

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第 34 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 6 月 6 日（金） 14:00～17:10

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル 22 階）

3. 議事

- (1) 農薬（アシュラム、セダキサシ）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）

吉田緑座長、松本副座長、川口専門委員、桑形専門委員、腰岡専門委員、
佐藤専門委員、杉原専門委員、根岸専門委員、吉田充専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員、佐藤委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、
堀部課長補佐、横山課長補佐、進藤技術参与、星野技術参与、丸野専門官、
木村専門職、齊藤係長、賀登係長、小牟田専門職

5. 配布資料

- 資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料 2 アシュラム農薬評価書（案）（非公開）
- 資料 3 セダキサシ農薬評価書（案）（非公開）
- 資料 4 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 1 アシュラムに関する参考資料（非公開）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 34 回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

なお、内閣府において5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、どうぞよろしくお願ひいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生9名に御出席いただいております。

食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

まず、冒頭でございますが、専門委員の改選がございまして、本年度から杉原先生、吉田充先生、今日御欠席ですけれども、山本先生が新たに任命され、本部会に指名されております。どうぞよろしくお願ひいたします。

また、川口先生が今回から評価第二部会に御出席いただいております。よろしくお願ひいたします。

それでは、以後の進行を吉田座長にお願いしたいと思います。

○吉田（緑）座長

まず、新しく入られた先生、どうぞよろしくお願ひします。

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬アシュラム、これは前回に引き続きですが、できれば、セダキサンも少しということで、食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議については非公開で行いますので、よろしくお願ひします。

事務局より資料確認をよろしくお願ひいたします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿。

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「アシュラム農薬評価書（案）」。

資料3「セダキサン農薬評価書（案）」。

資料4「論点整理ペーパー」。

今日は机上配布資料といたしまして、机上配布資料1がアシュラムに関するデータのまとめです。

机上配布資料2が、ARfDの関係の文献で、消化管の刺激が起きたときなどの考え方について記載されている部分がございます。昨日松本先生から、今日お配りするよう御連絡いただいたものでございます。

机上配布資料3が、イソピラザムの評価書（案）をお配りさせていただきました。今日の2剤目で御審議いただきますセダキサンと非常に構造の似たものですので、代謝や毒性のプロファイルを御確認いただく際に御参照いただくように御準備させていただきました。

資料以上になります。不足等がございましたら、事務局までお申しつけください。

○吉田（緑）座長

不足等があれば、よろしくお願ひいたします。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、

必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項についての報告をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告します。本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

○吉田（緑）座長

先生方、御提出いただきました確認書につきまして、相違はないでしょうか。

（「はい」と声あり）

○吉田（緑）座長

ないということなので、それでは、農薬アシュラムの食品健康影響評価についてを始めたと思います。

経緯も含めまして、事務局より御説明をお願いいたします。

○齊藤係長

それでは、資料2のアシュラムにつきまして、御審議をお願いいたします。

3ページの経緯でございます。本剤につきましては、前回の2月の部会で御審議いただきまして、亜急性毒性試験、先に遺伝毒性試験まで御審議いただいております。今回、急性参照用量につきましても御検討をお願いいたします。

以降の御説明につきましては、前回審議時の確認事項についての回答と、御確認いただきたい点を中心に御説明させていただきます。

11ページの11行目、本剤は、基準値はアシュラムとして設定されておりますが、農薬としてはアシュラム Na 塩が使用されておまして、各種試験成績はアシュラム Na 塩、またはアシュラムを用いて実施されております。

14行目、網かけのところでございます。アシュラム及びその Na 塩は、生体への吸収後は毒性学的に同様の作用を及ぼすと予想されたことから、この両者を用いて今回の評価を行ったと吉田座長に追記いただいております。

16ページ目のボックスでございます。網かけ部分につきましては、一とおりの毒性の審議を終えた後、再検討いただくこととなっております。

本日、細川先生は御欠席でございますけれども、生体への吸収には影響がないということはあるのではないかと伺っております。先ほど、親委員の先生からは、両者の動態は同等と考えられるという記載が可能ではないかとコメントをいただいているところがございます。

18行目のラットを用いた動物体内運命試験でございます。こちらは前回、確認事項が出

されております。

12 ページ、確認事項 1 としまして、細川先生より、評価書で申し上げますと 11 ページの表 1 と表 2 の $T_{1/2}$ の値が大きく異なっていたということにつきまして、 $T_{1/2}$ の再計算を行い、必要に応じて抄録を修正することとコメントが出されておりました。

回答の概要でございますけれども、報告書を確認し、再検査を実施したところ、大きな差は認められなかったと回答なされております。

【事務局より】でございますけれども、申請者の回答を踏まえて、表 1 と表 2 の $T_{1/2}$ を修正しております。こちらにつきましては、細川先生より回答について了承をいただいております。

動物代謝は以上でございます。

○吉田（緑）座長

これは細川先生に確認していただいたので、11 ページの 13～16 行目につきましては、毒性が全て終わったところで、どういう文言にするかを考えたいと思います。

杉原先生、このところの文言をお考えいただきまして、よろしく願いいたします。

それでは、続きを事務局からお願いします。

○齊藤係長

続きまして、18 ページの植物体内運命試験でございます。こちらはライグラスを用いた試験と 21 ページのほうれんそうを用いた試験につきまして、確認事項が出されております。

17 行目のボックスでございます。腰岡先生と吉田充先生より、代謝物の 18（アシュラム二量体）につきまして、ライグラスでは分析操作過程、ほうれんそうでは表面上の光化学反応により生成したとされておりましたので、ライグラス及びほうれんそうの試験において、葉の洗浄を行っているか確認することという要求事項が出されておりました。

中段の回答の概要でございます。報告書を確認したところ、ライグラス及びほうれんそうともに葉の洗浄を実施していないということで、葉の洗浄液及び葉の洗浄後の葉の分析結果の記載はなかったということでございます。ライグラスについては分析作業中、ほうれんそうでは光化学反応に起因すると記載されております。いずれにしても生物学的代謝に起因しないと推察され、その原因の特定は困難と考えられると回答いただいております。

【事務局より】でございます。M18 は生物学的な生成過程によらないとの回答ですので、M18 と二量体に関する網かけしておるところでございますが、こちらの記載は削除してよろしいか、御検討をお願いしておりました。

吉田充先生より「M18 は抽出・分析過程で生じたものということですので、記述を削除して下さい。またアシュラム二量体は、ほうれんそうの体内運命試験中に植物表面上での光化学反応により生成したものでかつ 1.6～4.2%TRR と量的にも少ないので、評価書への記述は必要ないと思います」といただいております。記述を削除してよろしいか、御確認をお願いいたします。

植物代謝は以上でございます。

○吉田（緑）座長

吉田先生からはコメントをいただきましたが、腰岡先生、いかがでしょうか。

○腰岡専門委員

削除してください。

○吉田（緑）座長

では、削除をしたいと思います。

事務局、先に進めてください。

○齊藤係長

31 ページの 90 日間亜急性毒性試験でございます。こちらはラットを用いて実施された試験でございます。

32 ページの 12 行目、ボックスでございます。こちらは確認事項を出されております。表 27 中の水腎症でございますが、報告書の原文とともにどのような所見か説明することと、吉田座長より御指摘いただいております。

回答の概要でございます。報告書原文を確認し、水腎症と記載されており、病理所見に関する記述はなかったとの回答でございました。

【事務局より】でございます。報告書の抜粋が添付されておまして、そちらには水腎症：腎盂の拡張、排尿障害による腎実質の菲薄化を示すもので、乳頭部尿管腔内に石灰様物質の沈着をみたと記載されておりましたので、腎盂の拡張または腎実質菲薄化としてよろしいでしょうかということで御検討をお願いいたします。

28 日間亜急性毒性試験につきましても、確認事項が出されております。

33 ページの 9 行目のボックスでございます。吉田座長より、膀胱における移行上皮び慢性肥大及び粘膜下固有層単核細胞巣について、報告書の原文を示すとともに、どのような所見か説明することといただいております。

申請者からの回答でございます。1 つ目として、移行上皮のび慢性肥大につきましては、報告書には網かけで記載していると通りの記載があったということでございます。

2 つ目の粘膜下固有層単核細胞巣につきまして、報告書にはかっこ書きで記載の所見名が記載されておまして、固有層という記載はあるが、粘膜下に該当する単語の記載はなかったということでございます。粘膜固有層については、粘膜の下、外側に位置していることから、粘膜化組織と同様に粘膜化固有層とも表現されることもあると回答をいただいております。

34 ページの【事務局より】でございます。国立医薬品食品衛生研究所の毒性試験用語集では、粘膜固有層と訳されていることを補足させていただいております。どのような所見名が適切か御検討をいただければと思います。

亜急性毒性は以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございました。本剤は今回2回目ですので、審議済みのところは、特に追加のあったところだけをピックアップしていきたいと思います。それプラスアルファ、ここはどうしても戻って審議したいということがありましたら、今回、新しい先生もいらっしやいますので、コメントをお願いします。

では、31ページにお戻りください。ショートタームの毒性試験が何本か行われているのですが、水腎症について回答をいただきましたので、水腎症のままで行きたいと思います。病理のほかの先生はよろしいですか。結構生まれつきのものであるというニュアンスで、私が聞いたのだと思います。ありがとうございます。

28日間につきましても、病理所見を聞いたのですが、び慢性肥大、それも膀胱の尿路上皮というのは余りイメージがわからないのですが、これ以上は情報がないので、これはこのまま書くということで、そのようにしたいかなと思っておりますが、特に先生方はよろしいですか。ありがとうございます。

毒性病理の専門の先生にうなずいていただきましたので、ショートタームにつきましても、質問、追加のところはこれで、網かけはそのままで行きたいと思います。そのほか、先生方は特にございませぬか。

なければ、長期に行きたいと思います。よろしく願いいたします。

○齊藤係長

それでは、34ページの慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

3行目、イヌの6か月間慢性毒性試験が実施されております。ボックス内でございますが、吉田座長より、イヌの6か月は慢性毒性かとお問い合わせいただいております。従来評価書では慢性毒性試験として記載させていただいております。

20行目のボックスでございます。【事務局より】ということで、ラットの90日試験と同様に、飲水量増加、尿量増加、嘔吐について評価書（案）では毒性所見としていなかったことについて御検討をお願いしておりました。藤本先生から「雌の1,500 mg/kgの飲水量増加は、経時的に増加し6か月目で211%とあり、毒性影響としたいです」と御意見をいただいております。

35ページ、佐藤先生より、イヌは嘔吐しやすい動物ですが、予備試験の1,750 mg/kg体重/日では明らかに嘔吐が出ているようですので、毒性所見にしてもよいと思います。また、次の1年間慢性毒性試験でも見られていますとコメントをいただいております。

吉田座長より、連続性の嘔吐ですかとお問い合わせいただいております。申請者に確認したところ、嘔吐の発生頻度につきまして、以下の表のとおり記載させていただいております。

申請者からは、検体投与直後に嘔吐が認められており、連続嘔吐かどうかについての記載はない。個体別及び日々の記録については不明ですと回答を得ております。こちらの表でございますけれども、1週間単位の期間について記載されておまして、発生頻度につきましても2匹を1ケージで飼育したときに嘔吐の認められたケージ数を示しているもの

でございます。

また、嘔吐につきましては、34 ページの 9 行目でございますが、吉田座長より御追記いただいておりますので、こちらの記載につきましても、あわせて御検討をお願いいたします。

35 ページに戻っていただきまして、【事務局より】でございます。検体につきまして、酸と Na のどちらを使用したか不明とされておりましたので、申請者に確認したところ、アシュラムを使用したとの回答を得ております。

【事務局より】の③でございますが、1,500 mg/kg 投与群の軟便、水様便及び嘔吐を ARfD のエンドポイントとして今回選定しております。このことにつきまして、吉田座長より、下痢の発生時期はどのようなものだったのでしょうか。確認できますかとコメントをいただいております。

【事務局より】でございますけれども、申請者に確認したところ、報告書には軟便の発生頻度はケージごとの発生数として記載されてきたということでございます。

本日の机上配布資料 1 の 6 ページとあわせて見ていただければと思いますが、対照群の雄で 3、雌で 4、60 mg 投与群の雄で 7、雌で 2、300 mg 投与群では、雄で 5、雌で 2、1,500 mg 投与群の雄で 5、雌で 4 という結果でございました。

○横山課長補佐

机上配布資料の 6 ページになります。

○齊藤係長

また、机上配布資料 2 ですけれども、こちらは松本先生から御提供いただいた論文でございます。左側の上から 3 段落目の 3.5 の上の段落でございますけれども、消化管への直接的な影響については刺激等の関係から慎重に考慮すべきということで、下痢、嘔吐等は ARfD の設定の際に注意が必要といったような記載がなされておりますので、こちらにつきましても、あわせて御検討をいただければと思います。

続きまして、36 ページのイヌの 1 年間慢性毒性試験でございます。こちらはアシュラムを用いて実施されております。

11 行目のボックスでございます。流涎と投与液逆流、嘔吐につきまして、300 mg/kg 以上投与群の群で EFSA のほうで影響としておりましたので、評価書（案）では毒性としましたが、本試験は強制経口投与によるものであり、代謝物 M4 を用いた 28 日間亜急性毒性試験の抄録において、被験物質の刺激性または嗜好性が低いというような研究もされておりましたので、取り扱いについて御検討をお願いしておりました。

松本先生から「流涎は全例で認められ頻度が比較的高いですが、嘔吐は 300 mg/kg では 2 匹で 1 回程度しか見られておらず、回数で判断すると雌 600 mg/kg 体重/日のみだと思います」といただいております。

佐藤先生からは「毒性でよいと思います」といただいております。また、農薬抄録の大腸の所見で G3 の病理組織学変化が 300 mg/kg で頻度が高くなっているのが、この所見は

何を意味するのかとお問い合わせをいただきまして、こちらの所見につきましては申請者に確認したところ、和訳が間違っていたということで、適正細胞密度を呈した例数と修正されております。

【事務局より】でございます。300 mg/kg 体重/日投与群で認められた流涎、投与量逆流及び嘔吐を ARfD のエンドポイントとして選定しております。

このことにつきまして、吉田座長より本剤は刺激もありますので、この流涎および嘔吐が刺激による反応の可能性も否定できません。嘔吐及び流涎の発生状況を調べて下さい。6ヶ月で300 mg/kg では嘔吐は発現していないのであえて長期試験の結果を ARfD の根拠にする場合は根拠の提示が必要ですよとコメントをいただいております。

