

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

評 価 第 二 部 会 第 1 回 会 合 議 事 録

1．日時 平成 22 年 8 月 4 日（水） 14:00～16:47

2．場所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3．議 事

（１）農薬（アラクロール・ブタクロール）の食品健康影響評価について

（２）その他

4．出席者

（専門委員）

小澤座長、吉田副座長、泉専門委員、小林専門委員、細川専門委員

藤本専門委員、松本専門委員、長尾専門委員、根岸専門委員、本間専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、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、藤井係長、久世技術参与

5．配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 アラクロール農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 ブタクロール農薬評価書（案）（非公表）

資料 4 アラクロール・ブタクロール論点整理ペーパー（非公表）

6．議事内容

○ 佐藤課長補佐

それでは、定刻になりましたので、ただいま第1回「農薬専門調査会評価第二部会」を開催いたします。

本日は、評価部会の専門委員の先生方10名に御出席いただいております。

食品安全委員会から4名の先生方に御出席いただいております。

最初に人事の報告ですが、評価課長の北條課長が7月30日付けで人事異動されております。後任は坂本課長になります。一言よろしくお願いいたします。

○ 坂本評価課長

坂本と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

また、第1回目の評価第二部会の開催なのですが、ほかの部会の方から異動された先生が3名おります。細川先生と長尾先生と本間先生になります。簡単に一言でごあいさつをよろしくお願いいたします。

本間先生、お願いいたします。

○ 本間専門委員

国立衛研の本間です。専門は遺伝毒性／発がん性です。よろしくお願いします。

○ 長尾専門委員

近畿大学の長尾です。専門は生殖発生をやっております。よろしくお願いします。

○ 細川専門委員

千葉科学大学の細川です。専門は動物代謝です。よろしくお願いします。

○ 佐藤課長補佐

どうもありがとうございました。以後の進行を小澤座長によろしくお願いしたいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、議事を始めます。本日の議題は、農薬アラクロールとブタクロールの食品健康影響評価についてでございます。評価部会で審議する農薬は、あらかじめ幹事会でその特徴などを踏まえつつ審議をお願いする評価部会を決めております。

6月28日の幹事会で本日の2剤は当評価第二部会での審議を依頼されました。どうぞよろしくお願いいたします。

本日御出席の親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議は非公開で行いますのでよろしくお願いいたします。

それでは、まず事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、お手元の資料をお願いいたします。上から順に議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料 1 がこれまで農薬専門調査会で審議いたしましたリストになります。

資料 2 が本日御議論いただきますアラクロールの農薬評価書（案）です。

資料 3 がブタクロール農薬評価書（案）でございます。

資料 4 がアラクロールとブタクロールの論点整理ペーパーになります。

そのほかにアラクロールの方なのですが、専門委員から追加コメントということで 2 枚のホチキスどめの資料。資料の間に恐らく挟んであると思いますが、遺伝毒性部分のコメントがございます。

そのほかにもう一種類、右上に「アラクロール・ブタクロール申請者提出資料」と書いてありますホチキスどめの資料がございます。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、農薬アラクロール並びにブタクロールの食品健康影響評価について始めたいと思います。

まず、経緯を含めまして事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

アラクロール・ブタクロールでございます。本 2 剤につきましては、本年の 3 月に 2 剤一緒に御評価をいただく予定でございましたところ、アラクロールの腫瘍の総合考察を除いた部分まで審議が終了したという状況でございました。

ブタクロールはコメントをいただいた状態で本日を迎えておりますので、前回いただいたコメントと今回新たにいただいたコメント、両方盛り込まれた状態になっております。

アラクロールで今回幾つか新たなコメントをいただきましたので、それを簡単に御説明させていただきたいと思います。

まず、資料 2、アラクロールの評価書でございます。

12 ページ、ラットの経口投与の血中濃度推移試験のところに細川先生からコメントをいただきました。ラットの推定半減期 $T_{1/2}$ の値なんですけれども、 β 相のみの値を記載して

おりました。 α 相につきまして併記した方がいいというコメントいただきましたので、13 ページ、表番号を●にしてありますが、そこに α 相、 β 相の血球、全血。血漿のみ α 相を併記した形で記載いたしました。

20 ページでございます。こちらはサルの静脈内投与の動物体内運命試験につきまして、1～2 行目を細川先生から修文をいただいております。

動物体内運命試験は以上です。

植物の方は特にコメントをいただいております。

環境中運命も特に変更はございませんでしたので、運命試験の部分は以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今、御説明いただいたとおり、動物体内運命試験のところで細川先生から御指摘をいただいております。13 ページの表●及び 20 ページを修文いただきましたけれども、細川先生、よろしいでしょうか。

○ 細川専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかに先生方から何か御意見があればと思いますが、よろしければ先に進めていただければと思います。

○ 高橋評価専門官

これから毒性の部分に入ります。前回、審議後にいただきました修文等もアンダーラインをした状態になっていて少し煩雑な資料になっていて申し訳ございません。

今回いただきましたものとして、34 ページでございます。泉先生からいただきましたコメントで、表 15 に出ております鼻腔の呼吸上皮腺腫と胃腺がんの発生頻度の表の 2.5 mg/kg 体重/日のところは前回の審議で雄の 2.5 mg/kg 体重/日の胃腺がん、雌の 2.5 mg/kg 体重/日の鼻腔呼吸上皮腺腫については、この投与の影響ではないというような結論になっております。その形で修文をしているんですけれども、そこにつきまして泉先生からコメントをいただきました。

毒性関係で続いてコメントをいただきました箇所としては、遺伝毒性試験の部分まで飛びます。40 ページでございます。別紙の形で本間先生からコメントを追加でお配りしておりますが、この遺伝毒性試験、アンダーラインがずっとあるところの二重下線の部分を本間先生より修文いただいております。

46 ページ、メカニズム試験の部分でございますが、ラットのミクロソームを使った試験

の部分で細川先生の方から用語の修正のコメントをいただきました。

腫瘍の総合考察の手前まで以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今日、第1回目ということで本剤とこの次に審議予定のブタクロール2剤、初めて御覧になる先生もいらっしゃるかもしれませんが、そうですね。

○ 高橋評価専門官

そうなんです。すみません。

○ 小澤座長

補足をさせていただきますが、アラクロールの評価書の9ページをお開きいただきたいと思います。酸アミド系除草剤ということで、超長鎖脂肪酸の合成阻害作用によると書かれております。したがって、そのようなメカニズムで植物を枯死させるということでございます。

このページは押さえていただいて、恐縮ながらブタクロールという資料3の6ページをお開きいただきたいと思います。このアラクロールとブタクロールというのは、ともに酸アミド系の除草剤ということで、しかも全く同じモンサント・カンパニーによって開発されてございます。

本日の主題、先ほど事務局から少し説明をいただきましたけれども、それぞれに特徴的な標的臓器を持った腫瘍が発生することでございます。要はその腫瘍の発生メカニズム的なことについて審議を尽くしたい。そしてADIの設定ができるものであれば設定をしたい。このような目標を持って審議をいたしております。その点だけ座長の方から補足をさせていただきます。

それでは、今、動物代謝以降のところ、何か所か説明をいただいたんですけれども、細川先生にもう1か所御指摘いただいていたんです。46ページ、「サイトゾル」画分ではなくて「サイトソール」ではないかということで、私もそう思います。私も見落としていたようなんですけれども、それでよろしいかと思います。

細川先生から動物代謝に関係する御指摘いただいた事項はこれくらいだと思いますが、御説明いただいた順番でいきますと、毒性試験に入って、泉先生からいただいたところですね。34ページです。胃粘膜と腺胃をこの剤の標的臓器と考えるのであればということなんですけれども、今、私が説明させていただきましたように、本剤は非常に化学構造が類似しておる。とは言いながら、恐らく用量の関係も考慮に入れなければいけないと思うんですけれども、標的臓器に特徴があるということで、腫瘍に関してはこの両剤を合わせて

総合的な考察を最後にさせていただきたいと思います。

ということで、後ほど総合的に泉先生の御指摘事項について考えさせていただきたいと思うのですが、今この場で何か特に御指摘いただくことがあれば、どうぞ。

○ 泉専門委員

特にないです。前の蒸し返しのようなことでもありますし、また後で結構です。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、順番としてまた少し飛んで、事務局から遺伝毒性のところに挟んであるという御紹介をいただいた資料、これは本間先生からいただいたコメントでございます。アラクロールの「13. 遺伝毒性試験」のところですか。本間先生から二重線を付けて修文ということになっていただいております。

これに関して先生、何か補足説明などいただければ。よろしくお願いいたします。

○ 本間専門委員

一般的に遺伝毒性試験というのはスタンダードな試験が多いんですけども、ここでは非常に珍しくラットの鼻でのコメットアッセイをやっている。これは当然腫瘍が鼻に認められたということで、鼻でのコメットアッセイが出たわけですので、ここで遺伝毒性がないということは、最後に発がんのメカニズムとして遺伝毒性ではないということ言うには非常に重要な知見ではないかと思って、林先生が推測されたのに更に修文する形になったんですけども、その辺のところを詳しく取り入れてはどうかということで直させてもらいました。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。本剤、恐縮ながら何回目の継続審議になっているのか覚えていないところがあるんですが、今まさに本間先生から御説明いただいた部分が非常に重要なポイントになっていまして、ラットの鼻部でのコメットアッセイ陰性という重要な知見が出されてきたということで、これは評価書にも取り入れられるように修文をいただいたということで、本剤の遺伝毒性がないというところを押さえたということで非常に重要な試験かと思います。どうもありがとうございました。

どうぞ。

○ 本間専門委員

コメントをいいですか。鼻にがんができるということ非常に珍しいと思っていろいろ思い立つ浮腫があったんですけども、1 つ有名なのでジメチルアニリンがあると思います。

ジメチルアニリンがあるので、それを考えた上でこのアラクロールを見たんですけれども、代謝物 19 というのがジエチルアニリンなんです。構造的に全く一緒といっていい。恐らく、鼻のがんのメカニズムというのはジメチルアニリンにしてもジエチルアニリンにしても同じようなメカニズムになっていて、ベンゼン環のパラ位が水酸基になって、キノイミンになって、それが何という化合物でしたか。

○ 小澤座長

アセトアミノフェンかな。

○ 本間専門委員

DABQI が非遺伝的なメカニズムでがんになるといった結論だと思うので、多分この評価書どおりでいいとは思いますが、遺伝毒性をやっている立場からすると、先ほど言ったジメチルアニリンとか、ジエチルアニリンとかというのは非常に典型的な芳香族アミノ化合物で、パラ位の水酸化が起こればいいんですが、N の水酸化が起こってヒドロキシルアミンになると、教科書的にはものすごい強い遺伝毒性物質なんです。

