

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第140回会合議事録

1. 日時 平成28年9月28日（水） 14:00～16:40

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（アセフェート、スピネトラム、ブプロフェジン、メタミドホス）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて
- (3) その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、納屋座長代理、浅野専門委員、三枝専門委員、清家専門委員、林専門委員

（専門参考人）

上路専門参考人、永田専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、橘評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、濱砂専門官、岩船係長、諧係長、小牟田専門職、高嶺専門職、小田島係員、海上技術参与、鈴木技術参与、吉田技術参与

5. 配布資料

- | | |
|-----|---------------------------------------|
| 資料1 | アセフェート農薬評価書（案） |
| 資料2 | スピネトラム農薬評価書（案） |
| 資料3 | ブプロフェジン農薬評価書（案） |
| 資料4 | メタミドホス農薬評価書（案） |
| 資料5 | 農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて（たたき台） |
| 資料6 | 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成28年4月農薬専門調査会決定） |
| 資料7 | 食品安全委員会での審議等の状況 |

机上配布資料 アセフェート及びメタミドホスについて（非公表）

6. 議事内容

○堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただいまから第140回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

内閣府におきましては、今月末までクールビズということでございますので、御理解、御協力のほど、よろしく願いいたします。

本日、幹事会に御所属いただいております専門委員の先生方は6名、専門参考人として、永田先生と上路先生に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が御出席でございます。

事務局長の川島でございますけれども、所用により、後ほど参る予定になっております。

それでは、以後の進行を西川先生にお願いしたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○西川座長

それでは、議事を始めたいと思います。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては公開で行いますので、よろしく願いいたします。

最初に、事務局より資料確認をお願いいたします。

○堀部課長補佐

お手元の資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、座席表、幹事会の先生方の名簿、

資料1 アセフェート農薬評価書（案）、

資料2 スピネトラム農薬評価書（案）、

資料3 ブプロフェジン農薬評価書（案）、

資料4 メタミドホス農薬評価書（案） でございます。

資料5 でございますが、肝肥大のガイダンスの案。

資料6 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制、

資料7 食品安全委員会での審議等の状況 で1枚紙、表のみの印刷でございます。

円卓の先生方には机上配布資料として、アセフェート及びメタミドホスについての取りまとめのペーパーがあると思います。

机上配布資料を除きまして、これらの資料は近日中にホームページに掲載させていただきます。

配布資料の不足等はないでしょうか。何かございましたら、事務局までお申しつけください。

また、農薬抄録につきましては、先生方のお手元のタブレットで御覧いただけるように

なっておりますので、御利用いただければと思います。

本日の審議順についてですけれども、議題の公表上はあいうえお順に並んでおりまして、アセフェート、スピネトラム、ブプロフェジン、メタミドホスという順番で公表させていただいているところがございますが、できますれば、アセフェートの代謝物としてメタミドホスが生成するというので両者関連があるものがございますので、公表とは審議順を入れ替えていただいて、アセフェート、メタミドホスの後、スピネトラム、ブプロフェジンという形にさせていただいてはいかがかと思っております。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

続きまして、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」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、事務局から報告を行ってください。

○堀部課長補佐

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いたします。

本日の議事について、先生方から御提出いただいた確認書を確認させていただきましたが、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先生はいらっしゃいません。

○西川座長

提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、農薬アセフェートの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料1をお願いいたします。アセフェートでございます。

経緯ですが、評価書案の6ページをお願いいたします。今回、第3版関係ということで御審議をお願いするものです。2016年2月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請がありまして、評価第三部会で御審議いただいたものです。

13ページ、このものですがけれども、構造は24行目でございますとおりです。有機リン系の殺虫剤でアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することによって殺虫活性を示すというものでございます。今回は豆類ですとか茶などの基準値変更に係る要請がなされており

ます。今回は新しく追加提出されたデータはございませんが、その他、海外評価書ですとかを参照いたしまして、一部、評価書案を追記いただいたものでございます。

また、先生方の机上には机上配布資料といたしまして、アセフェートとメタミドホス、1枚紙になりますが、これらの関係について簡単にまとめた資料をお配りしております。後でも出てきますが、メタミドホスはアセフェートの代謝物として生成するものでございます。ただ、アセフェートは全てラットですとか植物の生体内でメタミドホスになるというわけではなくて、代謝物の1つとして生成されるというものでございます。

それでは、アセフェートの評価書に戻っていただいて、14ページをお願いいたします。この剤につきましては、急性参照用量の設定を中心に部会で御審議いただきましたので、その点とコメントをいただいた点を中心に説明させていただきます。

14ページの24行目、ラットの試験について御指摘いただきました。半減期の記載ですけれども、表1の中の数字の拾い方、数字の扱い方がおかしかったので、御指摘いただきまして、修正いたしました。御確認いただければと思います。

20ページ、やはりラットの代謝試験です。8行目、「胃」のところに網かけをいただいております。ここにつきまして、中島先生から、この濃度は内容物も含むのですかという御質問をいただいております。こちらについては、元の資料を確認しましたが、内容物の有無について情報がございませんで、このままの記載とさせていただきます。これ以上の情報はございませんでした。申しわけございません。

20ページの21行目、こちらは網かけの部分、「代謝物Ⅱは検出されなかった」とございます。この評価書で代謝物Ⅱはメタミドホスになります。こちらは検出されなかったとあるのですけれども、永田先生から、そのほかのラットの代謝試験では代謝物Ⅱが検出されているのに、なぜこの試験では出ないのですかという御質問ですが、こちら資料を見られるものは見たのですけれども、これ以上の情報は得られなかったというものでございます。申しわけございません。御確認ください。

24ページ、ニワトリの代謝試験です。こちらは9～10行目の「投与開始後3日」というものと、11行目の「試験開始3日後」という記載がございまして、3日の前に後をつけるか、後につけるかという違いですね。これについて永田先生から、どう違うのかと御意見をいただいております。

下のほうに【事務局より】で説明させていただきますが、開始後3日というのは開始から3日間の累積ということで、開始3日後という場合は3日目のワンポイントのデータであるというもので、違う性質のものをまとめているというものでございます。投与と試験の記載の平仄が合っておりませんので、いずれも試験開始ということで修正をさせていただきます。御確認いただければと思います。

30ページ、植物体内運命試験でございますが、17～19行目の記載で、主な植物における代謝経路ですけれども、この部分に記載されていたのですが、上路先生からまとめるということで31ページの部分に移動ということで御意見をいただいております。代謝物Ⅱもア

セフェートから生じる代謝物の一つですので、それも含めて、まとめて記載ということかと思えます。修正させていただきました。御確認をいただければと思います。

33ページ、27行目からの(5)の土壌中運命試験について、申しわけございませんが、修正をお願いしたいと思います。この(5)の試験ですけれども、非標識のアセフェートを処理した試験でございます。一方、37行目の記載で20% TARですとか、TARは処理放射能に対する割合のことの略称ですけれども、TARをつけてしまっておりまして不適切でしたので、修正させてください。

具体的には36行目の「菌の有無によるアセフェートの残存率」とありますが、「アセフェートの」の後ろに「処理量に対する」を挿入し、「アセフェートの処理量に対する残存率が比較された結果、非滅菌土壌で20%、滅菌土壌で90～100%認められた」に修正させてください。すみません、御確認をお願いいたします。

それと同様に38ページの(7)、10行目からの試験についても修正をさせていただきます。具体的には15行目、「それぞれ処理量の80及び91%存在した」、16行目、「処理14日後に処理量の3、18及び2%存在した」というふうに、まず「処理量の」を入れて、TARを削除ということをお願いいたします。

また、ここの「80及び91%」という記載ですけれども、後ろのほうのパートで中島先生から、「%」を「及び」の前につけないとわかりにくいというような御指摘もいただいておりまして、それに合わせまして、15行目、「処理量の80%及び91%」のように各々の数字の後ろに「%」をつけるということで修正をさせていただきたいと思えます。ほかの部分も同様に見直したいと思えます。

38ページの29行目からの(9)の試験で、こちらは非標識の試験でしたので、30行目の後ろのほうに「アセフェートを」という記載がありますが、その前に「非標識アセフェートを」に追記させてください。

35行目、「23.4% TAR」という記載ですけれども、「処理量の23.4%」、その後ろに自然水のデータがありますが、こちらも括弧内、「処理量の12.6%」と修正させていただければと思います。申しわけございませんでした。

42ページから毒性のデータがございます。こちらを説明させていただきます。

一般薬理ですけれども、一般症状ですとか自発運動量の経口投与のデータがありまして、150ですとか50 mg/kgの投与で症状が認められるというような結果が得られております。

急性毒性につきましては、43～44ページ以降のページにデータがありまして、LD₅₀はラットですと1,000近辺、マウスですと45ページにございますが、300～500くらいの値が出ているといったものでございます。

49ページ、この剤は急性神経毒性の試験も実施されておりまして、5 mg/kg投与では影響がないというような結果も得られております。

52ページ、17行目からのイヌの試験がございます。こちらは病理組織学的検査が実施されていないため、参考資料とはされましたけれども、イヌでコリンエステラーゼの活性阻

害を図っている試験ということで今回追記いただきました。

ほかに毒性ですが、61ページの3行目からの(4)の併合試験、これがADIの設定根拠となったもので、前版からの判断と変わりないとされております。

71ページまで飛んでいただきまして、その他の試験です。

32行目、一番下の行ですけれども、「%」の記載について、中島先生から御指摘をいただいております。72ページも同様にいただいております、72ページの34行目、こちらは「認められなかったため」というところを記載整備いただいております。