申請者に確認をし、発現時期を一覧表としております。机上配布資料1の1~3ページでございます。発現時期が右側のカラムにまとめられております。2ページ目のこちらが600の結果になるのですが、雌のほうで1週間以内で認められた4日や6日、7日というのが3例程度認められているという結果でございます。600の雄、300の雌雄では1週間以内の投与では認められておりません。こちらをあわせて御検討いただければと思っております。

○吉田（緑）座長

イヌだけでまとめましょうか。そのほうがいいかもしれません。

それでは、34ページにお戻りください。6か月及び12か月のイヌの長期試験のところを審議したいと思います。今、切りましたのは、ここのエンドポイントは今般新しく設定することになった急性参照用量のエンドポイントとなる可能性がありますので、ここだけで議論をしたほうがいかなと思ったためです。

34ページの5行目につきましては、アシュラムであることを確認していただいたということです。

次に、認められた変化につきまして、29ページに書いてあります。この嘔吐、下痢あるいは軟便というものが問題になりますが、先生方にお確認いただきたいのは、急性参照用量というのは投与による影響かどうかということではないという点です。1回で起きたかどうかということが問題なので、これが毒性であるかないかということをお問うているわけではなくて、1回で起こり得る変化かどうかということです。

ですから、軟便や下痢が投与による影響は、全く議論においては問題ないのですが、これは1回投与でも起きますかというのは、今回その1回だけの試験というのはほとんど行われていなくて、この6か月は毎日、毎日、6か月間強制経口をカプセルでしているということなので、イヌの試験等をしている先生は、イヌはよく嘔吐をするということも理解していらっしゃると思いますが、単回で起きたかどうかということが急性影響の指標です。

30ページにお戻りください。前回審議を終えましたが、眼及び皮膚の刺激性です。強くないのですが、本剤は眼及び皮膚に刺激性がございます、ということをお少し頭の隅に置

いておいていただいて、議論を進めたいと思います。

では、口火として、松本先生から、この下痢、嘔吐につきまして、単回かは別として、投与による影響か、毒性としてはどのあたりから取ったほうがいいのかということについて、お願いいたします。

○松本専門委員

今、事務局から御説明がありました 35 ページに新しく表を作っていただいているのですが、この表を見て、高用量になるほど数字が並んでいるということは一目瞭然なのですが、見られた時期というのがこの表で行きますと、1 週間単位にどれだけ見られたかを示しているということと、ビーグルは普通の個別ケージではなくて、2 匹収容するケージの中で観察された結果が出ているということで、はっきり言いまして、詳細な嘔吐がいつ、どういう時期に起こったのかがこの表ではわかりにくいと思います。

今、机上配布資料として御説明いただきましたけれども、イヌの 1 年のところと半年のところがあるのですが、発現の時期を見ますと、例えば、126 日目とか、1 回だけ見られたというようなところが意外と多いです。亜急性のほうを見ても、そのように受け止められまして、嘔吐に影響とするのであれば、いずれの試験も最高用量のところは毒性としてもいいのかもしれませんが、それ以外のところは毒性とは見なくてよろしいのではないのでしょうかというのが私の考え方です。

以前もありましたが、一度嘔吐、下痢をしますと、結構続いたりします。そういうことも含めて、もし影響とするのであれば、最高用量のところとするということかなと私は思いました。

○吉田（緑）座長

それは表 29 に関してということによろしいですか。

○松本専門委員

そうです。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

私も最高用量だけでいいと思っています。松本先生の意見に同意します。

○吉田（緑）座長

これで見ると、どうも同じ動物かどうかはわかりませんが、1 群 6 匹で行っていて、多いときでも半数くらいしかなくて、これはあくまで推測ですが、かなり同じ動物くさいかなと思うのですが、佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

多分、吐きぐせのあるイヌがいるのだと思いますけれども、頻度を見ると多いので、薬理的な嘔吐中枢を刺激した嘔吐ではないというのははっきりとわかると思うのですが、刺

激に依存した少数例で認められる嘔吐だと思えます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。お2人のイヌの試験も経験したことのある先生方に御同意をいただきましたので、表29につきましては、この嘔吐を1,500のみに加えていただくということにしたいと思えます。特に投与を繰り返すにつれ増強することはないということも、事務局からつけていただいた表で理解していただけるかと思えます。

そういたしますと、34ページの9～10行目に、私は文言を入れたのですが、むしろこれは取ってしまって、毒性所見ということなので表中記載でお願いできますでしょうか。9～10行目はデリートで、表中の嘔吐は1例で少数例だが、投与による影響としたということ。あと、できれば、どのくらい出たかということを中心に脚注に、例えば、投与開始時期から投与試験期間を通じて、増強することなく少数例に見られたということを書いていただくとういことかと思えます。

続きまして、1年のイヌに行きたいと思えますが、6か月のところにつきましては、特に先生方、コメントの追記等はございませんか。お願いいたします。

○川口専門委員

35ページの軟便のところはよろしいですか。

○吉田（緑）座長

ここににつきましては、発生頻度としては投与1週目から認められているということですが、最初から認められた軟便だという理解でよろしいですね。

○横山課長補佐

はい。

○吉田（緑）座長

ですから、この軟便、下痢につきましても、そこそこに持続性の場合には毒性ということで、この表のままでいいのではないかと私は思えますが、川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

いいと思えます。

○吉田（緑）座長

佐藤先生も、ここについてはよろしいですか。

○佐藤専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

松本先生もよろしいですか。

○松本専門委員

いいと思えます。

○吉田（緑）座長

続きまして、1年の試験に移りたいと思えます。

こちらにつきましても、まず、アシュラム投与であると確認していただいたということです。ありがとうございます。

表 30 なのですが、1 年ではなぜか何も出なかった 300 で嘔吐、下痢というようなことが記載されております。

もう一度、29 に戻ってください。本試験の嘔吐と下痢ばかりに気を取られていたのですが、毒性のプロファイルといたしましては、甲状腺の重量増加が非常に高い用量ですが、雌では 300 から、雄では 1,500 から甲状腺の重量増加が出ています。これはラットでも出ている変化ですが、肝臓等は特にこれでは腫れていないので、甲状腺の直接影響の可能性はあるかなという。UDP-GP とか測っていないのでわからないのですが、そういった変化が見られています。ただ、組織変化までは伴っていないようです。

引き続きまして、36 ページ、1 年の試験の表 30 です。6 か月の試験を踏襲したような形で毒性が見られています。甲状腺が雌雄で 300 から、600 ではさらに投与液逆流が認められています。これは臨床症状、毒性なんですかね。

こちらにつきまして、【事務局より】で投与液逆流・嘔吐について毒性としたということなのですが、松本先生、この件につきましてのコメントをお願いします。

○松本専門委員

私が思ったのは、嘔吐については見られる匹数も少ないし、1 回くらいなので、トータルの回数の判断ですと、雌の 600 mg/kg 体重/日だけでいいのではないかと思います。これは嘔吐についてです。ただ、流涎は比較的重度のものが出ているので、それは 300 mg/kg 以上のように思います。

○吉田（緑）座長

この嘔吐については雄の 14 番、雌の 65 番、雄の 14 番、雌でも 65 番、2 回という期間で認められております。雄は 11 番と 14 番、雌は吐き戻しと嘔吐がどう違うのかがよくわからないのですが、そのようにものが認められていますけれども、これについては松本先生からは 600 に上げてもいいのではないかというコメントなのですが、佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

確かに 600 はほぼ全例が嘔吐しているのですが、300 の雄 2 例、雌 1 例ですね。頻度は低いのですが、関連ありと見て、毒性としていいのではないかと思います。ただ、急性期の毒性ではないということは確かだと思います。

○吉田（緑）座長

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

私は最高用量だけでいいのではと思って、松本先生の意見を押したいです。

○吉田（緑）座長

では、松本先生ジャッジで、松本先生は、これは出なくてもいいということですかね。

○佐藤専門委員

このクライテリアで行くと、0も100も1例も出ていないですけれども、300では出ている。そう思うとシンプルに考えて、やはり用量相関のある変化と思えば、頻度が低くても毒性としてみなしていいのではないかと思います。アディショナルな意見でした。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

では、佐藤先生の意見を取って、ちょっと厳しめかもしれませんが、この嘔吐を取るということにしたいと思います。さっき佐藤先生は非常に重要なことを言って、急性ではないですよねということがあったので、そこをどこか、表の脚注に入れていただくことは可能でしょうか。投与直後に出た変化ではないということです。そのように理解してよろしいですね。

○横山課長補佐

はい。

○吉田（緑）座長

ということは、この嘔吐という変化は、確かに6か月の場合は1週目から1例出ていたけれども、1年だとむしろ投与を繰り返すことによって出てきた毒性の臨床症状の可能性があるということが出てきました。事務局は何か。

○堀部課長補佐

300のところ最初に最初に見られた日数を入れようかなと思って、机上配布資料を見直していたのですが、確認だけをしていただければと思ったのですが、2ページの雌の68番や69番です。これは最高用量群の話ではあるのですが、68番、69番の動物で投与4日目に嘔吐が出ているのですけれども、これも急性ではないですねという、そこだけ確認ができていれば、300のところ何日目くらいからと入れるのはありかなとか、脚注に投与初期には認められていないと書くかとかいうのを考えていました。

○吉田（緑）座長

事務局の案だと、この300をもって急性参照用量のエンドポイントにしようとしていたのですよね。この300で起きていないわけですから、この300で起きた変化は急性の影響ではないというように私は考えるのですが、先生方はいかがでしょう。

○佐藤専門委員

私もまったく同感です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

その300については急性の影響ではないように思うのですが、松本先生、いかがでしょうか。

○松本専門委員

机上配布資料の4日からしても、そういう御判断でいいと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

それでは、この 1 年の 300 の雌雄で認められた流涎及び嘔吐は、毒性とはする。ただ、この 300 において認められた変化は、投与をかなり重ねてからなのでということを書注に書いてもらうということです。

そのほか、イヌの 1 年では甲状腺の変化が出ておりますけれども、雄が一段下がりましたが、雌は同じ用量で、病理組織所見もまだ伴っていないというようなことになっております。イヌの試験は特にいかがでしょうか。

すぐに起きたかどうかということをごく気にしていたのは、急性参照用量の設定のためなのですが、これをどう考えるかということにつきましては、先ほど事務局から御説明がありました机上配布資料 2、これは WHO と FAO の農薬の国際的な評価会議で急性参照用量を決めるときのたたき台となった論文です。

考え方自体は、ヨーロッパ、アメリカ、カナダ、オーストラリアあるいはニュージーランドも、計算方法とかは違う場合もありますが、同じような考え方をしているもととなった論文ですけれども、その「Direct effects on the GI tract」の 1 パラが今回のところに当てはまると思いますので、先生方、最後の ARfD の設定のときまでにお目通しいただければありがたいと思います。

それでは、続きまして、げっ歯類の長期をお願いいたします。

○齊藤係長

続きまして、37 ページの 2 行目、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらはアシュラムを用いて実施されております。

5 行目、本試験ではビタミン K 含有量の低い飼料が使用され、血液凝固時間の延長が認められたため、第 31 週以降、ビタミン K が飼料に追加されているということでございます。

39 ページ、こちらは【事務局より】ということで、①でございます。用いた検体につきましては、アシュラムを使用したと申請者から回答がなされております。

②でございます。78 週と殺群の病理組織学的検査結果の記載がなかったため、申請者に確認したところ、衛星群については肉眼的病理検査は実施しておりますが、病理組織学的検査は実施していないと回答をいただいております。

こちらに関連するものとして、37 ページの 23 行目、吉田座長よりコメントをいただいております。表 32-1 の網かけ部分の甲状腺ろ胞細胞過形成でございますが、こちらは確認後に 78 週計画殺時のみと記載をしてくださいといただいておりますが、先ほど申し上げたとおり、衛星群につきましては病理検査を実施していないということですので、本所見につきましては主群、2 年間途中死亡を含む所見となります。

38 ページ、表 32-1 に脚注をつければ、表 32-2 はなくてもよいと吉田座長よりコメントをいただいておりますので、後ほど御検討をお願いいたします。

39 ページ、【事務局より】の③でございます。甲状腺 C 細胞の腺腫及び癌が投与群に認められ、両腫瘍を合算して検討したが、発生頻度には明らかな用量相関性が認められないことから、腫瘍の発生と検体投与とは関連しないと抄録に記載されておりました。また、対照群には発生していないが、通常よりは低い自然発生であり、用量相関性がないので、この発生分布は偶発的と考えたと記載されておりました。甲状腺 C 細胞腺腫及び癌の発生について御検討をお願いしておりました。

佐藤先生より、結果の解釈には影響しないと思われませんが、この試験でもデータの統計が t-検定のごとくであると、御指摘いただいております。また、農薬抄録の記載につきまして、Peto 検定ではないかと御指摘いただいております。

1 つ目の t-検定につきましては、前回の御議論の中で同様の御指摘をいただいておりますが、古い試験でもあるということで、判断できるところは現状の統計検定結果で判断していくと御議論をいただいております。また、抄録の誤記につきましては、申請者から誤記であったため、抄録のほうを修正されております。

続きまして、藤本先生からでございます。甲状腺 C 細胞の腺腫につきましては、用量相関性が見られないので、毒性影響としないということでよいといただいております。

吉田座長からは、用量相関性の増加を示していないこと。前がん病変の増加もないことから、甲状腺 C 細胞腺腫の記載は削除すべきと考えますといただいております。こちらのコメントに合わせまして、37 ページの該当する本文中、14~16 行目になりますが、こちらをあわせて削除いただいております。また、表 33 の発生頻度の表につきましても、削除いただいております。

39 ページのボックス内の最後のコメントの泉先生からでございますけれども、こちらは C 細胞腺腫+癌については、雄の 25,000 ppm 群では投与初期から体重増加抑制があることを考えると検体投与による影響と考えたいとコメントをいただいておりますので、こちらの所見の取り扱いについて御検討をお願いいたします。

2 行目、吉田座長からのコメントのボックスでございます。「抄録に記載されている副腎髄質腫瘍の再評価の意味合いがよくわからないのですが、統計学的有意差ということ根拠に、25,000 ppm で増加という解釈が妥当なラインなのでしょうか」とコメントをいただいております。