代謝の先生に聞きたいのだけれども、この構造で N の水酸化というのは起こらないのかどうか。

○ 小澤座長

起こらないのかどうかという、何々が起こらないというのを否定するというのは非常に難しいところだと思うのですが、N 水酸化体というのは、例えばがん原性ヘトロサイクリックアミンですとか、古くは 2-アセチルアミノフローレンですとかいろんなものがありますね。この物質よりも、そういう比較的バルキーなもので起きるのかな。効率よく起こって更に N-ヒドロキシ体に例えば O-アセチル化ですとか、O-硫酸エステル化ですとか、そういったものが起こって可能性が非常に高まる、DNA との反応性が高まるというのはよく言われている有名なところだと思います。

この剤のこの構造を見てみますと、パラ位の水酸化と N 水酸化の効率がどのくらい違うのかというところを考える必要があるのかなということが 1 つと、これをずっと審議をしていて、キノイミンはアセトアミノフェンからできるキノイミンということ。それが恐らくタンパクとのタンパク結合をする。膜にダメージを与えることによって種々の毒性の細胞障害性が出るのでないかということを考えていまして、今、先生がおっしゃったような N 水酸化も起こるんですが、量的にはパラ位の水酸化の方が多いのかなと思ってずっと見ていたということです。

せっかくの機会ですから、何か細川先生から御意見があればよろしくお願いします。

○ 細川専門委員

小澤先生も御存じだと思うんですが、この辺の代謝というのは物すごい種差が大きいんです。使う動物種によって全く違って、ハムスターを使うと思いきり出るとか、そういうのが今までいろんな形で報告されていて、この場合ラットを使っていますので、これはいつも種差の問題がここから出てくるんですが、ヒトの場合どうかというのは全くわかりません。

ヒトの場合だと全然別の結果が出る可能性もありますので、その点に関しては想像で言うしかないんですが、実物がないと私たちはもう何も言えないというのが現実です。こうかもしれないということは言えますけれども、現実にはヒトの肝ミクロソームでやるとか、ヒトの肝臓を使ってやるとかでないと正しい結論には導けない。ラットとヒトの種差はものすごく大きいです。それだけは言っておきます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。ここでの論点として、再度強調あるいは確認をさせていただきたいところは、この遺伝毒性試験において本剤の代謝活性化というものを含めての話ですけれども、生体にとって特段問題となる遺伝毒性が観測されないというところを押さえるというところが重要なところかなと。ですから、もう一步踏み込むならば、発がんについて一致がとれるかどうかというところを押さえておきたい。このように考えております。

根岸先生あるいはほかの先生から何か御意見があれば是非と思いますが、いかがですか。

○ 根岸専門委員

特にはないです。

○ 小澤座長

よろしいですか。ありがとうございます。

そうしましたら、できればブタクロールはまだ継続審議中でもございますし、ブタクロールの継続になっているところをポイント・バイ・ポイントで押さえさせていただいて、最後に両剤をまとめた健康影響評価というところに進みたいかと思いますがいかがでしょうか。

以前より御審議いただいている先生方には新たに何か今のうちに本剤についてという御意見があればいただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、そうしましたら続きをお願いできますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

それでは、資料 3 のブタクロールになります。こちらは前回 2009 年 1 月のコメントの対応という形で、その回答箇所を中心に御説明させていただきたいと思います。今回いただいたコメント等も併せて御紹介いたします。

21 ページの土壌残留試験、19 行目のところを小林先生より修文をいただきました。

31 ページが前回の調査会のときに吉田先生からいただきましたコメント。胃の腫瘍について再評価をしているんですけれども、その結果を評価書に追加していただいたというものでございます。

前回、アラクロールの審議の際に 8 行目にあります病理のパネルミーティングというものによって前回のコメントが作成されているんですけれども、それに関する脚注を入れた方がいいということで、ブタクロールも併せて下の部分、脚注 4 として下に追加いたしました。

33 ページでございます。追加資料要求事項 1 番のボックスになります。ラットの併合試験で 2 本あるうちの 1 本で、胃に認められた腫瘍の組織写真を出すことというもの。病理写真等を提出することということで、回答としまして病理写真が提出されております。

併せてボックスの一番下からブタクロールのイヌの腺腫の診断名についての新たな申請者としての見解が述べられております。

(1) の①②につきましては、アラクロールと共通のコメント回答ということで、一応前回アラクロールの部分でも見ていただいている回答になります。

(2) はまさにアラクロールにおける胃腫瘍の診断名ということで、再評価の結果、こちらのように診断をされているという回答で、こちらも前回アラクロールの方でも見ていただいたものとなります。

(3) がパネルミーティングという今回の回答のために実施されたミーティングを受けての回答となっております。パネルミーティングの結果というものが 35 ページの表に回答として出された内容が書いてございます。それと同じものを 33 ページの方に本文中、表 36 という形で追記しております。

一般毒性の関係のコメントはここまでになりますので、一旦切りますか。最後まで。

○ 小澤座長

最後までいった方がいいですね。

○ 高橋評価専門官

わかりました。そうしましたら 38 ページでございます。生殖発生毒性関係のコメント。追加要求資料事項の 2-1 というものです。

こちらは代田先生からいただいたものだったんですけれども、ラットの2世代繁殖試験の生存率の低下に関して、母動物の死亡が認められているんですが、その腹を死亡率の計算から外すべきということで再計算を要求いたしました。

回答としまして、再計算の結果が提出されております。代田先生の方からは事前に御確認をいただきました。

同じく追加資料要求事項の2-2でございます。こちらは繁殖毒性試験の中で臓器重量、病理検査が実施されていないということで、この試験の無毒性量の妥当性をコメントすることというものでございました。

回答としましては、確かに臓器重量、病理検査は当時のガイドラインで要求されていなかったので実施されていないというものでございます。

本試験の無毒性量としては、繁殖については最高用量の3,000 ppm、一般毒性は最低用量の100 ppmであるという結論が試験より得られております。

代田先生からは1,000 ppmの親動物で体重増加抑制が雄のみ認められているということで、無毒性量が雌雄別々になりまして、雌の方は無毒性量として1,000 ppmでよろしいというようなコメントをいただいております。

回答の続きになるんですが、下の方3行ですが、一般毒性の方は、こちらの試験では見きれていない部分もあるんですけれども、同じくラットの慢性毒性試験で20 ppmという無毒性量が設定されていますので、こういった検査が繁殖の方で実施されていないとしても、ブタクロール自体の評価の無毒性量の妥当性には影響がないというようなコメントでございました。こちらにつきましても、代田先生の方から慢性毒性が担保できるということで理解しましたというコメントをいただいております。

続きまして、39ページのウサギの発生毒性試験のコメントになります。追加資料要求事項3番として出されたもので、ウサギの催奇形性の体重変化の期間を投与期間中の変化として評価することということで、回答としましては投与期間中に妊娠628日の体重変化について評価をしたという回答でございます。

その結果、いずれも有意な減少が見られたということで、無毒性量として49 mg/kg 体重/日というところで無毒性量がとれているという回答でございます。この245という数字を確認いたします。

代田先生からは了解のコメントをいただきました。

○ 小澤座長

ごめんなさい。今の245は申請者からの回答ですね。

○ 高橋評価専門官

はい。すみません。(3)のウサギの発生毒性試験の14行目の投与量なんですが、原体が0、49、147、245 mg/kg 体重/日。「490」となっているところが245です。

○ 小澤座長

2倍になってしまっている。

○ 高橋評価専門官

はい。申し訳ありません。

○ 小澤座長

ほかに直すところはないですね。(2)の数字が紛れ込んでしまったのかな。

○ 高橋評価専門官

そうですね。申し訳ございません。

○ 小澤座長

いいですか。

○ 高橋評価専門官

はい。回答を受けまして、特に本文中の変更はないということでございます。

○ 小澤座長

せっかくですから、ここでとめて長尾先生の御意見をお伺いしますか。

ありがとうございました。途中でとめさせていただきましたけれども、本剤の「12. 生殖発生毒性試験」に関する追加資料要求事項、これは代田専門委員から出されたもので、回答を申請者からもらって御理解いただいた、あるいは御了解いただいたということでございますけれども、いかがでしょうか。

長尾先生、何か御追加なり。

○ 長尾専門委員

私も要求事項とそれの回答を確認しましたが、要求事項も適切であり、回答もこれ以上は出てこないというか、これで結構だと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ほかの先生から特段御意見がなければ、先へ進んでいただければと思います。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、40ページの遺伝毒性試験でございます。こちらは前回3月の時点で根岸先生、若栗先生の方から本文中の修文をいただいたものを書き込んでおります。表中の

方も一部数字の訂正等を御指摘いただいております。

遺伝毒性関係につきまして、43 ページのところに根岸先生と若栗先生からコメントをいただきました。事務局から GLP 対応で実施された以外の試験の取扱いをどうしたらいいかというコメントをさせていただいたことに関して、根岸先生、若栗先生から情報として入れておいた方がいい。若栗先生は難しいというようなことをいただいているんですが、そういった御回答をいただいたものでございます。

メカニズム試験の部分になりますが、44 ページでございます。二段階発がん試験の部分について、結果を表にしてくださいというコメントをいただきまして、45 ページのところの表 46 を追加いたしました。表から読み取れる部分について本文中を合わせて一部削除したという修正を事務局、吉田先生の方からの修文等をした形になっております。

○ 小澤座長

いいですか。今の吉田先生から御修文いただいたというのは、例えば 44 ページの 23 行目のブタクロールはラットの胃に対してイニシエーション作用はなくというようなアンダーラインが付いている部分ですか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。そのところは本剤を評価する上での重要なポイントの 1 つかと思います。

すみません、ぼやっとしていまして、先に行っていただく前に遺伝毒性試験群について修正文案等をいただいておりますので、根岸先生、このことに関連して何か御追加等、あるいはこの修文でよろしいかどうかございましたら。

○ 根岸専門委員

私は特に追加はありませんが、私と若栗先生の 2 つ修文が出てしまっているところは併せて事務局でつくっていただいた方がいいかと思います。TA1535 の株は、全部陰性になっていると思いますので、陽性は出ていないということで直していただいたらいいのかと思います。特にこれ以上の追加はありません。

あと、GLP 試験を入れる、入れないというのがあったんですが、試験がたくさんされるということと陽性結果があるということが表に出なくなったらまずいというのは若栗先生もおっしゃっていましたので、試験があまりにもたくさんあり過ぎるのでまとめたという気持ちもあるんですが、それが出ているような形で、このまま出してしまう方が簡単な