73ページの12行目も同様でございます。

73ページの15行目のサルのコリンエステラーゼ活性阻害試験につきましては、今回追記いただきました。

その下の23行目の(10)ヒト志願者による経口投与試験①がございますが、こちらの結果に基づき急性参照用量を設定いただきました。

無毒性量は74ページの10行目に記載がございますが、男性で1.25 mg/kg体重、女性で1.0 mg/kg体重という結果が得られております。

78ページ、食品健康影響評価でございます。暴露評価対象物質ですけれども、33行目からのパラに記載がございまして、結論といたしましては、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質、アセフェート及び代謝物Ⅱ、こちらはメタミドホスですが、設定いただいております。

4行目からはADIの設定に関して、ヒトの試験ではなくて、動物の試験の最小毒性量を採用したことについての理由が記載していただいております。これは前版どおりでございます。

29行目から、今回の急性参照用量の設定に関する記載をいただいております。無毒性量のうちの最小値はラットを用いたコリンエステラーゼ活性阻害試験の0.5というものだったのですけれども、ヒトの試験の無毒性量1.0と用量設定の差などを比較いただいたこと。コリンエステラーゼ活性阻害作用に関する感受性に、得られたデータからは種差がないと考えられることから、ヒトのデータを採用いただきまして、安全係数10で除したものの、0.1 mg/kg体重を急性参照用量と設定していただいております。

説明は以上になります。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

最初が14ページですね。吸収の血中濃度推移のところ、24行目、数値の修正が中島専門委員から出てございまして、そのように直っているかと思っております。ありがとうございました。

次が20ページ、ラット③の試験で8行目に「胃(201~253 µg/g)」と書いてあるのですが、この数値の中に内容物が含まれているかどうかということの中島専門委員からコメントされてございまして、事務局からは、報告書にはその記載がないということですので、いたし方ないということで御了承いただきたく思います。

20ページの21行目、ラット④の試験ですが、この試験で代謝物Ⅱが検出されなかったということですが、そのことについて、永田専門参考人から、どうしてこの実験だけ検出されていないのかという質問が出ておりますけれども、これについても事務局から、これ以上の情報は得られなかったということですので、御了承いただきたいと思います。永田先生、よろしいですね。

○永田専門参考人

コメントとしては、この代謝物は先ほどから言われているように、むしろ、これより毒性の強いメタミドホスです。ほかの実験で出ているということは恐らくあってもおかしくないのですが、私としては検出されなかったのは少し問題があったのかということで、コメントだけで終わらせていただきます。

○西川座長

ありがとうございます。

次が24ページのニワトリの試験で、9～11行目にかけて、29行目からのボックスに永田専門参考人から投与開始後3日と試験開始3日後はどう違うのかということで、事務局から説明していただいたとおり、3日間の累積の場合と3日後の時点のデータをわかるように使い分けているということですが、永田先生、よろしいですか。

○永田専門参考人

この表記はこれまでもこういうふうに行われているのですね。たまたまここに2つ出てきた。部外の人が見ると、これはわからないと思います。だから、もし可能であれば、これは私の個人的な意見ですが、3日間ととか、そういうふうに入れたほうが、累積というのがこの文字から見えるかなと思います。

○西川座長

どうぞ。

○林専門委員

今の点も含めてですけれども、これはこれまでも何度もここで説明されているのです。今までずっと歴史的にもやってきましたので、今さら変えなくてもいいと私は思っています。今回のこの評価書はたまたまかもわかりませんが、細かい表記の訂正とか何とかがたくさん入っていますが、この幹事会で行うのは、あくまで各部会での評価書を尊重するというのが大前提にあったと思います。それをこの場でまた一つ一つ見直すというのは効率的にもよくないですし、そのへんのところを、やはり幹事会での立ち位置とか、幹事会でのやるべきことをもう少し明確にしたほうがいいのではないかと思います。実際に聞いてほしい人は、今日は参加しておられないのですが、こういうところでこうやって話をしても、これはその人たちには伝わらないのです。それは何らかの方法で、この幹事会の位置づけというものをもう一度明確にさせていただきたいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

確かにいただいたコメントに対して全て議論すべきかということについては、どこで線を引くかということにもなると思いますので、その点はケース・バイ・ケースで判断していきたいと思うのですが、たまたま試験開始後ということについて御意見をいただきましたので、議事録に残るという点ではよろしいかと思っておりますので、同じようなケースがあるかどうかは判断をしながら見ていきたいと思っておりますので、林先生には御了承いただきたいと思っております。

今の点については、こういうルールで記載してきたということですので、御了承いただくしかないと思っておりますけれども、例えば、これを英訳する場合にきちんと正確に意味が伝わるかどうかということについては、細かいことですが、どこかで取り決めをしておいたほうが本当はいいかもしれないですね。だけれども、それは幹事会のマターでなければ、事務局で適宜対応していただきたいと思っております。

次に行きます。次が30ページ、これは19行目にボックスに上路先生から、この17～19行目の文章は植物としてまとめたほうがよいということで、31ページの22行目に移動させたほうがよいという御意見を踏まえて、そのようにしてあります。これは至極妥当な御意見かと思っておりますけれども、上路先生、何かありますか。

○上路専門参考人

いつの時点だったかは忘れてしまいましたが、大分前から植物なり動物にしても、代謝経路はその項目の一番最後に移すということになっていたはずですので、ここの修正をお願いしたということです。

○西川座長

ありがとうございました。そのようにしたいと思います。

次が33ページの36行目で、これは事務局から修正の提案がありまして、既に読み上げていただいたので、皆さんは御理解していただけていると思うのですが、36行目を「アセフェートの処理量に対する残存率」として、37行目の「20%**TAR**」の**TAR**を削除、「90～100%**TAR**」の**TAR**を削除という修正案でした。

特に問題はないかと思うのですが、その「%」について、幹事会で議論をするかということも気になるのですが、私の個人的な意見を言わせていただくと、「%」というのはほかの単位とは違います。つまり、ほかの単位は数字の間にスペースを空けるのですが、「%」は空けないです。したがって、数字と「%」はくっついていないといけないと私は理解をしていますので、あまり細かいことを言ってもしょうがないですけれども、多分、中島先生もそこを気にされていると思います。したがって、私は「%」は全て、例えば、90%～100%にしないと本当はいけないと思っております。このあたりは事務局で対応していただくということではできませんか。

○堀部課長補佐

気づきの範囲でお許しいただけるのであれば、この関連でちらっと申し上げるとすれば、例えば「%**TAR**」はどうするのかとなってくるので、代謝のところを全部になると、これ

は困ったなと思っているところがあります。

○西川座長

数字と「%」がくっついたら、それはもう離してはいけません。スペースを空けないのだから、空けてはいけません。

○堀部課長補佐

できる限り努力いたします。

○西川座長

次に行きます。38ページにも同様の修正案が事務局から説明されました。15～16行目にかけて、これは先ほどと全く同じ修正になります。35行目も同じです。

30行目については、アセフェートの前に非標識と追記するということでした。よろしいですね。

72ページにも中島先生から、細かい記載整備のような修正案が出ておまして、そのようになっているかと思います。73ページも同様です。

以上ですが、議論は残っていませんね。では、全体を通して何かございますか。

ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、アセフェートの一日摂取許容量（ADI）につきましては、前版と変更なしということで、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.24 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.0024 mg/kg体重/日とし、急性参照用量（ARfD）につきましては、ヒトを用いた単回経口投与試験の無毒性量である1.0 mg/kg体重を根拠として安全係数10で除した0.1 mg/kg体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思っております。

その後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきます。ありがとうございます。

○西川座長

よろしくお願いたします。

続きまして、先ほど事務局から提案がありましたように、次は順番を変えて、農薬メタミドホスの食品健康影響評価について審議したいと思います。事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料4をお願いいたします。

経緯でございますが、資料の4ページをお願いいたします。今回は第2版関係ということでございます。2016年2月に厚生労働大臣から評価について要請がありまして、評価第三部会で御審議いただきました。

8ページ、構造につきましては、24行目からの記載を御覧ください。このものですけれ

ども、有機リン系の殺虫剤、殺ダニ剤で、アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することによって殺虫活性を示すとされているものでございます。今回、豆類、綿実等の残留基準値変更に係る要請がなされました。このものですが、以前の第1版の評価のときに日本国内では登録がなくて、海外評価書等に基づく評価をいただきました。その際に急性参照用量については参考として設定していただいております。今回、JMPRで参照している試験の原報のうち、入手可能なものについて厚生労働省から提出されましたので、こちらの内容を確認いただいて、全体的に詳細がわかったものについては評価書の見直しをしていただくとともに、急性参照用量を再度御確認いただいて、設定いただいたものでございます。

9ページの9行目、永田先生から薬物動態のパラメータのデータがないのが気になりますというコメントをいただいておりますが、このものは先ほど御説明させていただいたとおり、海外評価書に基づく評価をいただいたものでありまして、これ以上の情報はございません。すみませんが、御確認いただければと思います。

15ページ、植物体内運命試験でございます。アセフェートと同様に主な代謝経路の記載を16ページに移しております。植物体内運命試験につきましても、前版の記載に対して詳細がわかったものについて、より詳しい記載にさせていただくなどの御審議をいただいております。

18ページの27行目の(3)の試験を追記いただきました。

19ページの作物等残留試験に関する情報も得られましたので、今回追記いただいております。

20ページ、毒性に関しましては、まず、急性毒性試験の結果が表10のとおりでございますが、LD₅₀はかなり小さな値となっております。14.2 mgまたは11.3 mg/kg体重の投与で死亡があるというような結果が得られております。

24～25ページに急性神経毒性試験の結果がございます。25ページのほうの②の試験で無毒性量0.3 mg/kg体重が求められておりますが、こちらが急性参照用量の設定根拠となりました。

29ページの16行目のウサギの経皮試験、30ページの(9)のニワトリの遅発性神経毒性試験も今回追記いただいております。

31ページ、2行目からのイヌの1年の試験ですが、こちらがADIの設定根拠とされている試験です。これは前版から設定根拠とされておりましたが、今回詳細な原報が出てまいりまして、平均検体摂取量の値が算出されたものが提示されまして、表18が追記になっております。その結果、もともと海外評価書の記載に従って0.06という数字がADIの設定根拠とされていたのですが、今回詳細な情報がわかったため、それに基づいて、ADIの設定根拠として0.056 mg/kg体重/日という数字が採用されております。