続きまして、4 行目のマウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらは Na 塩を用いて実施されております。

42 ページの【事務局より】でございます。事前に検討をお願いしておりました①でございます。脾褐色色素沈着について、中間と殺群雌では 500 ppm 以上投与群に有意差が認められますが、用量相関性が明確でないため、全動物の結果から最高用量のみを毒性とさせていただきます。

②でございます。抄録に精巣精上皮腫、精巣ライディッヒ細胞腫及び子宮角部平滑筋腫は、用量相関性がないか片側性の発生で検体投与の影響とは考えられなかったと記載され

ておりましたので、これらの腫瘍について御検討をお願いしておりました。

佐藤先生からでございます。検定方法として χ^2 二乗検定法が用いられているとコメントをいただいております。

藤本先生から、こちらは抄録の VIII-103、104 ページには、有意差マークの記載がありませんといただいております。こちらのページは全動物の結果を示しておりますので、全動物では有意差がないというものでございます。また、統計検定について、 χ^2 二乗検定で個々の比較をするのではなく、多重比較で用量相関性を検定すべきですとコメントをいただいております。

事務局よりお問い合わせさせていただきました、①の脾褐色色素沈着につきましては、用量相関性がないので取らないということであれば、最高用量も取る必要はないのではないかとございます。最終と殺の表を見ると 500 ppm 群で結構な頻度で病変が見られますといただいております。

2 年目の精巣についての所見につきましては、片側性だから自然発生性で投与の影響ではないという論理は受け入れられません。背景データがあるとよいのですが、ICR マウスではライディッヒ細胞腫の自然発生は余りないのではないかといただいております。背景データにつきましては、申請者から入手はできておりません。

41 ページ、こちらに関しまして、吉田座長からもコメントをいただいております。マウスの発がん性試験で申請者が実施した統計検定について。試験実施期間ではなく申請者が統計処理をしています。精上皮腫、ライディッヒ細胞腫、平滑筋腫ともに $n < 10$ なので Yates の補正をした手持ちの χ^2 二乗検定だと有意差はつかないのですが、申請者はどのような χ^2 二乗検定をしたのでしょうか、といただいております。

【事務局より】でございますが、どのような χ^2 二乗検定を用いたのか申請者に確認したところ、2 年目の各群の個体数は雌雄各 15 匹を超えたため、Fischer の直接法を用いるのは個体数が多すぎると判断した。 χ^2 二乗検定では、一群当たりの雌雄個体数が 39 匹以下である場合は Yates の補正を行わずに計算し、40 匹以上である場合は Yates の補正を行って計算した、との回答をいただいております。

吉田座長より、続くコメントとして、精巣および子宮腫瘍の増加について、通常腫瘍は片側あるいは部位ごとでなく頻度として評価すべきと考えます。今回精巣、子宮ともに、これらの腫瘍を増加させるような関連変化がないことから、投与による影響とは考え難いと思います。背景値があれば提出していただけないでしょうか。EPA、EFSA ともマウスに発がん性はなしと評価しています、といただいております。

【事務局より】でございますが背景値については、現時点では入手できておりません。

吉田座長からの続くコメントでございます。子宮平滑筋系の腫瘍については、部位ごとでなく個体ごとにまとめてみましたということで、作表していただいております。マウスの平滑筋の腫瘍は老齢マウスでは比較的良く認められる腫瘍です。今回、対照群での値が比較的低く、平滑筋腫瘍を増加させるような毒性もなく、平滑筋肉腫の増加もないことか

ら、体部（そもそもマウスで体部をどのように分けるのか疑問ですが）での増加は偶発的な可能性が高いと思いますといただいております。

42 ページ、ライディッチ細胞腫及び精上皮腫については、もし両腫瘍が両側性に発現しなかったとして合計すると記載のとおりとなるということで、作表いただいているものでございます。

申請者に再確認し、統計学的に有意でなければ、投与に関連した変化でないとして表から削除すべきと考えます。これらの腫瘍について投与の影響とした場合、片側でなく対側の発生頻度もあわせて記載したほうがよいと思います。投与の影響でないと部会判断した場合は、文章で記載して表を記載しないほうがよいと思います。とコメントをいただいておりますので、後ほど御検討のほど、お願いいたします。

40 ページの 4 行目、こちらは先ほどの脾褐色色素沈着につきまして、吉田座長に追記いただいております。腺胃粘膜上皮過形成につきましても御追記いただいておりますが、こちらの所見につきましても脾褐色色素沈着と同様に、全動物で用量相関性がないことから、どの用量から影響と取るか、後ほど御検討をお願いいたします。

11 行目の表 35-1 でございます。吉田座長より修正をいただいております。肝臓のクーパー細胞褐色色素沈着について 52 週のみと御追記いただいております。

雌の所見でございますが、肝細胞空胞変性につきましては削除いただいております、14 行目のボックスでございますが、雌の肝細胞空胞変性（おそらく脂肪化）は、死亡・切迫殺動物のみでの増加なので、投与による影響の可能性は低いと思い、削除しましたとコメントをいただいております。

続きまして、42 ページの 3 行目から、マウスの発がん性試験でございます。こちらはアシュラムを用いて実施がされております。

43 ページの 8 行目、本試験は 2 用量の試験であり、投与 46 日後から 2 週間休薬（雄の 15 匹を優性致死試験に提供）し、優性致死試験終了後、再度試験動物として試験を継続していますので、参考資料とさせていただきます。

結果につきましては、6 行目でございます。本試験におきまして、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められませんでした。発がん性は認められなかったという結果でございます。

慢性毒性/発がん性は、以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

それでは、37 ページにお戻りください。ラットの慢性毒性/発がん性併合試験からです。こちらについてもアシュラムだったということを確認していただいております。

表をコンバインするか、分けるかということですが、今回は 78 週では病理をしていないので、ある意味では一緒にせざるを得ないのかなということなので、1 つの表でいきたいと思います。御異論はありますか。

では、中身について御議論をしていきたいと思えます。事務局からの質問にまず沿ってということで、39ページの②からですね。②も実施していない。

③甲状腺のC細胞の腺腫、腺癌ということですが、これは38ページの表33に書かれておりますが、何でこれが表になっているのかがわからない。といいますのは、用量相関性に増えていないからで、そもそも対照群がゼロということがないような腫瘍くらい、コモンな腫瘍なのですが、いろいろな系統があるのかもしれませんが、これはもともと何も言わずにデリートではないかと私は思うのですが、川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

デリートでいいかと思えます。

○吉田（緑）座長

佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

SDでコントロールで出ていないほうが不思議です。

○吉田（緑）座長

三森先生、これはよろしいですよ。

○三森委員

問題はないと思えます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、問題は副腎なのですけれども、これはある程度、最高用量で増えていて、なぜ私が髄質の過形成を入れたかといいますと、この髄質の過形成は前腫瘍状態として組織学的に非常によく似たタイプで、過形成を経て腫瘍になるというものなので、それを両方書くことによって、通常、がんというのは多段階を経て増えますので、もし腺腫が増えた場合は前腫瘍状態で増えるというのが、投与によって本当に増えている場合は増えるのですが、どうもこれについては少し増えているようにも見えますし、有意差があるのでということで加えていただきました。

この過形成を加えるのは、表32に入っているから、いいという御意見もあると思うのですが、佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

あっていいと思えます。

○川口専門委員

わかりやすいと思えます。

○吉田（緑）座長

では、表32に過形成を入れていただくということにしたいと思えます。

続きまして、3月まで専門委員をしていただいた泉先生からは、投与の影響というようにコメントをいただいたのですが、このC細胞は、特にそれでここが増えてはいないので、

藤本先生からも、よいということなので、これについてはよいかと思えます。甲状腺の C 細胞については、よろしいでしょうか。

次に、そのほかの見られた毒性です。佐藤先生からの Peto のところは褐色細胞腫のところですか。

○佐藤専門委員

x 二乗だけが載っているのですが、Peto の検定をやったとフッターに書いてあったのに、何かまじっているのかなと。

もう一つ、後でもコメントをするのですが、Fischer の直接確率検定は n 数が多いから該当しないという彼らのコメントがあったと思いますが、それは全く違うのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

ただ、検定の仕方については試験が余り新しくないというのもありまして、仕方がないのかなと。ただ、傾向検定で増えていたようなときは真の増加なのかどうかということをもう一回検討する必要があるかなと思ってはいます。

ここについての毒性プロファイルといたしましては、甲状腺の変化が、これは雄だけですが、病理組織学的検査でろ胞細胞の過形成という形で増えてきておりますが、あとは前胃の変化を、ひょっとしたら胃の刺激性があったということを示すものかもしれません。あとは体重増加抑制等があつて、1,000 ppm では見えていないということで、このあたりが切れるのだと思いますが、いずれにしても非常に高い用量です。

もう一つ、先生方にこの試験が受け入れられるかということについて、1 点お尋ねしたいのは、ビタミン K が追加されているということです。多分これは古いので、オートクレーブか何かをかけてしまってビタミン K が失活してしまったのではないかと。ビタミン K が低ビタミン K だと出血を起こしてしまうのでということだと思いますが、自分が古い人間だということを証明しているようで嫌なのですが、松本先生、いかがでしょうか。

○松本専門委員

同類の中に入れられてしまいました。この時期にこういう事象が散見されて、ビタミン K を添加するというのがはやった時期があるようです。何年かあつて、それを見直して、今の飼料ができ上がったという記載を読みました。

○吉田（緑）座長

このビタミン K を加えたからといって、特に変わった変化が出ているようではないと思うのですが、このように記載もされていますので、私としては、この試験は受け入れられるのではないかと思います。多分経験されたことのない川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

今風で言うと、アニマルウェルフェア的に改良したということでもよろしいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

佐藤先生も御存じないですか。

○佐藤専門委員

知りません。

○吉田（緑）座長

多分高い餌を使っていたところは出なかったと聞いているのですが、では、この試験は受け入れられるということで、ラットの毒性試験としては、プロファイルは表 32、原因ははっきりわからないのだけれども、副腎の褐色細胞腫が増えた。特にカルシウムの増加ということもなさそうです。

続きまして、39 ページ、2 年間のマウスの試験に行きたいと思います。こちらは若干、非常に珍しい腫瘍等が出ているので議論が必要かと思えます。こちらにつきましても【事務局より】ということで、42 ページを御覧ください。脾褐色色素沈着については、最高用量のみを取ってくれたようです。よろしいのではないかと思います、佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

いいと思います。

○吉田（緑）座長

御異論がなければ、これは事務局案ということで進めたいと思います。

次に、毒性の表を分けるか、分けないかということについてですが、今回は余り違いはないようなので、1 つでよいのではないかと思います、先生方、これは分けたほうがよくわかるよということがあれば、よろしいですか。

では、これについても 1 つにしたいと思います。

毒性のプロファイルとしては、マウスでは若干、血液系への影響も出ているようです。また、クッパー細胞等の褐色色素も出ているので、若干溶血性のものが何かあったのかもしれないなというように思います。50,000 で急毒以上、マウスは 1 日 10 g も食べるのかなというのが不安ですが、10 g/kg ですね。マウスが餌を食べるのは 1 日 3 g とするとすごい量で、今だとそれこそアニマルウェルフェア上、あり得ないような用量で行われておりますけれども、毒性のプロファイルについては 50,000 で影響が出ていて、5,000 ではないということで、特によろしいのではないかと思います、空胞変性のみ途中例での変化なので消させていただきましたけれども、よろしいですか。特に御異論がないなら、削除にします。

それでは、腫瘍の頻度について議論をしたいと思えます。41 ページの表 36 を御覧ください。今回はマウスで最高用量 50,000 という高い用量ですが、精巣の片側性の精上皮腫、セミノーマですね。あとはライディッヒ腫瘍が有意に増えています。そもそも腫瘍は両側性に出ることは滅多にないので、あえて片側性と書かれる必要もないのかなという気はいたします。

また、子宮の平滑筋腫あるいは平滑筋肉腫も有意差をもって増えています。こちらにつ

きましては、比較的マウスではコモンではないかと思っています。ラットで子宮筋腫が出る場合は誘発の場合があるんですね。β-アドレナリン受容体のものが出るのですけれども、そういったプロファイルは今回はないので、心臓にも何も出ておりませんし、それは考えなくてもいいのかなと思います。

では、この変化について、投与の影響なのか、それとも偶発的なものかということを経験していきたいと思いますが、まずは精巣から行きたいと思います。非常に高い用量を投与したもので、精巣に対する毒性は出ておりません。また、既にこれは遺伝毒性につきましては審議済みですが、遺伝毒性はないということですが、佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

影響だと思います。ホルモンをいじったりとか、そういうのではなさそうだなと。ただ、頻度は若干上がってきているので、有意性を持って、投与との関連が疑われるという病変です。ちょっと難しいです。

○吉田（緑）座長

川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

その前に確認をしたいのは、後で吉田座長のほうが報告書の中で書いていますが、両側性に数を計算しました表を参考にして議論をしているところでしょうか。

○吉田（緑）座長

大分前に作ったので忘れてしまったのですけれども、何をもとに作ったのかな。

○川口専門委員

このときには有意差がついていないという判断でしょうか。

○吉田（緑）座長

これは統計はしていません。

○三森委員

農薬抄録の VIII-107 ページを見ていただくと、腫瘍性病変の全動物の発生頻度が載っておりますが、その表の下の方に精巣 1、2 と書いてあります。片側性に発現したもので統計処理をしているのですね。これはおかしな評価です。精巣 1 と精巣 2 の両方を足した上での解析をすべきと思いますが、それをしていないということと、座長が御指摘のように、セミノーマとライディッヒ細胞腫は、非常に珍しい腫瘍です。背景頻度を教えてくださいとこちらから聞いても、申請者から回答がないということは、納得いかないですね。

もともと発生しにくい腫瘍ですので、評価書（案）42 ページの吉田座長がまとめられた片側、両側全て合算していくと、ライディッヒ細胞腫も精上皮腫もコントロールは 60 例中 0 ですが、50,000 ppm ではどちらも 5 例ということで、Fisher 直接確率法でやれば、どちらも有意差はついてくると思います。しかし、やっていないわけですが、これについては投与との関連性を考えざるを得ないと思います。