のではないかなと判断しておりますが、本間先生の御意見もお聞きください。

○ 小澤座長

はい。ということで突然で恐縮ですけれども、本間先生、何か御意見があれば。

○ 本間専門委員

特に書きぶりの問題ですから、根岸先生にお任せします。

○ 小澤座長

では、恐縮ですが、根岸先生、よろしくお願いします。継続性のこともありますし。

それでは、どういたしましょうか。この辺りは若栗先生と根岸先生とで御連絡をとって
いただいてまとめますか。事務局、その辺はどうしますか。

○ 根岸専門委員

大体内容は同じだったと思うんです。

○ 高橋評価専門官

事務局で案をつくって見ていただく形でお願いしたいと思います。

○ 小澤座長

では、そのようにお願いいたします。いずれにしても、一番大事な生体にとって問題である遺伝毒性はないものと考えられた。ここを押さえさせていただきたいと思ひまして、ありがとうございます。

そうしましたら、その他の試験で触れていただいた本剤の胃に対するイニシエーション作用はなく、プロモーション作用を示すことがというところを御説明いただいた。

それでは、その先をよろしいですか。お願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、コメントをいただいたところでございます。46 ページになります。吉田先生からこの試験の投与期間を問われております。20 行目のところから本試験の試験群、構成等を書いておりまして、22 か月間投与しているという試験でございます。

46 ページの中段のボックスのところに、吉田先生の方から前回 3 月の時点でいただきました胃の粘膜の委縮に関するコメントです。これに関連しまして、机上配付させていただきました申請者からの提出資料なんですけれども、これは申請者が議事録等を確認して、先生からのコメントに対してもう少し追加でコメントをしたいということで自主的に提出されたものでございます。

申請者提出資料の 1) のところに、吉田先生の胃の粘膜の委縮に関する追加の申請者のコメントが書かれております。

48 ページ、該当する試験は 47 ページから続いておりますが、甲状腺重量及び甲状腺ホルモン濃度を測定した試験でございます。こちらにつきまして、本文中、藤本先生の方から修文をいただきました。

小澤先生、51 ページのところからになって総合考察の部分に今度入ります。

○ 小澤座長

いよいよ総合考察になりますか。そうしましたら、ここで一通り、今の甲状腺重量の項目に関して藤本先生から御修文いただいておりますが、これでよろしいでしょうか。何か御追加等があれば。

○ 藤本専門委員

ここの項は比較的簡単に T_3 、 T_4 値が測定して下がったという表現になっているんですけども、抄録を確認いたしますと、実際には本当に一時期ここに書いてあるように、抄録の 231～232 ページのところに表 8、表 9 としてあるんですけども、実際にここでは最初の文章では甲状腺ホルモンが下がるという表現になっている。これは抄録のまとめにあったとおりを書いていただいているんですけども、現実のデータを見ると、有意差がついているのは表 8 の T_4 のデータで見ると 180 日のところだけで、ほかの時期を見てもそのような傾向がはっきりあるわけではなくて、少し高くなっていたりするところも多くて、一定の傾向があって 180 日だけ有意差がつくというのだったらそういう表現もいいと思うんですけども、それは言い切れないように思います。

それはアラクロールでも全く同じ。アラクロールはもしかしたら T_3 は上がっていたりしているというデータもあって、そういう点でも一貫性があることなので、そういうことも含めてここは少し正確に書いて、それ以上深読みもできないので、正確に書いておくという必要があるかと思って、少しデータどおりの形で修文させていただきました。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。よろしいですね。ほかの毒性の先生方から特に御意見がなければ。どうぞ。

○ 吉田副座長

そういたしますと、今までだと肝臓がはれて T_3 、 T_4 が下がって UDPGT が上がって TSH が上がってという経路だけではないかもということでしょうか。

○ 藤本専門委員

それ以外のメカニズムかといって説明がつかないんですけども、確かに UDPGT は活性化されているという事実はあって、TSH も上がっている。でも、その間をつなぐデータ

というのがこの剤、アラクロール・ブタクロールではそんなに明確ではなくて、むしろ上がっていたりして、それは不思議な感じはするんです。ほかのメカニズムがあるのではないかなと想像はするんですけども、ではどういうものがエスタブリッシュされてあるかというとなんですから、そうすると、そこは少し濁す形になるんです。

最終的な説明としては UDPGT の活性化に関連した TSH の増加。TSH が上がっていることは確かなんですけども、メカニズム的に本当にそこかなというのは少し。他の剤では明確に T_3 、 T_4 値が下がってくるものもありますけれども、これはほとんど下がってこない。アラクロールなどでは全く下がってこないということがありますので、少しその辺はデータを正確に書くということで、解釈としては UDPGT の活性化に関連した TSH の増加という判断をせざるを得ないかなと考えました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。データとしては今御説明いただいた UDPGT の活性の上昇しかないということなのかな。どうでしょう。

吉田先生、何か。どうぞ。

○ 吉田副座長

総合考察のところでまた話し合わなくてはいけないんですけども、それぞれどうもメカニズムが腫瘍ごとで違うようなので、もしここで甲状腺のことで少し TSH と UDPGT が上がっているのがどうも 3,000 ppm がメインというように藤本先生は考えてらっしゃるのかどうかということをお伺いしたいと思います。

○ 小澤座長

ということで、よろしくお願いします。少しお時間を取っていただいて。

○ 藤本専門委員

実際データとして UDPGT の活性化は 1 ポイント、20 か月で、それも最高ドーズでしかデータが出ていない。何とも言えないですが、TSH が有意差を持って上がっているのは最高ドーズ群だけであるということも事実ですので、TSH の増加によって濾胞の過形成から腫瘍化が起こっているということに関しては最高ドーズでの応答だと考えてよろしいかと思います。

○ 小澤座長

今の点なんですけれども、20 か月とおっしゃいましたね。20 か月というのは 232 ページの表 10 のことでございますか。

○ 藤本専門委員

そうです。

○ 小澤座長

そうすると、これはトップドーズなんですか。混餌投与後ですから 3,000 ppm ですか。

○ 吉田副座長

3,000 ppm ですね。甲状腺の腫瘍が発生した量と、雌では 1,000 ppm まで腺腫が増えています。

○ 小澤座長

そういう用量を投与したときに活性が 0.92 が 1.5 になるということですか。

藤本先生、そうですね。

○ 藤本専門委員

そうですね。もう少し細かく言うと、活性化の程度もアラクロールとブタクロールの間は結構違いがあって、その辺もすっきりしない感はあるんですけども、先ほど申しましたように、では、ほかのメカニズムで何かあればもう少し言いようがあるんですけども、それはないので一応エスタブリッシュで言われた考え方をそこは受け入れて、説明としてというか、最終的に TSH が上がっているということはどちらも正しく、それも腫瘍化の程度はある程度きちんとパラレルに動いているということで、そこはいいんですが、そこに至るメカニズムというのは少し不明な点があるのではないかという含みは持たせたいと考えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。代謝活性を測ることがある身としては、この有意差まで考えるとあまり大したことはないなというような感覚がありまして、偏見かもしれないんですけども、今おっしゃられたように TSH も考慮に入れてトータルで甲状腺の腫瘍ということを考えれば非常にいいのではないかなと思ひまして、どうもありがとうございました。

吉田先生から御提案があつて、甲状腺から考えてはどうかというようなことですが、事務局、どうですか。

どうぞ。

○ 高橋評価専門官

1 点、今の藤本先生の修文のところで御確認をさせていただきたいのですが、37 行目の T₃ の 1,000 ppm 以上の 60 日のみというところなんですけど、先ほどの 232 ページの表 9、30 日でよろしいですか。

○ 藤本専門委員

そうでございます。すみません。

○ 高橋評価専門官

申し訳ございません。

○ 小澤座長

よろしいですね。そうしますと、残りますのはいよいよ総合考察ということになるので、腫瘍を順番にというのもグットアイデアかなとは思うのですが、私の不手際で1か所環境のところまで戻ってしまって恐縮なんですけれども、21ページ、小林先生から御修文いただいたところ、土壌残留試験を飛ばしてしまったんです。突然戻りましてすみません。ここはよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

私は明快にした方がいいのかなと思いましたので、結構です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。不手際で飛ばしてしまいましてすみません。

そうしましたら、流れ上ブタクロールをずっと通してきまして、ブタクロールの甲状腺の腫瘍の総合考察に関してはもう今のポイントしかないんですね。

アラクロールの甲状腺腫瘍と併せて考えていった方がいいのかな。どうでしょうか。アラクロールの60ページ辺りですか。多分資料を通して特定臓器の腫瘍について論じているところはここだろうと思うので、アラクロールの評価書たたき台60ページの「③ 甲状腺腫瘍」というところなのではございますけれども、ここは吉田先生から60ページの一番下のところにコメントをいただいておりますが、これは記載方法のことに関してですね。

○ 吉田副座長

そこだけです。

○ 小澤座長

61ページには吉田先生、藤本先生、両先生から甲状腺腫瘍に関する御指摘をいただいておりますけれども、その辺りも併せていただいて、何か御意見がいただければと思います。どうぞ。

○ 藤本専門委員

ここでも先ほど言いましたとおりの趣旨のことなんですけれども、例えばアラクロールの方で見ていただきますと、抄録のⅧ-162ページの図5で、ホルモンの濃度が出ているわけなんですけれども、これは評価書たたき台の方では少し前に出ている「14.その他試験」の(7)の「②甲状腺ホルモンに対する影響」というところでまとめていただいている、その抄

録なんですけれども、やはりアラクロールで腫瘍ができるドーズを与えた場合に、確かに TSH は上がっていて、そこは話が合うわけなんですけれども、 T_3 、 T_4 値は期待されるような低下が見られず、むしろ有意差を持って少し上がっているということで、代謝が活性化されることで T_3 、 T_4 値が代謝が早くて、低下した結果として TSH が上がるという説明が素直にそのまま教科書どおりには受け入れられないというデータではあると思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

確かに T_3 、 T_4 は上がっていないのですが、これも先ほどのブタクロール同様に肝臓ははれている、そして UDPGT は上がっている、TSH は上がっているということなので、UDPGT が上がって TSH が上がって肝臓がはれてということについては共通である。 T_3 、 T_4 のホルモン値がどうも下がっているということがアラクロールもブタクロールもあまり明らかになっていないということで同様と考える。

○ 藤本専門委員

そうですね。ですから、代謝が活性化されているわけですから、下がることによって初めてフィードバックがかかって TSH が上がるというのが本来のメカニズムなわけなんですけれども、その真ん中がきちんと証明できていないということは指摘しておくべきで、それも含めて最後にコメントを書かせていただいたのは、あまりそこは深入りせずに、少し簡単にこういったメカニズムはヒトへの外挿のときにラットに非常に特異的であるというぐらいでとどめて、それ以上あまり深入りしない方がいいのではないかという意見です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