39ページにまいりまして、その他の試験の一部になります。(4)、(5)のコリンエステラーゼ活性阻害に関連する情報ですね。こちらも今回新たに御確認いただいて、追記い

ただいております。

食品健康影響評価ですが、41ページをお願いいたします。暴露評価対象物質ですが、21行目からありますとおり、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をメタミドホスと設定いただいております。ADIにつきましては、イヌの1年の無毒性量0.056 mg/kg体重/日を根拠に100で除したものです。急性参照用量につきましては、ラットの急性神経毒性試験を根拠にして、無毒性量0.3 mg/kg体重を100で除したものと設定いただいております。

42ページの下のほうに小野先生からのコメントがございまして、JMPRでは食安委で根拠としたイヌの1年の試験のNOAELを0.06と評価しているのに、ADIの設定根拠としてはラットの併合試験の0.1を用いていて、試験については同じような判断をしているのに、なぜADIが変わるのですかということと、安全係数を100ではなくて25を用いていますが、これはChemical Specific Adjustment Factorということでしょうかとコメントをいただいております。

43ページの【事務局より】に御説明を書かせていただきましたけれども、JMPRのほうではラットの0.1 mg/kg体重/日を根拠といたしまして、ほかにも同じか、もしくは近い値であるラットの繁殖試験、イヌの1年の試験によってサポートされる値だと結論しているというものでございます。また、安全係数についてはコリンエステラーゼ活性阻害に関しては血漿中のC_{max}に依存するということですか、得られたデータから種差が僅かであるというようなことも踏まえまして、安全係数を個体差と種差それぞれ半分ずつにして、結果として25と判断しているというものでございます。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

まず、9ページですね。永田先生から薬物動態のパラメータのデータがないということについてコメントをいただいておりますが、事務局から説明がありましたように、これは海外の評価書の評価ですので、それに記載がないということでしたので、やむを得ないということで御了承いただきたいと思えます。

15ページ、植物代謝のところですが、これも先ほどのアセフェートと同じように、植物のまとめとしての記載を最後に移動するというので、これは上路先生からいただきました。先ほどと同じですね。ありがとうございます。

あとはほとんどコメントがなくて、42ページの9行目、本日御欠席の小野先生からコメントをいただいております。これは部会でも議論した点ですけれども、JMPRの評価について、NOAELが一番小さいのがイヌの試験なのですが、それを用いずにラットの試験を用いていることについて、確認の意味でコメントをいただいたところだと思います。これは同じようなものという扱いで評価していたかと記憶しております。

安全係数25というのは事務局から説明がありましたように、血漿中のC_{max}にコリンエステラーゼ活性阻害が依存するとか、種差がほとんどないということから、安全係数を10×

10を5×5にして25にしているということでもあります。これについても念のための確認ということですから、御了承いただきたいと思えます。

全体を通して何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、メタミドホスのADIにつきましては、内容的には前版と変更はないのですが、より正確な平均検体摂取量が明らかになったことから、少し数値の変更がございます。したがって、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である0.056 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.00056 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である0.3 mg/kg体重を根拠として安全係数100で除した0.003 mg/kg体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思えます。

その後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

こちらにつきましても評価書案を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきたいと思えます。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくお願ひいたします。

それでは、次は資料2、スピネトラムについて説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料2のスピネトラムをお願いいたします。

経緯でございますが、4ページをお願いいたします。今回は第5版関係となっております。2016年5月に厚生労働大臣から評価の要請があったもので、評価第二部会で御審議いただきました。

11ページ、2行目から構造式がございます。このものですが、スピノシン誘導体の一連の探索研究から開発したマクロライド系の殺虫剤ということですが、今回は農薬登録の適用拡大申請、うめの追加に伴い評価要請のあったもので、試験成績としてはうめの作物残留試験が追加されました。また、海外評価書の記載に基づいて、ヤギとニワトリの動物体内運命試験、牛の残留試験、ラットとマウスの90日間亜急性毒性試験、そのほか、急性毒性試験の情報を一部追記いただいております。

14ページ、動物体内運命試験でございます。14ページの4行目から5行目を修正いただいております。スピネトラム-J及び代謝物に残留性はないと考えられたというところは修正いただいて、2%TRR未満、こちらは以下という御意見をいただいたのですが、データを確認して、未満と事務局で修正させていただきました。事実ベースだけの結果の記載とするという御意見でございます。

同様の修正を19ページにもいただきました。

23ページ、畜産動物のヤギとニワトリの試験がございますが、今回追記いただきました。ニワトリのほうで10%TRRを超える代謝物といたしまして、F、G、Pが認められておりま

す。

34ページ、25行目からの土壌残留試験の結果の表22の修正を上路先生にいただきました。状態のところで「畑水分」とあったものを畑と御修正いただきました。御確認いただければと思います。

35ページ、6行目から国内の作物残留試験がございますが、今回、うめの試験が追加されました。最大残留値には変更はございませんでした。

36ページの13行目からの畜産物残留試験、泌乳牛の試験ですが、こちらも今回追記いただいております。スピネトラムと代謝物BとDを分析対象とした試験でございます。

37ページ、推定摂取量は7行目から記載がございますが、今回、見直しをしていただいております。

37ページから毒性でございます。一般薬理試験がございまして、経口投与で行った試験、自発運動量の試験がございますが、2,000ですと自発運動量の減少があつて、最大無作用量600では影響がないというような結果が得られております。

38ページ、こちらの急性毒性試験、経口と吸入の試験を一部、今回は追記いただいておりますが、結果といたしましては、経口の試験は5,000 mg/kg超というような毒性が低いというようなものでございます。

39ページの14行目から急性神経毒性の結果がございまして、最高用量2,000でも影響なしという結果が得られております。

49ページ、これは48ページからで、2世代繁殖試験の結果の表になりますが、こちらの母動物の所見の網かけのところですね。難産と分娩遅延がありますが、これについて、代田先生からコメントをいただいております。1つ目が複数の所見を総合して難産と判断されたものと思います。定義が設定されていまして御教示くださいというものと、分娩遅延につきまして、妊娠期間に影響がないようですので、分娩開始から終了までに要する時間が長引いたのではないかと推察されるということで、その場合に遷延分娩あるいは分娩の遷延としてはいかがでしょうかというコメントです。

【事務局より】を御覧いただきまして、まず難産の定義ですけれども、報告書の記載では、**protracted and/or incomplete delivery**とされておりました。また、分娩の遅延についてですけれども、難産の認められた母動物のうちの全てではないのですけれども、最初の胎児の出産が認められた日から数日たって、さらに分娩があつたというような所見がございまして、これを分娩遅延とされたようでございます。どのように考えたらよろしいか、すみませんが御確認をいただければと思います。

食品健康影響評価、53ページをお願いいたします。17～21行目の植物体内運命試験の結果について御意見をいただきました。こちらの18～19行目の記載にありますとおり、主要成分としては親化合物のほかの代謝物としてB、C、D、Eがありまして、このうちBとDが10%TRRを超えて認められたと整理をしていることについて、稲の資料では代謝物Cが10%TRRを超えているのだけれども、言及しなかった理由をということで、與語先生から

いただいております。

これにつきましては、実際の農薬の使用場面を考えたときに想定されない状態の試料でのみ認められたということを部会のほうで御確認いただいて、ここには記載しなかったというものでございます。具体的には26ページを御覧ください。26ページの水稲の代謝試験ですけれども、一番下に表16がございまして、そのスピネトラム-Lの結果で代謝物Cの結果がございまして、これは植穴処理で処理7日後に10.7%TRRという結果がございまして、おめくりいただいて、ちょっと見にくいのですけれども、右から4つ目のカラムがTRRの結果なのですが、処理14日後以降ですと10%を超えないということで、このものは育苗箱処理か収穫7日前までの処理があつて、一方、この試験は植穴処理で植えた後、7日後の試料を採取した場合にのみ認められたということがあつたので、その点を御確認いただいて、ここには入れなかったというものでございます。

それに関しまして、上路先生からは10%TRRを超えて認められる試料があつたということで、それは事実として受けとめて、53ページの25行目のとおり、Cは追記をした上で、54ページの23～24行目に暴露評価対象物質の設定についての記載があるのですけれども、ここも代謝物Cはラットでも認められているので、ここで問題ないとしたほうがよいのではないかという御趣旨かと思うのですけれども、御意見をいただいているところでございます。扱いについて御意見をいただければと思います。

55ページ、ADIにつきましては、イヌの1年の試験の無毒性量2.4 mg/kg体重/日を100で除した0.024 mg/kg体重/日ということで、前版までの審議結果と同じものとなっております。

急性参照用量につきましては、一般薬理試験の自発運動量の減少が非常に高用量で認められたのですが、無毒性量はカットオフ値以上ということで、設定の必要なしと御判断いただいております。

56ページに西川先生から、EFSAのほうでは2世代繁殖試験を根拠に急性参照用量を設定しているので、どのようなエンドポイントを根拠にしているのかとコメントをいただきました。EFSAの評価書からは詳細な点は不明ではあるのですけれども、2世代繁殖試験の母動物で先ほど見ていただいた難産があり、児動物では分娩時の生存率減少がその難産に伴って起きているとされておまして、これが考慮されて設定根拠とされたのではないかと考えられます。部会のほうでは、こちらの難産ですとか胎児の影響については、単回投与の影響とは判断しないと御審議をいただいたものでございます。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

