いかがいたしましょうか。そうすると尿素と書いて、「（urea）」と入れておきますか。非常にくだらないことのような気がします。どうしましょうか。このままでもよろしいですか。

○ 津田（洋）専門委員

翻訳違いと思われると不名誉ですので、入れたいと思います。

○ 納屋座長

という御意見ですので「（urea）」と追加をしていただければ、間違いなく、ちゃんとこういうふうに書いてあったのだということがわかると思いますので、そのようにお願いいたします。

表 3 のところで、二重線を引いたところは後で御議論をというコメントがありましたが、13 ページの表 3 に関しまして、いかがでしょうか。御意見をいただけますでしょうか。

○ 三枝専門委員

これは津田先生が御指摘になっているように、**focal** だと思うので、巣状というふうに全部直した方がいいと思います。

○ 川合専門委員

それから 1 点、私の反省なんですけれども、骨量の変化のことが書いてあるのですが、これもこうした作用の話が関係しているとみなせば、私もアグリーできるんですけれども、それでよろしいですね。

○ 納屋座長

今の先生方の御発言で、ここの表 3 については問題解決をしたと考えておりますが、よろしゅうございますね。ありがとうございます。

次のマウスの 90 日の試験では、川合先生から病理組織学的検査と変えるようにという御指摘をいただいております。トータルコレステロールに関してのコメントにつきましても何かございましたら、川合先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 川合専門委員

実はこれは本当に毒性とみなすべきかどうかということで、私も大変迷ったのですけれども、事務局の方でお調べになったコメントがございまして、そんなに変動の幅が大きいけれども、一応用量関係があるみたいだということであれば、これは無視できないかなというのが現在の私の考え方です。

○ 納屋座長

それでは、トータルコレステロールの減少というのは、そのまま残すということではよろしゅうございますか。

○ 津田（洋）専門委員

程度に よると 思いますが、34 は毒性とすべきと 思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。15 ページの経皮毒性を含めて、ここまでのところで毒性の担当の先生からコメントがございましたら、どうぞよろしくお願いいたします。高木先生、よろしゅうございますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 納屋座長

三枝先生もよろしゅうございますでしょうか。

○ 三枝専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、慢性毒性試験の御説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

15 ページの 8 行目以下になります。最初に「1 年間慢性毒性試験（イヌ）」を用いて行われております。

17～18 行のところに結論が書いてございますが、無毒性量は雌雄ともに 100 ppm という値になっております。この雄の方の 3.93 mg/kg 体重/日が ADI 設定の根拠の案になってございます。

22 行目のボックスにございますように、川合先生から 2 つ、用語につきまして質問がございました。それに対する事務局の回答で、調べられる限りのことをそこに書いてございます。

16 ページの 3 行目「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」がございました。ここで 12～15 行目の最初のところの文章につきまして、川合先生より意味が不明ということで、削除した方がよろしいのではないかという御意見をいただいております。この試験の無毒性量は 18 行目ですが、雌雄ともに 200 ppm、発がん性は認められておりません。

17 ページの上のボックスです。津田先生より所見の用語につきまして、どんな表現でしようという質問をいただいております。原文を事務局の方でその下に書いてございます。

18 ページ「(3) 18 ヶ月発がん性試験（マウス）」でございます。8 行目に川合先生から修文をいただいております。この試験につきましては、無毒性量は雌雄ともに 200 ppm、発がん性は認められなかったということです。この試験の毒性所見につきまして、2,000 ppm の雄のところで三枝先生より、「精子」という言葉が抜けているというコメント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。15 ページのボックスのところ川合先生から御質問がございましたが、評価書にこれだけしか書いていないということなので、これ以上のことはわかりませんが、これでよろしゅうございますね。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そうしますと、表 5 につきましても、このままでよろしいということでございます。

16 ページにつきましては、見解が述べられているので、ここは事実だけを書いた方がいいという御指摘だろうと思いますので、他の先生方の御異存がなければ、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でしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

では、川合先生の御提案どおり、線が引いてあるところは削除ということにしたいと思っています。

17 ページですが、津田先生から御質問があつて、評価書にはこういうふうに書いてあるということがありますが、津田先生、この原文からですと、どういうふうに記載すればよろしゅうございますでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

全くわかりません。尿路上皮ですから多分、尿路の移行上皮の下の血管にうっ血または充血していたということだけで、毒性学的に意味があるのか、何かよくわかりません。廣瀬先生、どうでしょうか。

○ 廣瀬委員

あまり意味がないと思います。この尿路上皮というのは、どこの尿路かわかるのですか。

○ 津田（洋）専門委員

尿管なのか膀胱なのか尿道なのかもわからないのです。

○ 廣瀬委員

毒性的には恐らく意味がないと思いますので、削除してしまったらどうですか。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。この所見 1 つを外しても、特に毒性評価には影響はないので、混乱を来すよりは削除した方がいいという御意見のようです。削除したいと思いますが、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。18 ページのマウスの発がん性試験では、三枝先生から所見の訂正がございます。川合先生からも文中の記載の修文をいただいております。これら以外で何かコメントがございましたら、よろしくお願いいたします。

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

小さいことですが、表 7 の「塩基性細胞」というのを「好塩基性細胞」にした方がよいかなと思います。その右の「卵円形細胞増殖」をできれば「oval cell」と入れておいた方が専門家にとってはよりわかりやすいのではないかと思います。

○ 川合専門委員

これはむしろ oval cell と書いた方がいいということですね。

○ 納屋座長

事務局、今の御指摘 2 点ですが、おわかりになりましたね。三枝先生は何かございますでしょうか。

○ 三枝専門委員

ありません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、長期の毒性試験全体を通じて、何かコメントがございましたら、お願いいたします。よろしゅうございますでしょうか。

それでは、次の生殖発生毒性試験の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

18 ページの 17 行目以降「12. 生殖発生毒性試験」です。

最初に「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」が行われております。投与量が原体 0、100、400、1,200 ppm という値で試験が行われております。

結果は 19 ページの 3 行目以下にまとめてございます。無毒性量は親動物、児動物双方 400 ppm ということでした。繁殖能に対する影響は認められておりません。

7 行目「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。ここでは (1) の試験と似ていますが、投与量が大幅低い値を使っております。そのことを踏まえまして、16 行目に (1) と (2) の試験を統合した考察が書いてございます。母動物における最小毒性量は 300 であると考えられたということでした。

19 行目ですが、300 mg/kg 体重/日の投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で低体重が認められたということとして、無毒性量は母動物及び胎児ともに 100 mg/kg 体重/日という値が得られております。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。

36 行目以下のところに、矮小児の発生数が対照群及び背景データと比べて増加した。また、骨化遅延の指標となる骨格変異を示す胎児及び腹の発現頻度が、対照群及び背景データよりも増加したということが書いてございます。

4 行目ですが、検体投与に関連した外表、内臓及び骨格奇形は認められなかったということです。無毒性量は母動物、胎児ともに 25 mg/kg 体重/日という値が得られております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。18 ページの 2 世代繁殖試験のところで、コメントを 1 点お伝えしたいと思います。23～24 行に関する記載のところですが「繁殖成績には影響がみられなかったため、この所見の毒性学的意義については不明であった」と書いてございますが、ここは「繁殖成績には影響がみられなかった」で切って、以降は削除した方がいいかと思っております。鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

その方がいいですね。

○ 納屋座長

ありがとうございます。では、そのようにお願いいたします。

発生毒性試験はラット、ウサギともにいずれもコメントはございません。生殖試験全体について、鈴木先生からコメントがありましたら、よろしくお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

特に問題はないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、20 ページの「13. 遺伝毒性試験」の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

20 ページの 9 行目以下「13. 遺伝毒性試験」がまとめられてございます。表 8 に結果がとりまとめられておりまして、結果はすべて陰性でございました。その結果、チジアズロンに遺伝毒性はないものと考えられたということでございます。

下の方のボックスで、太田先生よりコメントをいただいております。小核試験についての情報をということだったのですが、これは評価書評価ということで、事務局の方ではこれ以上調べようがございませんでした。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。太田先生、これ以上調べられませんというコメントなのですが、よろしゅうございますでしょうか。

○ 太田専門委員

in vitro 試験の方ですべて陰性ですので、問題ないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでのところで何かコメント等がございましたら、

お願いしたいと思いますがいかがでしょうか。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは「III. 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

21 ページ「III. 食品健康影響評価」をまとめてございます。チジアズロンにつきましては、速やかに吸収ということで、投与後 5 日間の尿及び糞中に投与量のほとんどが排泄された。主要排泄経路は尿中でした。主要代謝物は尿、糞ともに M1 というものでございました。他に親化合物、M1、M2、M1 の抱合体も認められております。

ワタを用いまして、体内運命試験では主要成分を親化合物であったということです。

各種毒性試験の結果から、チジアズロン投与による影響は主に体重、血液系、精巣、精巣上体、腎臓、肝臓に認められておりました。発がん性繁殖能に対する影響、遺伝毒性は認められておりません。

発生毒理試験におきましては、ウサギで骨格変異に増加が認められましたが、奇形の増加は認められず、奇形及び変異の増加は認められなかった。ラットにつきましては、奇形及び変異の増加は認められなかったということです。

これらのことから、チジアズロンには催奇形性はないと考えられたということです。これまでの各種試験の結果から、農産物中の暴露評価対象物はチジアズロン（親化合物のみ）と設定しております。

各種試験におけます無毒性量は、23～24 ページ目の表 9 にとりまとめられております。この表を見ますと、24 ページ目のイヌの試験の思いますのところで、3.93 mg/kg 体重/日という値が得られております。これを ADI の設定根拠の NOAEL にしてあります。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。まず評価対象物質を親化合物のみとするということですが、この件につきまして、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、ADI の根拠をイヌの試験の無毒性量である 3.93 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.039 mg/kg 体重/日という提案でございますが、ここについ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

それでは、ADI も決定していただきましたので、これを本調査会の結果案といたします。
どうもありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、御説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、先生方からいただきました文言の修正を踏まえて、幹事会の方にこの剤を審議の議題として上げることが予定しております。

以上です。

○ 納屋座長

そのようにお願いいたします。それでは、少し休憩時間を取りたいと思います。今の審議が比較的順調に済みましたので、あの時計で 50 分まで休憩してもよろしゅうございますでしょうか。事務局、大丈夫ですか。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 納屋座長

それでは、あの時計で 50 分まで休憩とさせていただきます。よろしくをお願いいたします。

(休 憩)

○ 納屋座長

それでは、皆さんおそろいのようなので「農薬イソキサフルトールの食品健康影響評価について」を始めたいと思います。経緯も含めて、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

戻りますが、資料 2 の方でございます。

4 ページを御覧ください。「審議の経緯」でございます。

本剤は、2005 年にポジティブリストが告示されております。

2007 年 4 月に、厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請がございました。

一部、資料の不足等がありまして、少し審議までの時間が空いております。

それで本日、2009 年の評価というふうになっております。

7 ページでございます。構造式はここに示してございますとおりで、イソキサゾール系の除草剤でございます。作用機構は、プラストキノン生合成経路に関する 4-HPPD の阻害剤でございます。

類似化合物としましては、本部会で平成 20 年 5 月に審議しましたピラスルホトール、それから、他の部会で審議しましたメソトリオン、テフリルトリオンといった 4-HPPD 阻害の類似化合物でございます。

本剤は国内での登録はなく、暫定基準が設定されている農薬でございます。

8 ページ「II. 安全性に係る試験の概要」でございます。本評価書は、米国資料、豪州資料、カナダ資料をもとに記載しております評価書評価の剤でございます。

各種運命試験には、フェニル基の炭素を標識した化合物を用いております。

「1. 動物体内運命試験」で「(1) ラット」でございます。

「①吸収」の「a. 血中濃度推移」につきましては、雌では雄に比べて C_{max} が短いという傾向がございました。消失半減期につきましては性差が認められず、投与量による $T_{1/2}$ の差も認められないという結果でございました。