T_3 、 T_4 はあまり当てにならないんです。一時期下がってもまた別の時期に見ると逆に増加したりとか、かなりばらつきが出るので、一番重要なポイントは TSH が上がっているかどうかということだと思いますので、あまりこだわる必要はないのではないかと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

そういたしますと、廣瀬先生にお尋ねしたいんですが、TSH は上がっていて、その前に 1 回 UDPGT が上がっているということは、恐らく TSH の上がりというのはダイレクトの刺激というよりも何らか肝臓に関わるという可能性もこの溶剤ではあると考えていいのでしょうか。

○ 廣瀬委員

原則的には UDPGT が上がっていればフィードバックとして TSH が上がるということでもいいと思うんです。だから、別の時期を見てみれば T₃、T₄、特に T₄ が下がっていることもあり得ると思うんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、大体今の先生方の御意見で、この甲状腺腫瘍のメカニズムを徹底的に追及するというのは本調査会の目的ではないわけで、今ぐらいのディスカッションにとどめて、まさに藤本先生からアドバイスいただいたようにとどめる。げっ歯類はこの機序による甲状腺腫瘍の促進に感受性の高い種であることが知られる。言い回しは御相談いただくとして、そういうところに甲状腺腫瘍に関しては落ち着くのかなと思われませんが、何か御追加等いただけるようでしたら。よろしいでしょうか。

そうしますと、今、ブタクロールをきっかけに腫瘍の総合考察に入っていったわけですが、順番としては鼻部になりますか。

○ 高橋評価専門官

すみません。甲状腺の腫瘍の考察なんですけれども、アラクロール評価書案の 60 ページとブタクロール評価書案の 52 ページ、大分ボリュームが違いますが、これは同じようなメカニズムということで共通の考察でよろしいですか。

○ 小澤座長

いかがですか。まとめていただけるとありがたい。

○ 吉田副座長

それは藤本先生の先ほどのまとめの方が。私もやはりこのブタクロールにつきましても、アラクロール同様の記載をしていただくということで、藤本先生の記載にしていればよろしいかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。そうしますと、甲状腺腫瘍はまとめていただいたということでよろしいのかと思うんですが、鼻部腫瘍にいきますか。

アラクロールで鼻部腫瘍が出てくるところが 58 ページになります。先ほどアラクロール

ルの毒性プロファイルの件で遺伝毒性のところで本間先生から御解説をいただいたところで、本剤の鼻部腫瘍は非常に特徴的なものですが、恐らく原因代謝物もジエチルアニリンと次いで発生するキノニンミン。この辺りが大きく関係してくるところではないかと思われるわけです。

ちょうど今アラクロールの評価書案の 58 ページを開けていただいたところかと思いますが、この辺、吉田先生から何か所か御指摘あるいは問題提起をいただいておりますが、いかがでしょう。まず、鼻部腫瘍に関して、鼻甲介の腫瘍に関して何かコメント等いただければ。よろしくお願いします。

○ 吉田副座長

鼻部の腫瘍発生で一番大切なのは遺伝毒性の可能性がどうかということなんですが、代謝物の芳香族への N 水酸化のことは、明確にはわからないけれども、むしろパラ水酸化の方が高いということで、その点については本間先生も御了解ということであれば、どうして鼻に代謝物が来るかというメカニズム試験をしていることなので、私としては特に申し上げることは、少なくとも慢性毒性の 126 mg/kg 体重/日で用量相関性が結構きれいなんですけれども、ここで起きるということについては問題ないのではないかなと思うんです。

○ 小澤座長

何ページですか。

○ 吉田副座長

これよりも 1 段低いところで鼻は出ているんです。ですから、15 mg/kg 体重/日は鼻に対する発がん量であるということで、その下の 1 例をどうするかというのは次の問題ですが、少なくともここは出るということで、それも本間先生がおっしゃっていたのでこれが非遺伝毒性ということになれば閾値が設定できるということによろしいのではないかなと思うのですが、次にできれば泉先生がおっしゃっていたことに関わってきてしまうのかなと。その下のドーズのところの問題。

○ 小澤座長

そのことを議論するとなると、胃粘膜の腫瘍の議論のときに一緒にさせていただいた方がいいのではないかと思いますけれども、鼻部腫瘍に関しては本間先生の遺伝毒性に関する御解説と今の吉田先生の御指摘と合わせたところで、鼻部の腫瘍の発生に非常に深く関係する代謝物があるというところで説明ができるのではないかなということになるかと思います。

そこには本剤の遺伝毒性というものでは説明し難いものがあるということが入ってくる

のではないかとと思いますが、何か御追加、御意見等ございましたらと思いますが、よろしいでしょうか。

吉田先生、ブタクロールについてはどのようなことが言えますでしょうか。

○ 吉田副座長

ブタクロールも同様と考えていますので、もしアラクロールで発がんメカニズムのことを総合考察した内容をブタクロールにも記載していただければと思います。

○ 小澤座長

すみません。ありがとうございます。では、そのようにいたしましょう。

そういたしますと、アラクロールの鼻部腫瘍については大体以上のところでよろしいかと思います。いよいよ溶剤の腺胃腫瘍ということになるかと思いますけれども、これは非常に重要なポイントがあるところでございますけれども、先生方の御協力のおかげでスムーズに進んでおりますが、少し休憩を。3 時 10 分でありますし、事務局、どうですか。

○ 高橋評価専門官

大丈夫です。

○ 小澤座長

では、10 分ほどお休みをいただくということで、3 時 20 分から再開させていただきます。よろしくお願いします。

(休 憩)

○ 小澤座長

それでは、時間が参りましたので、続きをさせていただきたいと思います。

鼻部腫瘍の件なんですけれども、今、本間先生と吉田先生に御相談いただいて修文案をおまとめいただいたということなので御紹介をいただければと思います。よろしくお願いします。

○ 吉田副座長

休憩時間に本間先生と御相談して、鼻部腫瘍というのは混餌投与では暴露されない器官に腫瘍が発生したということで、遺伝毒性のことというのは重要なポイントになると思いますので、そのことを例えばアラクロールですと 59 ページから始まる腫瘍の総合考察の最初の部分に盛り込んだ方がいいのではないかと思います。

②の鼻部腫瘍ですが、「ラットに誘発された鼻部腫瘍は」の前に、本間先生からいただい

たコメントの紙の内容を集約いたしまして、口頭で申し上げますが、このような形で入れていただいて、細かい詰めは本間先生に修文していただくということをお願いしたいと思っています。

例えばアラクロールの遺伝毒性について、「腫瘍が認められた鼻部でのコメントアッセイは陰性であり、そのほかの遺伝毒性試験の結果を総合的に判断すると、アラクロールは生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと本調査会は結論した。」

それに続いて、「ラットに誘発された鼻部腫瘍のメカニズムとして」というような形で次の事務局が用意して下さった文面に続けたらいかかと思うのです。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。大変通りをよくしていただいてありがとうございます。62 ページの食品健康影響評価の 5～6 行目、体内では赤血球への結合性が高く、また、鼻部への局在化も認められたという 1 文もありますので、これで鼻部腫瘍の件が総合的にまとめられてくるのではないかなと思います。いかがでしょうか。ほかの先生方から何か御意見があれば。よろしいようでしたら、腺胃の腫瘍について考察をしていきたいと思えます。

腺胃のことに关しましては、59 ページのところから、そのほかにもいろいろございますけれども、別とじとして今日配付資料でいただいている申請者提出資料も腺胃腫瘍の発生機序に関するコメントに対する回答ということで、これらを総合的に御議論いただいて、取り入れられるものについては評価書に反映していきたいと考えますので、どうぞよろしくお願いいたします。

今のところからいってもよさそうでございますね。正確には 58 ページの 16 行目、「⑨ 胃腫瘍及び胃粘膜の厚さに対する影響（ラット）」から胃腫瘍に関する記述が載っておることでございます。

58 ページの一番下の四角、59 ページの真ん中あるいは下に吉田先生からの御指摘や事務局とのやりとりというものがあります。ということなのですが、吉田先生、胃腫瘍、腺胃腫瘍に関して口火を切っていただければ。よろしくお願いします。

○ 吉田副座長

申し上げます。毎回重たい話題なのですけれども、まず、今回申請者の方から提供されていた資料で前回も私が申し上げた胃の委縮についてですが、すべての試験でもし委縮があればなぜそれを記載していただかなかったのかなという残念な思いがあります。

ただ、2 段階の発がん性試験で胃の粘膜上皮を確かに測っていただいております、何

らかアラクロール・ブタクロールの投与によって胃粘膜が委縮するということは起きているというように認めざるを得ないのかなというふうに表 1 のカラム約半分ぐらいにかかっています。

この 126 mg/kg 体重/日というのは、泉先生の御議論もあったのですけれども、明らかに胃の腫瘍が認められるのは 126 mg/kg 体重/日という高い用量のみです。それ以外には明らかな胃の腫瘍というのは長期毒性でも認められていないという用量なんですけれども、それで約半分になっている。その結果、またグルタチオンの問題とかもあるので、ひょっとしたらグルタチオン等の枯渇がこういった胃の委縮に関わっているのか、あとは結果なのかということもありますけれども、そういった現象も認められる。

胃酸が下がってしまったことによって胃酸分泌を促進するために高ガストリンになって、ガストリンは増殖因子であるのでということなんですけれども、ただ、申請者の方が何回もおっしゃっているようにエンテロクロマフィン細胞が関わらないとは申し上げないのですけれども、恐らく今回の腫瘍ですべてのメカニズムが明らかになっているわけではないのだろうなというようにも思います。

ただ、胃の委縮というのがあったのかなと思いますと、この 126 mg/kg 体重/日という高用量で起きたイベントとしては委縮、それに伴う増生、増殖の刺激は 1 つの因子であつたのかなというように思います。

あともう一つ考えたのは、126 mg/kg 体重/日という先ほどの鼻よりも 5 倍程度高い用量で胃の腫瘍がいつも見られているかなというところなんですけれども、決してメカニズムは単純ではないということももう一回繰り返したいと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。胃の委縮、繰り返しての増殖刺激ということを御指摘いただいたところであります。分冊というか、追加資料として本日机上配付資料として申請者から出されたものの 1) の中の (1) アラクロールのところを見ますと、先ほど吉田先生から御指摘があつた 126 mg/kg 体重/日といった用量で粘膜委縮が確認されている。こういう資料が出てきておるわけでございます。

これは恐らく前回の旧総合第二部会の議論を踏まえた上で申請者は提出してくれたものだと思いますけれども、かなり重要なポイントを申請者が提出してくれたものだと思います。先ほど来、積み残しのようにしておって、是非御議論をお願いしておきたいところですが、泉先生からいただいている鼻腔並びに胃腺がんの発生頻度との関係。アラクロールの資料の 34 ページでございます。