私も今まで見てきて、ICR マウスでセミノーマは、まず自然発生で見たことがなく、珍しいものだと思いますので、前がん病変も発生しないと思います。小さな限局性の病巣として、NIEHS のデータベースで B6C3F1 マウスで見たくらいでした。

そのようなことから、この 5 例の発現は否定するのはかなり難しいと思うのですが、再度申請者に聞くことはできませんでしょうか。背景データを調べてもらうということです。

○吉田（緑）座長

先生方、いかがでしょうか。まず背景データを出してもらうのは。

かなりマウスを御覧になってきた三森先生が見たことがないというのは、多分背景データを超えていることは明らかだと思うのですが、私が一番懸念しているのは、本当にセミノーマを診断したかどうかというところです。

この試験全体では、セミノーマが 9 例も出ています。こんな試験は見たことがないです。本当にセミノーマなのかなというのが一番。ジャーミノーマも出てもらったら、とても楽しかったのですが、それはないので。セミノーマというのはもともと精上皮由来ですから、精巣毒性も何もないということになりますと、原因はわかりませんが、まずちゃんと診断ができていたかどうか。これは GLP なので今さら何も聞けませんから、今だったらピアレビューという方法があるのでしょうかけれども、わからないということが 1 つ。

あとは、これは他力本願の部分ですけれども、比較的厳しい評価をしてきた EFSA、あとは発がんのポテンシャルということで肝腫瘍の foci までを発がんポテンシャルとして評価してくる EPA でも、これは余りに珍しい腫瘍が、ということかもしれませんけれども、発がん性はなしという評価をこの 2 つの国はしているということもあわせますと、もしこの第二で可能性を否定し切れないという場合は、ただ、原因について不明であるということに記載しないと、この剤でこんな珍しい腫瘍が増えるのではないかと。ある意味で珍しい腫瘍だというならば、500 ppm だって 3 例あるわけですから、これは統計的に有意でなくても、例えば用量相関性はなくても、そうなのではないかという疑いの目を持つ人もいるかもしれません。

私は、多分これは個人的にはものすごく珍しいことが起きているのではないかと、一番知りたいのは、病理の診断であろうというように私は考えています。

○三森委員

農薬抄録の VIII-91 ページを見ますと、試験実施機関の名前が載っております。報告書作成が 1992 年ですので、GLP 対応で、標本はあるのではないかと思います。珍しいので、座長の御指摘のように誤診断した可能性もあるかもしれません。しかし、そこがわからない限りは、ここで白黒決着をつけることは難しいと思います。いかがでしょうか。

○吉田（緑）座長

さて、いかがでしょうか。ただ、これが最初の評価であれば、ピアレビューをしていらっしゃるかと今、言えるのですが、そういう状態でないので、私からの御提案としては、ライディツヒ細胞腫及び非常に稀な腫瘍が出たと。この出た原因は不明である。ただ、増加

したということだけを書く。本剤による投与による影響かは不明であるが、少なくとも 50,000 ppm で増えたという事実だけを書くということしかできない。それ以上のデータはわからない。だから、この剤について発がん性があるかどうかもわからないということ。ただ、増えたことだけを書くということは難しいでしょうか。

○三森委員

増えたということに対して、毒性学的な意味合いはどうかということですね。食品安全委員会として、こう評価しましたと。では、発がん性はあるとみなしたのでしょうか、ないとするのですかという結論はいずれにしても出さなければいけないと思います。

○吉田（緑）座長

この剤はある意味ではラッキーなことに、非常に 50,000 ppm という、とても高い剤なので、多分ここではしていないのですが、ヒトのエクスポージャーレベルと比較すれば、これは明らかに高いので、多分 10 の何乗という差がついてくるとは思うので、十分高い量だということを書けば、ここでは増えたけれども、書くということも御提案できるかなとは思っています。

実際に増えたのが 10,000 mg/kg 体重/日ということにはなりますけれども、先生方の御意見を承りたいと思いますが、佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

私も最初に言ったように、淡々と統計学的有意性を持って有意になったと。そのドーズはこれで、普通の限界用量より 10 倍高い用量で行われた試験で認められたということですよ。それを書いておけば、いいのではないですか。最高を入れても通常は 5,000 ppm ですね。こんな高い用量で試験はしないので、非特異的腫瘍が出たのかもしれないです。理由は全くわからないけれども、統計学的な有意性を持って、まれな腫瘍が出たと。ただ、その用量は通常の毒性試験からは非常に逸脱した用量であった、みたいなコメントをつけておくのがいいかと思います。

○吉田（緑）座長

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

もし可能であるなら、三森先生が言ったように、もう一度、申請者に尋ねることができるのであれば、まずこの統計をちゃんと合算して、やり直してもらおうということと、ミスダイアグノーシスがあるかどうかのチェックで、例えば写真とかがあるのであれば、見せてもらおうとか、申請者に問い合わせをするだけではないのでしょうか。

○吉田（緑）座長

恐らく、これはフルバッテリーの資料に基づく評価ではないですよ。事務局、この剤の定義を。

○横山課長補佐

今、出されているデータは抄録のみですけれども、そのもととなるデータに基づいて抄

録を作っているはずですので、報告書であれば、申請者に問い合わせれば、存在します。

○吉田（緑）座長

でも、川口先生がおっしゃったのは、むしろもう一回ピアレビューを要求するみたいなことになるわけですね。

○川口専門委員

そうですね。それから、組織写真が入手できるのであれば。

○横山課長補佐

報告書レベルで写真が入っているような報告書が作成されていれば、あれば、入手することは可能というレベルです。

○吉田（緑）座長

ただ、今回は全例をもう一回、少なくとも精巢について再評価をしないと、これはジャッジができないということになりますので、それは報告書には多分典型的な毒性が見られたものしか添付しないのが通常だと思いますので、もし添付されていたとしても1枚ですから、それは難しいかなと思います。

今まで評価書にこのような記載はしたことはないのですが、例えば、珍しい腫瘍が出た。でも、これは佐藤専門委員がおっしゃったように、非常に限界用量を超えた量であることを記載するということはあり得るのかなと思うのですけれども、ほかの毒性の先生、桑形先生、いかがですか。

○桑形専門委員

私は、佐藤先生の意見に賛同します。確かにマウスは1日2.5～3gしか食べないのに、このドーズを打ったということにもやや無理があるので、増えたというか、5例認められたことは書いて、でも、それは逸脱している濃度だったと書くにとどめるのがいいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

根岸先生の遺伝毒性の立場から、遺伝毒性はこれはないということでしょうか。

○根岸専門委員

遺伝毒性を調べたドーズと、この動物に与えたドーズがどうなのかというところは、相関関係は考えられませんので、私は動物のほうはわかりませんから、動物の専門の先生方がすごいオーバードーズで何が起こってもおかしくないような量だということであれば、予期せぬものが出て評価にしなくてもいいのかもしれないですが、一般的にぱっと考えたときに、もし腫瘍が出たということが書かれるのであれば、食品安全委員会として評価書を認めたときに、発がん性がないとは言えなくなるのではないですか。そこをどういうふうに書いたらいいのかというのはよくわかりませんが、遺伝毒性に関連した発がん性は言えない。でも、これだけの量でやったときに本当に遺伝毒性がなかったかどうかというところははっきり言えるのかというのはわかりません。

○吉田（緑）座長

松本先生、いかがですか。

○松本専門委員

意見がほとんど出てしまっているのですが、私も用量が非常に高過ぎるというのは理解できますけれども、そういう想定外の用量のときに増えたと書いたときに、増えたということは残っている。腫瘍があったということは残ってしまうので、もしそれを否定するのであれば、1つの方法は、例えば JMPR はこれを判断したので、それを支持するという書き方は1つあるかなと。JMPR だけではないですけれども、海外の評価がこうしていたと。何かそれをサポートする文章をもう一つ書かないと、用量が高過ぎるだけでは、ちょっと具合が悪いかないという気がしました。

○吉田（緑）座長

三森先生、お願いします。

○三森委員

50,000 ppm ですから 5%ですね。ですから、通常の混餌投与試験では 5%まで最高用量を上げていということになっているわけですので、そこで発現した変化が最大耐量を超えて、高度の体重増加抑制が生じているということであれば、動物試験としてかなりきつい実験を実施しているという評価を受けるかもしれませんが、体重増加抑制は激しいのでしょうか。

○吉田（緑）座長

パーセントはわからないのですが、この腫瘍が増えたのはマウスで増えたのであって、発がん性があったというのはマウスに対してです。では、これはこのままヒトに外挿できますかという部分ですけれども、その外挿できますかというのはメカニズムが同じで外挿できる場合と、あとはいろいろあると思います。外挿できないという場合はメカニズムが違うとき。

もう一つは、エクスポージャレベルが明らかに違うとき。これは十分なマージンがあるものについては、ヒトはこの用量を暴露することはないので、外挿ができないというような2つの言い方ができるのだと思うのですが、むしろ今回はメカニズムは全くわかりませんから、ある意味では暴露を取っているわけではないのですけれども、非常にヒトが実際に暴露する用量とはかけ離れていた用量だということを、すなわち佐藤先生がおっしゃったような非常に高い用量でのイベントであると思うことは1つかなと思います。

○三森委員

明らかに人間がその暴露を受けるかということあり得ないわけですので、それは食品健康影響評価で書いてよろしいかと思います。でも、発がん性試験において、こういうことが起こったということは仕方がないと思います。遺伝毒性試験は陰性ですので、メカニズムはわからないとしても非遺伝毒性発がんメカニズムということですね。ですから、閾値は取れるわけですので、このマウスの2年間発がん性試験で暴露された量は、まず人間が暴露することはあり得ないという考察はされてもいいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

川口先生、いかがでしょうか。多分アディショナルな資料を要求することは難しいということですか。

○川口専門委員

参考までに、LD₅₀でも同じくらいの用量を使っているんですね。これでいいかと思いません。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、御提案ですけれども、最後の食品健康影響評価のところ、今、三森先生からも示唆をいただきましたが、そういった文言を盛り込むことで、とりあえずここは落とす。この精巢については落とすけれども、例えば、あとは全てのフルパッケージを評価した海外の評価機関では陰性であったことも書く。でも、ここではそれ以上の判断する材料がないということを書いて、あとは非常に高い用量であるということを書くということをせざるを得ないのではないかと思います。

多分これは直接申請者に問い合わせることなり、ピアレビューをできないというような状況の限界ではないかと思います。これが新しい剤であれば、必ずピアレビューをさせるし、もう一回ちゃんと見て GLP でやっていらっしゃいということと言えらると思うのですが、それができない状況だと、これを食品健康影響評価に書くということですが、何か事務局のほうでありますか。

○横山課長補佐

先ほどの私の説明が不足だったのかとも思いましたので、一応この剤は申請者がおります。ポジティブリストの剤なので、吉田先生のおっしゃるとおり、海外評価書なども参照して、まずは資料として抄録のみが出てくる剤なのですが、今回申請者がおりますので、不明な点の確認や統計検定をやらせることについては、厚生労働省を通して問い合わせをすることはできます。

ただ、資料に関しましては、今、見ましたら 1992 年の試験ですので、標本はいくら GLP でも劣化してしまっていて使い物にならなかつたら保管する義務はありませんので、それらがきちんと保管されていて、もう一回見られる状況にあるかどうかは難しいかと思えます。そういう状況でして、申請者に何らかの問い合わせができるという点について御説明しなかったもので、念のため、補足させていただきます。

○三森委員

この CRO は今、存続しているのですか。もうないのではないかと思います。

○堀部課長補佐

調べてきます。

○佐藤専門委員

IRDC。チャールスリバーかどこかと吸収合併したのでは。

○吉田（緑）座長

そういったしましたら、申請者の方に問い合わせ、もう一回インシデンスとしての有意差検定をもう一回だけやっていただくというのはどうでしょうか。それでもって、3回にも長引いてしまって恐縮ですけれども、それがもしないのであれば、ただ、珍しい腫瘍が0対5ということなので、なかなか書かなければいけないかもしれませんが、もしこのロードーズの3が対照群だったら、これは全くこんな珍しいケースはないのですけれども、有意差はなくなりますので、これは1回やっていただいたほうがいいかもしれません。

もしそれもわからないということになったら、やはりついたということになったら、食品健康影響評価に書き込む。腫瘍が増えた。海外ではこれは毒性としてない。どうしていいかわからない。でも、非常に高用量であるというようなことをまとめたような文言を1つ、食品健康影響評価のところで先生方のお知恵を借りて作りたいと思います。

○横山課長補佐

それでは、当初、抄録に載っていた情報が、変性ですとか、まとめ方がよくなかったので、動物の発生数でまとめ直して、統計検定を改めてやり直すというのを求めるということで。

○吉田（緑）座長

お願いいたします。

○川口専門委員

背景値の確認はあわせてしなくていいですか。これは背景値がないという確認が取れているということでしょうか。

○吉田（緑）座長

そうです。

○川口専門委員

わかりました。

○吉田（緑）座長

長時間かかって恐縮ですが、次に、子宮の筋系の腫瘍です。子宮の筋系の腫瘍は、ヒステティックサルコーマとかシュアノーマと同様に、そこそこにマウスには筋系に出てくるのかなというのが私の認識だったので、どこに出たかということも41～42ページにタブレーションをし直してみました。

そういったしますと、まず子宮の頸部に出たものと、これで見ますと同じような場所に出たのではなくて、非常に発生がまちまちの場所に出ているのだなということがわかります。筋種にしても、平滑筋肉腫にしても。なぜかもう少しあってもいいだろうという対照群の平滑筋腫が今回は非常に低くて1例しかないということなので、私は少なくとも頸部に出たものとホーンに出たものとは大分分布が違うので、これはインシデンシャルなのではないかなというように自分の経験上は思っているのですけれども、もしこちらについてももう一回、両側性で申請者の方に問い合わせられるのなら、検定をかけていただくというこ

とでよろしいでしょうか。お願いいたします。

○三森委員

それと一緒に、今回は良性腫瘍と悪性腫瘍を分けてしまっていますが、発生母地が同じですから、腺腫、癌、両方を足した合計での発生頻度での統計処理もしていただいて、有意差がつかなければ、そこで評価から除外するという形になると思います。