$T_{1/2}$ としましては、60 時間前後と比較的長い傾向となっております。

9 ページの「b. 吸収率」でございます。排泄試験の結果から、尿、ケージ洗浄液及び組織中の放射能の合計から、低用量では単回で 73% 程度、高用量になりますと、単回では吸収が落ちて 39% 程度、反復では 75% 程度という結果でございました。

「②分布」につきましては、低用量の単回及び反復では肝臓、腎臓。それから、高用量では全血及び血漿への分布が高く認められました。

「③代謝物同定・定量」でございます。尿中代謝物としましては、低用量単回、低用量反復、高用量単回投与でそれぞれ 2、3、9 種類の代謝物が確認されておりますが、主要代謝物としましては B が 70% TAR 以上存在しておりました。

糞中の方では、高用量群でのみ親化合物が検出されております。また、高用量群ではイソキサフルトールの吸収が飽和しているということが示唆されております。

糞中代謝物の主要なものとしては B、C。それから、高用量ではその他 11 種類程度が確認されておりました。

また、主要代謝経路としましては、最初に B が生成されて、次に C。また、少量代謝物として D、E、F といったものが生成されております。

「④排泄」でございます。尿中排泄は低用量単回、それから、反復投与の場合には尿中

排泄が 60～67% 程度、糞中排泄が 24～27% 程度でございました。高用量の場合は、尿中が最大で 40% 程度、糞中が 60% 程度でございました。

最後のところから細川先生から「しかしながら、高用量群では糞中に親化合物が認められたため、吸収が飽和したことにより糞中の TAR が高くなった可能性も考えられた」という修文をいただいております。

続きまして、畜産動物の代謝試験でございます。

まず、ヤギを用いた試験でございます。こちらは初回投与後の 24 時間で、25～40% TAR 程度が糞尿中に排泄されております。

永田先生の方から「下線部、39% TAR では?」というようなコメントをいただいております。事務局の方が参照しましたオーストラリアの資料（参照 5）の 1 ページには、こちらの数字が記載されているということでございます。

それから、乳汁中の方には、低用量では放射能は検出されておられません。高用量の方では、最大で $0.1 \mu\text{g/g}$ 程度が検出されております。

組織中には、肝臓、腎臓で放射能の残留が認められております。

尿、糞、乳汁、それから、組織中には親化合物は検出されておられません。各代謝物のそれぞれの分布につきましては表 2 の方に示してございます。代謝物 B、C、E といったものが認められております。

「(3) ニワトリ①」でございます。初回投与の 24 時間後に、低用量で 82% TAR、高用量で 70% TAR 程度が排泄されております。

卵白中には、低用量では放射能は認められておりませんでした。高用量の方では $0.01 \mu\text{g/g}$ 検出されております。卵黄中には、それぞれ 0.22 及び $0.14 \mu\text{g/g}$ 程度の放射能が存在しました。

組織残留につきましては、先ほどと同じく、腎臓と肝臓に認められております。

主要代謝物としましては、B。それから、C、D、E が検出されておまして、主要代謝経路はラットと同じと考えられました。

「(4) ニワトリ②」につきましても、肝臓、筋肉、皮膚等に親化合物、それから、代謝物 B といったものがわずかに認められております。それから、肝臓で B の検出が認められました。

「(5) ウシ」につきまして試験が実施されておまして、親化合物は特に肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、乳汁において $0.05 \mu\text{g/g}$ 未満という結果でございました。代謝物 B につきましても筋肉及び脂肪では $0.05 \mu\text{g/g}$ 未満、乳汁でも $0.02 \mu\text{g/g}$ 未満という結果でござい

ました。

ボックスの中に、事務局から(4)と(5)につきまして、残留試験の色合いが強いので、どのように記載したらいいかということで御質問させていただきました。それで細川先生、永田先生の方から、このまま記載、もしくは一部削除というようなコメントをいただいております。

ここまで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、補足説明をお願いいたします。

○ 細川専門委員

この剤の生体内運命については、特に問題となるところはないのですが、残留試験は今までどこに載せていましたか。こう聞かれてみて、そういえば残留試験というものはどこに載っていたのかなと思ひましてね。

○ 鈴木調査会座長

動物の方のという意味ですか。

○ 細川専門委員

はい。

○ 鈴木調査会座長

大体は代謝試験の部分に載せているのですが、日本ですと必ずしもヤギとかニワトリとかやっているとは限らないので、アメリカの場合ですとほとんどの剤で、勿論、今回の場合は動物が食べることもあるからということなのだと思いますけれども、型どおりの話をしていて、それらについては法律上、どうしてもやらなければならないという話があって、データが続いてくるものですから、なかなか項目を残留試験とするのかどうなのかというようなところがあって、結局、私も代謝の項目の後ろに載せていたような事情があります。すみません。

○ 永田専門委員

大きな問題はないと思うのですが、1つ気になったのは、血中放射能濃度で推移の $T_{1/2}$ といいますか、これは 60 時間ちょっとと長いものがあるというのが少し気になりました。

それから、今、お話があった残留のところのニワトリとウシ、事務局から削除という話がありましたけれども、このところは原文の評価書を見たら、これしか書いていないの

です。それ以上のことを、私もデータがどうなっているかと思ったのですが、それ以上のことは判断できないので、書き方が私の読んだ感じでは一貫した書き方ではなくて、いいところと悪いところをつまみ上げてちょこちょこ書いているような表現なのです。

そうすると、ニワトリの場合は上にきちっとしたものがあるので、これはいいのかなと思います。ウシは一応、乳汁という形の残留が書いてありますので、これは残してもいいのかなというふうに考えて、こういう文章をお送りしたわけです。その辺のところを御議論していただければよろしいかなと思いました。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

永田先生から、10 ページのところで 39% TAR ではないかという御指摘があつて、このところはいかがいたしましょうか。

○ 永田専門委員

それは私、1 つだけ調べていなくて、見落としになると思います。

○ 納屋座長

どちらでもよくて、25～40% TAR と書いてあってもいいということで、それでは、もとの原案どおりということで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。

ボックスのところなのですが、あってもいいし、なくてもいいというぐらいのところのようです。それで、残してもいいかなとも思うのですが、いかがでしょうか。残しては不都合だというのが何かあるようでしたら落としますけれども、もし残してもいいというぐらいであれば、そのまま残させていただくという方が正直にすべてのデータを皆さんに紹介していることになるような気もするのですけれども、いかがでしょうか。そんなものでもよろしゅうございますか。

○ 細川専門委員

はい。残していいと思います。

○ 永田専門委員

私もいいです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今、永田先生の方から $T_{1/2}$ が長いという御指摘があつて、私もそう思うのですけれども、表には出ているのですが、やはり言葉で長いということを書きますか。

○ 永田専門委員

60 時間は、やはりすごく長いと思うのです。ただ、その中身がどういう形で減衰して減っていつているのかというのが、このもともとの評価書からは見えないのです。恐らく未変化体が出てきていないということになると、やはり代謝が絡んでいると思うのですけれども、それがどういうふうになっているかというのが、結局、もとの評価書で見えてこないで、私も少し迷ったのですけれども、長いということはきちっと入れた方がよろしいかと思います。

○ 納屋座長

お願いします。

○ 細川専門委員

長いということで、2 つ考え方があると思うのですが、二相性で下の方を見ていなくて連続しているか、もう 1 つは腸肝循環で長くなっているか、どちらかだと思うのですが、文章からは読み取れなかったので、長いと書いておくしかないのではないですか。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

8 ページの①の「a. 血中濃度推移」のところに記載をするということでよろしゅうございますね。

それでは、事務局の方でそこに記入をしていただいて、永田先生と細川先生に内容を確認していただくということで進めていただければと思いますので、よろしく願いいたします。

ここまでのところで、他に御意見はございませんようでしたら、次に進みたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

○ 鈴木調査会座長

せっかくのことなので、「 $T_{1/2}$ は 59.2 ないし 61.1 時間と比較的長かった」というような表現でいいですか。今のでもいいですか。

○ 細川専門委員

いいです。

○ 永田専門委員

結構です。

○ 納屋座長

鈴木先生から文案の御提案をいただきましたので、それでは、そのとおり、そこに追加をさせていただくということにいたします。

高橋さん、それでよろしゅうございますね。

それでは、そのようをお願いいたします。

他にないようでしたら、次に進みたいと思います。それでは「2. 植物体内運命試験」の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

12 ページの「2. 植物体内運命試験」でございます。

ここにありますとうもろこしの他、さとうきび、小麦で試験が実施されております。

まず「(1) とうもろこし」でございます。19 行目以降に関しまして、石井先生から少し原文と表現が違うということでコメントをいただきまして、こちらは削除ということで考えております。

13 ページでございます。「茎葉 (forage)」、「植物体 (fodder)」、この辺のところにつきまして、臼井先生の方から修正をいただいております。

各種試料につきまして、親化合物は検出されないという結果でございました。それから、穀粒中では代謝物 B、C が存在しておりました。

主要代謝経路としましては、加水分解による B の生成と、更に加水分解を受けて C が生成されるという結果でございます。

それぞれ試料中の濃度は、表 3 に示したとおりでございます。

「(2) さとうきび」でございます。収穫期の放射能につきましてはごくわずかなものでございました。

結果は表 4 の方に示してございますが、親化合物は検出されておりませんで、代謝物 C、B といったものが検出されております。

「(3) 小麦」でございます。こちらにつきまして、親化合物は青刈り期のみに検出されております。成熟期の放射能の大部分は代謝物 C として存在しておりました。

結果は表 5 の方に示してございますが、代謝物 C が穀粒中に 95.8% TRR の量で残留して

おりました。

それから、ボックスの中で事務局からコメントをさせていただいておりますが、用量等で不明な部分がありました。

それでは、一旦、先ほどと同じように、ここで切らせていただきます。

○ 納屋座長

ここまでの部分に関しまして、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ので、補足の説明をお願いいたします。

○ 石井専門委員

とうもろこしにつきまして、事務局の書いてあるとおりのものかもしれないのです。といいますのは、カナダに出されたデータは多分同じものだろうと思うのですが、カナダは 41 日目と百何十日目かにサンプリングをしたというふうな表現がしてあるのですが、よくわからないのは取り込み量、Uptake と書いてありますが、これは多分、地面にまいたものが根を通して茎葉部に移行することを行っているのだろうと思いますが、その量がとにかく 2% TAR 以下だった。それで 40 日後には negligible になりましたと書いてあるのです。

しかし、それにしては、収穫物の中に 0. 何 ppm ですけども、例えば発芽前処理は 0. 2~0.3 ppm。それから、これは前もって地面に散布して、それから種を植えたのでしょうか。その場合、0.2 ppm というような残留値が書いてあるのです。それにしては negligible になったという、トータル放射能の量が書いていないものですから、一体、この辺りの関係がどうなっているのか、何もよくわからないということで、前の方はあまり関係ないから、後ろに何が残ったかだけを書けばいいのかな。前の関係がよくわかるので、正確にはなかなかね。

ですから、向こうの書いた意味は恐らく事務局の言っておられるとおりのかもしれません。だけれども、それにしては後ろに残っていて前がなかったなどというのは矛盾するのではないかと思ったものですから、こういうコメントを書いたのです。これはよくわかりません。

それと、これは後ろの方にも出てくるのですが、この後ろに付いている、後からいただいた資料は 10 年前の資料なので、その後、何か出ているはずだということを申し上げたらあったということだったので、要するに代謝物、規制対象物質を何にするかというところが少し変わってきているので、それは後でよろしいですか。

○ 高橋評価専門官

後作のところで御紹介しようかと思っていたのです。

○ 石井専門委員

それでは、それはいいです。

それで、今のトウモロコシに関しましては、そういう意味で私も迷って、このまま残していても大した話ではないですし、切ったからといって別に困りもしないということで少し迷ってしまったのです。ここの言っていることが本当によくわからないです。

臼井先生、どうでしょうか。

○ 臼井専門委員

私も、資料によってやはり表現が少しずつ違っているというふうなことがあって、もとの資料がないから何とも言えないというところがございますので、どうでしょうか。私もわかりません。