表 15 を見ていただいてコメントをいただきました。吉田先生も触れてくださったのですが、34 ページの真ん中、「鼻と腺胃を本剤の標的臓器と考えるならば」というところから始まって、無毒性量との絡みで安全係数はどうしようかという問題提起をいただいているところです。

泉先生、どうしましょう。今までの御議論を聞いていただいて。どうぞ。

○ 泉専門委員

要するに ADI を設定するときにこういうことが重要か重要でないかということになるんだと思いますが、EPA は結局 2.5 mg/kg 体重/日を LOAEL ととっていないですね。鼻腔の腺腫にしても、胃の腺がんにしても、50 例中の 1 例ですから、考え方によっては偶発病変というふうに考えられるんですが、しかしながら、この 2 つとも標的臓器であるということを考えれば、たとえ 1 例であろうと、人間に換算すれば 10 万人に何人に腫瘍ができるかということを考えれば、2,000 人ぐらいですから相当な量になるのではないかなということも考えると、無視していいのかなという疑問で、ADI を設定するときに現在イヌでとっていますけれども、場合によっては 2.5 mg/kg 体重/日をとればラットでとらざるを得ないということになると思うので、そのところだけです。

メカニズムに関しては、例えばヒトでカルチノイドなどの原因がわかっておりませんし、プロトンポンプヒビターなどはラットではカルチノイドをつくっていきますけれども、恐らく人間ではつくらないだろうなということを言われていますし、ひょっとしたらあまり人間の腫瘍には関係ないのかなということも考えます。

ですから、2.5 mg/kg 体重/日を取り上げるかどうかはここで、あるいはその他の回で決めればいいことかなとは思っています。それ以上のものではありません。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。では、先生の御意向に従いまして、ADI 設定根拠を考える際にほかの先生からも ADI の安全係数に関しては問題提起をいただいているということもありますので、まずは腺胃の腫瘍について少しアラクロールのところからまとめに入らせていただきたいと思います。

アラクロールに関しては、メカニスティックなことに関して吉田先生から御意見というか総まとめをしていただいたところであります。この評価書たたき台の上での（8）の腫瘍の総合考察に関しては、事務局から吉田先生からいただいたコメントを参考にして作文を試みましたということではありますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 吉田副座長

作文をお願いしたものとしまして、メカニズムなのですけれども、腺胃の腫瘍として 1)、2)、3) というように書いたのですけれども、15 行目からの「しかし、」というところと、6 行目と 7 行目の「本腫瘍のメカニズムは不明であるが、以下の経路が 1 つの可能性として」としたところが、何回かこの議論をしてきた私の思いがここに凝縮されているかなとは思いました。

ただ、1) のグルタチオンの枯渇についてどういうふうに考えればいいかということについては、ほかの先生の御意見を是非伺って、それは結果であるから書かなくてもいいならばそれはそうでしょうし、明らかな細胞障害性というようなことが書かれてはいませんので、これが下がったことによって毒性が強く出たとか、その辺りのエビデンスというのはないので、私は質問の形でお願いしたということです。

1)、2)、3) は 1 つの経路としては考えざるを得ないかなと考えておりますが、ほかの先生方はいかがでしょう。

○ 小澤座長

ありがとうございます。グルタチオン濃度に関して御質問いただいたところなのですが、私も考えさせていただきたいところはあるんですが、細川先生、恐縮ですけれども、何か御意見をいただければと思うんですが、いかがでしょうか。

○ 細川専門委員

これは一般的な話になると思うんですが、よく一番いい例で出てくるのはアセトアミノフェンの毒性などは、グルタチオン枯渇と毒性がものすごく強くなるというのがありますので、これもグルタチオンが枯渇することによってグルタチオン代謝経路がいなくなると毒性化合物が蓄積しやすくなるという現象は代謝でよく見られますので、そういう可能性はかなりあると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 吉田副座長

そういたしますと、グルタチオンが枯渇するというのは毒性学的には重要な所見である可能性が。

○ 細川専門委員

代謝活性化と毒性化合物の代謝活性化という面で、毒性活性化という面で見るとかなり

重要になります。

○ 小澤座長

もう期せずして全く私も同感でございます。反応性代謝物にグルタチオンが抱合を起こしまして、そのグルタチオンの枯渇ということになって、その状態で更に活性代謝物みたいなものが残っているということになれば、どんどん反応が起こっていくだろうということなので、この腺胃のグルタチオン枯渇という 1 文は非常に私も納得できるものがあります。いかがでしょう。

そうしますと、今の 59 ページの 1) ～ 3)、1 つの可能性として推察されるということですが、どうしましょう。この本剤の食品健康影響評価のところも少し修文というか、まとめを考えながら進めますか。

本剤に関しては鼻部まではよかったので、62 ページの 26 行目から腫瘍に関して、27 行目にアンダーラインを付けて腺胃と甲状腺腫瘍、毒性影響についてまとめていただいております。

メカニズムに関して 32 行目に波線付きで発生機序は遺伝毒性メカニズムによる可能性は低く、評価に当たって閾値を設定することは可能であると考えられた。ただし、腺胃における発がん機序の詳細というのでしょうか、すべてが明らかになったわけではないということでしょうけれども、明らかではなかったという記述でいいのではないかと思います。

この辺りは先生方の御意見を是非伺いたいところですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

少しページを戻りますけれども、59 ページの①の腺胃腫瘍の 3) ですけれども、ここで「ガストリンの栄養効果によるエンテロクロマフィン細胞及び胃低腺幹細胞の長期的刺激で引き起こされる細胞活性の上昇増殖。」とありますが、このガストリンの影響でエンテロクロマフィン細胞が増殖するのはわかるんですけれども、その後の胃低腺の幹細胞まで増殖するかどうかというところの証拠ははっきりないのではないかなと思うんです。ただ、病理組織学的にできた腫瘍を見ると、いろんな成分が出てくるのでそういうことは推察はされるんですけれども、直接の証拠があったようには思えないです。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

確かにその証拠はないという。ただ、ガストリンそのものが高ガストリン血症だと胃低腺が肥厚してきますね。それは恐らくガストリンというのは1つの増殖因子です。ただこれだけのメカニズムではないですよということも記載されています。そこは削除していただいても、そのためのメカニズム試験はしていないので、現在の書き方でも、幹細胞に関わるようなものが増えている可能性を読み取れるのではないかと思います。

どちらでもいいと思うのですが、ガストリンということで可能性としては0ではないかなと思ったんですけども、エビデンスベースとはこのメカニズム試験から得られていません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ということは、ガストリンの栄養効果による文章の修文ということだけで言いますと。

○ 吉田副座長

低腺幹細胞を取る。

○ 小澤座長

「及び」から「胃低腺幹細胞」というところまで取って、「長期的刺激で」というふうにつながるということで。大事なところは21行目から先のところの腫瘍の発生には閾値が存在すると考えられたということを押さえておけばよろしいのかなと思いますけれども、そういうことも食品健康影響評価62ページに含めて書いていただいておりますが、そこまではよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 吉田副座長

1つ廣瀬先生にこれを加えた方がいいかどうかを伺いたいんですけども、15ページからの私が書き込んだところのほか以外にMNNGには2段階発がんの試験をしています。MNNGを投与していない群では胃の腫瘍が発生していないということは、これが恐らくプロモーションでどういう腫瘍が出たにしろプロモーション作用であろうということは、遺伝毒性発がん物質ではない可能性があるということを書き込むべきかどうかということなんですけど、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

イニシエーションの有無ですか。そのモデルというのは最初にアラクロールあるいはブタクロールを投与した後に。

○ 吉田副座長

イニシエーションアッセイではなくて、イニシエーションプロモーションアッセイのところで、この抄録の 154 ページで最初に MNNG でイニシエーションした方の試験です。だから、イニシエーションアッセイはしていない。

○ 廣瀬委員

アラクロールですか。

○ 吉田副座長

アラクロールの抄録の VIII-154 です。そういうように書き込んでしまってもいいかどうかというところをお伺いします。イニシエーションアッセイはしていなかったと思います。

○ 廣瀬委員

イニシエーションアッセイをしていなくて、イニシエーションがないということを言っているということですか。

○ 吉田副座長

イニシエーションアッセイはしていないのですけれども、いわゆるイニシエーションプロモーションモデルで、MNNG でイニシエーションしなかった群ではアラクロールだけでは胃の腫瘍は認められていないという場合には、イニシエーション作用はないと言っているものかどうか。もしそれが可能性として示唆されるのならば、やはり閾値が設定できるというところの 1 つのそれをサポートするデータになるから入れたいと思うのですけれども、イニシエーションアッセイをしていない段階でそれをそこまで言及していいかなというところが。

○ 廣瀬委員

それははっきりとは言えないと思います。あくまでも遺伝毒性のデータで想像するかしないし、なかなか腺胃のモデルでイニシエーションアッセイをやってもあるかどうか見極めるのは物すごく難しいと思うんです。というのは、適切なプロモーターがないんです。カテゴリー内でやってもそれだけでわっと出てきて、あまり差がなくなってしまうので、イニシエーションアッセイは難しいかなと。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、遺伝毒性の試験結果が陰性であるということで通常書き方、書きぶりで進めるしかないのかもしれない。

○ 小澤座長

ありがとうございます。本剤については、大体そういうところに集約するのではないかなと思うのですけれども、重要な一日摂取許容量の設定の作業というものが残っております

が、そこにもまた幾つかの御議論をいただくポイントがあるかと思うんです。

○ 吉田副座長

こちらですか。

○ 小澤座長

こちら。ADI の設定作業はブタクロールの胃部の腫瘍のメカニズムも押さえてからしますか。そちらの方がいいかな。そうしましょうか。

そうしたら、引き続きましてブタクロールの腺胃の腫瘍です。これについても御議論をいただければと思うのですけれども、これはどこからいきましょうか。

51 ページ、腫瘍の総合考察、腺胃腫瘍。ここは吉田先生から御意見をいただいておりますので、いかがでしょう。ここも是非また口火を切っていただければと思います。この場所からでいいですか。

では、まずは口火を切っていただくとありがたいのですが、よろしくお願いします。

○ 吉田副座長

ブタクロールにつきましても、アラクロールと同様メカニズムについて同じような内容を記載していただくということになります。

○ 小澤座長

ほとんどアラクロールのとときと同様の記載をしていただくということでまとまりますでしょうか。やはり 1)、2)、3) といった書き方をしていただいて。

○ 吉田副座長

ただ、全部はわからない。

○ 小澤座長

そうすると、また胃低腺のところは証拠がないということになるのでしょうか。

○ 吉田副座長

はい。

○ 小澤座長

ということで、これらの各段階には閾値が存在したということで 51 ページの 33 行目でまとめていただいております。

そういたしますと、53 ページのところにヒトへの外挿性ということが書かれていますが、その前に食品健康影響評価についてまとめましょうか。54 ページをお願いいたします。