○吉田（緑）座長

子宮の腫瘍についてはいかがでしょうか。川口先生、これは今の感覚だと投与の影響なのか、それともマウスに比較的、精巣の腫瘍に比べたらコモンなので、偶発的か。

○川口専門委員

偶発的と考えておいたほうが良いような気がします。

○吉田（緑）座長

佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

吉田先生の意見に異論はありません。

○吉田（緑）座長

三森先生はマウスをたくさん御覧になっていて、マウスの子宮の筋系は結構出ますね。

○三森委員

発生します。良性の平滑筋腫が少な過ぎます。本来はもっと発生してよいと思います。これも背景データがあるはずですが、申請者がその辺のところをもう少し調べていただくと、話は円滑になると思います。

○吉田（緑）座長

この平滑筋ですが、肉腫につきましては恐らく統計的な差はなくて、腺腫のほうに差がついてしまったので引きずられているのだとは思いますが、もう一回統計処理をしていただくとともに、その結果、私としては多分これはたまたま対照群が非常に少ないということに引きずられていると思います。だからこそ本当にちゃんとした背景データを出していただくというのは、申請者の方にとっても非常に重要な部分だと思うので、ぜひこれからは本当に報告書に戻れる場合は、背景値を書いてほしいと思います。

○堀部課長補佐

先生の御発言、議事録に残させていただいて、あとは申請者と話をする機会があれば、そういう強い要請があったよということは申し述べてみたいとは思いますが、ただ、出てくるどうかは未知数です。

○吉田（緑）座長

はっきりお約束はできませんが、次回までに RITA に入って、RITA の頻度も調べてみようかなと思っています。

○横山課長補佐

子宮の統計検定ですけれども、部位ごとというか、そのデータが抄録にもあるのですが、

部位ごとも出すし、合計も出すということによろしいですか。

○吉田（緑）座長

合計で。

○横山課長補佐

合計ということによろしいですか。あと、三森先生から良性と悪性の合計も見ておくようにということで、わかりました。

○吉田（緑）座長

それでは、時間をいっぱい取ってしまいましたが、結論がつかなくてすみません。では、こちらにつきましては、発がん性についてはペンディングにさせていただきたいと思いません。

続きまして、42 ページの資料です。43 ページの【事務局より】の枠内にありますが、投与方法がどうもはっきりしないということで、参考資料。削除でもいいのかなという気もしますが、優性致死試験に使用して、そのまま飼ったということなのではないでしょうか。むしろ、これは評価に使わないほうがいいのではないかと。むしろ 5,000 ppm という用量はマウスでは出ていないので、ある意味でインフォメーションにはなるかもしれませんが、参考資料でいいですか。それともデリート。

○佐藤専門委員

いらなと思います。

○川口専門委員

さほど意味がなければ、消したほうがいいと思います。

○吉田（緑）座長

では、削除したいと思います。

時間を取りました。生殖発生毒性をお願いします。

○齊藤係長

それでは、43 ページの 10 行目、生殖発生毒性試験でございます。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験が実施されております。

18 行目の【事務局より】でございます。抄録では、生育期の初期及び生育期の末期に分けて検体摂取量が記載されていましたが、評価書には、その平均値を記載したということに記載させていただいております。

桑形専門委員より「事務局判断に賛同します」とコメントをいただいております。

44 ページの 10 行目のボックスでございます。【事務局より】でございますが、抄録では 5,000 ppm 以上投与群の F₁ 世代で妊娠率の軽度低下が認められたとしていますが、用量相関性がないため、毒性としなかったとさせていただいております。

桑形先生から「F₀ 世代は各群に 2~3 匹が、F₁ 世代は各群 4 匹が妊娠していない結果ですが、用量相関性がないことから、毒性としないという事務局判断でよいと考えます」とコメントをいただいております。

吉田座長より「母毒性量の発現しない用量で新生児への影響が認められます。これは単回でも起きうるのでしょうか。そうであれば、ARfD の根拠になると思います。しかし、より投与期間の長い F₁ 世代で認められていません。気になる毒性として、本剤は甲状腺への直接的な影響があるので、このような児動物の体重や生存が甲状腺機能に関連している可能性はないのか、議論が必要です。この新生児影響はどの程度のもので、原因として考えられるものかについて、担当の委員のご説明をお願いします」とコメントをいただいておりますので、後ほど御検討のほど、お願いいたします。

12 行目のラットを用いました発生毒性試験でございます。こちらは投与期間につきまして、4～16 日までと桑形先生に修正いただいております。

45 ページ、結果でございます。

2 行目、1,500 mg/kg 体重/日群の母動物で着床数減少と 1,000 mg/kg 体重/日群の胎児で着床前胚損失率増加等が認められたので、無毒性量は母動物で 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 500 mg/kg 体重/日であったとしております。なお、催奇形性は認められておりません。

10 行目のラットを用いました 2 つ目の発生毒性試験でございます。こちらは投与期間につきまして、5～14 日と桑形先生に修正いただいております。

14 行目、結果でございます。本試験におきまして、母動物、胎児ともに、検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児ともに本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。催奇形性は認められませんでした。

19 行目、ウサギを用いました発生毒性試験でございます。

こちらは 23 行目の結果でございます。本試験における母動物におきまして、750 mg/kg 体重/日投与群で統計学的に有意ではないが、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児におきまして、300 mg/kg 体重/日以上投与群で統計学的に有意ではないが、着床後胚損失率及び後期胚吸収数の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。なお、催奇形性は認められませんでした。

網かけの所見につきましては、28 行目、吉田座長より「甲状腺の二次的な影響でこのようなものが出る可能性はないでしょうか」とコメントをいただいております。

生殖毒性は以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、43 ページにお戻りください。まず、ラットの 2 世代繁殖毒性試験ですが、事務局からの質問に対して、桑形先生から賛同しますということで、こちらはよろしいのではないかと思います。こちらについてもアシュラムということを確認していただいております。

認められた毒性は表 39 です。こちらについても事務局から、5,000 で妊娠率の軽度低下

が認められたとしていますが、用量相関性がないので、所見としなかったということで、事務局判断でよいということですが、桑形先生、こちらについてはこれでよろしいでしょうか。

○桑形専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、認められた変化ですけれども、親動物にはどちらかというと2世代目だけなのですが、雄でこれも非常に高い25,000 ppmという高い用量ですが、甲状腺に変化が出ていまして、これはイヌやラットと共通です。後に認められた主な毒性は、体重増加抑制、これが最高用量だけです。5,000にはない。ただ、児動物はその下の用量でも新生児に対する影響、あるいは肝重量の低下というのがあるのですが、これも一応毒性ということで、桑形先生、よろしいですか。

○桑形専門委員

吉田座長からもコメントがありましたので、抄録から読めることはこの評価書（案）に書いてあることだったのですが、報告書まで戻りました。1 つずつ説明させていただいてよろしいですか。

親動物の毒性については、これ以上は特に気にしていなかったのですけれども、肝臓の重量低下なのですが、これは農薬抄録のVIII-144 ページを見ていただきながら、よろしいでしょうか。肝臓重量は一番下のカラムのほうにF₁児動物の離乳時臓器重量というのがありまして、肝臓重量、絶対重量では25,000 ppmの雌だけで、対照群と比べて79%の重さだった。比体重・児にすると、1,000 ppm以上で雌だけで肝臓の重量が87%、85%、87%といかにも投与の影響のように見えました。

報告書に戻ってみますと、机上配布資料にしなかったのですけれども、児体重には影響がないと抄録からは読めるのですが、実際にこの離乳時に体重を数字で見えますと、コントロールが93 gに対して25,000 ppmは85 g±7なので、ややばらつきがあるのですが、もともと児体重も離乳時で小さかったのだらうと推測されます。

それで肝臓の実重量も小さくて、比体重・児も小さい。ですから、25,000で認められている肝臓の重量の低下というのは、機序はわかりませんが、確かに小さいのだらうと推測されました。

ただ、5,000 ppmなのですけれども、対照群と比べると85%しかないと抄録には書かれていますが、これも体重で比べるとコントロールが93 g±4に対して、5,000 ppmは103 g±8と若干大きくなっています。ところが実重量がそんなに対照群と変わらなかったのも、結果として比体重が小さくなっている。

1,000 ppmも対照群が93 gに対して99 gと若干高くなっていて、実重量がそんなに変わらず、比体重・児が87%ということなので、実際にVIII-144 ページの2群、1,000 ppmの87%と25,000 ppmの87%というのは数字的には全然意味が違ってくるので、生デー

タまで戻ると 1,000、5,000 の肝臓の重量低下というのは影響ではないと判断したほうがいいのではないかと、私は判断しています。ですから、児動物の肝臓については 25,000 ppm で絶対重量と比重量が減少したと判断したほうが適切ではないかと考えました。

次の新生児減少ですけれども、これもアペンディクス、テーブルを見ていきますと、確かにコントロールに比べて 5,000 ppm、25,000 ppm に行くと減っています。144 ページで行くと、その上のほうの 1 腹当たり生存児数、哺育 0 日が 1,000 ppm は何も書いてありませんが、5,000 ppm は対照群に比べて 77%、25,000 ppm では 75%ということで、以下、哺育 30 日まで 5,000 ppm 以上で対照群と比べて新生児数が少ないという農薬抄録になっていますが、数字を追っていきますと、確かに 5,000 ppm 以上では新生児数が少ないことが明らかです。

ただ、数字を申し上げますと、コントロールと 1,000 ppm が 1 腹当たり大体 11 匹、12 匹なのに対して、5,000 ppm が 9.6、10 匹、25,000 ppm が 9.3 ですから 9 匹くらい。1 匹、2 匹、5,000 ppm 以上で生存児数が少なくなっているということが明らかです。

出産時の死亡児数が多かったのではないかと考えて、それを見ますと、出産日に死亡児数はありません。数字的に言うと、コントロールから 25,000 ppm まで 4 群の数字を並べると、6、4、1、0 ということで、出産日の死亡児数に変化はありませんでした。また、産んだ後の哺育期間中、30 日間の生存児の生存率も変化がありません。

そうすると、何で生きて産まれた数が少ないのだらうということになるのですけれども、普通、子宮内死亡が多いのかと考えるか、あるいはたまたま腹が偏ったのかというふうになるのですが、数字を追っていくと若干ですが、全腹産児数が 1~2 匹少ないので、新生児数が少なかったというのは明らかだらうと思います。ただ、子宮内死亡が多いとなると、母親の影響のほうが強いのかなと、F₀ 世代のデータは読みました。

ですから、まず表 39 の F₁ 世代、左のカラムは新生児数減少と新生児数減少（腹当たり）とありますが、これは腹当たりだけで、上の新生児数減少は削除しても評価には問題がないと思います。

F₂ にも同じように新生児数の減少が見られているのですが、こちらもテーブルを見ていきますと、数字だけ申し上げますとも、F₁ の生存児数が、対照群が 11 匹、1,000 ppm も 10 匹、5,000 ppm は 8 匹、25,000 ppm が 9 匹、11、10、8、9 と若干 5,000 ppm 以上で産児数が少ないように取れるのですが、これも死亡児数が多いかということ、死亡児数はコントロールから 6、4、0、0 ということで、5,000 ppm 以上は 0 匹で、出生日の産児数、死亡児数はありませんでした。

農薬抄録の 144 ページですと、F₂ のところは 5,000 ppm だけで対照群に比べて 73%と有意差がついているのですが、なぜ 3 群だけなのかと生データを追っていきますと、この 3 群 1 腹で産児数が 1 匹しかいなくて、かつ、この児は分娩日に死亡しています。ですから、この産児数の 1、かつ生存児数 0 が数字を引っ張って、抄録上では 73%というふうに、あたかも何か F₁ 世代と同じようなことが起きているようには見えるのですが、実は 1 匹

しか産まなかったという背景があります。

F₁、F₂ともに出生児の生存率はすごく良好です。F₂世代はアペンディックスを見ていきますと、**Dam: Not lactating** という所見があって、すなわち産んだけれども、哺育をしない腹がいる。その腹数が対照群から 1、3、3、1 で若干 3 群が多い。さらにここには産児数 1 の腹も入れると 5,000 ppm の 4 腹です。このうち、3 腹は哺育状態が悪いと申請者は所見を取っていて、1 腹は 1 匹しか産まないから通常余り育てない可能性が多いと考え、哺育不良の腹が F₁ 親世代では 5,000 ppm で 4 腹と多かったということがわかりました。

さらに、妊娠率のところまで戻っていきますと、対照群から 4、5、8、5 ということで、この 5,000 ppm は 8 腹不妊なんです。何か被験物質以外の要因が、この F₁ 世代には入っている。新生児数が少ないのが被験物質の影響ではなくて、何かそれ以外のことが入っているのではないかと生データから取れます。

ですから、私の判断としては、F₂ 世代は、表 39 に戻りますけれども、F₂ 世代の児動物のところに書いてある新生児数減少というのは、25,000 ppm だけ。それもやや親の影響というか、被験物質以外の影響が加味されているかなという弱い影響ではないかと判断しました。

○吉田（緑）座長

すみません、吉田がよけいなお願いをしたもので丁寧に見ていただきまして、皆さんもよくおわかりになったと思いますが、F₂、より長期に暴露をされている世代においても、親には 25,000 ppm で毒性影響が出ているのですが、児の影響は非常に。これは明らかに毒性だよねというのは余りなさそうです。ただ、新生児の減少が 25,000 というのは母動物の毒性量でもあるので、すごくコンサバティブだけれども、取られた。

さらに 1 世代目はもう少し複雑で、親の投与期間はもう少し短いのですが、特にこの死亡率については、やはり何となく非常にわずかだけれども、ロードーズまで結構 10 とか 11 あって、普通は SD だったらもうちょっと多いはずのものが、若干これが少ない腹があった。肝臓につきましては、25,000 で見られたものと 5,000 で見られたものはどうも違うようだ。むしろ体重が大きかったことに引きずられているのではないかと。

そうなりますと、児の F₂ の新生児減少については 1 段上げるということで、エキスパートジャッジで私はよろしいかと思えます。そういたしますと、P 世代の児動物につきましては、新生児の減少をデリートするということですね。これをなぜ気にしたかということは、先ほどもあった ARfD の設定なのですからけれども、母毒性が非常に激しい、あるいはあるような場合ですと、どうしても子供も小さいしというので、児の影響は取らなくていいのですが、児のほうで低い用量で出た場合は、いわゆる臨界期暴露の話がありますので、これが単回投与でも出る可能性がある。これは恐らく川口先生も **DS** の実験を散々されてきて、よく御存知だと思います。