まず最初が14ページからです。これは動物代謝の分布に関するところで、4行目に永田先生から修正が入っておりますけれども、これは永田先生の部会でしたか。

○永田専門参考人

そうです。すみません、私のミスというか、漏れてしまったところです。よく読むと、これは残留性を見たわけではないので、実験者の推測の域ということで、これはやはり消すべきだと。同じようなところがもう一つ後ろにあります。これはTARが6%となって、これで残留されないというのは厳しいかなと思ひまして、これも省くということを提案させていただきました。ちょっと忘れていたのですけれども、最終的に53ページの食品健康影響評価にも同じようなことで、168時間後に残留性はないと書いてありますので、これも一緒に削除していただければいいかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。そのように修正したいと思います。ただし、できれば部会が終了するまでに修正をいただけたらよかったです。よろしくお願いします。

49ページ、これはラットの2世代繁殖試験に関するもので、49ページの3行目から本日御欠席の代田先生から質問が出ております。1つは難産の定義に関すること。2つ目は分娩遷延とあるけれども、別の遷延分娩という記載のほうがよいのではないかという御意見かと思ひます。これは納屋先生から御説明、御意見をいただければと思ひます。よろしくお願いします。

○納屋座長代理

私が所属しております第二部会で審議をいたしましたので、第二部会の生殖担当であります私が説明をさせていただきます。代田先生からいただいた質問は、難産にいろいろなものが総合的に含まれているのではないですかという御質問で、そのとおりだという回答でございます。

ですから、分娩遅延を難産の中にも含めてしまって、ここは分娩遅延という言葉がこの表の中に出てきておりますけれども、そこを削除する。難産に統一するということが問題解決としては一番スマートな形であると考えましたので、第二部会の座長でいらっしゃいます三枝先生のお許しが出れば、そのようにさせていただきたいと思う次第でございます。

○西川座長

ただいまの納屋先生の御意見に対して、三枝先生はいかがでしょう。

○三枝専門委員

納屋先生の御提案どおりでいいと思ひます。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、分娩遅延という所見も大きく難産に含むことができるというお考えでしたので、分娩遅延という所見を削除ということにしたいと思ひます。ありがとうございました。

次が53ページの28行目からのボックスに、これも本日御欠席の與語先生からコメントをいただいております。要は水稻において代謝物Cが10%TRRを超えて検出されているけれども、それに言及していない理由を教えてほしいということで、事務局から説明がありましたように、植穴処理後7日だけの数値であって、当該使用方法は登録されている使用方

法とは異なるということから、当初は10%TRRを超える代謝物として含めていないということだったのですが、それに関連して上路先生からも御意見が出ておりますので、追加を含めて御説明をお願いしたいと思います。

○上路専門参考人

私は非常に素直に植物代謝のデータを見まして、問題になっている代謝物Cというのが10%を超えているからという意味で書き込みました。頭の中には、Cが暴露評価対象物質にならないからという非常に安易な気持ちもございまして書いたのですが、事務局のほうから出されました與語先生への回答に対して、こういう議論があったのかということがわかりました。

ただし、今までこの暴露評価対象物質を記載するときに、どういう使用方法で試験をやっているかということは、あまり検討された記憶がないです。植物体内運命試験としてやられた試験の中で10%を超えていたものは一応ピックアップしてきたという経緯がございます。ですから、私はそういう意味で書いたのですが、先ほど来ありますように、前提として部会での検討結果が最優先であるということであれば、どちらでも私は構いません。入れても入れなくてもという気がするのですが、今までの整理でいったら、素直に10%を超えていたものに関しては入れるというのが今までのやり方だと私は思っています。

○西川座長

ありがとうございました。

ただいまの御意見を踏まえて、53ページの23～27行目に上路先生から修文をいただいています。この代謝物Cは、実際には暴露評価対象物質に含めないの、大勢に影響はないと思うのですが、上路先生の御説明のように、こういうケースでは通常、記載してきたということがありますので、同じような形で記載をしたほうがよいと思いますけれども、これも三枝先生の部会ですので、座長の御意見を伺いたいと思います。

○三枝専門委員

上路先生の御提案で結構だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、修文案としては、23～27行の上路先生の案を採用したいと思います。それに伴って、54ページの23～24行目もCを追記するという修正が加わることになるかと思いません。ありがとうございました。

あとは56ページに私から、EFSAのARfDの評価に2世代繁殖試験における所見をエンドポイントにしているけれども、一体どういうエンドポイントを根拠にしたのか確認をしたかったのでコメントをしました。EFSAの評価は一番新しい評価で、あまり見て見ないふりをするのもどうかということ、念のために確認をしたのですが、エンドポイントとしては恐らく難産であるということで、部会でそれが単回投与の影響とは考えられないと

いう議論があったようですので、特に問題はないかと思えます。

議論をし残したところは恐らくないと思えますが、全体を通して何かお気づきの点があれば、お願いいたします。ないようですね。

そうしましたら、本日の審議を踏まえまして、スピネトラムのADIにつきましては、前版から変更なし、0.024 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、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はカットオフ値以上であったことから、設定の必要はないといたします。以上の結果を農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思えます。

今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくお願ひいたします。

それでは、次に行きたいと思えます。農薬ブプロフェジンの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料3をお願いいたします。

経緯ですが、資料3の5ページをお願いいたします。2016年5月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請のあったもので、評価第二部会で御審議いただきました。適用拡大に関するもので、今回は作物残留試験、国内のものと海外のものが追加されました。周産期及び出産後の発育に及ぼす影響という試験も追加提出されております。また、海外評価書に基づきまして、泌乳牛、ニワトリの動物体内運命試験、泌乳牛の残留試験についても今回御確認いただき、追記いただいたところでございます。ほかに急性参照用量の設定をいただきました。

12ページ、構造式は29行目からの記載のとおりでございます。チアジアジン環を有する殺虫剤で、脱皮異常による殺幼虫作用及び卵がかえらないようにするということが作用機作となっております。

コメントですけれども、23ページになります。こちらは水稻の試験ですけれども、試料を採取して代謝物の検討などを行ったものと、オートラジオグラフィーの実施の期間が記載されていて、ちょっとわかりにくいということで、検討に使った試料の採取時期を残して、11～12行目のオートラジオグラフィーの検索の実施期間については削除するという形で、與語先生からわかりやすく記載の修正をいただきました。

31ページ、今回は作物残留試験が追加されまして、最大残留値ですけれども、国内では可食部における最大残留値が最終散布14日後に収穫した荒茶の12.4 mg/kg、海外ではだいたいの0.02 mg/kg、代謝物G、Jは全て定量限界未満というような結果でございました。

32ページの畜産物残留試験を今回追記いただきましたが、B、G、Lを分析対象として試験は実施されました。

すみません、説明が飛んでしまいました。21ページ、22ページに家畜の動物体内運命試験がありまして、今回はこちらにも追記いただきまして、10%TRRを超える代謝物としてBとLが認められるというような結果でございました。

33ページにお戻りいただきまして、推定摂取量ですけれども、今回見直しをいただきました。

毒性ですけれども、33ページから一般薬理がございまして、経口投与で実施された試験として、マウスの一般状態確認試験で1,000 mg/kgでは自発運動量の低下傾向があるというような結果が出ております。

急性毒性ですけれども、34ページの下の方からございまして、LD₅₀は2,000超くらいで、次のページですと、1,640、2,020というような結果が出ております。

44ページの下の方から45ページ、マウスの併合試験がございまして、こちらで肝細胞腺腫と肺の腫瘍ですね。こちらについての記載がございまして、8行目から肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したとあるのですけれども、西川先生と小野先生から背景データとの比較ができると、よりよいのではないですかというようなコメントがありまして、こちらは報告書のほうの記載を確認いたしまして、8行目の後ろの方から10行目に背景データの範囲を追記いたしました。

また、肺のほうについてももともと背景データの記載はしてあったのですけれども、本試験における発生頻度ですとか、背景データにおけるパーセントも追記をして、少し整理いたしました。いずれも背景データの範囲内という結果でございまして、御確認いただければと思います。こちらは発がん性は認められなかったという結論とされております。

48ページ、13行目の(4)ウサギの発生毒性試験がございまして、こちらは母動物で摂取量の減少ですとか体重の減少が投与初期にございまして、こちらは急性参照用量の設定根拠としていただいております。

48ページの23行目からの遺伝毒性について御議論をお願いします。28～32行目に網かけがございまして、この内容につきまして、部会で議論がありました。おめくりください。49ページの【事務局より】にありますとおり、小核試験の試験が2本ございまして、具体的には50ページの上の方の表で2本の試験がありまして、上の段のより高用量まで実施されている試験①、下の欄の試験を②とさせていただきます。この2本の試験のうち、②の試験で陽性の結果が得られまして、部会の審議においては先ほどの網かけの記載案が提案されたのですけれども、この点について結論には至りませんで、幹事会で検討いただくこととされたものです。

部会での主な意見は、こちらの3つが主なものになりますけれども、記載してございます。②の試験ですが、定量性には問題はあるものの、小核の誘発には再現性があるということと、幼若赤血球の出現率も有意に低下しているということ。陰性と判断された①の試

験でも散発的には小核の誘発が認められ、本剤が *in vivo* で小核を誘発する可能性は否定できないと考えられました。ただ、本剤には発がん性がないので、遺伝毒性試験で陽性の結果が得られていても、毒性学的に問題はないと考えるというような意見が出されました。

また、一般薬理試験において低体温（1.5℃の低下）が認められていて、小核の誘発は低体温に起因する場合もあるが、本剤における陽性の結果が必ずしも低体温のみに起因するとの根拠もないというような御意見も出されておりました。

発がん性は認められないという御結論をいただいているのですけれども、ラットでは前がん病変である甲状腺C細胞過形成の増加が認められていることもあり、遺伝毒性陽性のまま「発がん性がなく」「生体にとって問題ない」と判断してよいのか疑問であるというような御意見も出されたところでございます。

これに対して西川先生からは、仮に弱い肝発がん性ありとなった場合でも、プロモーション作用によるものであり、遺伝毒性とは関与しないと考えられます。記載については専門家の御意見を尊重したいと思っておりますという御意見をいただいております。