ブタクロールの食品健康影響評価ということで、最初のパラグラフで代謝についてまとめていただいて、17 行目ぐらいまで動物体内運命試験、植物体内運命試験に入っていた

いて、22 行目ぐらいまで動物、植物体内運命試験並びに作物残留、魚介類の環境についてもまとめていただいております。

23 行目から先が毒性関連ということでございまして、肝臓、腎臓、腺胃、鼻腔及び甲状腺ということで書いていただいております。本剤につきましても、繁殖に対する影響、催奇形性、生体にとって問題となるような遺伝毒性が認められなかった。このようにまとめていただいておりますが、括弧の中はどうしてあけていたのでしょうか。これは吉田先生かな。

○ 吉田副座長

多分、例えば甲状腺だったらろ胞上皮腺腫とか、肝臓だったらという書くところだと思うんですけども、最初のところは、ただブタクロールは肝臓にも非常に腺腫と肝細胞癌を合わせると腫瘍が雄の 1,000 ppm で増えておりますので、それを加えないといけないかもしれないです。ここはブタクロール、アラクロールは違うと思うので。

○ 小澤座長

ちょっと違うと思います。肝臓が入っていますけれども、肝脂肪化のあとに 1 つ入れなければいけないということになりますか。

○ 吉田副座長

今まで肝脂肪化と腫瘍を並べて書いていたのかどうか記憶がないんですけども、別に書いていたような。腫瘍はすべての発がん性で別に書いていたと。腺胃については「神経内分泌腫瘍／」とするのか、低分化型の腺がんとした方がいいのかなと思いますが、この辺りは、是非廣瀬先生に括弧内を。私は並列して書いた方がいいかなと思うのですが、廣瀬先生の御意見なり発がんの先生の御意見をいただきたいと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。よろしくお願いします。

○ 廣瀬委員

今までは腫瘍性病変については発がん性試験の項目で書いて、各種毒性試験の結果というのは非腫瘍性の病変をいろいろ書いているというような状況ですので、例えば腺胃だったら萎縮があったんではしたか。そういう所見ですね。甲状腺ですと、せいぜい過形成ぐらいまでの変化を入れるということになるかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。過形成ですね。吉田先生、それでよろしいでしょうか。

○ 吉田副座長

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの毒性の先生方、この辺りは何か御意見はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと、27 行目から先に進んでもよろしいかと思えます。

○ 吉田副座長

ブタクロールの。

○ 小澤座長

ブタクロールの 27 行目から先ですが、この辺、ドーズ・レスポンスについてはよろしいでしょうか。3,000 ppm 投与群の雌で胃における腫瘍、同群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で甲状腺及び鼻部における腫瘍の発生頻度が増加したということで、「胃についての発がん機序は不明な部分が残されているが、遺伝毒性試験が陰性であることから、これら発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たる閾値を設定することが可能であると考えられた」と結んでございます。

食品中の暴露評価対象物質を「ブタクロール（親化合物のみ）」と設定したということでもまとめていただいております。このようなまとめで、ほかの腫瘍についてもよろしいでしょうか。

アラクロールと比較して特に似たような書き方をしていますね。メカニスティックなことにはあまり言及していませんし、あとは申請者から提出された本日の机上配付の資料のブタクロールの項に関しても、取り入れられるところは取り入れたのでしょうか。

どうぞ。

○ 吉田副座長

この胃低腺の厚さについての記載は評価書のどこかでしていただいていますね。最後の健康影響評価にありますね。アラクロールだと 58 ページの⑨。ここに胃粘膜の厚さも測っているから。

でも、申請者の方からいただいた胃粘膜の厚さはプロモーション作用のものでですね。それについても記載がありますか。もし評価書の中に今日いただいた資料の 1) の表 1 の内容が反映されていないようでしたら、どこかに反映していただければと思います。

○ 小澤座長

そうですね。これはプロモーション試験の、いわゆるその他の試験のところでもいろいろ書いていただいておりますけれども、項目をもう一つ設けることになりますか。

○ 吉田副座長

1つの案といたしましては、評価書アラクロール 52 ページから始まる 2 段階発がんの試験のところに。その試験のたしかデータだと思いますので、それを入れるというのが 1 つの案だと思います。

○ 小澤座長

そうですね。ありがとうございます。54 ページの表 33 ですか。その辺りですか。

○ 吉田副座長

そうです。この辺りに。

○ 小澤座長

この辺りに入れていただくということでいかがでしょうか。

○ 吉田副座長

126 mg/kg 体重/日と同じですね。

○ 小澤座長

用量は 126 mg/kg 体重/日ですね。同じですね。そうすると、それでいいのかな。

どうぞ。

○ 泉専門委員

記載の仕方で各種毒性試験と発がん性を分けておられるというのは勘違いしていましたので、例えばアラクロールの評価書の 62 ページの 27 行目、ここは「腺胃（腫瘍）及び甲状腺（腫瘍）」という書き方はまずいですね。

○ 吉田副座長

そうですね。腺胃が萎縮。

○ 泉専門委員

萎縮と過形成ですか。あとは EPA の方では例えばほかの毒性試験に関しては腎臓だとか赤血球だとか肝臓なども取り入れていましたね。それが消えてしまったというか。

○ 吉田副座長

肝臓は入っていますね。

○ 泉専門委員

肝臓は入っていますね。入れるべきかどうかわかりませんが、腎臓だったか赤血球だったか決める必要があるかなと思います。

○ 小澤座長

泉先生、それは EPA のこの評価書ですね。

○ 泉専門委員

そうです。

○ 小澤座長

そうしましたら、そこは毒性の先生方でまとめていただいて、何を追加項目にするかお考えいただくということによろしいですか。それとも今もうこれということがあれば。

どうぞ。

○ 松本専門委員

アラクロールでしたら、イヌで比較的影響があつて、今 100 mg とか言っていますけれども、10 mg/kg 体重/日のところで貧血があるのです。だけれども、この剤、ブタクロールを含めてずっと議論されているように腫瘍が表に出てきていて、そういうことともう一つブタクロールの方も 100 mg/kg 体重/日というような高用量の腫瘍が出るようなところで貧血があるんです。だから、それをどうするかということだと思うんです。動物の種差もあるようですし。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

でも、認められた毒性プロファイルは記載した方がいいと思うのです。

○ 松本専門委員

そうしましたら、ごく簡単に貧血というような言葉を入れるのはどうでしょうか。

○ 小澤座長

なるほど。今のは両剤ともにそういう言葉を入れたい。

○ 松本専門委員

そうです。

○ 小澤座長

そうすると、ブタクロールの 54 ページ辺り、どこに入れましょうか。

○ 吉田副座長

最後の 24 行目。

○ 小澤座長

24 行目ですか。肝臓、腎臓と並んでいるところにどういうふうに入れますか。血液と入れるんですか。

○ 吉田副座長

貧血はだめですか。

○ 小澤座長

その辺は松本先生に。貧血でいいですか。

○ 松本専門委員

貧血でいいと思います。

○ 小澤座長

ではそのようにしていただくということで、事務局、よろしいですか。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

貧血は「血液（貧血）」という。

○ 小澤座長

松本先生、よろしいですか。

○ 松本専門委員

今まで書き方はそうだったと思います。血液に影響があると「血液（ ）」としていたと思います。

○ 小澤座長

すみません。ありがとうございます。では、そのようなことで。

どうぞ。

○ 小林専門委員

アラクロールの方の 62 ページの 4 行目、ブタクロールの 54 ページのところなんですけれども、最後のところに「評価に当てる閾値を設定することが可能であると考えられた」で片方は切っているんです。だけれども、アラクロールの方は、「しかし、腺胃における発がん性機序」云々とあり、これだところの方が重きがあるような気がするので、54 ページのような書き方にしたらいいのではないかと思うんですけれども、胃についてのというのは同じことを言っているんですね

○ 小澤座長

ありがとうございます。吉田先生、いかがですか。

○ 吉田副座長

同じ書き方でないとまずいですね。ブタクロール版の方がいいですね。

○ 小澤座長

ブタクロール版のような書き方の方が。文章がアラクロールの方は 30 行目の発がん性

試験においてというところからずらっと長く書かれているので、「生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられた」で切りますか。どこで切りましょうか。

どうぞ。

○ 吉田副座長

ブタクロールですと 27 行目からのところ、そのままアラクロールにもコピー。ただ、ブタクロールは肝臓の腫瘍が増えているんですが、そこをブタクロールの方に追加していただかないとだめですね。

○ 小澤座長

たしかに。ブタクロール版なので。

○ 吉田副座長

まずブタクロール版はそのままではなくて肝臓を追加する。アラクロールについては、ブタクロールの今のあるものを 30 行目から当てはめて、用量が 30 ppm と 1,000 ppm ですから、この用量を記載するということになるでしょうか。

○ 小澤座長

アラクロールですから、126 mg/kg かな。

○ 吉田副座長

腫瘍によって違います。

○ 小澤座長

そうですね。そこは見ていただいて、用量を直さなければいけないですね。そのようにして文章の構造を両剤について同じくしておかないといけないですね。

どうぞ。

○ 吉田副座長

ただ、どの用量に腫瘍があったかということについては、先ほどの泉先生のものがまだ結論をつけていませんから。

○ 小澤座長

そうですね。ありがとうございます。そうすると、食品健康影響評価については、両剤のまとめ方は、同じ文章構造にすることによろしいとは思いますが、34 ページです。どの投与群からとるかということですか。この辺りはどう考えるかということですか。これを決めないと用量が決まらないですね。ここは御議論いただきたいと思います。

泉先生は 1 例といえども 2.5 mg/kg 体重/日の雄では胃腺腫、雌では鼻腔呼吸上皮腺腫を取るべきだというお考えかと思いますが、どうでしょうか。

どうぞ。

○ 吉田副座長

まず、このときはまだ腺癌という表現でしたけれども、アラクロール評価書 34 ページ、表 15 ですが、胃の腺癌につきましては、たしかに 2.5 mg/kg 体重/日の雄で 1 匹出ているのですが、その上の 15 mg/kg 体重/日は 0 なんです。恐らく出ているのはその更に上の 126 mg/kg 体重/日ということなので、私は少なくとも胃については 2.5 mg/kg 体重/日は否定できるのではないかと考えています。