ただ、さらに今回、私が非常に懸念をしたのは、甲状腺へ直接影響するだろうということで、甲状腺剤あるいは抗甲状腺剤というのは発達期への影響云々で非常に今トピックス

になっているところもありますので気にしたのですが、余り甲状腺の影響は、この試験では明らかではないので、むしろ、こういう毒性はあるけれども、余り甲状腺なり抗甲状腺作用によって、子供の体重が小さいという形ではなさそうですね。そういうふうに考えてよろしいですか。

○桑形専門委員

はい。私も最初、座長に言われて、まず抗甲状腺の生殖毒性から調べ始めたのですが、実際に生データが届いて見てみると全然関係ないかなと感じています。

○吉田（緑）座長

それを聞いて安心いたしました。ただ、1段低い用量で出ているということについては、今回確認していただいてわかりましたので、若干デリートの所見はありますが、用量としては変わらないということです。ありがとうございます。

これは後ほど急性参照用量の設定にどうしても影響してまいりますので、新生児の腹当たりの減少ということになりますので、頭の隅に置いておいてください。

次に、発生毒性試験については、ラットが2つ行われていまして、かなり高い用量ですが、1,000以上で、これも1段低く胎児のほうで吸収胚が増えているということで、親動物の毒性は1,500、本当にそうなのかなというくらい近い用量ですが、そのことが出ています。2つ目の試験では、影響はないということです。

ウサギについては、着床後の胚損失率や後期の吸収胚が増加したという影響が出ていて、これも親よりも胎児のほうが高い用量で出ているということになっています。桑形先生、この3つの試験については、事務局の記載ぶりで問題はないということですのでよろしいですね。

○桑形専門委員

あわせて、報告書まではこれは戻らなかったのですが、再確認しました。説明します。

ラットの発生毒性試験が2本行われておりまして、(2)、(3)とあります。(2)の試験は今、座長がおっしゃられたとおり、用量間の公比がすごく小さい、5,000、1,000、1,500で、1,500と1,000が小さいなというドーズ設定です。また、(2)の動物は妊娠動物を飼っていました。妊娠日をゼロとすれば、妊娠0～3日の動物を購入して、投与は翌日4日から投与されている状態でしたので、輸送ストレスがかなり入っているだろうという背景です。公比が少ないということと、妊娠動物を購入しているのも、アメリカでは妊娠動物を購入するのは一般的ですが、若干次の日から投与しているのも、輸送ストレスが妊娠動物にかかっているという背景のもとで、数値をもう一回読み直していきました。

そうすると抄録のVIII-149ですが、今、問題になっているのは下のほう、着床所見、黄体数、着床数の下に着床前胚損失率、着床後胚損失率、その下に実際の数で早期に死んだのか、あるいは後期に死んだのかという、死んだ数の胚あるいは胎児の数が書いてあります。

まず、1,500で認められた所見ですが、これは母動物にも体重増加抑制がありま

す。死亡動物も 3 例いて、かつ体重増加抑制もありますので、1,500 mg は親動物に影響があります。ですから、その下のほうの着床所見のところで、着床前胚損失率が 13%、対照群 6%に対して 13%と 2 倍近く増えているのですが、これはもしかしたら被験物質の影響かもしれない。

ただ、左のカラム、13%の横に 12%、かつその隣が 10%で、どこからが無影響量なのだという事なのですが、1,000 mg を見ていきますと、どれも有意差がないのですが、申請者はこれを影響としたと申請書に書いてあるので、この申請者の SD 判断です。私は 2 月のときは SD 判断を優先したのですが、いろいろ考えていくと、私だったら、そうではないなということをお説明して、案を言いたいと思います。

申請者は 1,000 mg の子宮内胚死亡率、すなわち 12%を影響としています。ただ、実際のリッターサイズ、1 腹の産児数の数値を見てみますと、対照群が 10.8 に対して 1,500 mg は 9.8 なので、先ほども申しましたけれども、1,500 mg というのは多分着床数が 1 個少ないということで、何か胎児への影響があるだろうと私は考えていますが、その 1,000 mg は着床数、黄体数というのが全くコントロールと差がなくて、コントロール 10.8 ± 4 に対して 10.7 ± 0.5 ですから差がない。

差がないにもかかわらず、この数値を見ていくと、早期吸収胚と後期吸収胚の両方を足すと、対照群から 7、7、9、12 となって、いかにも 1,000 mg も 9 匹で多いではないかと思うのですが、胎児体重にも差がないですし、多分この早期吸収胚胎児数というのは、リッターサイズではなくて、実際のトータルの胎児の数を足していると思うので、現行行われているような 1 腹当たりの胚胎児死亡率にすると、多分差はなくなるかなと考えてます。私ならば 1,000 は影響としないとするのですが、1,000 と 1,500 のドーズが近いので、どちらでもいいのかなと思ったりもします。表 40 の 1,000 mg の児動物の胎児のところを書いてある着床前損失率及び早期吸収胚数増加というのは削除で、1,500 だけにその文言があればいいと考えていいと思います。

(3) の発生毒性については、特に追加はありません。ウサギは 1 回切ります。

○吉田（緑）座長

表 40 につきましても 1,000 で、桑形先生だったら、これは取らないということで、確かに実数ではなくて、6、10、12%ですし、いきなり 1 腹減ってしまったらとえらく違うということですね。それで子供が小さいのは、子供の児数が少ないのは親が哺育しなかったり、親の状態に子供のデータはすごく影響されますね。確かに輸送の翌日というのは乱暴です。これは取らなくてもいいのではないかと、1,500 だけでいいのではないかと桑形先生のエキスパートジャッジを私は支持したいと思いますが、川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

輸送ストレスを初めて聞いてびっくりしたのですけれども、それを加味したほうがいいかと思われるので、賛成します。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、表 40 の 1,000 の所見は上に上げるということになりますから、胎児の影響が見られたものは 1,500 のみで、1,000 は無毒性量ということになります。

そういたしますと、(2) と (3) の試験をあわせると、(3) の試験は何も出ていませんけれども、ラットの発生毒性におきまして、LOAEL は 1,500 で、NOAEL は 1,000 ということになります。あわせてということも、どこかに書いておいたらいいかもかもしれません。

では、ウサギについて、よろしく申し上げます。

○桑形専門委員

ウサギは、抄録の VIII-160 です。こちらも統計学的有意差がついているのではなくて、SD 判断でしたので、私は 2 月の時点でそれを尊重したのですが、もう一度見直してみると、申請者は胎児の影響を 150 としています。母動物の無毒性量が 300 で、胎児は 150 していますが、その胎児が 150 である理由としては、子宮内の胎児の死亡率がやや高いからとなっているのですが、これには統計学的有意差はついていません。この抄録をもう一度読み直してみますと、160 の上のほうのカラムで死亡動物数がありまして、コントロールから死亡動物が 10、5、5、5 と割と多いです。このうち投与時に骨折あるいは誤投与が認められた動物が、対照群では 10 例中 7 例、150 では 9 例中 8 例、300、700 は 5 例とも全部誤投与あるいは骨折で死んでいるという試験でした。すみません、2 月の時点で気がつかずに申しわけないです。

もう一つ、妊娠率も割と低いので、試験の信頼性というか、技術的なことがこの毒性に乗ってしまっているかなと考えています。

ただ、母動物の体重増加量抑制は対照群が 260 g に対して 750 mg 投与群では 170 g ということで、投与期間中の体重増加抑制は毒性として取ってもいいと私も考えました。胎児のほうですけれども、こちらも先ほどのラットと一緒に、いかにも子宮内死亡率が高いように見えるのですが、高用量群で着床前の胚損失率が 15.4 で、着床後が 9.5% に対して、その下の 300 では 8.3%、12.1% というふうに、いかにも 300 mg/kg 体重/日以上で子宮内死亡率が高いように感じられます。

ただ、161 ページを御覧になっていただくと、上から 2 カラム目に平均 1 腹生存胎児数と書いてありますが、150、300、750 というのが対照群よりも 2 匹から 3 匹、胎児数が多くなっています。胎児数が多いということは、やはり胚胎児が死亡してしまう確率も高くなってきますので、被験物質の影響というよりも誤投与であるとか、あるいは保定の影響であるとか、たまたま胎児数が投与群のほうに多い動物が偏ったということのほうが多いのではないかと私は考えて、無毒性量は母動物、胎児ともに 300 mg でいいのではないかと考えました。

以上です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。本当に丁寧に見ていただいて、感謝します。今回の 300 はむしろ、その用量で 1 腹当たりの胎児数が多かったということが、この着床所見に響いていて、確率が増えるということですね。とてもリーズナブルだと思います。そういたしますと、この 300 は影響量ではなくなってしまうわけですか。

○桑形専門委員

そうですね。私だったら、もう 750 mg だけを毒性量として、300 は無毒性量と考えます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。そういたしましたら、桑形先生には大変恐縮なのですが、今回それを取らなくなった理由を簡単に評価書の中には記載をしたほうがよいかと思うのですが、例えば、有意差はないということで、今回の場合は、この 300 の生存胎児数が多かったためというような一言だけでいいのですが、これは取らなかったということを記載していただくと非常に後々の整理のためにも、将来これが英語になった場合、日本は何で取らなかったかということが海外の方にもわかりますし、ありがたいと思います。

そういたしますと、ウサギの LOAEL は 750、NOAEL は 500 で、何だかカットオフ値をみんな上回っているなという気分にはなってまいりましたけれども、一応前回から毒性試験全般を全部、遺伝毒性はなしということですが、何で生殖発生毒性をともしつこくやったかといいますと、今回、急性参照用量の設定に当たり、1 つ非常に重要な点は臨界期暴露を考慮するということでして、臨界期暴露は非常にセンシティブで 1 回の投与でも起き得るので、毎日が 1 回暴露であるという理論で行っているということですので、生殖発生毒性の先生には今後このように非常にしつこくお尋ねしてしまうかもしれないのですが、見ていただいて、そういうふうに見るんだというような見方も今回教えていただいたような気がします。ありがとうございます。

毒性全般にわたりまして、あとは動物代謝等につきましても、食品健康影響評価に行く前に何かありましたら。

そういたしましたら、時間が後を押しているので、アシュラムについては終わりませんが、発がん性のところの記載は別として、ADI と ARfD のところまでは、今日は決めてしまいたいと思います。

可能であれば、どこら辺に ADI を持ってくるか。あるいは ARfD をどこに引いていくかを皆さんの記憶が新しいうちに線を引いておいたほうが、そうでないと次回だと忘れてしまうかなということがあります。

それでは、食品健康影響評価のほうに移りたいと思います。

事務局、御説明をお願いします。

○齊藤係長

それでは、48 ページの食品健康影響評価でございます。

2 行目、参照に挙げましたアシュラム及びアシュラム Na 塩の試料を用いて、農薬アシ

ユラムの食品健康影響評価を実施しました。生体吸収後のアシユラム及びアシユラム Na 塩は同様と考えて毒性評価を実施した。

この部分を吉田座長より御追記いただいております。この記載を入れたほうが良いと思うのですが、今までどのような取り扱い例があったか事務局でのご確認をお願いいたしますといただいております。

今までの評価書では、参考となる例はございませんでしたが、冒頭での御議論ですとか、また、たたき台としては 49 ページの 5~8 行目でございますけれども、「食品安全委員会農薬専門調査会は、アシユラム及びアシユラム Na 塩については毒性が同等であると考えられるため、それぞれを用いた各試験で得られた無毒性量のうち最小値を、一日摂取許容量 (ADI) の設定根拠とすることが妥当であると判断した」とたたき台案としては作成させていただいているところですので、後ほど御議論をお願いいたします。

7 行目、動物体内運命試験の結果、投与後 23~30 分から T_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は 2.62~15.4 時間でございます。

9 行目、吸収率でございます。吸収率は少なくとも 84.1% で、投与後 72 時間に尿糞中に 97%TRR 以上排泄され、主に尿中に排泄されました。 T_{max} 付近での残留放射能は腎臓、血漿、心臓内血液で高く、投与 6 時後には腎臓及びカーカスで高い結果でございます。尿中の主要成分はアシユラムで、代謝物として M1、M2、M4 が認められております。

14 行目、畜産物体内運命試験の結果、未変化のアシユラムは乳汁中には認められず、尿中に最大で 70.5%TRR 認められております。10%TRR を超える代謝物として M1 が、乳汁中に 65.8%TRR、肝臓及び腎臓中に最大で 23.4%TRR、59.4%TRR 認められ、M2 が肝臓中に 16.0%TRR 認められております。

18 行目、植物体内運命試験の結果でございます。主要成分が未変化のアシユラムでありまして、10%TRR を超える代謝物は認められませんでした。

21 行目、作物残留試験の結果でございます。最大残留値はアルファルファの 242 mg/kg で、可食部ではさとうきびの 0.02 mg/kg でございました。

24 行目、畜産物残留試験の結果、乳汁中に最大 1.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 認められ、臓器中には腎臓に最大 3.56 $\mu\text{g}/\text{g}$ 認められております。

26 行目、各種毒性試験結果から、アシユラム投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、甲状腺 (ろ胞上皮細胞肥大等) 及び血液 (貧血等) に認められております。こちらは吉田座長より、記載順について入れ替えをしていただいております。

また、網かけの血液につきましては、29 行目の下のボックスでございますけれども、松本先生から RBC 等の減少は認めますが、比較的是っきりしているのが代謝物 M4 の 300 mg/kg 以上です。その他の試験は g/kg オーダーでの変化であり、貧血はこの剤の特徴とは考えにくいと思いますとコメントをいただいております。

28 行目、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

31 行目、慢性毒性/発がん性試験において、ラットの雄で副腎褐色細胞腫が認められ、

マウスにつきましては、先ほどの確認事項が出ておりますので、そちらの回答によって御
修正いただくものと考えております。現時点では、雄の副腎褐色細胞腫につきましては、
腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考えがたく、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とさせていただいております。

35 行目、畜産物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、M1、M2 が認
められておりますが、これらはラットにおいても検出される代謝物であったことから、農
産物中及び畜産物中の暴露評価対象物質をアシュラム（親化合物のみ）と設定しておりま
す。

各試験における無毒性量等は表 44、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性
影響等は表 45 に示しております。