これは本間先生から御連絡をいただいたのですけれども、林先生と本間先生で御相談いただきまして、48ページの34～37行目の案でいいのではないかと御意見をいただいたところでございます。こちらについて御審議いただければと思います。

55ページ、こちらは今回追加提出された試験で、周産期及び出産後の発育に及ぼす影響試験ということで実施がされまして、妊娠15日から哺育24日までに混餌投与で試験が実施され、ここに記載のある種々の検査項目について検査がされました。結果として影響なしというような結果が得られているものでございます。

57ページ、こちらは食品健康影響評価でございます。遺伝毒性のところについては、まだこれから御審議をいただくのですけれども、部会で御議論をいただいた内容を御説明させていただきますと、57ページの30行目から暴露評価対象物質がございしますが、代謝物としてはBとLが10%TRRを超えて認められておりますが、ラットでも認められているということで、暴露評価対象物質ブプロフェジンと設定いただいております。

ADIにつきましては、前版の判断と同じで、併合試験の無毒性量の0.90 mg/kg体重/日を100で除した0.009 mg/kg体重/日。

急性参照用量につきましては、先ほどのウサギの試験ともう一つ、90日のイヌの亜急性毒性試験の高用量で一部所見が認められまして、失礼しました。40ページの中ほどにイヌの試験があるのでございますけれども、この試験の最高用量で鎮静ですとか軽度歩行異常失調というような所見がございまして、こちらがあったため、急性参照用量の設定根拠とされました。これらの無毒性量50 mg/kg体重を100で除した0.5 mg/kg体重と設定いただきました。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

最初が23ページでしょうか。水稻①の試験で11～12行目にかけて、與語先生から修正の

御提案が出ています。要はオートラジオグラフィーの処理期間を削除したということのようですけれども、今日與語先生はあいにく御欠席ですので、このことについて、上路先生から何か御意見はございますか。

○上路専門参考人

前の文章だとわかりにくいということで、與語先生が御指摘されたのだと思います。修正文章で結構です。わかると思います。

○西川座長

では、與語先生の修正案にしたいと思います。ありがとうございます。

次が45ページ、これはマウスの慢性毒性/発がん性併合試験についてですが、8行目から一番高い5,000 ppmの投与群で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したとあります。それに続いて、元の文章では「肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計発生頻度に有意差は認められなかった」で終わってしまって、発がん性の結論として、発がん性が認められなかったとしているのは、肝細胞腺腫をその影響ではないと否定する根拠が弱いというか希薄な感じがしましたので、下にありますように肺腫瘍では背景データとの比較をしているわけですから、肝臓の腫瘍についても同じようなことが言えないかということで、事務局に確認をお願いしたところでした。

そうしましたら、やはり肝細胞腺腫についても背景データの範囲内に入っているということですので、これでマウスについては発がん性なしという結論で問題はないかと思えます。同じような意見が小野先生からも出ております。特にこれは問題ないかと思えますので、次に行きたいと思えます。

48ページの遺伝毒性です。50ページの表38の最後のほうに*in vivo*の小核試験が2つ実施されていて、上の試験では陰性、下の試験では陽性となっていることについて、49ページの2行目からのボックスに種々の御意見が出ております。遺伝毒性試験のまとめとして、48ページの34~37行目に記載があって、これは林先生と本日御欠席の本間先生が相談されて決めたことですが、まず林先生に追加説明をお願いできますか。

○林専門委員

まず事務局に質問です。今、気がついただけけれども、この小核試験の②はいつ提出されたのですか。これは第3版で、第2版も幹事会で審議されていて、それが2012年11月20日に審議されています。今回は第3版ということで、どうしてその第3版になって、こういう議論が湧き起こってきたのかなというのが、まず最初の私の疑問でございます。

内容ですけれども、①、②という2つの試験があります。この①は古い試験ではあるのですが、当時のOECDのテストガイドラインにのっとって、きちんとされた試験で、これの陰性という結果は非常に評価できると思います。2つ目の試験は新しい試験と言えば新しい試験ですけれども、最高用量の2,000 µg/mLのところ1点のみで2%という、これは我々小核をやっている者からすれば、びっくりするような値です。要するにポジティブコントロールのような値の反応がぽつんと出ている。その半分の用量のところでは、それは

もう完全にコントロールレベルに消えてしまっている。こういう出方は私自身も経験がないし、これはどう説明をするのかがわからない。恐らくラボもそう思ったと思うのです。

それで追加試験で再現性を見る試験をやったのですけれども、そのときにも最高用量のみでかろうじて反応は出ているのですが、この2%のほぼ1/10の反応しか出ていない。そういうものをもって本当に再現性ありと言うのかどうか。それも非常に疑わしいところで、結論から言うと、これもヒトに対するリスクアセスメントに及ぼす懸念は非常に低いものと言わざるを得ない。

もう一つは、*in vitro*の染色体異常試験があるのですけれども、これは陰性です。*in vivo*の陽性結果というのは*in vitro*でエンドースされるというのが一応基本です。もちろん*in vivo*だけで陽性になるものもありますけれども、*in vitro*でのエンドースがないわけです。だから、それも不安材料の一つ。

総合的に見ますと、ここでの遺伝毒性は確かにこういうアンビギュアスな点があることはあるのですけれども、総合的に見て、少なくとも生体にとって有害な遺伝毒性はないと断言してもいいと思います。

あとは文言の問題なのですけれども、そもそもは昔の第2版の文言を使っておいてもいいと思うのですが、評価第二部会の本間専門委員も入ってつくられた最後の文言の修正案、これに私も同意しますので、これで進めていただければいいと思います。

ただ一つ、日本語として、36行目のところですが、「試験では全て陰性であったこと、発がん性もないこと」というふうに文章がはっきりしないところがあるので、その2つ目の「ことから」の後の読点をとってしまえば、もう少しわかりやすくなるのかなと考えます。要するにどこがどこにかかるのかをもう少し明確にしておいたほうが、後で見たときに問題にならないかなというような意見です。

したがって、先日別の場所で本間専門委員ともお話をしたのですが、最終の評価に大きな影響を与えるものではないし、この表現として、この程度でいいのではないかということで、一応、2人の間では合意しております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

48ページの34～37行目の修正案ですけれども、それに若干修正を加えてもよいという御意見だったのですが、内容的には変わらないかと思います。この書きぶりによいかどうかについてですが、発がん性がないということは先ほどマウスの試験で明確になったと思いますので、それは事実だと思うのですが、一つ気になるのは、遺伝毒性試験の中で発がん性がないから生体において問題となる遺伝毒性はないという結論になるのは、それだけをもって、そういう結論になっているとは思わないのですが、恐らく私の記憶では、そういう記載をしたことがないと思います。前例がないので、そのあたりは慎重に議論をしたいと思います。御意見をお願いします。どうぞ。

○山添委員

前回のときにこの小核のことを少し問題視したものですので、私のほうから意見を言わせていただきます。今日林先生にお答えいただいて、結果と解釈について、私はすごく安心をしました。小核の結果が2つの相反する結果が一応出ていたけれども、最初の試験は比較的高い投与量まで行った試験で、ちゃんとガイドラインに律した試験であるということをお話しいただきましたので、それで安心しました。

もう一つは、今、西川先生からおっしゃっていただいた発がん性の件です。結局、今までは遺伝毒性は遺伝毒性としていて、遺伝毒性があっても、発がん性の試験があっても陰性だから、それだったらどうでもいいのだというような極端なことになるのは、特に必ずしもデータが十分でない、こういう農薬のような評価の場合は、そういう表現については慎重にあるべきだと思います。したがって、できれば、発がん性もないという表現を除いた形で、文章として整合性がとれるのか、とれないのか、そのへんのところを御議論いただけるとありがたいです。

○西川座長

ありがとうございます。

私も全く同じ意見で、ここに発がんという言葉は加えないほうがいいと思いますし、それがなくてつながるかどうか、林先生に御判断をいただきたいと思います。

○林専門委員

私はなくてもいいと思いますけれども、第2版の幹事会で、その上のところに「発がん性もないことから、発がん性との関連性は低く、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」という、違いましたか。

○堀部課長補佐

まず、第2版の文章を御紹介します。

○横山課長補佐

この小核試験は、陽性の結果が出ているものについては、第2版の幹事会の際に御審議いただいております。そのときの最終的な記載ですけれども、*in vivo*、小核試験の1試験において小核の誘発が認められたが、ブプロフェジンに発がん性もないことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたというような結論をしていただいています。

○林専門委員

確かにそれは書き過ぎかもわからないですけれども、それで認められてしまっているというところはあるかと思います。ここで私も別に、その発がん性との関連についての部分は削除しても問題ないと思いますけれども、これはどうでしょう。持ち帰りのほうがいいでしょうか。ここに座長がおられるので、そこで決めてもらってもいいかもわからないですけれども、この点について、本間専門委員がどういうふうにレスポンスをされるかはわかりません。私が話をしたときには、本間専門委員は、この文言は入れたほうがいいとい

うようなニュアンスを私は受けております。

○西川座長

どうぞ。

○浅野専門委員

今の林先生の御意見も伺っていて、どちらかと言うと、遺伝毒性というのは発がん性に対してコメントをするべき内容だと思いました。つまり、遺伝毒性に対して発がん性を持つてくるというよりも、発がん性を議論するときに遺伝毒性があるかないかという判定をする。ですから、この部分で発がん性はないことからというのは、むしろ書かないのでいいのであれば、抜いたほうがすっきりすると思います。

ですから、今、林先生が説明していただいた、この遺伝毒性試験だけで問題ないという判定ができるのであれば、「発がん性はないことから」というのは余分な言葉ではないかと感じています。