すみません、この件はそれでよろしいのでしょうか。

○ 石井専門委員

残していても大したことはないですから、残していても別にいいです。何ともこのところが、多分、吸収量はあまり多くなかったということをお願いしたいのだらうと思いますので、それはそれで残しておけばいいと思うのですけれども、ただ、2% TAR 以下だったというのは、いつの時点のことを言っているのか。多分、サンプリングは2回しかやっていないはずなのです。すると、40日目のことを言っているのかなと思ったのです。

だけれども、N.D.になってしまったという言い方が後ろと矛盾すると思ったわけです。ほとんど成長しているのに、最後にはそれなりの量が残っているということは、移行率がN.D.というのもおかしいですし、それならもっと細かく測定していないといけないので、2回しかサンプリングしていないのですから、そのところがよくわからないのです。

移行量が少なかったということをお願いすれば、このまま残しておいて、大した問題ではないですからね。

○ 納屋座長

事務局からは削除しますという御提案が出ていますので、削除してしまった方がいいような感じです。

○ 石井専門委員

英文の誤訳の参考例なので、後で取り上げられても困りますのでね。

○ 納屋座長

それでは、ここは削除するというところでよろしゅうございますでしょうか。

○ 石井専門委員

私は構わないです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 臼井専門委員

forage とか fodder とかという、後で hay とかという言葉も出て、正確にどの部分を示すかというのがわからないのですが、今回、とうもろこしは field corn と書いてありまして、飼料用が主目的ではないかと思います。

それで、順序からいって、カナダの資料にもよりまして採取時期が書いてありますけれども、それから言いますと、茎葉というのは若い葉で、植物体というのは収穫時期に穀粒を取った後の残りではないかと思いますので、順番をこういうふうに並べた方がよろしいのではないかということで修正意見をさせていただきました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。臼井先生の御提案いただいた形で訂正をしていただきますようお願いいたします。

他になれば、先に進みたいと思います。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、お願いします。

○ 高橋評価専門官

15 ページの「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的土壌中運命試験」で、結果は表 6 に半減期で示してございますが、親化合物としましては砂壤土、埴土とも比較的短い半減期となっております。

分解物 B、C につきましては、特に C につきましては非常に長い半減期となっております。

臼井先生の方から、分解物 B の方の半減期で訂正をいただいております。

「(2) 好氣的湛水土壌中運命試験」で、こちら結果を表 7 に推定半減期ということ示してございますが、やはり先ほどと同じく分解物 B。それから、こちらでは D が出ているのですけれども、親化合物に比べて長い半減期となっております。

「(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験」でございます。結果は表 8 の方でございますが、

同じような傾向で、分解物 B、D は長い半減期となっております。

「(4) 土壌中光分解試験」でございます。光照射区、暗対照区とも、それぞれ半減期は 22 時間、20 時間前後と大きな差はなく、それから、土壌表面では光照射によって分解速度は影響を受けないというふうに考えられました。

主要分解物としましては、B、D といったものが認められております。

「(5) 土壌吸脱着試験」でございます。まずイソキサフルトールの吸着係数としましては 93～165。分解物 B の吸着係数は 94～159、C につきましては 23～100 といった吸着係数の結果でございました。

「(6) 土壌溶脱性試験」でございます。21 行目にありますとおり、有機物の少ない土壌では、溶出液中に最大で 90% TAR 程度の放射能が存在しました。親化合物は、カラムの上部 6cm ぐらいまでのところに存在しておりました。すべての土壌に分解物 B、それから、砂壤土のみ C が溶出されております。

つづきまして「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」で、pH5、pH7、pH9 の緩衝液で実施しまして、アルカリに行くほど半減期が短くなっております。

イソキサフルトールは、加水分解により容易に開裂し、分解物 B が生成するというふうに考えられました。

分解物 B、C は pH7 の緩衝液中では加水分解に対して安定であるという結果でございました。

「(2) 水中光分解試験」で、こちらの結果、イソキサフルトールの推定半減期は 40 時間程度というふうに算出されております。

それから、暗対照区では安定でございました。暗対照区での分解物としましては B、C、D といったものが検出されております。

すみません、少し前後しましたが、光照射区では数種類の分解物が検出されておりますが、いずれも 10% TAR 未満でございました。

続きまして「5. 土壌残留試験」でございます。結果は表 9 の方に示してございますが、やはり分解物 B、C が半減期が長いというような結果でございました。

「6. 作物残留試験」につきましては、国内において実施されておられません。

その次の「7. 後作物残留試験」でございます。試験としまして、イソキサフルトールを土壌処理した後、散布 34 日後、123 日後、ないしは 365 日後にそれぞれ作物を播種して試料としております。

最大値としましては、散布 34 日後のソルガムの茎葉という結果でございました。

それから、各試料から代謝物 B、C、または両方が検出されるという結果がありました。

ここで、先ほど石井先生がお話しされた後作物残留試験の結果についてのコメントをいただいております。

ここまで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も石井先生と臼井先生からコメントをいただいておりますので、それぞれ補足説明がありましたらお願いしたいと思っています。

石井先生、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

18 ページの「5. 土壌残留試験」のところは、追加であり深いところまで浸透しないということを付け加えただけですので、特に意味はないのです。

問題は 19 ページの四角の中に書いてあります問題で、これは EPA の資料の中に、この剤は使用制限するというふうな旨の記載がありまして、解決するまで制限されているはずなのですが、その後、どうなったでしょうかという質問をしたら、その後、解決といえますか、新たな進展があつて、規制対象物がどうも変わってきているようだということがありました。それは後ろにでも資料が付いているようなのですけれども、そういうことで、どうやらバイエルが新たなデータを出して、どうも規制対象物質の変更申請をしたらしくて、要するに親化合物と B だけにして、C を外すという申請をして、EPA が認めたかのような文章になっていたと思います。

後作は、どうやら、この剤は影響するようです。少し残る可能性がありますので、日本で使わないから、日本の農作物でどうこうということではないのですけれども、輸入品で、アメリカ辺りでそれがどうなっているのかという問題はあると思います。

以上です。

○ 納屋座長

それでしたら、今のところのその後のことについて、高橋さん、せっかくですから、この機会に説明ができましたら、お願いします。

○ 高橋評価専門官

私も十分、資料が読めていないのですが、まず今日、追加で配らせていただきました参考資料 1、EPA の資料でございますが、ここの 2 ページ目の一番下にマーカーが入っている

のですけれども、最終的な結果として、この作付制限というものはいまだに残っている状況らしいのですけれども、後作物への残留基準の設定は特に必要ないという結果になったというような報告をもらっております。

それから、規制対象の話は後ほどさせていただきます。

○ 石井専門委員

それで、後作物はそういうことで、ただ、ここで前から出てきています「plantback intervals (PBI)」というものがあるのです。plantback intervals というものは正確にどういうことかというのは、1 回調べておいてください。前にも出てきて、翻訳はしてあるのですけれども、本当に正しかったかどうか、いまだに少し気になっているのですが、多分、趣旨としては、最後にまいたものから何日ぐらい置けば問題がなくなるかという意味だろうと思っているのです。

後作の場合によく使われるので、それは何も残留だけではなくて、薬の害、いわゆる植物に対する害も含めての意味を含んでいるのですけれども、これはインターネットで検索したのですが、PBI が幾らということはいっぱい出てくるのですけれども、PBI の定義はこうですというのがなかなか見つからなくて、探しておいていただければと思います。

○ 納屋座長

それでは、調査していただきますようにお願いします。また、わかったら御紹介ください。

臼井先生、お願いいたします。

○ 臼井専門委員

今の件に関して、plantback intervals でしたか、PBI については、それだけが正しい記述なのかはわかりませんが、6 か月というふうなことが書いてあり、例えば今の紹介された 17 ページでしょうか。トウモロコシを除いてでしたでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

wheat だから、小麦が 4 か月で、その他のものは 6 か月と書いてあります。

○ 臼井専門委員

比較的長いような印象を受けました。

○ 鈴木調査会座長

その辺のところが、残留のデータから見ると、6 か月といっても 180 日でしょう。ですから、C は抜いたとしても、B だって結構長い部分があって、この場合で本当にいいのかどうか、私は素人ですからよくわからないのです。

○ 石井専門委員

これをこのまま読みますと、これは4か月ないし6か月置かないと、次のものを置いてはいけませんという意味なのです。ですから、結構長く残っているわけです。

○ 納屋座長

B、Cが長く残るということで、最後には規制対象物質をどうするかというところの議論にもなろうかと思うのですが、ここではこれ以上の議論はできませんので、よろしければ、ここまではそれでとりあえず終わらせたいと思いますが、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「8. 一般薬理試験」は無いということなので「9. 急性毒性試験」以降の御紹介をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

19ページの「9. 急性毒性試験」から説明を続けさせていただきます。

「(1) 急性毒性試験(原体)」の結果は表10にありますとおり、非常に弱い結果でございました。

同じく「(2) 急性毒性試験(代謝物)」につきましても、表11にありますとおり、弱い結果でございます。

「(3) 急性神経毒性試験(ラット)」で、こちらはカナダ、オーストラリアの資料を基に記載しておりますが、こちらにつきましてはFOB、それから、自発運動量等を含めた各検査において、検体投与の影響は認められなかったという結論になっております。

したがって、無毒性量としましては、本試験の最高用量2,000 mg/kg体重であるというふうに考えられました。神経毒性は認められないという結論でございます。

一方、EPAの方では500 mg/kg体重以上の投与群の雄で後肢開脚幅の減少が認められた。これを影響と取っておりまして、雄の無毒性量を125 mg/kg体重であるというふうにしておりますので、この食品安全委員会としてどちらを採用するかを御議論ください。

続きまして「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。ウサギを用いた刺激性試験の結果、眼に対して軽微な刺激性が認められ、皮膚に対して刺激性は認められないという結果でございました。皮膚感作性は特に認められておりません。

EPAの方の結果では、眼、皮膚とも刺激性がないというような結論でございました。

ここまでは以上でございます。

○ 納屋座長

それでは、ここまでのところで確認をしたいと思います。ポイントは急性神経毒性試験の無毒性量の考え方かと思いますが、評価書（案）の方がいいか、あるいは EPA 案を採用すべきかというところを事務局からいただいておりますが、御意見をいただけますでしょうか。

三枝先生、何かありますでしょうか。

○ 三枝専門委員

こう書いてあるだけで、判断のしようがないと思うのです。

○ 川合専門委員

実は、EPA の所見の重さが測れないのです。ですから、その点、やむを得ないかなと思います。事務局案でいくのだったら、それで決心していくということにしたい。なかなか出口がないのではないかと思いますけれども、ですから、事務局としてこういうふうを考えて、当委員会もそういうふうにアグリーするということであつたら、それでいったらいいと思います。

○ 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

後肢の開脚幅で、これだけだと毒性と取れないような気がします。たしか、他の部会で赤池先生が同じことをおっしゃっていたような気がします。

ただ、他の試験で後肢の握力が減ったり、あと、坐骨神経に異常があつたりとか、何か後肢に影響があるのかもしれないのですけれども、これだけですと少し言いにくいのではないかと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

専門外ですので、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、とりあえず事務局案でいいのではないかと思いますので、ここはそれで進めたいと思います。

それでは、刺激性につきましては特に議論はないと思いますので、次の「11. 亜急性毒性試験」の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

「11. 亜急性毒性試験」でございます。川合先生から用語の関係をいただいております。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。29 行目に川合先生の方から文言の修正をいただきました。

結果は表 12 の方にございますが、最低用量のところで眼の角膜混濁等の所見が認められております。無毒性量としましては、雄で 3 mg/kg 体重/日、雌で 10 mg/kg 体重/日という結果でございました。

それから、川合先生の方から、一部、表中の記載順をわかりやすく修文をいただいております。

この無毒性量の記載なのですけれども、従前、食品安全委員会のこの表の書き方としましては、できるだけわかるものについては雌雄別々に書くというような形で記載しておりましたので、それに準じた形で記載させていただいております。

23 ページの「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。結果は表 13 の方にございますとおり、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、雌雄とも 50 ppm でございました。

「(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。こちらは 750 mg/kg 体重/日の用量で雄に体重増加抑制が認められております。