5 行目、アシュラム及びアシュラム Na 塩につきましては、毒性が同等であると考えら
れるため、それぞれを用いた各試験で得られた無毒性量のうち、最小値を一日摂取許容量
の設定根拠とすることが妥当であると判断したとしております。

各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併
合試験の 36 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を 100 で除した
0.36 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定しております。

12 行目、また、アシュラムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対す
る無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた慢性毒性試験、こちらにつきましても先ほどの
御議論をいただきまして、どの試験を根拠として急性参照用量を設定していただくか御検
討をお願いいたします。

15 行目、ボックスの下でございますけれども、吉田座長からはいきなり変化球で恐縮で
すが、繁殖毒性あるいはウサギの発生毒性試験についても検討した方が良いと思います。
その場合は、**general population** と、妊娠可能な女性で別の設定となりますので、議論が
必要ですといただいております。

事務局のたたき台としましては、ARfD につきましては、当初、イヌの 1 年間慢性毒性
試験に基づく 1.0 と設定してところでございますが、こちらはどの用量から設定するの
か等、御議論を後ほどお願いいたします。

50 ページ、1 行目、ボックス下、設定根拠となる試験で用いた検体につきましては、申
請者に確認したところ、アシュラムを使用したとの回答を得ております。

7 行目【事務局より】のボックスでございます。EPA におきましては、単回投与に関す
る適切なエンドポイントが決定できなかったことから、ARfD は設定されておられません。

51～54 ページの中で、吉田座長に修正をいただいている箇所がございます。

食品健康影響評価は以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

48 ページですが、今回はアシュラム及びアシュラム Na 塩ということで、動態の先生に

ここの適切な文言をという宿題を出させていただきまして、これはあくまで動態の素人の入れた言葉ですので、もし杉原先生から何かいい文言がありましたら。

○杉原専門委員

先輩の先生方がおられないので、ちょっとあれですけども、多分、生体吸収後は余り動態的には変わらないとは思いますが、吸収というところが結構影響してくるのかなというところがあるのではないかと思って、先ほどから Na 塩とアシュラムをどこの試験でどう使われているのかなと見ていたのですが、毒性試験だと、マウスの慢性試験は Na 塩で、遺伝毒性は両方ですね。マウスの慢性だけが Na 塩ということで、これも餌に混ぜ込んであるということなので、吸収は非常にいい物質みたいですので、吸収された後はこの文言でいいと思います。

○吉田（緑）座長

先ほど細川先生からも例えば、吸収は同じではないかというコメントをいただいたり、親委員の先生からは、動態はほぼ同じと考えていいのではないかというコメントがありましたので、これは全然別物ではなくて、体の中に入ったら同じなので、全く同じということはないかもしれませんが、ほぼ同じなので一緒に評価することは妥当ですよという最初の前触れの一言をいただきたいのです。

もし先生だったら、同じというのは、生体吸収後のアシュラム Na 塩の動態はほぼ同様と考えて毒性の評価をした。案ですけども、私はこの間に何を置いていかがわからないので同様と考えたのですが、何が同様かは書いていないという非常に変な文章をつくったのですが、何が同様かを入れていただけると。

○杉原専門委員

入れるとするなら、「生体内動態は同様と考えて」という。

○吉田（緑）座長

では、「生体内動態は同様と考えて」、この最初の大前提がありませんと、毒性評価をしたけれども、別々にしなくてはいけなくなりますので、動態は毒性にとって非常に重要な部分ですから、杉原先生の御提案を受けて、「生体内動態は」と入れたいと思います。ありがとうございます。

その次の動物代謝のところにつきまして、何かコメントはいかがでしょうか。7～17 行目までですかね。先生に見ていただきたい動物の御担当というか。

○杉原専門委員

吸収もよくて代謝も早い物質で、ここにある文言でいいかと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。代謝物としても、この M1、M2、M4 ということでよろしいですね。

○杉原専門委員

はい。非常にシンプルな代謝でいいかと思います。

○吉田（緑）座長

では、続きまして、植物代謝につきまして、腰岡先生、吉田先生、それぞれコメントをいただければと思います。

腰岡先生、この文言でよろしいですか。

○腰岡専門委員

特にありません。これで結構だと思います。

○吉田（緑）座長

吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田（充）専門委員

ここに参加するのが初めてなので、変なコメントかもしれないですけども、可食部ではという表現が気になります。可食部というのは人間が勝手に決めたものというところがあって、作物によって可食部は違ってくるので、それを論じることが意義のあることなのかどうかというのが気になっています。

○吉田（緑）座長

国によっても違いますしね。それは腰岡先生、いかがですか。今までずっとこの文言を使ってきたと思うのですけれども。

○腰岡専門委員

人間が食べる部分だから当然だと思って。

○吉田（緑）座長

それによって大きく違いますね。

事務局、お願いします。

○横山課長補佐

一応、整理上、人が食べるものと家畜が食べるものに分けたいと。なぜなら、肉などに対する基準を打つための餌の話をするのか、いわゆる人が食べる農産物に対して基準を打つ話をするのかというところで、その暴露評価対象物質は何かというのは別々に検討していただいております。ですので、このものを誰が食べて、どういう影響が起きるかを考えるに当たって、この作残のデータ全部で見たら、一番高い残留量が牧草や、人が食べないけれども家畜が食べるものが高い値などであった場合に、そういったものについては最大残留量がこれだけなのだけれども、実際に人が食べるものとしては、残留量はこの程度ですということをお示しするために書き分けています。

可食部かどうかというのは、厚生労働省が残留基準を打つときの一定の決まりに従って、私たちが判断していると。評価書を書くときは、それに沿って書いているというような整理になっているところがございます。

○吉田（緑）座長

よろしいですか。

○吉田（充）専門委員

試験した植物における可食部が適用作物の可食部全体をカバーしているのかどうかというのが気になるところで、試験をしている植物が一部であって、適用が広い場合は、試験している植物では可食部ではない部分も適用作物では食べているようなときは、試験した植物で可食部というだけでは足りないのではないかという気がします。

今回は結局、さとうきび、ライグラス、アルファルファ、ほうれんそうなので、さとうきびは茎ですね。ほうれんそうも緑のところを食べるわけで、これの可食部を論じることで、例えば、穀物、いも類、根菜類の可食部までカバーできるというわけではないと思います。

○堀部課長補佐

ここに書いているのは、あくまでも試験成績の中からピックアップをしているものなので、ここには特に作残試験だと、あくまでも明確には書いておりませんが、提出された試験成績の中の可食部の最大値であり、全体の最大値です。明示的には書いていないのですが、全体のレポートの中からまとめているものなので、そういうエクスキューズは括弧の中についているものとして整理をさせていただいています。整理論の問題だと思いますので、そういう整理で今まではやってまいりましたとしか申し上げられないです。

○吉田（緑）座長

私の経験だと、この植物代謝は実際に農薬を私たちが直接ごはんにかけて食べるわけではないので、畜産物あるいは食物を介して口にするということで、植物の代謝とそれは違いますが、どういうものが実際は口にするのか。ここはヒトの健康影響に対する評価で、環境中ではないので、それにおいて、どんなものを暴露しているかの情報をちゃんと得ることが必要ということで植物代謝の部分があると理解していますので、例えば、ヒトが摂取することを考えた時に、動物代謝試験では出ないような、植物でのみ、かなり大量に出るものがあつた時に、それはどこで出ているのかということ把握するために植物代謝試験は重要なのかなと、私は理解していたのですけれども、そういう理解でよろしかったですか。

○堀部課長補佐

植物代謝というのは、どういう部位で、どんなものが出ていて、それがいわゆる動物とどれくらい異なるのかを整理する試験。今、議論になっています作物残留試験というのは、実際に作物に決められた方法で農薬を使ったときに、どういう残留の仕方をするかということを決める試験だと思います。

今、論点になっているのは、例えば今回も出されているものの中で、いも類は全く作残試験の中にデータが出てこないのですが、単に可食部における最大残留値と言ってしまうと、何だかあたかも人が食べている全部のものに対して、このものを測ったときの最大残留値がこれなんだよと読み取られるのではないかという御懸念ではないかと思ったのですが、もう一つあるのは、作残試験をやるときは基本的に適用になる作物群の中から、ある程度選んできますので、登録の状況とかを完全に調べ切ったわけではないので断定的なこ

とは言えないのですが、いも類に対しては恐らく適用がないのではないかと思います。

ですから、使わないものに対しては基本的には残らないということだと思いますので、恐らくこの試験は、想定される使用の範囲で使ったら、こうなりましたというデータなので、その中の最大値を書いておくことは、完全にそれが正しい最大値かどうかということはありませんが、おおむねこんなくらいが最大値として取られているよということの大まかな目安としては使える数字になっているのではないかと思います。断定的なことではなくてすみません。

○吉田（充） 専門委員

すみません、代謝と混同していたみたいで、残留試験がちゃんとその代表格でやってあるということならば、問題ないと思います。

○吉田（緑） 座長

それでは、次に進めたいと思います。毒性の部分です。26行目からですけれども、対象とする標的の臓器とその毒性につきましては、松本先生から、血液はいらないのではないかとということですが、松本先生、いかがですか。

○松本専門委員

手短かに申しますと、赤血球数がほんの少しだけ減った場合も、例えば、貧血（RBC減少）と書いたものが今までであったように思います。それも気になっていて、ここでこういうことを申し上げるのがいいかどうかはわかりませんが、今回の剤もアシュラム本体からすると、1 mg/kgを超えないと貧血がないです。そういうときに、あえて評価書の最後のところでこういうことを書くのいいのだろうか、どうでしょうかという問いかけのようなことで書かせていただきました。取り立てて、消すべきだとか、残すべきだとか、そういうふうには考えていないのですが、皆さんはどうお考えでしょうか。

○吉田（緑） 座長

佐藤先生、いかがですか。主に。

○佐藤専門委員

難しいですね。主に、であれば、いらぬような気がします。

○吉田（緑） 座長

いかがでしょうか。

○川口専門委員

前回の審議に出ていなくて、トータルではまだ見られないのですけれども、マウスだけですか。

○吉田（緑） 座長

マウスです。50,000 ppm で、ラットも 20,000 です。エンドポイントにはならないですね。

○松本専門委員

ただ、ほかの部会との関係もありそうな気がしているので。

○吉田（緑）座長

それはいいんですよね。主に、だから。

○堀部課長補佐

はい。

○吉田（緑）座長

いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

消しましょう。

○吉田（緑）座長

毒性の先生のお二人から、消しましょうということなので、私は消してもよいのかなと思いました。では、「血液（貧血等）」は消します。

31 行目、発がん性のところですが、褐色細胞腫についてはよしということですが、マウスの 3 つの腫瘍についてはペンディングになりますが、いずれにつきましても遺伝毒性はないということなので、非遺伝毒性メカニズムという文言は残ります。ただ、もしこれはどうかということを入れるということになりますと、ここに一文入れることになると思いますので、次回の会議の前に先生方に御提示できるような文案を事務局と一緒に考えたいと思います。1 回メールで流して、先生方に考えてきていただければ、すぐそこで決まりかなと思います。

次に、M1 と M2 が 10%TRR を超えるけれども、ラットで出るので、動物の代謝でも出るということから、対象は親化合物のみということになります。よろしいでしょうか。ここまでが毒性及び代謝等のプロファイルになります。

続きまして、49 ページ、ADI の設定に移りたいと思います。

まず、ADI ですが、先生方は 51 ページの表 44 からを御覧ください。今回は既に幾つかの国で評価をしておりますので、それもあわせて見ていただければいいと思います。

何ページにもなっているのですが、55 ページ、比較的この ADI は恐らくシンプルで、ラットの一番感受性の高い、一番低い NOAEL を設定するというのが一応の原則になっております。ケース・バイ・ケースのときもあります。今回はラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の NOAEL が 36 ということで、この剤としては最も低くなっています。実際は 36 というのは結構高い値なのですが、それを種差及び個体差の 10 をかけた 100 で除しまして、0.36 が ADI というのが事務局案です。この値は米国及び EFSA と同じになっております。

この ADI の設定ですけれども、この案でいいかどうかということで、先生方の御意見を賜りたいと思います。この ADI でないほうがいいのか、こちらのほうが、というのが、例えば、繁殖毒性やほかの毒性試験からありますか。

そういったしましたら、ADI につきましては、この事務局案の 2 年間慢性毒性のラットを取りまして、セーフティーファクターは 100 ということで決めたいと思います。

いよいよ ARfD、急性参照用量なのですが、これも事務局が表を用意していただいています。56 ページにあります。まず、イヌの嘔吐及び下痢を急性参照の影響として今回は使うべきなのかどうかということについて、先生方の御判断をいただきたいと思います。

松本先生、いかがでしょうか。

○松本専門委員

最初の議論の中からはまずと、使わなくていいと思います。

○吉田（緑）座長

松本先生としては、イヌ、それは6か月も12か月もですね。LOAEL で出ているイヌの臨床症状は単回投与によって起きるものではないということで、ARfD の設定根拠とはならないのではないかという御意見だと思いますが、先生方、これに対して御意見はよろしいですか。

そういたしますと、イヌは使わない。

では、次に、生殖発生毒性がありますが、ウサギが変わってしまいましたので、1 段上がりますので、要するに何らかの形で臨界期に暴露したことによって胎児だけによりセンシティブに起きているというものは、今回は2世代繁殖試験の5,000 ppm の新生児への影響ということになります。これは母毒性の出ている量なので、こちらについては新生児の数の減少なので、コンサバティブかもしれませんが、これは1つのエンドポイントになり得ると思います。

そうなりますと、こちらの値が惜しいことに396とか、これは値とすると、P世代の値を子供にもそのまま当てはめるとなりますと、396が一番低いということになります。そうすると500ですと、そんなに一時期に大量に摂取することがないというカットオフ値なので引っかけられないのですが、この396という値が来ると思います。

桑形先生、ここのコメントとして、これは単回投与で起きる可能性があると。先生の率直な意見で。

○桑形専門委員

今回、表現系は新生児数ですけれども、多分プロファイルとしては子宮内死亡になります。そうすると子宮内死亡が母動物に打ったときにワンショットで起こるかということ、大量に打つと起こり得る事象です。