鼻腔の上皮につきましても、やはり有意差のない 1 例というのは恐らく前腫瘍変化もないし、2.5 mg/kg 体重/日の 1 例ずつについては否定していいのではないかと考えています。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。貴重な御意見をいただいたところですが、ここはもうお一方、お二方から是非と思いますが、泉先生の 3 行を読ませていただくと、2.5 mg/kg 体重/日を NOAEL とするならば、安全係数にも波及してくるということですか。

○ 泉専門委員

2.5 mg/kg 体重/日を LOAEL としてとらなくていいかなというふうには実際に思っているんですが、要するに有意差もないし、吉田先生が言われたように例えば胃に関しては 126 mg/kg 体重/日ででていて、大体 15 mg/kg 体重/日は 0 ですから、しかしこれは無視してもいいんですかというぐらいのことなので。

あと、標的臓器がたくさんあるので安全係数を今回 100 でいいのでしょうかという 2 つ、全く別個の問題です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、恐縮ながら座長判断も入れさせていただいて、安全係数については別途考えさせていただく。NOAEL に関しては吉田先生の御意見をさせていただくということにして、先ほどの食品健康影響評価の書きぶりというのはブタクロールの 54 ページの 27～33 行目というところ、「ラットを用いた慢性毒性／発がん性併合試験②において、3,000 ppm 投与群の雌で胃における腫瘍、同群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で甲状腺及び鼻部における」という、その部分と同じ文章の流れでアラクロールに持って行っていただいて、用量に関しては胃における腫瘍は 126 mg/kg 体重/日。

甲状腺及び鼻部はどうなのでしょう。

○ 吉田副座長

最高も 126 mg/kg 体重/日です。

○ 小澤座長

126 mg/kg 体重/日ですか。鼻腔が。

○ 吉田副座長

15 mg/kg 体重/日でした。

○ 小澤座長

15 mg/kg 体重/日という数字が入ることになるかと思います。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

鼻腔の 15 mg/kg 体重/日ということですが、この鼻腔の雌の 2.5 mg/kg 体重/日の 1 例も先ほど同様の理由で LOAEL とはとらないということによろしいのでしょうか。

○ 小澤座長

そうです。食品健康影響評価に関する両剤のまとめは以上のような形にさせていただきます。

どうぞ。

○ 吉田副座長

長くて恐縮なんです、ヒトへの外挿性のところですね。

○ 小澤座長

はい。

○ 吉田副座長

それぞれの腫瘍のところで書かせていただいたのですが、甲状腺については、それぞれの 3 つのメカニズムは異なっているのかなと考えておまして、甲状腺についてははっきりしない部分もありますけれども、恐らく UDPGT が上がって TSH が上がるということで、げっ歯類に感受性が高いものと思うのですが、今回の胃と鼻腔についてはかなりメカニズムはいろいろ試験はしていますけれども、この用量においてはある意味では発がんの可能性というのは否定できないので、少しあっさりヒトについては外挿できないとするのには私は反対です。

やはりヒトには外挿できないと書くならば、その上に例えばもう少しこういった用量ではとか、EPA ではちゃんと Margin of Exposure のことが何回も記載されているのですが、そこはまたきちんとこの農薬専門調査会では話し合っていないので、いきなりそれをす

ると更に混乱してしまいますでしょうから、ただ、発がんの可能性としてはいつも書くような「外挿性されない」とさっと書くのには反対なんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。非常に重要なポイントかと思うのですが、いかがでしょう。是非ここは毒性の先生方から御意見をいただきたいところです。

この書きぶりというところもあるかと思うのですが、確かに外挿できないと言い切る証拠はないというか、ラットで見られた、あるいはげっ歯類で見られたメカニズムがヒトで働いていないという積極的な証拠がないわけですので、証拠は少なくとも評価にかかる資料を見てきた過程の中では浮かび上がってこなかったということなので、書きぶりなどを考えなければいけない。

1つのアイデアといえるかどうかわかりませんが、胃の腺腫ですと 126 mg/kg 体重/日といったような非常に高い用量で初めてこの所見が見られているということを何かうまく入れるか。あるいはいろんなことが考えられると思うのですけれども、その辺で是非御意見をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 吉田副座長

事務局に、今までこういうときに何か適切な知恵袋のような表現はありませんでしたか。

○ 高橋評価専門官

明確な外挿性のないものは明記してきたと思うんです。LGL 白血病とか。ない場合は閾値があつてとあって、生体にとって遺伝毒性という程度にとどめたような気がしています。

○ 小澤座長

確かにすべての剤についてヒトに対して外挿できないという本毒性所見に関してはヒトに外挿できるものではないと考えられたとか、そういった言い回しをしてきていないような気がします。

○ 吉田副座長

本当はあつた方がいいです。

○ 小澤座長

本当はあつた方がいい。どうしましょう。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

ヒトへの外挿性は言い出すときりがなくなるんです。多分ここでも甲状腺について外挿

性がないとかいうと、これは外挿性がないわけではなくて、ヒトで感受性が非常に低いということだけであって、そのほかには例えばラットの肝細胞がんはヒトに外挿されるのかどうかといったら、それでもあるとも言えないし、ないとも言えないし、非常に難しい問題になってきますので、この場ではあまりはっきり外挿性があるとかないとか結論をしないの方がいいと思うんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 前田評価調整官

農薬以外の剤なんですけれども、用量が高い場合で発がん性に近いものが見られた場合に安全係数を追加で 10 をかけているケースとか、そういったものはございます。ヒトへの外挿性のことについてあまり言及せずに、それは安全係数で対応しているというケースはございます。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

ただ、今回の場合、一番高い用量で出ていまして、いただいた EPA ののを見ますとちゃんとマージンのことを考えても、更に今回 ADI の設定根拠とした NOAEL はそれより低いので、本来だとそこまで本当は書き込まないといけないんだと思っているんですけれども、ないということは言えないけれども、その用量によって可能性は高いのか低いのかは本来は書きこむべきではないかというのが個人的には思っております。

今、安全係数のことに言及されましたので、今回、アラクロールでは 3 種類、ブタクロールでは肝臓も含めて 4 種類の腫瘍が出ましたけれども、それぞれメカニズムが違いますので、私は複数の腫瘍が出たからといって今まで安全係数をかけていないと思いますし、今回も非常に高用量、最高用量群で出た変化だけですので、私は追加の安全係数は必要ないというのが意見です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

どうぞ。

○ 松本専門委員

発がんのことはよくわからないので素人的な話として聞いていただきたいのですけれど

も、そういう意味で私がこれを見たときに、一番最初に結果を見たときに、幾つも腫瘍ができて、それも悪性度の高そうな腫瘍が幾つもあって、これは安全係数が問題になるんだろうなと実は一番最初に思ったんです。

ところが、よく見ていくと、今までも議論されましたけれども、用量が高いんです。100 mg/kg 体重/日を超えたところのものがあったり、あるいは動物の種差があったり、ラットで多いとかそういうものがあったり、臓器の特異性みたいなものがあって、それを見ていくと随分うまく説明されてしまっているように思うんです。

遺伝毒性というか、そちらも問題ないようですし、そういうところからすると特段考えなくていいのかなと。非常に素人な発想なんですけれども、そういうふうに個人的には思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。こういう場合には、閾値が取れることは押さえたんですね。安全係数 100 に更にマージンを追加する理由として何が立つかということなんだと思うんですけれども、本剤に関してはデータギャップがあるわけではないわけです。

そうすると、積極的に腫瘍性があるからといってそれが追加の安全係数をかける理由になるかという、なるという根拠はないと思うんです。そう考えるとどうでしょうか。非常に難しい問題をはらんでいます、いかがでしょう。

どうぞ。

○ 泉専門委員

ですから、どういう具合に安全係数をかけているかというのはいつも覚えていないので教えていただきたいです。こういう腫瘍が多臓器にできるような場合にはかけていないということですか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 佐藤課長補佐

農薬では過去に腫瘍云々という理由で安全係数を追加にした事例はございませんでした。

○ 小澤座長

まさにそうだと思うんです。今まで幾つかの評価に関わってまいりましたけれども、その中で催腫瘍性だけを理由にして追加の安全係数をかけたという事例はないと思うんです。もうこのデータギャップがあって明らかにデータに不足があるという積極的な理由がある場合に限って追加の安全係数を例えば行われている実験のドーズの用量比を参考にして決

めてきたというところだと思うんですけども、それ以外の事例はなくて、追加の安全係数をかけるに際しては明確な理由がないとなかなか踏み込めないという。むしろそちらの方だと思うんです。

松本先生、先ほど御意見、非常に重要なポイントをいただいたところですが。

○ 吉田副座長

高用量だった。

○ 小澤座長

高用量だったということですね。

○ 松本専門委員

この剤はともにですけれども、LD₅₀の値がもともと数字が大きいからそこから組み立てていろんな亜急性をやったりとなるんだと思うんです。だから、それが理由ということではないですけれども、高い用量のところがあって、そこで腫瘍が幾つも出た。ちっとも積極的な説明ではないんですけども、そういうさかのぼり方もあるのかなという気はします。

○ 小澤座長

ありがとうございます。追加の安全係数というのを決める、この両剤に加えるという積極的な理由がどうしても見当たらない。

どうぞ。

○ 吉田副座長

恐らく過去に少なくとも 3 つぐらい腫瘍が出た剤というのは随分あったと思うんです。ベンチアバリカルブイソプロピルがたしか 3 つぐらい出たと思いますし、多分マウスも含めるといろいろ腫瘍とか合計的に、ベンチアバリカルブイソプロピルは肝臓と子宮と、複数出ているのは随分今まであったと思うんですけども、それでも私の記憶が正しければいつも高い用量だったということもあって、特に追加の安全係数はかけてきませんでした。

今後低い用量で出るようなことがあれば、今回は出ませんでしたけれども、発達神経毒性のこと等も含めてちゃんと考えていかなければいけませんけれども、このブタクロールとアラクロールについては私も小澤座長の意見に賛成で、必要ないのではないかと思います。

それは高用量のイベントだったということで、恐らく環境中とのマージンは十分とれるだろうということです。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。ここで部会としての意見をまとめていかなければならないんですが、先生方の御意見を伺っていきたいと思うんですが、まず毒性の先生方から。泉先生、いかがでしょうか。追加の安全係数をかける理由は。

○ 泉専門委員

理由はわかりましたので、それは 100 でいいのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

よろしいですか。藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

前回の会議のときにも少しそういう話が出たのは、多分胃の話でかなり未分化のものが出てという最初の印象がすごくあって、実際にそのデータが少し出てくると、ある程度完全にはないにしてもメカニズム的にもわかってきているし、先ほどから話が出ておりますし、それはマキシマム・ドーズよりもはるかに高いところ出ているということなので、きちんとデータを見ていくと、それ以上の安全係数をとる理由はなくなってきたということとは言えると思います。