その他、神経症状等、検体投与の影響は認められておりません。

無毒性量としましては、雄で 250 mg/kg 体重/日、雌で 750 mg/kg 体重/日であると考えられました。

それから、川合先生の方からコメントをいただいているのですが、お送りしたものと行がずれてしまっていて、すみません、先生からの御指摘の箇所が十分あれなのですけれども、16 行目のところに一応、雄の体重のことは記載しておりまして、結論のところでは繰り返していないのですけれども、こういった記載をさせていただいております。

○ 川合専門委員

この部分は、基本的に 750 mg/kg 体重/日という数字がありますから、構いません。ですから、ここにあるコメントのところは別に無視していただいて結構です。了解が得られ

ているみたいですから、大丈夫です。

○ 高橋評価専門官

すみません、ありがとうございます。

EPA の方の結果なのですけれども、こちらは先ほどもありましたとおり、25 mg/kg 体重/日以上で雄で後肢握力の低下が見られたということで、無毒性量が設定できないという結果になっております。こちらにつきましても、オーストラリア、カナダの評価書に基づくか、EPA の方に基づくか、後ほど御議論をお願いしたいと思います。

24 ページの「(4) 42 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。結果としましては表 14 の方に記載しておりますが、雄の方は最低用量まで角膜の混濁等が認められております。雌は 100 mg/kg 体重/日まで角膜への影響が認められました。

無毒性量としましては、雄で 25 mg/kg 体重/日未満、雌で 25 mg/kg 体重/日という結果でございました。

25 ページの「(5) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。最初の方に記載してございます結果は、オーストラリアの方の評価書に基づいた結果でございます。

その結果が表 15 の方に記載してございますが、175 ppm までクレアチニンの減少、肝臓の絶対重量の増加というものを所見として取っておりますので、無毒性量は雌雄とも 175 ppm 未満ということで記載しております。

一部、川合先生の方から、非科学的と思われる可能性があるので、削除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。

一方で、カナダの方の評価書なのですけれども、カナダの方では、この 175 ppm 以上の肝重量につきまして、他で所見がなかったということから毒性所見としていないという考察がありまして、無毒性量は雌雄とも 175 ppm という結論になっております。こちらにつきましても、いずれを採用するか御議論をお願いしたいと思います。

「(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」でございます。結果としましては、一般毒性としましては 1,000 mg/kg 体重/日の雌雄で肝比重量の増加が認められ、原文どおりでございますと「適応性の反応であり、毒性所見と考えられなかった」というふうに結論しております。

この「適応性の反応」というところなのですけれども、原文で「adaptive response」という以上の内容がないという状況でございました。

無毒性量としましては、雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられました。

「(7) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 C: ラット)」でございます。こちらは特段の

影響が認められておりませんでしたので、無毒性量としましては最高用量の 15,000 ppm というふうに考えられました。

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。それでは、最初から確認していきたいと思います。

まず 21 ページからですが、最初の川合先生の語句の修正をしてくださいというものは、対応済みでよろしゅうございますね。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

それから、22 ページに関しましては川合先生から、雌雄の対比をしやすいするために記載順を変えるという提案で整理していただいているということでもよろしいということでしょうね。ここも対応済みですね。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

それから、23 ページに無影響量は 3 mg/kg 体重/日というふうに書いてございますが、ここも済みでよろしゅうございますね。

○ 川合専門委員

はい。結構です。

○ 納屋座長

そうすると、ここまでは特に確認をすることは、もうよろしゅうございますね。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

それでは、その先に進みます。表 13 の中は訂正をしていただいているので、この訂正どおりで進めてよいということですね。

それから、一番下のボックスの部分も済みということでもよろしゅうございますね。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

そうしますと、ここでは EPA が無毒性量は設定できないと言っているということと、今の評価書（案）では、無毒性量は雄で 250 mg/kg 体重/日、雌は 750 mg/kg 体重/日というふうにしていて、なおかつ、神経毒性は認められていないという判断ですが、そこの兼ね合いということになりますが、この点についての御意見をお願いいたします。

川合先生、お願いいたします。

○ 川合専門委員

私も一番気になったのは、この EPA のところでして、安全性の評価をする場合にはより厳しい視点からするというのがある意味で一般的な考え方ですから、それで少し我々として、私も吟味していないからいかぬのですけれども、EPA が問題にしたところの記載を再確認した方がいいのではないかと思います。我々の評価書のところには全然触れていませんから、ここのところだけもう一回確認した上で、我々はこう考えるということを少し武装していかないといけないと思います。ここが一つの要点だと思います。

○ 納屋座長

EPA がこの所見をどう考え、そして、ADI 設定にどのように考慮していったかということがもう確認できておるようでしたら御紹介いただけますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

詳細な記載は無いのですけれども、ADI につきましては他に考慮する点があって、安全係数が追加されているのですけれども、その記載においては、この神経毒性について特に触れられていないようでございます。

○ 納屋座長

こういうふうな書き方を残しておくのであれば、追加の安全係数を当然求めると思うのですが、このことに関しての追加の安全係数を EPA は求めているのです。

鈴木先生、よろしくお願いします。

○ 鈴木調査会座長

そこに行く前に、オーストラリア、あるいはカナダの評価と、EPA の評価がどのくらい正確なのかというところを少し見た方がいいと思うのですけれども、EPA の方は EPA②の 50777 ページに書いてある部分ぐらいでして、あまり細かいデータは出てきていないのです。それで結論だけ書いてあります。

NRA の方は、この資料の⑤で、ここに関する結果が書いてあるのは 79～80 ページです。そのところにはかなり丁寧に記載がしてありまして、実際、例えばここに出ているような後肢の握力低下と思われるような変化もちゃんと拾っています。

それで全体として見たときに、用量反応関係がないとか、非常に散発的なものであるとかというようなことを言って、これらは全体として見ると、この剤の投与の影響ではないというふうに結論しているのです。それからすると、私はどうも NRA の評価の方が分があるかなと思っています。

○ 納屋座長

鈴木先生、どうもありがとうございます。今、御紹介いただいたところはかなり詳細に解析をした上で、そのような判断をしたということでした。

毒性担当の先生方、御意見をいただけますでしょうか。

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

評価書を見ると、確かに EPA の方が割と短く書いていて、カナダの方を見ると詳しく書いてきて、他の神経の試験で影響がなかったのを、これを毒性と取らなかったというような内容だと思います。

それで、もとの生のデータがないので判断はしづらいのですが、私としては、神経毒性かどうかは判断できないのですが、一応、この 25 mg/kg 体重/日以上で有意差がついたということで、ここは影響と取った方が私としてはいいのではないかと思います。

○ 川合専門委員

私としては、EPA の数行のコメントを書き放しにするより、鈴木先生がおっしゃったように、NRA のところも少し言葉を付記しておいた方が無難かなと思います。そうでないと、我々の評価が甘いのではないかというふうに見られがちですから、そこを足していたできれば助かるのです。

○ 鈴木調査会座長

もう少し、EPA の 50777 ページのところの書き方をずっと見ていただくと、途中で FQPA ファクターというものが出てきます。その辺りのところからしますと、EPA の場合、かなり神経質にこういうようなものを見ているという、政治的なといいますか、ポリシーの上での問題がかなりあるように見受けられます。

実際上は、最終的には、この話が EPA の ADI 決定のときに反映されていないというようなどころからしても、そこがあまりはっきりしていないのですが、そう重くは見なかったのではないのかという印象はあります。

事実、この系統の化学物質ですと、通常はあまり神経毒性というものは気にしない剤な

ので、それからしても、日本の場合にこれを、例えば EPA の評価に従って、中間のところで何回か有意差があったからということで、それをもって神経毒性だというような話、神経毒性とは考えられないかもしれないけれどもという話はあったにはあったのですけれども、日本の、我々の今までの経験からすると、そういうものは言い過ぎではないかというふうに思っております。

○ 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

大筋では鈴木先生に賛成なのですけれども、ドーズ・ディペンデンシーがないとかそういうこともありますので、私はそんなに神経質にとらなくていいと考えます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

よくわかりません。

○ 納屋座長

大筋では、EPA の方は取らなくていいのではないかということになりそうなのですが、高木先生、御納得いただけますでしょうか。

○ 高木専門委員

私としては、それでもいいと思います。

ただ、1つ気になるのは、後で出てくると思うのですが、チロシン血症の話があって、チロシン血症のヒトの症状としては幾つか、例えば末梢神経障害とか軽度の神経異常があるというような報告もあるので、この剤に全く神経毒性がないとまでは言えないのではないかと考えています。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、その懸念を持ちつつ最後まで行って、最後の食品健康影響評価のところでもう一回振り返って、そこを考えてみるということでもよろしゅうございますか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

そういうことでいきます。

そうしますと、次の「(4) 42 日間亜急性毒性試験 (ラット)」に関しましては、無毒性量が 175 ppm 未満というところもありますが、更に次の試験等々で低い用量の試験もありますので、ここはこのままでも特に問題はないと思いますが、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

次のマウスの試験ですが、川合先生から削除されたらどうですかという御提案です。

それから、三枝先生からは尿中のクレアチニンと区別するために、血中のクレアチニンであるということをちゃんと書いた方がいいという御指摘をいただいております。

ここはそれぞれ、それでよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それから、カナダの無毒性量 175 ppm というところが、事務局案では雌雄とも 175 ppm 未満というふうになっている。ここのどちらを採用するかというところですよ。ここについての御意見をお願いいたします。

まず、川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

これははっきり言って見解の相違だろうと思うのですけれども、基本的にこの数字があれば、雌雄を問わなければ、いずれにしても、どこが無影響量かというのは、ドーズは絶対に変わりませんから、その辺りはあまりこだわってはいないのです。ただ、余分な一言がなければいいというだけの話です。

ということで「ごく近い」とかという表現であいまいにせずに、もう言い切ってしまうでもいいだろうと思います。量としての基本的な評価は動かないだろうと思いますからね。

○ 納屋座長

すみません、素人なのでお尋ねいたします。血中クレアチニンが減少するという事、それから、肝臓の絶対重量が増加するという事を毒性とみなすかどうか。この 2 つが関連することなのかどうか。これは毒性所見と判断すべきものなのかどうかというところがポイントになってくると思うのですが、その辺りについてのお考えをお聞かせいただけますでしょうか。

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

これはデータがないので、どの程度、下がったかどうかというのはわかりませんので何とも言いようがないのですけれども、記載どおりに受け止めるしかないと思います。

○ 納屋座長

今のお考えですと、これ以上の評価データがないので、記載は記載として残して、これを毒性的な意義が薄いとする根拠は我々にはないということのような感じがいたしますが、それで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

そういうことであれば、事務局案どおりで、未満ということになります。それで「しかし」以降は削除ということで対応したいということになります。よろしゅうございますでしょうか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

今のクレアチニンの減少ですけれども、クレアチニンというものは当然、増えた場合に腎毒性の指標として毒性と用いる場合はあると思いますけれども、このようにクレアチニンが単独で減少するという毒性的な意義というものは、ここはほとんどないのではないかと。確かに影響である可能性はあるとは思いますが、この減少を取って毒性というには少しいろいろなデータがなさ過ぎるのではないかと思います。

それから、肝臓の絶対重量で、上の方の投与量に行きますと肝臓の変化が出ていますけれども、原則的には肝臓の場合、絶対重量と比重量が増加した場合に毒性にするという、ある程度の原則がありますので、私自身としては、無毒性量は別に 175 ppm でもいいのではないかという気はしています。

○ 納屋座長

廣瀬先生、どうもありがとうございます。私もそういう思いが根底にあって皆様にお諮りしたつもりだったのですが、否定されてしまったので仕方がないと思っていたのですけれども、鈴木先生、お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

クレアチニンのところの考え方なのですけれども、やはり血中で下がっているというのは、血中に出てくるクレアチニン、クレアチニンの産生といってもいいかもしれませんが、それが減っているか、あるいは腎臓から何かの形で排泄量が増えてしまっている