○西川座長

三枝先生、どうぞ。

○三枝専門委員

最初のところで事務局から説明がありましたけれども、部会でどういう表現にするかということが非常に困りましたので、幹事会で決めていただきたいというのが経過です。林先生も少しお話しになりましたけれども、遺伝毒性担当の本間先生は発がん性がないからと、これは強調したいという御意見でしたので、そのへんも含めて皆さんに御議論をしていただければと思います。冒頭に申しましたけれども、部会でお手上げ状態だったので、皆さんにここでお知恵を拝借したいと思います。

○西川座長

どうぞ。

○納屋座長代理

第2版を審議したときの幹事会の座長だったので、ちらっとお話を申し上げますが、そのときには本間先生もいらっしゃいまして、第2版の文面ができております。そのときには、2つの試験のうちの1つで陽性結果だったけれども、より高い用量までやった試験のほうでは陰性だったとまではっきり書いていたような記憶があります。それをもとに、生体にとって特に問題となるような遺伝毒性ではないと判断したというのが、この項目の結論でした。

なのに、何か今回、データが新たに加わったわけでもないのに、どなたかが再現性があると急に言い始めました。それで今回これだけもめてしまっているのです。もとに戻ったらいと思うのです。第2版のときの結論のままにしておくのが、私は一番いいのではないかと思います。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

多分それが一番いいかなと思っけていますけれども、ほかに御意見はございますか。林先生、それでよろしいですか。

○林専門委員

私はいいですけれども、やはり第二部会並びに幹事会の本間専門委員のお考えというのは、私は尊重すべきだと思います。私は個人的に聞かれば、発がん性の記載は要らないと言いますけれども、直接携わられた委員の御意見はやはり尊重すべきだと思いますので、そこを御斟酌いただければいいかと思ひます。

○西川座長

それでは、念のため、本間専門委員に確認したくないですか。

○堀部課長補佐

したくないのではなくて、先ほど三枝座長がおっしゃったように、納屋先生もおっしゃってくださったように、部会の際にその2版のときの記載を大幅に変えたものを御提案されているので、仮にこれで本間先生はよろしいですかと申し上げても、議論が平行線になるのではないかと事務局としては懸念をいたしました。

正直なところを申し上げますと、幹事会の場で、今日は事務局のスケジューリングが悪くて、本間先生にお越しいただけないところなので、ここでお二人で御議論をいただくことができないというのが最大のちょんぼなものですから、もし可能であれば、本間先生の御確認をいただけないと評価書がまとまらないのであれば、次回もう一度この部分に関して、お二人がおそろいの場で御議論をいただいたほうがいいのかと事務局では薄ら思っていたのですが、いずれにしましても、恐らく部会に戻すと三枝座長がお困りになるだけかなというところを、あるいは本間先生にお戻しすると事務局はお手上げになるなと思っけて、どうしたものかなと悩んでいたところでございます。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

私は、こちらはそのため幹事会でもあるので、幹事会で御決定いただければいいのかなと思っけています。と申しますのは、今回は発がん性はなかったのによかったですけれども、実を言うと、ポテンシャルとしましては、アルタードフォーサイがふえておりますので、農薬はどうしても高用量で最高用量は投与いたしますので、時として肝臓の腫瘍などが出てくる人が多いです。それと比較しても、今回はものすごくヒトの推定摂取量、あるいはADIで低いですし、間も開いておりますので、林先生が最初にまさしくおっしゃったように、ヒトの暴露としては、その可能性はないというようには言えると思ひます。しかし、西川座長がおっしゃったように、今まで使ったことのない文言を使うということについては、幹事会でしっかり御議論をいただければ、ありがたいと思っけております。

○西川座長

要するに部会で、この判断については幹事に預けるという判断でしたね。私がコメントをしたのは、専門家のお二人にお任せするみたいなことも言ってしまったのです。ただ、どなたとは申し上げていなかったのですけれども、そのへんは頭の中で、ある意味で收拾がつかないことになっていますが、林先生、どうぞ。

○林専門委員

これはもうどこまで行っても平行線の議論になると思います。だから、それも考え方次第ですし、ここは幹事の座長一任ということをご提案したいと思います。

○西川座長

非常に嫌な役目です。でも、本日御欠席であるということはありません、そういう意味で申しわけないとは思いますが、本間専門委員が御納得できないかもしれませんが、林先生は発がん性という記載を除いても文章は通じるということでしたので、そのような記載でまとめたいと思います。よろしいですか。では、そのようにしたいと思います。

あとは議論の残りはないですか。

○堀部課長補佐

今のところですけども、どこからどこまで消すかだけ御教唆いただければ、事務局は非常に助かります。

○西川座長

36行目の「発がん性もないことから、発がん性との関連性は低く」まででいいかと思えます。

○堀部課長補佐

そうすると、35行目の後ろのほうからで、「高用量での結果であり、*in vitro*試験では全て陰性であったことから、本剤は生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」という形ですね。

○西川座長

そうなると思います。

○堀部課長補佐

わかりました。ほかに審議漏れはございません。

○西川座長

よろしいでしょうか。どうぞ。

○吉田委員

これはあくまで御提案なのですが、私が毎年9月に行っているJMPRは発がん性の試験の後に遺伝毒性を持ってきていて、それで、そのことについて記載をするという欄を設けております。この発がん性についてはこうだとか、遺伝毒性のものではないというようなことを加えるという順番になっています。

○西川座長

なるほど。わかりました。ありがとうございます。

それでは、結論に移りますが、よろしいでしょうか。

それでは、本日の審議を踏まえまして、ブプロフェジンのADIにつきましては、前版と変更なく、0.009 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である50 mg/kg体重を安全係数100で除した0.5 mg/kg体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思えます。

今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

では、評価書案を修正いたしまして、食品安全委員会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくをお願いいたします。

それでは、次に「(2) 農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて」、事務局より説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

前回の幹事会でも御議論いただいたところでございますが、審議が途中になってしまったこと、あとは先生方から前回審議のときにいただいた御議論を踏まえて事務局で直したのですけれども、お取り扱いが先生方によって意見が分かれているところがございますので、その点を順に御紹介させていただければと思います。資料5を御覧いただければと思います。

3行目の林先生のボックスのところは前回にも御確認をいただいたところでございますけれども、部会間での横の目合わせをきちんとするのだということと、わかりやすく、できるだけ簡潔にということを主眼に置くのだということが基本線になっているということだけ、もう一度御確認をいただいた上、先に進めたいと思います。

【事務局より】として4行目に書いたのは、いわゆるAdaptationと英語で表現される言葉について、この取扱い案の前回御提案したときに、適応反応と適応性変化という2つの言葉が、Adaptationという言葉が当たるであろうところに2つの違う用語がありましたけれども、わかりやすいということであれば、1つの単語に統一すべきだろうということがございましたので、全体として、適応性変化という言葉に統一をさせていただいております。

その上で、まず議論がございましたのは、1ページの9行目ですが、各部会で公平に判断すると。公平か不公平かということではないということがございましたので、「共通的な判断のため」と御提案をいたしました。小野先生からは「各部会で一貫性をもった判断を行うため」という、後ろのほうに合わせてはどうでしょうかという御意見をいただいた一方で、長野先生からは「共通的な」に同意しますということで御意見をいただいております。

この点是用語の使い方の問題ですので、先生方の御感触で、後ろでは確かに一貫性という言葉があって、西川先生からは、そこの2つは合わせておかないといけないよねという御指摘をいただいておりますので、2つを合わせるという観点で、どちらがよいか。あるいは違う言葉がいいのか、公平、共通、むらなくとか漏れなくとか、いろいろ何か修飾語があるのかもしれませんが、後ほど御意見をいただければと思います。

6行目の「1. はじめに」というタイトルを消しましたので、15行目を「1. 背景」という言葉にタイトルを変えております。

1ページの24行目、肝細胞肥大が何で起こるかということで、永田先生から「化学物質投与による」と明確にしてはどうかという御提案をいただきました。

2ページ、7行目に網かけがかかっておりますけれども、ここが「一貫性をもった」という表現が残っているところがございます。前のところとあわせて、2カ所は同じ言葉を書いたほうがよろしいのではないかと御指摘をいただいております。

2ページの16行目から「2. 肝肥大とは」ということで、まず、肝肥大についての解説を書いたところがございます。

20行目から「(1) 機能的変化」になりますが、こちらは永田先生からの修文ですけれども、肝細胞の薬物代謝酵素の酵素だけではなくて、「関連タンパク質(薬物代謝酵素及びトランスポーター)を誘導し」と記載をしてはどうか。生体内異物に対する代謝排泄能を上げ、それに適用するために生じたものであると直してはどうかということでございます。

コメントとしては3ページの一番上のボックスにありますけれども、排出型トランスポーターも誘導されること、排出型トランスポーターは生体内に取り込まれた生体外異物に対して、生体はその機能の恒常性を保持するため代謝酵素と同時に誘導されるということで、薬物代謝酵素というところを関連タンパク質と直してはどうかと御提案をいただいております。

その次ですけれども、適応性変化が起こるときに、当初案では「核内受容体を介することが多く」としていたのですが、核内受容体のみでなく、核内転写因子、例えば、AhRですとかNrf2の活性化というのも介することが多いということで、中島先生から追記をいただきまして、永田先生からも同じところに関しては検討すべきではないかということでコメントを事前にいただいていたものでございます。関連遺伝子の発現亢進を経て代謝関連タンパク質、ここの酵素ではなくて、関連というところも先ほどと同じ趣旨で永田先生から御修文いただいておりますが、関連タンパク質の合成亢進へと進むということでつなげていただいております。

この反応は可逆性であり、当初案では、生体にとって望ましい反応であると考えられるとしていたのですが、小野先生から、さすがに「望ましい」ではないのではないかと、有害な反応ではないと考えられるくらいにしてはどうかという御提案をいただいております。その有害な反応ではないということに関して、親委員の先生方から、何で有害な反応ではないのかということが一言あったほうが、よりわかりやすいのではな