もう一つ、先ほど泉先生から少しサジェスションのありました鼻部の腫瘍の 1 例をどうするかというところですが、これは 2.5 mg/kg 体重/日のところを 0.5 mg/kg 体重/日にするかというところですが、現実には個別的にアラクロールに関して言えば、実際にはそこで 1.0 mg/kg 体重/日というところをとっていますので、恐らくそこでもぎりぎり無毒性量がクリアされている可能性が非常に高いということも含めて考えると、その部分の懸念も払しょくされるのでいいのかなと考えました。

○ 小澤座長

松本先生、よろしくお願いします。

○ 松本専門委員

私は今話したのでもういいです。

○ 小澤座長

では、一通りもしよろしければ、根岸先生、理由が何か思いつかれるところがあれば。よろしいですか。追加の安全係数。

○ 根岸専門委員

特に今松本先生が言われたような高濃度でということを考えたら必要ないのかなと理解しました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。すみません。では、長尾先生、本間先生と御意見をいただければと思います。

○ 長尾専門委員

私も同じで、積極的に追加の安全係数をつくるという理由が見当たらない。高用量での影響ということがありますので、結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

では、本間先生、どうぞ。

○ 本間専門委員

同意見です。これまでの剤と同じような形で評価していただければと思います。

○ 小澤座長

先生は毒性分野以外からなんですが、小林先生、どうぞ。

○ 小林専門委員

私は毒性先生方の御意見が一番ですけれども、ただ、多臓器に出たとかいろんなことがあった場合に、この委員会として統一をとるように決めておいていただけたらいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうすると幹事会マターということにもなってくるのかもしれませんが、最後に細川先生、恐縮です。

○ 細川専門委員

ほぼ同意見なんですが、既に安全係数ということで種差と個人差で 10 倍 10 倍をかけていて、この上かける理由というのはよほど理由がない限りはかけられないはずなので、減らす理由はあるかもしれないですけれども、増やす理由というのはかなり難しいと思いますので、そういう合理的に説明できない限りは増やせないと考えます。

だから、例えば発がん性についても用量が低ければ増やせるのかということとそれも合理的な根拠があるかどうかの問題になってくると思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今回は発がんの所見を見た用量というところが非常に重要なポイントになったかと思えますけれども、ほかにこれ以外の事柄で何か御追加等がありませんようでしたら、両剤の ADI を設定することが今回できるかと思うのですけれども、いかがでございましょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、先生方、溶剤のアラクロールから ADI の設定の作業に入らせていただきたいと思いますが、どうぞ。

○ 高橋評価専門官

すみません。1 点確認させて下さい。先ほどヒトの外挿性、鼻と胃については明確にできないという御議論があったと思うんですけども、アラクロールの 60 ページの 14 行目になるんですが、ヒトの鼻部で代謝物の生成の可能性が低いからヒトへの外挿性は低いとアラクロールの方は明記してありまして、ブタクロールの 52 ページは「代謝物の生成の可能性が低いことが示唆された」で終わっているんです。ここはいかがいたしましょうか。

○ 小澤座長

ごめんなさい。ブタクロールの方は何ページでしたか。

○ 高橋評価専門官

52 ページの 16 行目です。

○ 小澤座長

甲状腺ですね。

○ 高橋評価専門官

鼻部です。

○ 小澤座長

ごめんなさい。鼻部ね。外挿性は低い。そうですね。書いてしまいますか。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田副座長

私は高用量においては、ヒトで出ないという可能性は否定できないと思うので、もし書き込まないというならば示唆されたで両方ともとめることになると思いますが、個人的には今後はちゃんとこれについては議論すべきだと思います。

○ 小澤座長

だから、この場合はアラクロールについて書かれているように、代謝経路には種差がありということなんです。そこを明確にしないではいけなくて、要するに鼻部の腫瘍の発生、持続的な刺激という私みたいな素人がそういう言葉を使っていいのかためらわれるところがありますが、その原因代謝物となったようなものがヒトでは絶対にできないんだとか、絶対にできないということはあり得ないと思いますけれども、効率がヒトでは非常に悪いということが担保できるようなメカニズム試験がどこかにあればそういうことを言っているのではないかなと思うんですけども、その点はどうなんですか。

種差を見て、細川先生、いかがですか。この代謝経路。

○ 細川専門委員

これの代謝物の種差、代謝の種差というよりは、赤血球、ヘモグロビンにこの剤が吸着しやすいんです。吸着しやすいことによって胃粘膜に運ばれて、要するに分布が違うんです。分布がマウスとサルはその部分は低いけれども、ラットだけ高いので、そのためにいろんな組織に運ばれてしまって鼻部にもいってしまうというのがこの原因です。

実際の代謝自体の種差はそれほど大きくないんですが、これは分布の種差と言わないといけないですね。赤血球に対する分布が違うということで種差が起こっているというのが実際のメカニズムだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。非常に重要なポイントを補足していただいて、委員に加わっていただいてよかったと強く思うところでありますが、何か書き込みたいような気もするのですが、細川先生、その点どうしましょう。それは無理ですか。

○ 細川専門委員

書けるのであれば書いておいた方がわかりやすくなると思うんです。

○ 小澤座長

鼻部に関してはどうでしょうか。赤血球の分布が高い。それによって運ばれるので、ここは事務局と細川先生との間でうまく文案をつくっていただけますか。

○ 高橋評価専門官

この鼻部の腫瘍の考察の部分に分布に関する文章を追加するということですか。

○ 小澤座長

そうです。

○ 松本専門委員

オートラジオグラフもある。

○ 小澤座長

オートラジオグラフもあるんですね。

○ 松本専門委員

そこに胃とか腸とか肝、腎、例えばアラクロールですけれども、放射能が非常に高く、特に鼻部で局在化が強かったというのがあったのではなかったですか。

○ 小澤座長

あります。今、私はそれを探そうとしていたんです。

○ 吉田副座長

それに加えるんですよ。

○ 小澤座長

そうです。局在についてはアラクロールに関してはどこかに入っていたんです。食品健康影響評価の 62 ページの 6 行目に入っていて、ブタクロールもそうか。

○ 吉田副座長

総合考察にも加える。

○ 小澤座長

総合考察にも加えないといけないですね。1 文が加わればよろしいでしょうか。鼻部への局在化も認められたというのは、ブタクロールの 54 ページの食品健康影響評価の 7 行目にも書かれていますが、先ほどの鼻部腫瘍の総合考察のところにも 1 文入れていただきたいような気がしますので、そこは御相談いただければと思うのですけれども、細川先生、恐縮ですけれども、事務局と打ち合わせていただいてよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、改めて御協力をいただいて、アラクロールの 64 ページ、各試験における無毒性量の比較を 3 ページにわたって食品安全委員会農薬専門調査会という欄を見ていただいて、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はどれになるかということでございますが、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠としまして安全係数 100 で除して 0.01 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量 (ADI) と設定させていただくということで決めさせていただきたいと思いますが、この「mg/kg/体重/日」というのは、今までこういう記述をしていましたか。63 ページの 6 行目。

○ 高橋評価専門官

余分です。

○ 小澤座長

余分ですね。ありがとうございます。先生方、それでよろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございます。続きまして、ブタクロール評価書たたき台 55 ページをお開きくださいますようお願いいたします。表 50 書く試験における無毒性量の比較ということで、これにつきましてはラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験②において 100 ppm 投与群の雌雄で慢性腎症が認められた。試験③における無毒性量を 20 ppm、ラット

の 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験③における無毒性量を 20 ppm、雄 1.0 mg/kg 体重/日、雌で 1.2 mg/kg 体重/日としたということで、各試験で得られた無毒性量のうち、本農薬専門調査会は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③の 1.0 mg/kg 体重/日であったことから、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）と設定させていただきました。

審議は以上ということになります。先生方よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 吉田副座長

しつこいんですけれども、これは抄録がしっかりしているのであくまで評価書評価ということになるんですか。違いますね。親委員会にお見せするまでは農薬抄録は入れていただいていたのですが、その後、削除してください。最後のまとめの表 36 です。

○ 小澤座長

表 36 ですね。

○ 吉田副座長

米国農薬抄録、食安委と並んでいるんですけれども、継続だったらこのまま入れておくんですか。

○ 佐藤課長補佐

それか午前中の案の方に差し替えるかということなんです。

○ 小澤座長

午前中。

○ 吉田副座長

今までの継続ですけれども、やはり並列ではないということではコンセンサスは得たと思うので、欄外に御検討いただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 松本専門委員

確認させてください。今日、3 月 15 日のときのアラクロールの評価書を実は持って来たんですけれども、そのときのまとめは ADI が 0.5 mg/kg 体重/日になっていたんですが、これは変わった理由があったんですか。

○ 高橋評価専門官

先ほどの 1 例の腫瘍をとらなくて。

○ 松本専門委員

先ほどのですか。わかりました。ありがとうございました。

○ 小澤座長

先ほどの幹事会マターはここで取り上げるのはどうかと思いますので、これは私の理解では継続審議だと思いますので、いろいろ御意見はあるところかと思いますが、更に議論を続けさせていただきたいかと思います。

吉田先生、つまり、ここで座長の一存で決めることはできませんという意味です。

○ 吉田副座長

ブタクロールはないですよ。

○ 高橋評価専門官

これはフル評価なので。

○ 小澤座長

これはフル評価ですね。すみません。ありがとうございます。

御協力いただきまして、非常に充実した審議、難しい剂でございましたけれども、ADI設定まで進めさせていただくことができて、ありがとうございます。

ほかに委員の先生から特段のことがなければ、事務局から何かございますでしょうか。どうぞ。

○ 前田評価調整官

ブタクロールの 54 ページなんですけれども、ほかのアラクロールの表現との平仄を合わせることなんです、食品健康影響評価の 26 ページと 27 ページで 3,000 ppm と 1,000 ppm という表現があるんですが、これは元の mg/kg 体重/日の方に直した方がよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

そうですね。合わせてください。

○ 前田評価調整官

わかりました。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 高橋評価専門官

ブタクロールの 29 ページ、先ほどブタクロールの方は肝臓の腫瘍を勘案するというところで食品健康影響評価に入れるというふうに御指示をいただいたかと思うんですけれども、

29 ページの 16 以降。

○ 吉田副座長

書いてありますね。そうしたら、それは削除でいいです。ごめんなさい。

○ 小澤座長

0%。本当ですね。すみません。私もうっかりしていた。では、そのようによろしくお願ひします。ありがとうございました。

その他、事務局からの連絡事項をよろしくお願ひいたします。

○ 佐藤課長補佐

今後の開催日程です。本部会につきましては、次回は 9 月 21 日の午後を予定しております。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかにございませんようでしたら、本日の会議はこれで終了とさせていただきます。どうもありがとうございました。