○吉田（緑）座長

なので、これは単回で起きる可能性のあるということで、この値が1つエンドポイントとして来ると思います。多分これが一番低い単回投与で起きる可能性のあるものです。そのほかはカットオフ値を超えています。

あと1つ、さらに問題が出てきて、これは今、桑形先生もおっしゃったように、母動物、すなわち対象が妊娠可能な女性であるということで、これを全ての人を対処するには、非常にコンサバティブではないかという意見が出てくると思います。海外では一般的に、そのほかの毒性はというと、いろいろ毒性は出ているのですが、非常に高い用量で

出ているので、500 を割るものはありませんが、単回投与で起きそうな毒性は、亜急性毒性試験も含めて、ほぼ出てきていないと思います。

となりますと、ある意味では、妊娠可能な女性以外には設定する必要がない。評価したけれども、ない。設定するとしたら、妊娠可能な女性について、一番低い NOAEL を取って 396。

○堀部課長補佐

今の議論ですけれども、新生児死亡は母動物に影響の出ているところですね。5,000 ppm が LOAEL です。ですから、10,000 ppm が NOAEL になるので、まずカットオフ値からかけ離れた値になって、かつ、先ほどからの議論との関係で 1 つですが、お母さんへの影響だとすると、検体摂取量は 43 ページの雌雄を見ると、雄のほうが検体摂取量は低いのですが、お母さんへの影響のときに本当にこの 85 という数字を取らなければいけないか。85 と 89 は数字的にはほとんど差がないとは思いますが、母動物だけの影響なのであれば、そういう議論はしなくていいのかどうか、私はそこがよくわからなかったので、あるいは子宮内死亡は雄の影響もあるかもしれないから、そこは雄の低いほうを取ればいいんだよということか、どちらなのかが混乱をしていますが、多分エンドポイントになる NOAEL は 1,000 ppm ではないでしょうか。

○吉田（緑）座長

重要な指摘です。桑形先生、この場合はより低いほうとなると雄で、大した差はないのですが、これは繁殖毒性試験なので、発生毒性試験ではないから、より低いほうを取るのかなと私は思ったのです。

○桑形専門委員

間違えているかもしれませんが、ワンショットで起こることを考えると、例えば、雄にワンショットして、無処置の雌とかけても子宮内死亡が起こる確率は非常に低いので、雌のことだけを考えたほうが、ワンショットということであれば、雌だけでいいのかなと考えますが、ここはよくわかっていないので、教えていただければと思います。今回の事象の子宮内死亡と考えると、雄のワンショットでは起こる可能性は非常に低い。雌のワンショットでは起こるといいますから、雌のドーズを選んでいいのかなと考えていたのですけれども、いかがでしょうか。

○吉田（緑）座長

私は、今回は繁殖試験だから両方がかかわるので、足して 2 で割るとか、いろいろな方法があるのかなと思ったのですけれども、よりコンサバティブに取るとしたら雄かなと思っただけなのですが、今回に起こり得ることが、多分この児動物の中で一番低いほうを取るとするのが一般的だとは思っていますけれども。

○松本専門委員

さっき座長が説明された、妊娠可能な人を対象とする ARfD を設定するのであれば、今の説明がすごくぴったりで、雌の数値を使えばいいということにならないでしょうか。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、今回は妊娠可能な女性ということであれば、多分この辺は私が年に一度参加する Jmpr でも余りきちんとされていなくて、実を言うと新生児なので、新生児そのものには餌は食べていないので、親を介するだけですけれども、例えば離乳児でこういうことが起きた場合はどうするか。ちょっとの間は食べているけれども、どのくらい食べたのだということもあったりして、いつもやり方がわからないなと思っていることあるので、この場合は着床後ということなので、雌に出た事象だからというのも1つあると思うのですが、多分こういう場合は交配した結果の着床だから、低い方を取るほうが一番安全サイドには立っているのかもしれないなと思っています。

ただ、この場合は、もしここに設定した場合、例えば、そのほかの人には、これはほとんど単回投与の影響がないので、書かせていただいたように最初から非常に変化球で恐縮ですけれども、一般の人に対しては、これは設定の必要が多分ないと言わざるを得ないものではないかと思えます。妊娠可能な女性だけで、この値をそのほかの世代にまで全部広げるのは、余りに安全サイドに立ち過ぎではないかと私は思うのですが、御専門の桑形先生から。

○桑形専門委員

この新生児死亡も私の印象では、そんなに剤の影響ではないかなという印象が強いので、座長の感覚に近いです。

○吉田（緑）座長

ある意味では、これを書いた後に、この値は非常に安全サイドに厳しい取り方であるということを Jmpr など書きます。本当は例えば、急性の神経毒性などがあって、すっきり決まればいいのに、それがなかったためにそこに落とさざるを得ないというときは、この値はとてもコンサーバティブですよということを書くので、そういうことで、これは非常に安全サイドに立った値であるということを今回も追記して、そのほかの対象の人については要らないか、それともデータが不足しているから、EPAのように、これは置いておきましょうよということになるかということです。

○三森委員

Jmpr はこの ARfD の設定について、妊娠女性あるいは妊娠の可能性のある女性に暴露された場合に、ARfD は算定してきているのですか。

○吉田（緑）座長

つけてきています。

○三森委員

そうすると、同じ暴露が男性にあっても男性側には何も起こらないですね。今回の剤に関しては、女性に対しては、妊娠している子宮内の胎児が単回投与で死亡する可能性があるわけですから、仕方がないですね。一般のポピュレーションに関しては、今回は何もなければいいわけですから、設定する必要はないという形で行くのではないのでしょうか。

○吉田（緑）座長

実を申しますと、今回の食品安全委員会で規定された急性参照用量の考え方は、ある意味では本当の基本の「き」しか決まっていなくて、これからいっぱい肉づけをしていかなければいけないのだろうなど、たたき台のたたき台をつくった人間として思っております、特に誰を対象とするかということは非常に重要な部分なので、これからどんどん今回のようなケースを踏まえて、ガイダンスをアップデートしていかなければいけないと思っています。三森先生から、そのようなサポーター的な御意見をいただきましたので、今回はえいっと。

○三森委員

コンサバティブという用語、安全サイドに立つという表現は、科学的な見地からは使いたくないですので、何か別の用語が使われて、こういう理由で使っているというように、何かよい表現を考えなければいけないと思います。

○吉田（緑）座長

先生、いい言葉を。

○三森委員

佐藤先生、妊娠女性に対してよい表現の仕方はないですか。

○佐藤委員

いずれにしても、ポピュレーションを限定することに関して言うと、メチル水銀の TDI では妊婦さん、もしくは妊娠している可能性のある方ということでしっかり限定しています。

ポピュレーションを限定する意味では、血中濃度までしか検討していませんが、鉛においても同じように、あれは確かナーシングマザーも入れたと思いますが、妊婦と小児、そういうふう限定しています。物によって、毒性によって、そういうことはいくらかもあっていいように私は思います。

ちょっと先走った話になるかもしれませんが、妊娠可能な女性という言葉はやめておいたほうがいいと思います。それは生物学的なアビリティの話であって、もし妊婦さんだったら、妊婦さんもしくは、わからない場合もありますので、妊娠している可能性のある方というような言い方で、これはメチル水銀の場合には、そういう言い方に変えています。

○吉田（緑）座長

佐藤先生、ありがとうございます。既に水銀等でそういった用語が使われていたり、そういった限定があるのであれば、それに準じた用語を使うのが一番無理がないのかと思います。それ以外については何で設定しなくてもいいかということですが、1 回だけ口にして起きる影響というものが、そのほかのエンドポイントにはないということです。

ですから、もしこの中にそういうものがあれば、もちろん、例えば、投与初日に体重が落ちたというようなことがちゃんと記載されているならば、それを使って、そのほかのポピ

ュレーションも設定することになりますけれども、今回はそういうものはありません。一番それに近いのが恐らく嘔吐と下痢だったのですけれども、それも違うということで先生方が否定をしてくださいましたので、それも入らないということになります。

時間ぎりぎりになってしまいましたけれども、ADIにつきましてはARfDと二段構えですが、今、佐藤先生がおっしゃった文言に対してラットの繁殖試験、それ以外の対象としては設定の必要がない。

もう一度伺いますけれども、データが不十分なので、設定はしないほうがいいのではないかという御意見がもしあれば、伺いたいと思います。日本で初めて打つことになります。お願いします。

○根岸専門委員

専門ではないのでよくわかりませんが、今、座長がおっしゃった1回で起こるとするのは、具体的に1日目で何かが起こったということで、そういう報告としては、実際に1日目から何が起こったというのを今までの試験は見えていないのではないかと思います。そういうデータがこれからは必要だということだと思っておりますが、それがこれで今、議論されている剤では、ちゃんとないと言っていいのかどうかというところが疑問なのかなと思います。その点はいかがでしょうか。

○吉田（緑）座長

確かに翌日というのはあります。臨床症状などは毎日見ますから、げっ歯類の毒性試験については、それはカバーしていると思いますけれども、私が申し上げたのは、単回投与の毒性試験というのがないんです。例えば、単回の急性神経毒性試験のようなものがあると明らかに1回だけですから、残りは今回、女性に対して規定した繁殖試験もですが、みんな反復投与なので、本当に単回でしょうかというようなことがいつもちゃんと解決されないままに来ているものですから、そういう意味で非常にコンサバティブというのは、そういうこともあるのだというように理解しています。

○根岸専門委員

そうしますと、これからは単回投与の実験を評価対象の実験の中に入れておかないといけないということになりますか。

○堀部課長補佐

今ちょうど急性参照用量に関して、その制度導入に関して各省庁、行政側で説明とかをしているのですが、その中で申し上げていることは、吉田先生からもよく言われているので、その受け売りになってしまって恐縮ですが、ARfDを見るときは全ての試験から見ますので、今あるものから見てくれと言われれば、しょうがないから見ますよと。

ただし、単回での影響の試験が必ずしも見られているわけではないので、ここからだけ見てくださと言われてたときにつくARfDは、真に単回で起こった影響のものよりも低い値になる可能性はありますので、そこは御了承くださいと。それが嫌だったら、必要なものをそろえて出すか、それはもうメーカーに任せるから、あなたたちはちゃんと考えてく

ださいねという言い方を実はしてしまっていて、そこはメーカーによって、それぞれの剤にどれくらいの力を割くかとか、経営判断とかもかかわってくるので、リスク評価側としては情報があれば、評価はしますけれども、最悪の場合、評価できないということも含めて、厳しいことを言われる可能性もあるよ、わかっておいてね、ということまでは説明で言っています。

○吉田（緑）座長

本当はこれもカットなのかもしれないですけども、投与を1回して、採血などをして、例えば、血中濃度だけでも含めて、毒性指標でイヌなどは採血できますから、そういったデータがありますと非常にもっと科学的な急性の影響が出るのではないかというように思っています。これはあくまで遺伝毒性がないという設定の場合です。これはあるとなった場合には、また別のことが出てくると思います。

先生方、ほかにいかがでしょうか。今回は最後まで発がんのところが残ってしまいましたけれども、一応このADIとARfDだけはここで1回決めさせていただきたいと思います。次回は多分そこだけをもう一回議論してクリアできるのではないかと思います。もし何か戻ってでもちゃんとやったほうがいいというものがありませんでしたら、先生方、もう一回よろしくをお願いします。

アシュラムが終わったので、事務局にお返しする前に、3月に第二部会で評価しましたアセトクロールについては5月の幹事会で無事通りましたので、先生方ありがとうございました。特に質疑、コメントは出ませんでした。

では、事務局にお返しいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、アシュラムにつきましては、申請者に確認する統計検定の再実施がございまして、次回までにそれを確認して、次回の御審議の際に御確認いただいて、食品健康影響評価の書きぶりはそのときにもう一度、御確認いただくということで、次回も御審議をお願いするというところでよろしいですか。

その際に今、ポピュレーションを初めてARfDを分けて書くので、その書きぶりですね。文言というか、妊娠している可能性のある女性とか、その辺をもう一度、次回に見ていただくということをお願いできればと思います。

セダキサンなのでですけども、もしお許しいただけるようであれば、次の御審議までに確認しておくべき事項があれば、後でもメールで御連絡いただくのでも結構ですが、もし御指示いただければ、確認しておきます。

○吉田（緑）座長

ここは申請者の人に聞かないとわからないというところは、事務局でとらえていらっしゃると思いますか。先生方におかれましては、申請者に聞かないとわからないというところは、事務局にメールを出して、できれば全員CCで出してください。それで可能であれば、次回までにお答えをいただければ、一番速やかかと思えます。

○横山課長補佐

今、既にいただいている御意見の中で、佐藤先生からいただいている亜急性毒性試験、ほかの部分もあったように思うのですが、統計検定の手法で Student の t-検定が実施されていて、多重性を考慮した Dunnet など再検定が必要なのでは、という御意見をいただいております。この辺はどういたしますか。

○吉田（緑）座長

1 カ月ありますから、お尋ねしておきましょうか。

○佐藤専門委員

お願いしたいと思います。Dunnet でやったほうがいいのかと思います。

○堀部課長補佐

もう一点、生殖の関係で発育卵胞という言葉が俎上に上ってしまっていて、これがどんな所見なのかということをお二人から、ちょっとわからないという御質問をいただいていたのですが、その辺はいかがでしょうか。

○吉田（緑）座長

発育卵胞は、日本ではその数を数えないのですけれども、アメリカ、EPA は多分要求してくるのでということで、余りちゃんとした分類ではないのかなというのが私のイメージで、この試験が行われた後に国際的にも卵胞の分類とか、毒性のほうでも入ってきましたので、恐縮ですけれども、そのくらいの内容のデータと思って見ていただいたほうが良いと思います。そうではないと、原始卵胞が減るはずがないということです。

ただ、記載ぶりについては、結構きちんと黄体についても、新しい黄体と古い黄体という形で分けたりしていただきましたので、もしお尋ねになりたいことがあったら、事務局にお願いします。

では、事務局にお返しします。

○横山課長補佐

それでは、今後の開催日程について、お知らせいたします。

本部会については、次回は 7 月 16 日水曜日の開催を予定しております。

また、幹事会につきましては、6 月 18 日水曜日、再来週で申しわけありませんが、開催を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○吉田（緑）座長

それでは、10 分ほど時間が過ぎてしまいましたが、先生方、今日はどうもありがとうございました。最後まで行かないですみません。また次回もよろしく願いいたします。