いかという御意見がありまして、例えば、生体にとっては下界の反応に対する対応というくらいの反応ではないとか、何か少し理由があったほうがよろしいのではないかという御指摘をいただいたところでございます。

先ほど御紹介いたしました核内受容体、核内転写因子のところですが、2ページの33行目のボックスで西川先生から「AhRを介する経路は、ダイオキシンのように、肝細胞肥大に加えて変性・壊死を伴う場合が多いことが知られている（文献5）ので、ここに加えない方がよいと思います。また、Nrf2は肝細胞肥大を促進するとする文献はありますが、Nrf2単独で肝細胞肥大が誘導されるとする文献はあるのでしょうか」という御質問をいただいております。この点について、どこまでを説明の中を含めるかということについて御議論をいただければと思っております。

3ページの2行目から「(2) 形態学的変化」のところは前回御審議いただいたのに加えて、永田先生から、酵素を関連タンパク質としてはどうかという御提案をいただいております。

16行目から基本的考え方、いよいよ本丸でございます。

17行目「1) 原則」の最後、25行目でございますが、24行目で「それぞれの剤において」と書いてあって、25行目にさらに「個々に判断」と、それぞれということが1行の間に2回も出てきていて、西川先生からくどのような気がしますということで、浅野先生からも個々に判断というところを御削除いただいておりますので、それぞれの剤において認められた所見等を総合的に判断するというところで、西川先生の御指摘の部分もすっきりしたのかなと事務局的には考えていたところでございます。

4ページは、基本的に既に御審議済みでございます。永田先生から7行目に1カ所、読点を入れたほうがわかりやすいという御提案。

また、34行目で西川先生から「若しくは」を平仮名に直していただいたのですが、実は役所的には「若しくは」と書くのが、本当に役所的で申しわけないのですが、役所ではここを平仮名で書くと「若しくは」と直されてしまうので、できれば漢字のままで行かせていただければ、非常にありがたいと思っております。本当に申しわけありません。

5ページにまいりまして、3行目から「④脂質代謝系の変化を伴う場合」でございます。

5行目で血液生化学項目という言葉があったのですが、血液生化学的検査項目ときちんと書いたほうが良いということで、西川先生、浅野先生からコメントをいただきました。

12行目ですけれども、血液生化学の検査値の増加ですとか、病理組織学的変化が観察された場合には、肝肥大が毒性影響に関連している可能性と書いてあったところを、西川先生から毒性影響である可能性を考慮すると、いずれにしても、考慮することなので、関連というばやかした表現ではなく、あるというふうにきちんと書き切ったほうが良いのではないかという御提案かと思っております。同じ御修文を23行目にもいただいているところでございます。

ここまでが基本的に8月に一旦御覧いただいた内容で、28行目からの甲状腺のところ

議論が白熱してしまいまして、審議が未了になっているところでございます。ボリュームはまず、林先生から前回のときに削除していただいたところですが、そもそも甲状腺機能への影響と肝肥大の関連について、この項目に置いておく方がいいのか。あるいは注意事項として書くべきなのかという点も含め、扱いについても御議論をいただく必要があるのかなと思っております。

あくまでも肝肥大の判断基準を書いている、ここは毒性と判断すべき肝肥大についての議論なので、むしろここに書くのではなくて、例えば、7ページからで「3）留意すべき点」というところがあるので、甲状腺の変化が起こっているときの肝肥大についてはよく注意しなさいねということを7ページ以降に持っていくということもあるのかなと思っております。内容と取り扱いについて御検討をいただければと思っております。

先生方からいただいたコメントについては、6ページの14行目以降のボックスでまとめさせていただいておりますが、1点だけ。14行目のボックスの下、長野先生のコメントの2つ目ですが、「薬物退社酵素」がなぜか帰ってしまっているのが、漢字の打ち間違いです。メタボリズムの「代謝」でございます。大変申しわけございませんでした。

ここは、この扱いについて御検討をいただければと思っております。

18行目から「(2) 適応性変化と判断すべき肝肥大」ということで、甲状腺機能への影響もない場合にはというところは、その甲状腺について、この関連性との関係で、どのように判断すべきかという点で取り扱いが決まってくるのかなと思っております。西川先生からコメントを頂戴しております。

22行目からですが、永田先生から、受容体及び転写因子の関与が示唆されということで、適応性反応の範疇に転写因子を含めるということですので、こちらは一番最初に申し上げた2ページの御議論によって書きぶりが変わる可能性があるかなと思っております。

7ページにまいりまして、7行めから「3）留意すべき点」をまとめさせていただいております。

16行目から「(2) 肝重量の増加を伴わない肝細胞肥大」について書いてあるのですが、重量変化がないようなところでの肝細胞肥大は軽微であって、肝障害もなく、あるいは血液生化学的指標の変化がないときには適応性変化と考えられ、毒性影響とはしないとあえて書いてあるのですが、これは前のところと被っているし、西川先生から、意味がないので、16～20行目までばっさり削除してはどうかという御提案をいただいております。確かに重複感が満載なので、削除でもよろしいのかと思っておりますが、後ほどコメントをいただければと思います。

23行目からですが、こちらは27行目、28行目を先月の審議の前に、林先生から御削除の御提案をいただいているところでございます。

30行目から「(4) 肝重量との関連」についてです。すみません、ここは私が8ページに【事務局より】ということで、御意見をくださいと申し上げたときの伺い方があまり適切ではなかったため、先生方の御議論が錯綜してしまったのではないかと、後で読み返し

て反省しているところでございます。

これまで、このガイダンスの中で書いていただいているように、そもそも肝重量の変化があるということは変化があるのだけれども、それを毒性ととるかどうかという点については、今までは重量だけでも変化したら毒性だととってきたけれども、それをほかの指標とかを絡めて考えて、重量変化を毒性の中にも含めるか否かを判断しましょうねというところを基本的な考え方として整理をし直したにもかかわらず、私がここで伺ったときに、これまでは絶対重量と比重量が変わったら毒性影響としてきたけれども、これから比重量に重きを置いて、どうやって毒性ととるのですかというような御質問をしてしまったので、両方が動いたら毒性でしょうというような先生方からのお返事をいただくという結果になってしまいました。

肝臓に何か影響があるかもしれないというフラグを立てるときには、事務局が本来書きたかったのは、特にげっ歯類の場合には比重量の変化をもって、肝臓に何かあるかもしれないフラグを立てましょうと。ただ、その比重量の変化が毒性かどうかということは、肝障害があるかどうかとセットにして考えるべきであるということでもよろしいかということも聞きたかったです。

一方で、非げっ歯類の場合には、比重量だけで判断してしまうのはいささか危険かもしれないので、絶対重量と比重量が動いていることをもって、肝重量が変化をしていますよというフラグを立ててはどうですか、そういうまとめ方にしてはどうでしょうかという御提案だったということでもございます。それが毒性かどうかというのは、その次のステップなのですけれども、私がこれを毒性と判断しますかと伺ったので、先生方のコメントが毒性とすべきだとか、毒性ではないとか、というようなことでコメントをいただいたものと思います。

長野先生、浅野先生からは、今、私が申し上げたところをきちんと読み取っていただいて、重量変化があった場合に、ほかのパラメータ等が動いていることをもって肝障害の指標として、肝肥大を毒性ととるのだよということを整理していただいたものと思っております。

非げっ歯類の場合ですけれども、絶対重量の変化が肝重量の変化を反映する場合もあるというところに「原則として」と入れてはどうでしょうかということで、西川先生、小野先生からコメントをいただきました。

審議の時間をとっていただきたいので駆け足で進めておりますが、8ページの9行目から「(5) 血液生化学的検査結果」でございます。この項目については、毒性試験の血液生化学的検査では肝障害の指標を含めと書いたのですけれども、血液生化学的検査では肝障害だけではなくて、肝肥大に伴って生じるような生化学的指標というのがたくさんあるので、肝障害とだけ書いてしまわないほうがいいのではないかとということで、親委員の先生から御指摘をいただいたところでございます。例えば、肝肥大に伴って生じる肝臓の生化学的指標を含めとか、もう少し、肝障害まで行かない前の例示のほうがよろしいのではな

いかということでございます。

判断基準としては、血液の場合には原則として有意差がついたところで判断とするのだけれども、正常範囲ですとか背景データを十分に考慮した上で、林先生からエキスパートジャッジによる判断することもあると御提案をいただいたところでございます。

親委員の先生からもう一つサジェストいただいていることといたしまして、核内受容体が増変した場合に、その血液生化学でどのようなパラメータが動く可能性があるのかについて何か例示ができないかという宿題をいただいております。永田先生が考え込まれておりますが、何とぞよろしく願いいたします。

9ページでございますが、2行目から「(6) 薬物代謝関連のタンパク質誘導の意義及び関連タンパク質誘導と肝肥大の関連性」ということで、ここも酵素誘導ということについて、永田先生から関連タンパク質と直していただき、かつ、6行目ですけれども、核内受容体のみならず、核内転写因子についても酵素誘導との関係で論じてはどうかということ、事務局で入れてみました。先ほどのところと議論が関連すると思いますので、全体を御議論いただいた上で転写因子の取り扱いについては後ほど御検討をいただければと思っております。

24行目から(7)として、肝肥大と肝腫瘍の関連について述べたのですけれども、ここについては前回も先生方から否定的なコメントをいただきましたので、24行目のタイトルのところに事務局で、本項記載の必要性も含めて要検討とフラグを立てさせていただいております。肝がんに関して、ここで述べる必要がないのであれば、この(7)の項目をばっさり削除するという手もあるのかなど。問題として取り上げないということも、林先生からも加筆いただいておりますので、ばっさり削除というのも一つの考え方かなと思っており、先ほども大事なところが見切れるというのがありましたが、10ページに小野先生のコメントだけが行ってしまっておりますが、小野先生からもここは要らないのではないかと御提案をいただいているところでございます。