かというような話になってくると、クレアチニンの産生が減ったというような話になりますと、かなり低栄養状態とか何かを考えないと、まず説明がつかない。

それから、腎臓から出てしまうというような話になるとしても、これはなかなか考えにくい状況のところがあって、通常はやはりクレアチニンが増加するということで、腎臓の排泄がうまくいかない話のところをベースに考えるのが普通だと思いますから、この点は他の記載を読んでみても関連するところが見当たらないので、たまたま有意差がついたのではなかろうかと思っています。

それから、肝臓のところもどうなのでしょうね。まだ決着はつきませんが、絶対重量だけの話で、ただ、その辺のところからすると、あえて取らなくてもいいのかなというふうに思っておりました。もう一度、御確認いただけたらいいと思います。

○ 納屋座長

鈴木先生、どうもありがとうございます。

いかがでしょうか。そういう解釈もできるのだということですが、御再考いただけませんか。

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

鈴木先生の御説明は大変わかりやすく、クレアチニンに関しては診断的な意義というものはあまりクリアーではないからいいだろうということなのですが、肝臓に関しては上の用量からずっと、一応、何らかの形で肝臓がターゲットになっているということもございますから、肝臓の下の方の雄だけですけれども、これはある程度、考慮すべきかなと思います。

○ 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

そんなにこだわるようなことではないような気もするので、私はどちらでもいいと思います。

○ 納屋座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

いずれにしても一番下は変わらないので、クレアチニンについては議論しても何も出て

こないということですね。しかし、肝重量については上からの続きがありますので、ここは毒性と取るべきだとすると変わらないので、あまり時間を使うことはないと思います。

○ 納屋座長

高木先生も同意見でよろしゅうございますか。

○ 高木専門委員

基本的には同じで、あと、クレアチニンの減少で、筋肉とかが減ると下がるという話はあるのですけれども、筋肉が変化しているかどうかはよくわからない。ASTは筋障害のマーカーでもあり、増加していますけれども、組織学的には変化はない。ただ、ラットでは筋肉の減少があったとかという話もあるので、マウスではそれがわからないので、クレアチニンの減少の意義については私も分かりません。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。クレアチニンについて毒性学的意義は薄いだろうという御意見をいただいたと思うのですが、肝臓についてはやはり見逃せないという御意見のようです。そうしますと、雄につきましては 175 ppm 未満、雌は 175 ppm となりますが、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

肝臓のこの変化を毒性と取るのかどうかという話なのですけれども、肝臓の肥大とか重量の増加とかという部分については、これまでの審議の中で、適応的な変化なのか、毒性の変化なのかというのをとりあえずポリティカルに、ポリシーとして分けるという話が一応やられておりまして、絶対重量と比重量がともに増加した場合にはという形のところで、なおかつ、幾つかの条件を設けて個別に判断しようということになっておりました。

それからすると、この肝臓の絶対重量の増加だけというのは今まで毒性とは取ってこなかった所見です。できれば、廣瀬先生の方からサポートをお願いいたします。

○ 廣瀬委員

そういうことなのです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

特に肝臓についての重量変化につきましては、絶対重量と、体重に対する相対重量、ともに変化したときに、それは所見として取り上げようということが大分前から合意事項として決定されております。そういう意味では、ここの 175 ppm にこういうふうに書いてしまっているの、何か呪縛を受けているようなところもあって、ここを無視して血中のク

レアチニンの低下だけに限って考えればそれしかなくて、他に何もない。だから、この毒性学的意義ははっきりしないという解釈は成り立つのです。

そういうことでここを進めていくと、175 ppm は影響は出ているかもしれないけれども、毒性変化は出ていないというふうな解釈が成り立つと思うのですが、よろしゅうございませうでしょうか。そういう判断をこれまでもやってきたと思うのですが、今までの物差しに合わせると、そのような解釈になろうかと思いますが、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

それで結構だと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

かつての議論がそういう積み重ねの上にあるということは、あまり私は十分に承知していなかったものですから、つつい額面どおりに取ってしまうのですが、ただ、忘れてはいけないことは、確かに相対と絶対とともに動くのははっきりしているのですが、この肝臓に対する影響の延長上に、高用量になった場合には単なるアダプテーションではなくて、やはり GPT とか GOT が動くというような本質的な性格だということだけは、この場合には忘れてはいけないかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

まさしく御指摘のとおりでして、この肝臓の絶対重量の増加が、この剤を投与したために起こった変化である。影響があるという点については御指摘のとおりだと思います。大事なことは、我々がここで判断しなくてはいけないのは、そういう変化があったときに、この用量で起きた現象が健康にとって重大な被害が出ているような毒性というふうに考えなければいけないのかどうかという、その 1 点です。

ですから、実際はさまざまな状況を勘案して、これはまだ中毒とは言えないというようなことを考えていくわけです。ところが、これはデータが足りないし、それから、今までも非常に論争がずっと続いてきていたのです。もしかすると、相対重量ぐらまで増えた、絶対重量も増えた、だけれども、血液生化学的には何の影響もなかった、組織学的にも肝臓が破壊されるような所見は出てきていなかったというようなときにどうするかなどというところ、極めて悩ましい話になっているわけです。

それで、これは一応、食安委の方の研究費をいただいて、今、研究班が仕事をしているところでもありますし、世界的に見ると、この辺りの話は現状ではほとんどが適応的というふうにとらえている状況のようですけれども、慎重に構えて、もう少し結論が出るまで、仕方がないのでポリシーとして、さっき言ったような相対重量と絶対重量が増えた場合は、とりあえず毒性として慎重に考えましょう。でも、個別の状況も見て、血液生化学とか組織の所見も含めた上で判断しましょうという形のことが今までのコンセンサスになっております。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

私は前からくり返して言っておりますが、単に杓子定規に絶対と相対だけを取って、絶対を取らないというのは私は反対です。それで組織学的に何ともなければ、それを取らないといっても、肝腫大が起こったぐらいでは組織学的にはほとんど見えないのです。しかし、肝臓は大きくなっている。ヒトの場合だったら、肝臓が腫れたら、これは当然、処置あるいは治療の対象になるわけですから、それだけでこういうふうになっているからという考え方は反対です。

この場合も高用量で肝障害があるわけですから、その前兆として出ているわけです。それが所見の一つとして肝腫大を来しているわけですから、むしろ私は、相対重量の方はネズミが痩せただけで増えるわけですから、あまり私は大事だと思わないので、絶対重量の増加というのは大事な所見だと思っています。

○ 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

基本的には川合先生や津田先生と同じなのですが、ただ、この場合に関してはもとのデータもない、見られないわけですし、食安委の従来の方針に従ってもそんなに問題はないかなとは思います。

○ 津田（洋）専門委員

問題は、どの程度かということだと思います。例えば 10% だったら反応的だと思いますけれども、30～50% であつたら、これはそのまま生理あるいは毒性学的に意味のない反応

であるというふうには言えないと思います。

○ 納屋座長

18 か月のマウスの試験では、25 ppm というところで無毒性量が取れていて、500 ppm では肝臓に対する影響というものが出ていますね。それで、特に 175 ppm を無毒性量にしなければ困るとかということはないのですけれども、ただ、今、ここの現象だけを見て、ここを毒性と判断するのかどうか。これはオリジナルデータが無くても我々の今の判断でできるのではないかとということで私は提案してみたのですが、毒性かもしれないというお話もあったりして、もう邪魔くさいと思い始めたのです。

どうでしょうか。えいやでどちらかに決めていただけるとありがたいのですけれどもね。

○ 津田（洋）専門委員

ADI に関係なければ、そこはそこでいったらどうですか。

○ 納屋座長

それでは、未満にするということですね。そういうことになりました。すみません、私がよけいなことをして皆さんのお時間を取らせてしまいました。申し訳ございませんでした。

そうしますと、ここは結論としては事務局案どおりということで先に進めたいと思います。どうもありがとうございます。

次は 21 日間の経皮の試験で「適応性の反応」をもっと詳しく書けませんかということですが、川合先生、いかがいたしましょうか。

○ 川合専門委員

最低限の言葉が入っていますから、構いません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それから、代謝物 C の 28 日間亜急性毒性試験につきましてはいかがでしょうか。何かコメントがありましたら、お願いいたします。

よろしゅうございますか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

すみません、座長の不手際で随分と時間を取ってしまいました。ここまでは特にこれで解決したと思いますので、次に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

26 ページの「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まず「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」で、結果は 27 ページの表 16 に示してございますとおりで、貧血、肝臓への影響、それから、甲状腺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 1,200 ppm でございました。

「(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。メカニズム試験の文献の参照が少し見にくかったようで、一部混乱を来してしまったみたいなのですが、改行して少し見やすくしたつもりでございます。

結果は表 17 の方に記載しておりますとおりで、同じく貧血の症状、ラットでは角膜等への影響が認められております。

それから、肝臓、甲状腺への影響が認められておりまして、29 ページの表 18 にありますとおり、最高用量では肝臓の腺腫、がんが認められております。

すみません、戻りまして 27 ページの表 16 のところは、川合先生、三枝先生から用語の訂正等をいただいております。

同じく 29 ページのところも、川合先生、三枝先生から修文等をいただきました。

腫瘍につきましては、従前は mass というように記載しているのですが、御議論をお願いしたいと思います。

前後してしまって申し訳ございません。ラットの併合試験につきましては、カナダの方で 2 mg/kg 体重/日以上のところでは角膜の所見を取っておりまして、微妙にこの所見の取り方が違ったものですから、表 17 として EPA、それから、オーストラリアの所見とカナダの所見を併記するような形で、少しわかりにくいのですが、記載させていただいております。最終的にどちらの結論が妥当かというようなことを御議論いただきたいと思います。

それから、川合先生から坐骨神経の関係でコメントをいただいております。三枝先生の方からも修文をいただきました。

「(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」でございます。結果は表 19 の方にございますとおりで、肝臓への影響が認められております。

表 20 にありますとおり、最高用量で肝細胞腺腫、肝細胞がんが認められております。

無毒性量としましては、雄で 25 ppm、雌で 500 ppm という結果でございました。

それから、こちらにつきましても、今回の最初の方の表 19 はオーストラリア、カナダの評価書を基に書いているのですが、その後ろの 32 ページの方はアメリカの評価書を基に書いております。500 ppm の肝臓、体重の取り方が違っております。こちらにつき

ましても、どちらを採用すべきかの御議論をお願いしたいと思います。

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。最初から確認をします。

イヌの1年間の試験につきましては、川合先生、三枝先生からコメントと修文をいただいておりますので、そのように変更していただいております。

それから、事務局からどう訳せばよろしいですかというプロポーズがありますので、これに対する回答をいただければと思いますけれども、よろしくお願いいたします。

○ 三枝専門委員

指摘させていただいたので一言言いますが、②の「肝細胞着色」というものは何のことかよくわからないので、多分、この「Clumping and marginalization」という、これは非常に表現しにくいといいますか、多分、小葉の真ん中辺りの肝細胞の細胞種の染まり方が均質でなくて、どちらか辺りに寄っているのではないかというイメージはあるのですけれども、それを日本語でどういうふうに表現したらいいかと言われると、私もよくわからないので、津田先生、何かいい考えはありませんか。

○ 津田（洋）専門委員

あまり意味がなさそうですから、肝細胞の染色性異常ぐらいにしておいたらどうですか。

○ 納屋座長

他の先生方、よろしゅうございますか。今、染色性の異常ということを御提案いただきましたので、それでは、ここはそういうふうに訂正をお願いいたします。

○ 三枝専門委員

あと、①の方は膀胱ではなくて「gall bladder」と書いてあったので、明らかにこれは間違いで、「胆嚢」ということでよろしくお願いします。

○ 鈴木調査会座長

marginalizationというものは、辺縁化という言葉が病理のところで確かにあります。多分、ミトコンドリアとか比較的塩基性の強いような部分が細胞の周辺の方にずらっと並んでくるような変化というものがときどき毒性などをやって出てきますから、そのことを言っているのだと思います。

○ 三枝専門委員

画像としてはイメージできるのですけれども、それを言葉でどう表していいかというのがわからなかったのです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、次の「(2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)」のところにしまして、まず表17が2つあって、どちらを取りますかという御質問をいただいておりますので、ここについての御意見をいただきたいと思います。

EPAでは、2 mg/kg 体重/日では雄雌ともに所見なしとなっておりますが、カナダでは2 mg/kg 体重/日の雄は角膜炎があるというふうになっております。この辺りのところも含めて御議論をいただければと思います。よろしくお願いします。

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

実は、困っているのは角膜炎の重さなのです。ですから、それを考えてみると、カナダの指摘というものはある程度アグリーセざるを得ないかなと思っています。

○ 納屋座長

他の先生方はいかがでしょうか。

三枝先生、いかがですか。

○ 三枝専門委員

私も川合先生と同様なのですけれども、角膜炎といいますか、角膜の変化は、この剤の特徴として、毒性として表れているので、角膜炎というものがどんなものかわからないのですけれども、流れからしたら角膜炎は取った方がいいのではないかと考えます。

○ 納屋座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田(洋)専門委員

同じです。やはり投与に関連して有意差をもって、角膜の炎症かどうかを見ないとわからないのですけれども、変化があったわけですから、これは毒性変化だと思います。

○ 川合専門委員

健康影響の最後のまとめのところでも、角膜の混濁とか何かを薬物の影響としてというニュアンスでまとめておりますから、その点からいきますと、角膜炎と角膜の混濁は違うのではないかという言葉上の問題がありますけれども、眼をターゲットにするという意味ではかなり共通性が高い、本質的なものだろうと思いますから、私はやはり、ここの角膜炎は大切にしたいと思います。

○ 納屋座長

高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

私も同じです。

○ 納屋座長

毒性の専門の先生方はそれぞれ、ここは毒性と取るべきであるというお考えのようですので、ここではカナダの評価を支持するということになりますが、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

それから、この 30 ページの一番下のボックスのところで川合先生から「毒性学的意義を検討する必要がある」というふうに書いてございますが、評価書評価なのでできませんね。よろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

ただ言いたかったことは、やはりこれは毒性学的に無視できないことだということだけは我々の共通認識としては考えざるを得ないと思いますから、それだけです。

○ 納屋座長

採用するカナダの表 17 につきましても三枝先生から修正をいただいているということで、これを生かして、そのまま訂正をしていただくということでよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それから、次にマウスの発がん性試験です。

どうぞ。

○ 高木専門委員

その前に 1 つだけ、ラットの試験で、神経と筋の組織所見のところ、こちらの原本の方の表で、cholesterol granulomas というものが 20 mg/kg 体重/日以上雄と 500 mg/kg 体重/日の雌で出ているので、それも付け加えた方がいいのではないのでしょうか。

5 番の 60 ページの表です。

○ 納屋座長

高橋さん、おわかりになりますね。原著の方では、20 mg/kg 体重/日と 500 mg/kg 体重/日の雄と、雌では 500 mg/kg 体重/日で cholesterol granulomas というものが有意に増えているというふうに書いてありますので、これを追加した方がいいという御提案です。

どうもありがとうございます。

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

誤解を避けるために、「コレステロール肉芽」とした方がいいと思います。granuloma
といいますと、分かりませんね。

○ 納屋座長

腫瘍のように誤解されるかもしれません。コレステロール肉芽と書いてくださいということ
です。

肉芽腫にしなくてもよろしゅうございますか。

○ 津田（洋）専門委員

要らないかもしれません。

○ 納屋座長

肉芽でよいということでしたので、そのようにお願いいたします。

次に進みます。マウスの試験の表 19、オーストラリアやカナダのバージョンと EPA バ
ージョン、どちらを採用するかということになります。いかがでしょうか。

すみません、いつも最初に話を振ってしまいましたが、川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

あまり結論を持ち合わせていませんけれども、ただ、EPA は EPA なのセオリーがある
だろうと私は思いますが、その点、どちらの説が要りますか。その辺りはやはり合意を得
た方がいいと思います。

○ 納屋座長

表を単純に見ますと、500 ppm の雌で、EPA では体重増加抑制と肝臓の比重量の増加を
毒性所見としているというふうに見えます。

ところが、オーストラリア、カナダはそこを毒性とはみなしていない。ここの判断の違
いのように見えますが、ここを我々はどういうふうに判断するかということだろうと思
います。

三枝先生、お考えはいかがでしょう。

○ 三枝専門委員

先ほどの鈴木先生の一つの判断基準がベースになると思うのですが、この場合に
肝の比重量の増加というものはこれだけだったら取らない。ただ、体重増加抑制をどうい
うふうに考えるか。トータルとしての個体に対する影響がここで毒性として出ているのだ

と評価するのかどうかだと思うのですけれども、ただ、前の議論で、この値は ADI にはあまり関係ないといえますか、影響しないレベルなので、それほど時間を取らなくてもいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。危うく泥沼に入るところでした。

体重増加抑制があるので、500 ppm の雌は毒性所見ですね。EPA 方式でいいではないかという御提案だと思いますが、それでよければそのように進めたいと思いますけれども、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

ありがとうございます。

それでは、ここまでのところで他にコメント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「13. 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

32 ページの下の「13. 生殖発生毒性試験」でございます。

まず「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」で、結果は表 21 の方に示してございます。親動物の方は肝臓への影響が認められております。それから、角膜への影響もありました。

児動物につきましては、眼の影響の他、20 mg/kg 体重/日以上のところでは死産児の増加とか 4 日生存率の低下が認められました。

無毒性量としましては、親動物、児動物とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられました。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。結果としましては、母動物では 500 mg/kg 体重/日で体重増加抑制等が認められました。

胎児では、100 mg/kg 体重/日以上のところでは低体重が認められましたので、無毒性量としましては、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられました。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。こちらにつきましては、母動物では流産、体重増加抑制等が 100 mg/kg 体重/日で認められました。

こちらは、まず前半はカナダ・オーストラリアの試験の結果なのですが、胎児では 20 mg/kg 体重/日以上で骨格変異、骨化遅延が認められたということで、無毒性量としては母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 5 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められなかったというふうに結論しております。

一方、EPA で、胎児の方で 19 行目の最後のところからございますように、5 mg/kg 体重/日以上で 27 仙骨前椎骨が認められたということで、胎児の無毒性量が 5 mg/kg 体重/日未満というふうな結論となっております。

こちらにつきましては、事前にも納屋先生、鈴木先生の方で御議論いただいているのですけれども、そのコメント等をボックスの中に記載しております。

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。2 世代繁殖試験とラットの発生毒性試験についてはコメントがありませんで、ウサギの発生毒性試験の最低用量で見られた所見の取扱いについてどう考えるかということで、鈴木先生とディスカッションさせていただいております。

一番下で見られた変化というものが、骨格変異に分類される所見です。それが最低用量から中間用量、高用量まで出ている。残念ながら、オリジナルのデータにアクセスできませんので、どのぐらいの頻度で出ているのかとか、重篤とはどうなのかと等のことは全く判断できないので、ここの文面から考えていかなければならないということで、相当考えておりました。

それで、これは ADI にも絡んでくるということを考えていたのですが、先ほどの試験でもっと厳しい値を ADI の根拠にするようになりましたので、ここは特に、ここがどうあろうとこうあろうと大して関係なくなったような気がしていますので、この議論は不要かなと思っております。

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

いや、別のことを考えていましたから、ADI の根拠がどうなったのかという話なのですが、もっと低いところが出たというのはどのことでしたか。

○ 納屋座長

私としましては、30 ページの表 17、カナダのデータを採用していただきましたので、この試験の無毒性量は 0.5 mg/kg 体重/日というふうになりましたので、これが ADI の根拠になるかなと思うわけです。

今までは、この上の 2 mg/kg 体重/日を根拠として ADI を決めるときに、ウサギの 5 mg/kg 体重/日のデータがどういうふうな安全係数をかけるかで微妙に絡んできていたのですが、もうそこをすっ飛ばして、もっと低いところでの ADI が決まりそうなので。

○ 鈴木調査会座長

いや、それはそうはなりません。ですから、安全係数を幾つにするかで変わってきます。追加の安全係数を 10 にすると全く同じことになるでしょう。0.5 のところで 100 分の 1 だとしたら 0.005 mg/kg 体重/日で、今回のところで追加の安全係数を 10 とすると一緒になってしまいますが、それはあまり早とちりしてもいけませんのでね。

○ 納屋座長

すみません、リスク管理ばかり考えていました。ハザード評価を行います。

そうしますと、話を元に戻しまして、5 mg/kg 体重/日で見られた、椎骨数が増えているという所見を毒性影響と取るか、取らないか。EPA は毒性影響として取った。カナダは取らなかったというふうに判断が分かれました。オリジナルデータがあれば我々も立ち入った判断ができるのですが、全くないので、とりあえずはやはり EPA の判断を支持せざるを得ない。これを否定する根拠はないということで、5 mg/kg 体重/日は無毒性量にならないという判断をここではいたしました。

ここの議論はそこまでいいと思うのですけれども、よろしゅうございますでしょうか。あとは ADI の話になってくると思いますので、それは最後の総合評価のところに行こうかと思いますが、ここはここでもよろしゅうございますか。

○ 鈴木調査会座長

それでいいと思います。基本的に LOAEL が 5 mg/kg 体重/日ということですね。

○ 納屋座長

はい。

○ 鈴木調査会座長

結構です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

そういうことですので、ウサギの試験の胎児に対する無毒性量は求まらず、最低毒性発現量である LOAEL が 5 mg/kg 体重/日であるということで、ここは先に進めたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは「14. 遺伝毒性試験」の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

35 ページの「14. 遺伝毒性試験」でございます。まず表 22 の原体を用いた試験で、すべて陰性の結果でございました。

36 ページの表 23 で、代謝物 B、C を用いた遺伝毒性試験の結果につきましても、いずれも陰性の結果でございました。

一部、太田先生、本間先生から修文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。ここまでのところに関しまして、太田先生、補足説明をお願いいたします。

○ 太田専門委員

特に追加はありません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

特に御議論がないようでしたら「15. その他の試験」に移りたいと思いますが、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、お願いいたします。

○ 高橋評価専門官

37 ページの「15. その他の試験」でございます。(1) から (7) まではチロシン血症に関するメカニズム試験でございます。

まず (1) の試験は動物の種間差を見たものでございますが、このイソキサフルトールを投与後、チロシン排泄に種差があることが示されております。

(2) は血中チロシンの濃度と眼毒性の動物種差を見た試験でございまして、こちらはチロシンを投与した試験でございます。こちらの試験の結果、血中チロシン濃度と角膜混濁の出現頻度に相関があること、またその程度に動物種差、系統差、性差があることが支持されたという結論でございます。

一部、川合先生からコメントをいただいております。

(3) につきましては、4-HPPD の活性に対する影響を *in vitro* で見た試験でございます

が、イソキサフルトールは 4-HPPD 阻害を示さなかったのですけれども、代謝物 B の方は活性阻害を示すという結果でございました。

(4) は、同じく *in vitro* で 4-HPPD 活性阻害を調べる試験を実施しております。結果は 39 ページの 5 行目でございますが、イソキサフルトールは *in vivo* においても 4-HPPD 阻害剤である NTBC と類似の作用を示すことが認められたという結果でございました。

(5) が血漿チロシン濃度の影響を見た試験でございますが、先ほどと同じく、結果は 16 行目でございますが、400 mg/kg 体重/日でのチロシン濃度が、角膜混濁が出現した際の血中濃度に近い値であるということで、結果の裏づけがされております。

一方、(6) のマウスを用いたチロシン濃度に対する影響なのですけれども、こちらは結果が 24 行目以降にあります。用量相関は認められないという結果でございました。

(7) は血漿チロシン濃度、それから、アミノ酸濃度に対するイヌ、ラット、マウスの比較をしております。結果ですけれども、40 ページにございますとおり、アミノ酸について個別に分析した結果、イソキサフルトール投与の影響は認められなかったという結果でございました。

マウスにつきましても、チロシン以外の 15 種類のアミノ酸について特に影響は認められないという結果でございました。

最終的には、イソキサフルトールはチロシン代謝に関わる 4-HPPD を特異的に阻害することが示唆されております。

続きまして、(8) から (10) の試験は肝腫瘍等に関するメカニズム試験でございます。

まず、(8) のラットの肝薬物代謝酵素に対する影響を見た試験でございます。一部、細川先生、永田先生の方から修文をいただいております。

結論としましては、40 ページの 34 行目以降にございますとおり、イソキサフルトールはラットの肝薬物代謝酵素誘導に関し、10 mg/kg 体重/日以上でフェノバルビタールと類似した酵素誘導作用を有することが示唆されたという結果でございました。

41 ページの (9) で、マウスの肝薬物代謝酵素に対する影響でございます。こちらにつきましても細川先生、永田先生の方から修文をいただいております。

結論でございますが、15 行目以降にございますとおり、マウスも同じくフェノバルビタールに類似した酵素誘導作用を有することが示唆されました。

(10) で、甲状腺に対する影響をラットで確認しております。こちらの結果でございますが、42 ページの 9 行目以降にございますとおり、肝の UDPGT 活性が増加し、その結果、 T_4 の抱合化が促進されることで血中 T_4 の消失が促進される可能性が示唆された。血中 T_4

減少から誘導された TSH の持続的な産生によって甲状腺に影響がもたらされたというよう
な結論でございました。

メカニズム試験は以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでのところに関しまして細川先生と永田先生から修文を
いただいておりますので、補足説明がありましたらよろしくお願いいたします。

○ 細川専門委員

1 点、この文章といいますか、評価文だけでは読めないのは、もとのデータがあったら、
どのくらいの誘導の強さかというのはわかるのですけれども、それがこの評価書からは見
えないので、そこは残念だったと思いました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。評価書評価の限界であろうかと思います。

ここの「15. その他の試験」につきまして、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。

高木先生、お願いします。

○ 高木専門委員

細かいことなのですが、(5) の「血漿中チロシン濃度は対照群の約 3 倍であっ
たが、用量相関性は認められなかった」。実際には上のデータを見るとそうなのですが
でも、ある一定のところまでは用量に相関して上がってきて、ある一定を超えるとサチュ
レートして上がってこないというのが正確なので、単に「用量相関性は認められなかった」
と書くのは少し不正確ではないかと思います。

その下の (6) も同じで「用量相関性は認められなかった」と書くのは、少し言葉足ら
ずではないかと思います。

○ 納屋座長

ここの部分に関しましては高木先生から修文をいただいて、それを盛り込む形にしたい
と思うのですが、お願いできますでしょうか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 納屋座長

それでは、どうぞよろしくお願いいたします。

「15. その他の試験」で、他に御意見がございますでしょうか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今日、参考資料 4 というものが配られていると思います。4-HPPD 阻害による農薬、除草剤といいますか、これはかなりたくさんあります。実際に我々も既に幾つか審議をしてきましたところで、最後のところで追加でやられているような話は基本的にはみんな、高チロシン血症が出てきて、その結果、眼に異常が出るとか、神経に異常が出るという話になっていると思います。

それで、種差があるという話を少し説明させていただきます。ここのところで、一番上にフェニルアラニンからチロシンになってというところがあります。そのチロシンから下のところに HPPA という物質に変わって、更にそれがホモゲンチジン酸に変わっていくという形のところで、今、聞いている 4-HPPD 阻害というものは、真ん中辺りにマルで左側に囲ってある部分の反応を阻害する部分です。ここが阻害されますと HPPA が増えますから、隣の HPLA 側の方に反応が進む形になります。

このチロシン・アミノトランスフェラーゼというものは、その反応を仲介するのですが、けれども、ここの部分に実はかなり大きな種差があります。それで、ラットが感受性が強いというのは、ここのバイパスに行かないで、元に戻ってしまう。そのため、タイプ II のチロシン血症というものが非常にしやすい形になっています。

マウスとか、イヌとか、あるいはヒトなどもそうなのですが、それはどちらかというとバイパスがあって、割とチロシン血症というものが起きにくい形にはなっています。おおよそ、そんなところで理解していただくと、かなり話が見えてくるのではないかと思います。

一応、種差がどこにあるか、それから、4-HPPD の作用点がどこだったのかといったようなことをお示したつもりです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ラットで特に高チロシン血症になりやすいという補足説明をしていただきました。

それでは、ここまでの部分に関しまして他に議論がないようでしたら「III. 食品健康影響評価」に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

43 ページの「III. 食品健康影響評価」でございます。

まず、ラットを用いた動物体内運命試験の結果で、前段は省略いたしますけれども、先

ほど $T_{1/2}$ が長いという記載を追加するということがありましたので、こちらの方にも追記したいと考えております。

植物体内運命試験の結果で、可食部への移行は少ない。それから、主要代謝物は B、C であるという結果でございました。

それから、イソキサフルトール投与による影響は、主に肝臓及び眼に認められた。それ以降は、今、鈴木先生の御説明があったような中身でございます。

発がん性試験で、肝腫瘍、甲状腺の腫瘍につきましては遺伝毒性が認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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た。

次の暴露評価対象物質でございますが、原案は 18 行目のイソキサフルトール（親化合物のみ）というふうに記載しているのですが、EPA の方では、先ほど石井先生の方からも話がありましたとおり、RPA202248 が代謝物 B というもので評価書中に記載しているものでございます。もう一つの RPA203328 というものが代謝物 C でございます。当初の参考にした EPA の資料では、この 3 つを暴露評価対象物質ということで指定しているようでございます。最新の米国、EU の資料を見ますと、そこから代謝物 C が除外されているという結果がございますので、この暴露評価対象物質についての御議論をお願いしたいと思います。

最終的な ADI の議論でございますが、46 ページの表 25 を御覧いただきたいと思います。亜急性毒性で一部 NOAEL が取れなかったものはございますが、それはより低用量で実施された 90 日間亜急性毒性試験の方で NOAEL が取れているので、トータルとしては NOAEL が取れているという判断ができるかと思います。

それから、NOAEL が変わったものとしまして 47 ページの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の雌雄で 2 mg/kg 体重/日となっていますところが、雄が 0.5 mg/kg 体重/日に変更になりました。

49 ページのウサギの発生毒性試験でございますが、今、胎児が 5 mg/kg 体重/日となっておりますところが 5 mg/kg 体重/日未満というふうになります。ですので、まず、このウサギの無毒性量が取れないことに対しての措置と、最終的な ADI の議論についてよろしくをお願いします。

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。

暴露評価対象物質についての議論を先に進めてもよろしゅうございますか。親化合物のみでよいのか、BとCを入れるのか、あるいはBだけでいいのかということにつきまして、まず石井先生、御見解をお願いいたします。

○ 石井専門委員

これは我々がいただいた資料から、親化合物とBとCなのですがすけれども、アメリカとEUの評価を見ると、Cは親化合物とBに比べれば毒性学的に意義が低いということと、それから、分析をし直してみると、0.013 ppmを超えていない。それで、Cを外す代わりに基準値を全体的に引き下げてやりましょうという、2008年の官報に載っているところを見ると、EPAはごく最近、そういう評価をしたようです。

それでは、日本でどうするかというのですがすけれども、言わば、これはインポートトレランスなのです。それなら向こうに併せるしかないというのが私の結論なのです。そんなことを言ってもしょうがない。向こうがそれで規制していないのだから、ただ、EPAやEUの言いなりでいいかという自尊心の問題はありますけれども、ですから、私の意見は別に仕方がない、EPAとかEUがそれで決まってしまうと、多分、そのとおりにになってしまうのだと思うのです。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

石井先生、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

私も、今、石井先生が言われたようなところと思います。今まで分析法がどうなっていたかというのが影響しているかと思うのですがすけれども、今、新しくなっていて、個別に分析できるというものもありますので、そういう面もあって、まとめてやらなくてもいいというところもあるのではないかとは思いました。石井先生が言われたところでよろしいと思います。

○ 石井専門委員

この分析は、液体クロマトグラフィー、LC/MS/MSを使えばいとも簡単にできるので、それでいろいろやってみた結果、アイソトープを使った試験ではCもそれなりに出るのですがすけれども、実際のサンプルでやったらそれほど出ないということのようなのです。

あと、毒性を追加しているようなのですがすけれども、その毒性の話は大した毒性はなかったとしか書いていないのでわかりません。どうも毒性も大したことはいないし、残っている

量もわずかである。だから、この際、外してしまえという結論のようなのです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

確認させていただきますが、親化合物だけでよいというお考えでしょうか。それとも、親化合物と B は測れということでしょうか。

○ 石井専門委員

向こうに併せて、B を入れておけばよろしいのではないですか。

親は出ないのです。

○ 納屋座長

そうですね。親はすぐに無くなってしまいますのでね。

そうしますと、ここでの結論としては親化合物と B ということになりますが、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

それでは、そのようにさせていただきます。

次に、ADI の根拠のところの確認をいたします。求まっている無毒性量で最も低いものは、ラットの発がん性試験の雄の 0.5 mg/kg 体重/日です。それから、ウサギの胎児に対する無毒性量が求まっていなくて、5 mg/kg 体重/日未満となっています。そこから出発点として議論が始まろうかと思えます。

まず、ラットの発がん性試験の無毒性量から ADI を求めていくと安全係数 100 になると思いますが、そうしますと 0.005 mg/kg 体重/日というものが求まります。

一方で、ウサギの NOEL からどういうふうに求めていくかという話になりますが、もし不確実係数 10 を追加して 1,000 にしたら、結局、同じ 0.005 mg/kg 体重/日となると思います。10 まで必要かという議論は当然あろうかと思えます。通常は 1~10 の間で設けられて、一般的には大体 3 が用いられることが多いです。そうしますと、300 で除したらどうかということを考えると、ラットの発がん性試験の方がより厳しい値が出るということになるかと思えます。ここまでは御異論はなかろうかと思うのです。

さて、それでどうしようということなのですが、単純に考えて、求まっているラットの発がん性試験の 0.5 mg/kg 体重/日からやったということを書くだけでよいのか、あるいはウサギも考慮してやったらこうなった、結果として同じだったということを併記しておく方がいいのかというところになろうかと思うのですが、ここは鈴木先生に話を振った

方が一番早いかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

まずウサギのところで、LOAEL をベースにして ADI を考えるとすると、追加の安全係数が必要ですという話になります。それで一番厳しく考えると、追加の安全係数が 10。ところが、これは同じ考えで実はアメリカが追加の安全係数で 3 を使っているのです。それで 300。

ただ、アメリカの場合は考え方が更に過激で、一番低い NOAEL に対して、その 300 で除すというやり方をしているのですけれども、それは少し行き過ぎだろう。やれるとすれば、ウサギの LOAEL に対して追加の安全係数で割って ADI を求めるのが合理的なのかなと思っています。そうすると、何倍がいいかというところは、アメリカの例にならうと 3 という追加の安全係数で 300 でということになりますから、5 を 300 で割ると 0.0166 ぐらいだと思うのですけれども、そうするとあからさまに発がん試験のときの話よりも高くなりますね。

そうなってくると、一応、検討はしたけれども、最終的には発がん試験の話で、安全係数は 100 という話で、後のことは何も触れなくてもいいのではないかなというような気がするのですけれども、どんなものですか。何か触れるとすれば、ここのように具体的に数値を挙げてこうだとか、そこを比較するとかといったような話をするまでもないような気がするのですけれども、ですから、文言で少しと書くことがあればとは思っているのですけれども、無くてもいいような気がします。

実際は、このウサギの胎児に見られた変異については、私が記載を見た限りでは、変動が限りなく自然発生だと思っているのです。ですから、その点からすれば何も書かなくても、一番低いところが求められればそれだけでいいのではないかなという気がしているのですけれども、一応、これは議事録には残りますから、議論はしたという話にはなと思うので、それでいかがかなと思います。皆さんの御意見を伺ってください。

○ 納屋座長

いかがでしょうか。御意見を賜りたいと思います。

川合先生、いつも最初に振ってしまってすみません。

○ 川合専門委員

どのぐらいが一番いい係数かというのは、私はあまり自信がないのですけれども、少なくともラットの慢性の発がんのもので十分、ある意味では第三者に説明がつく一つの素材だと思いますから、そこをはっきりと述べておけば、いろんな議論があっても一つの責任

を果たすことになるのではないかと私は思います。

○ 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

川合先生と同じなのですが、説明としてはカナダと同じような判定で、ラットの試験を根拠にして安全係数 100 で割ったという結論でいいと思います。

○ 納屋座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

いつも言っていますように、がん原物質ですので、更に 2 かける 3 になると思います。

○ 納屋座長

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

私は、鈴木先生の御意見で結構かと思っています。

○ 納屋座長

毒性の先生方の意見はこのような感じでしたが、他の先生方はいかがでしょう。

特にないようでしたら、それでは、鈴木先生の御提案のやり方でまとめるということではよろしゅうございますでしょうか。

どうぞ。

○ 佐藤課長補佐

すみません、老婆心ながら、鈴木先生から議事録に議論を残せばという発言があったのですが、確かに議事録をきちんとつくって公表しています。ただ、それを皆さんが読んでくれているとは言い難い状況でして、このウサギの話は非常に重要ですので、やはり議論のポイントを食品健康影響評価のところに残すべきだと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

私は、個人的にはウサギも併記して、結果は同じ値になるとか、あるいはウサギの方がやや高目になるとか、追加の不確実係数の取り方で 3 あるいは 10 を取ったときに、ウサギの場合にはこうなるというふうに書いておいて、最も低いものがラットの発がん性試験から得られた値であるというふうにするのが一番いいのかなと思いますが、それでよろしゅ

うございますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。私の意見を変えます。そういうふうにした方が恐らく誤解がないだろうと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、以上の議論を踏まえまして、対象化合物は親化合物と代謝物 B。そして、ADI の設定根拠はラットの発がん性試験で得られた雄の 0.5 mg/kg 体重/日で、安全係数は 100 ということで ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と決定させていただきます。どうもありがとうございました。

ADI が決定しましたので、今後の進め方につきまして事務局から御説明いただけますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

一部、表の修正、それから、文言の修正等がございますので、修正をした後に農薬専門調査会幹事会の方に上げたいと思います。ありがとうございました。

○ 納屋座長

それでは、そのようにお願いいたします。

以上でよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

その他、事務局から何かありましたら、よろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

すみません、4 点ほど報告がございます。

最初に、フルシラゾールという剤の農薬についてです。前回の確認評価第一部会で津田専門委員より御指摘がございました。幹事会でどういった議論があったかどうかということでしたので、すみませんけれども、鈴木座長の方からよろしくお願いします。

○ 鈴木調査会座長

簡単に御説明いたします。

3 月 30 日の幹事会で議論になりました。津田先生の方から、がんの問題等々を考えると追加の安全係数の 4 または 5 というものを用いるべきであるということで、それを案 2 とし、案 1 の方は通常の安全係数 100 で除した形のものを ADI の候補という形でお示した

上で議論いたしました。

病理の先生方を中心にいろいろな考え方、議論がありました。従来の経過についても話がありましたし、それから、最終的に決め手になったのは変異原の方からの話でして、今のところ、すぐ閾値を変えるのは疑問がありますというようなことで、結局、安全係数 100 という形で ADI が決められました。

以上です。

○ 納屋座長

私が更に司会を続けますか。それとも、事務局にそのままお任せすればいいですか。

○ 佐藤課長補佐

今のフルシラゾールですか。

○ 納屋座長

はい。そういう御紹介ですので、私が特に口を挟むことではないと思います。

○ 佐藤課長補佐

わかりました。

そういう内容の報告があったのですが、津田先生はいかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

率直に言いますと、今の答えはここであった議論と何も変わらないと思っています。

サイエンティフィックに言いますと全く、ここであったことと一つも変わっていないことが返ってきたというだけで、なぜ上まで上げてそういう議論をしたのか、はなはだ疑問に思います。

○ 鈴木調査会座長

答えようがないです。

一応、先生に言われたように、案 2 というものをつくって幹事会のところでそれなりに議論をいたしました。その際のところでは、やはりハザード・アイデンティフィケーションの話から始まってというような一応の流れは議論していたつもりでいますし、議論がまるっきり同じ形でいったわけではなかったと思います。いずれ議事録が出てまいりますから、その辺のところで御確認いただければありがたいと思っております。

決して無視したわけではありませんし、議論の中で、このがんに関する安全係数というものは従来から議論があったところですし、これをどうするかというような形で、非常に真面目な議論をしたつもりでおります。

○ 津田（洋）専門委員

ここで、私はあのときはきちっと、この場で議論をできるようにしていただきたいと申し上げたと思います。今の話では真面目にやったというだけで、議論できるような科学的な資料の提示も何もないので、やはりそういう意味できちっと資料を提示してわかりやすい説明をいただきたいと思います。

たしか、多臓器に発がん性がある、かなり低い用量であった。今、私、詳しいことは資料がないので全部覚えていないのですけれども、そういうことで私は安全係数を上げるべきだという発言をしたと思います。資料も無しでは議論にならない。

○ 鈴木調査会座長

その点に関して、基本的に遺伝毒性発がんではないという形のところは確認されたと思います。

○ 津田（洋）専門委員

それは当たり前のことでしょう。遺伝毒性がないというのはここでは一応、法律みたいに通ってきているので、それはここの議論ではないと思います。

○ 鈴木調査会座長

その点は少しかみ合わないところがありますけれども、實際上のところ、幹事会とは別に、この食品安全委員会の方の研究費をもらって、Safety Factor、あるいは Uncertainty Factor というようなことについて調査研究が進んでいるようでございますから、その辺のところの結果等も見た上で、多分そうなれば、再度、資料もお示しすることができると思いますから、議論をしていったらいいのかなと考えております。

○ 佐藤課長補佐

幹事会での議論の内容報告がございましたので、次の報告に移ってよろしいでしょうか。

次も、前回のこの部会で審議した剤のペントキサゾンについてです。永田先生と細川先生より尿中排泄率の試験について疑義が出されまして、報告書の内容まで確認していただきました。その確認いただきました内容についてコメントがあれば、この場でお願いいたします。

○ 細川専門委員

データにかなりばらつきがあったというのは確認して、最大 10 倍以上のばらつきということで、何であったのかと思っていましたら、今日は鈴木先生から、試験法の内容を見て、これはひどいと思いました。何がひどいかといいますと、通常、胆汁排泄試験をするときには、胆汁が流れなくなりますので、胆汁の代わりにコール酸、胆汁酸と水を、生理食塩水で流して、ちゃんと普通のとおりに吸収が行われるようにするのですが、この試験で、

試験計画書にはあったにもかかわらず、その処置を逸脱して、その処置をしないで、ただ単に胆汁排泄だけをさせて、水を飲ませているということでした。

そうすると、何が起こるかといいますと、コール酸がないために吸収が変わってしまう。逆に、胆汁酸が出ないためにものすごく濃縮されてしまう。そのために吸収に異常が起こることがあります。通常の吸収の試験ができないというので、こういう場合は普通、試験をもう一回やり直すのですが、試験責任者が、この逸脱した試験結果に影響を及ぼさなかったというとんでもない結論を出していて、通常の試験とあれだけデータが違うから影響を及ぼしていたものは明らかなのかかわらず、影響を及ぼさなかったということで、多分、自分たちが試験のミスをしたと思うのですが、それを隠していると言ったら変ですが、これは試験法としては完全にインチキです。成り立っていないので、この試験は全くデータとして使えないという感じです。

○ 鈴木調査会座長

若干追加させていただきます。実際、ある意味でいえば常識的な、補液をするという話が無いままデータが出てきたものですから、結局、血液の濃縮が起こったり、あるいは尿の生成が減ったりしたために、胆汁を取っているにもかかわらず、かえって尿中に排泄が増えているかのような人工産物が出てしまったわけです。これを見抜けなかったメーカーは馬鹿だということになります。

その次に、今、指摘がありましたけれども、実験をしていた場所がやはり程度が低いという話になるわけで、これについては、私どもが言うこととは少し違うかもしれないのですが、実験の手順、SOPのところをやはりきっちりすること。それから、SOPが合理的な根拠を持つことについてのデータをちゃんと取るようにというような話を、メーカーを通じてクレームさせるしかないのかなとは思っております。

それで相談なのですが、胆汁排泄試験のところは、この前の評価書から削除してしまえますか。

○ 細川専門委員

この試験法が全く間違っていますので、削除しないと意味がないと思います。是非、削除してください。

○ 鈴木調査会座長

多分、それで決着がつきますね。どうもありがとうございました。

○ 納屋座長

すみません、1点確認させてください。評価書から削除しても、評価に何か重大な欠陥

が起こって評価ができないというふうなことはありませんでしょうか。大丈夫でしょうか。

○ 細川専門委員

それはありません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 永田専門委員

1点、データを見せてもらって、10倍ではないのですね。100倍、2けた違うのですね。ですから、他のデータは同じような実験を5例でやっているのですけれども、触れたところのデータは個体をもう5体増やして、それで全部丸め込もうとする方法で、だから、その時点で研究者といいますか、その辺で本当は気がつくべきだろうと思うのですけれども、そういうことを考えると、他のところも信用していいのかとふと思ってしまっているところがあるのですけれども、これは私のコメントです。

○ 鈴木調査会座長

前回のこの剤の審議のすぐ後、お二人と若干議論をして、恐らく、これは非常に大きい誤差があるに違いないという話をしていて、データを見せてもらったら、確かにそのとおりだったので、それでいいかという話をしていたのですけれども、いろいろ調べてみたら、どうも方法のところからして少し問題があったのが判明したというのが今日の報告です。

ですから、その辺については、やはりメーカーにもしっかりデータを見ろ。お金を出して試験をやってもらっているのだから、こんないいかげんな話ではだめではないかという話と、それから、データをつくった会社といいたほうがいいか、ラボにもそれなりの、こんなことでは信用できないという話を厳しく伝えないといけないのではないかと考えております。

○ 佐藤課長補佐

ありがとうございました。

ここで、先ほどのイソキサフルトールの「III. 食品健康影響評価」の修正案を配布いたしましたので御覧になってください。

○ 高橋評価専門官

すみません、一部「III. 食品健康影響評価」に修正を加えたい点が2点あります。

まず NOAEL の取れなかった試験についての追記でございますが「ラットを用いた42日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が設定できなかったが(25 mg/kg 体重/日未満)、

90日間亜急性毒性試験において、より低い無毒性量(3 mg/kg 体重/日)が設定されている。

また、マウスを用いた28日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が設定できなかったが(29 mg/kg 体重/日未満)、90日間亜急性毒性試験において、より低い無毒性量(7.6 mg/kg 体重/日)が設定されている」ということで、ここを追記させていただきたいと思います。

それから、ADIの議論でございますが、2点併記するような形で提案いたします。

ウサギを用いた発生毒性試験において、胎児の無毒性量が設定できなかったことから、最小毒性量5 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数300(種差:10、個体差:10、無毒性量が設定できなかったため:3)で除した0.016 mg/kg 体重/日がまず1つ試算されております。

続きまして、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験で無毒性量0.5 mg/kg 体重/日を100で除した0.005 mg/kg 体重/日が試算されましたので、2つのうちの最小値の0.005 mg/kg 体重/日をADIと設定したということで修文させていただきたいと思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

今の最後の御説明のところに関しましては、御確認いただけましたでしょうか。これであれば、このような形で進めたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

私のお仕事は今のところで終わりですので、お願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

残り2つの報告なのですが、本部会の審議農薬のその後の審議状況について御報告いたします。

前回の部会以降、幹事会で審議された農薬、またパブリック・コメントの募集が開始した農薬、厚生労働大臣へ審議結果を通知した剤はございません。

今後の予定でございます。

本部会につきましては、次回は8月26日を予定しております。その次は9月30日になります。

幹事会は、来週の7月21日に予定しております。

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。他には何かございますでしょうか。

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。座長の不手際によ

りまして、また今回も時間を延長してしまいましたことをおわびいたします。

どうもありがとうございました。