駆け足でございますが、何とぞよろしく願いいたします。以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、ざっと最初から見ていきたいと思っております。1ページの9行目、各部会の共通的な判断のためとあるのですが、これを2ページの7行目、一貫性をもった判断とすり合わせるというか、そういう表現にしたほうがよいのではないかと気はしますが、まず、これについて御意見を願います。

1ページの小野先生の御意見では「各部会で一貫性をもった判断を行うため」、これはなかなかすっきりしていいと思うのですけれども、よろしいですか。ありがとうございます。それでは、そのようにこの部分は修正したいと思います。

○山添委員

1ページの22行目ですが、その文章の主語が「これらの変化が」になっています。今日

の御意見だと変化が変化になってしまうので、どちらかと言うと、最後のところは、もう適応だけでいいのではないかと思います。

○西川座長

なるほど。22行目を適応性変化ではなくて、適応とだけ記載するのですね。そうですね。変化が変化というのは変ですから、そのように直したいと思います。ありがとうございます。

1 ページの24行目に永田先生から追記の御意見が出ておまして、「化学物質投与による」を追記するということですが、これも妥当だと思いますので、そのようにしたいと思います。

2 ページが大きなところで、「2. 肝肥大とは」ということで「(1) 機能的変化」の22行目に、当初は肝細胞の薬物代謝酵素というところを「薬物代謝関連タンパク質 (薬物代謝酵素及びトランスポーター)」ということですが、これは永田先生、追加で説明をお願いしますか。

○永田専門参考人

昔から誘導と言ったら薬物代謝酵素しか言われていなかったのですが、最近はトランスポーターも誘導するというのがこの十年くらいから言われていて、やはりトランスポーターは速やかに肝細胞から、あるいは例えば、腎臓からも速やかに出していくという、いわゆる毒性を軽減するという意味では、非常に重要な考え方になっています。これが実際に肝細胞の変化にどうかかわるかというのはわかりませんが、そのへんのところを総合的に考えると、正確に言うのであれば、いずれも薬物代謝の排泄にかかわっているので、私としては入れるほうが妥当かなと思って、これは皆さん方の意見もお伺いして、最終的に決めていただければいいと思いますので、ぜひ意見をおっしゃっていただきたいと思っています。

○西川座長

私から意見を申し上げさせていただきますと、まずこのトランスポーターが活性化することによって肝肥大は起こるかどうかが、そういうエビデンスはあるのでしょうか。

○永田専門参考人

それはいいです。1つは、この議論の根底が薬物代謝が起こるから肝肥大が起こるといふ議論がかなり、そこらへんに行っています。私としては薬物代謝酵素が起こるから肥大するのではないと思っています。

○西川座長

今、議論しているのは、毒性試験で認められた肝肥大をどのように判断するかです。肝肥大を起こさないメカニズムは、とりあえずはこのガイダンスには入れないほうがいいと私は判断します。

○永田専門参考人

薬物代謝と肝肥大は、前提としてはパラレルに起こっているだけであろうと思っています。

す。

○西川座長

ですから、結果として肝肥大を起こす可能性は十分あると思うのですが、そういうエビデンスがない以上、ここには書かないほうがいいと私は思います。ほかの方の御意見をお願いいたします。

○山添委員

今までは解釈としては薬物代謝酵素の変化が顕著だったから、そういうふうに見てきたわけです。ただ、実際には肝臓から胆汁側への排泄を考えた場合、例えば、胆汁として出ていくのはコレステロールと胆汁酸とリン脂質なのですが、それぞれが実は別個のトランスポーターに乗って肝臓から胆道側に入ります。ですから、実際のところは、そこが逆に機能が少し低下をすると当然のことながら、脂質がたまるし、上がってくるし、重量もふえるので、現在では薬物代謝酵素だけではなくて、トランスポーターも肝臓の容積なり重さに影響するというのが今の考え方になってきているとは思いますが。

ここの関連で、根本的なことをもう一ついいですか。やはり肝肥大と言うと、形態的な変化がどうして先に来ないで、2番目に来てしまっているのかなというのが私にはわからなくて、その形態的な変化を伴っているうちの一部分に、この機能的変化で酵素誘導なりトランスポーターの誘導という現象があって、例えば、グリコーゲンが蓄積して肝臓がふえたものはどうするのだとかも含めて、私はこの文章としては、機能の変化が最初に来るべきではないかと。

その中で、機能的変化のうちの主要な部分が今の薬物代謝酵素を含めた、実際には脂質代謝酵素だと思いますが、脂質をコレステロールなり、脂肪酸なり、リピッドを代謝する酵素系の過剰を下げるために酵素誘導が起きている。結果的に肝重量がふえているのは、そういう脂質が実際にはいろいろなところから集まってきて、たまってしまったために肝重量がふえる。形態的にはもちろん小胞体もふえますけれども、実際的にはそういうところがあって、その全体のどこかをつまんで我々は見ていると。そういう全体像を一つは示すことが必要なかなと思います。よけいなことを言ってすみません。

○西川座長

確かに山添先生のおっしゃるように、肝肥大というのは形態学的変化ですから、そこを先に持ってくるのがいいと思います。次に機能的変化として、要するに、どこまで書くかですよね。

○山添委員

ですから、結局、先ほど申し上げましたように、この薬物代謝酵素というのは勝手に我々がつけた名前で、生体はコレステロールを代謝して、ステロイドを代謝するのも全部、脂質の代謝経路の流れです。それでPPARは脂肪酸の代謝系ですよね。トリグリセルド、ホスホリピッドに代謝するとか、結局、脂質の過剰になってくるものをいかに減らして、それで胆汁から排泄するし、酸化して処理をする。その結果としてエネルギーが取り出せ

るので、我々は薬物代謝酵素と言ってきてしまったわけです。

そういう脂質の過剰を補正するためにある酵素系が導引されていて、そこで西川先生の話なのですが、そういう脂質だけの動態にかかわるようなものだけに今回は限定したほうがいいのか。あるいはそれ以外にAhRとかNrf2というのは、要するに肝臓なので酸化還元にかかわるわけです。それと胆汁排泄。そのことを含めても、やはり肝重量に関係して、肝肥大に関係するとすれば、入れる。そのへんのところをそういう生体機能とのかかわりで入れる、入れないを判断するのも一つの方法かなと思います。

○西川座長

結局、肝肥大のメカニズムに関することだとは思いますが。そこをどこまで書くかだと私は思います。肝肥大を判定するのに非常に重要なものに恐らく限定したほうが、私はいいと思います。したがって、トランスポーター絡みで肝肥大が起こる可能性は十分あると思うのですけれども、トランスポーターを解析することによって肝肥大の判断に違いが出てくるかとは、現段階では行けないですね。ということを見ると、あえて記載を追加するまでもないような気がします。

○吉田委員

そういたしましたら、具体的な御提案としては、まず形態から入る。ですから、この(2)と(1)を入れかえる。(2)の肥大を起こす代謝の機能としては、全てはまだわかっていないけれども、こういうことが考えられる。というようにされてはいかがでしょうか。

○西川座長

そうですね。トランスポーター以外でもCARとか、PXRとか、PPAR α があるのですが、それを調べたところで、これはというものはまだ言えない段階です。

○山添委員

妥協案として、脂質の代謝機能に直接かかわって肝重量にかかわるので、そちらは入れるとして、その背後のところに機序として、今、先生がお話になったCARとかPXRとかPPAR α とか、いろいろな核内受容体がわかってきているわけです。そこでのリンクとしてはトランスポーターもあるわけです。だから、背景の機序としてはそのところで、そういう背景はこういうものになっていることがわかっているという知識として入れて、それには、こういうときにトランスポーターも含め、こういうものの連携が現在のところはわかっているという説明として、その文章として後に加える。実際の機能的変化としての大きさとは別個に、参考というような感じで入れてはいかがでしょうか。

○西川座長

非常にいい御提案だと思います。よろしいでしょうか。

○永田専門参考人

結構です。

○西川座長

わかりました。

○堀部課長補佐

具体的にどうしていいのか、事務局はついていけないのですけれども、何をどうしたらいいのでしょうか。すみません、私に知識がないので。

○西川座長

その取り扱いについてという本文ではなくて、アペンディックスとといいますか、アネックスとといいますか、そのような形で加えてはどうかという御発言だったと私は理解しています。

○堀部課長補佐

どなたか案文をください。お願いします。

○西川座長

できれば、永田先生を中心に文案を考えていただければと思います。よろしいですか。

○永田専門参考人

今の山添先生の提案があったように、私もまず形態変化等が重要なので、そこから論じて、私はこういうふうにしたのも、皆さんはおわかりかと思いますが、決定的に何がどこまでわかっているということはないのですよね。ある程度これがかかわっているな、ある可能性が高い。あるものはこうかかわっているというのがありますけれども、全体がわかっているわけではないので、先ほど言われたように、形態変化の一つのものとして、こういう形で起こるとか、そういうことを解説のような形で後ろにつけるとするのがいいと思います。

○西川座長

そうですね。それでは、文案をよろしくお願いいたします。

○林専門委員

また門外漢ですけれども、これはこの文章自身を何に使うのかというのをもう一遍考えたほうがいいと思います。今、実際に提出されている農薬専門調査会の資料というものを使って、我々がどういうふうに一貫性をもって判断するためのガイダンスだと思います。何かあまり書き過ぎてしまうと、そういう試験まで要求するようなニュアンスが出てしまうのはまずいと思うので、そのへんは永田先生にうまく書いていただく必要があるのかなと思います。

○永田専門参考人

書いた後、皆さんのコメントをいただければ、ありがたいと思います。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

林先生、確かにそうなのですけれども、今後、ヒトへの外挿性というものを考えるに当たっては、もしメーカーの方がこういうデータを出してくださった場合は、肝腫瘍に関しても、これはヒトの外挿性があるかどうかということ論ずることができるので、と

いう面もございます。これをあえて要求するというわけではなくて、私は形態学的から変化は入るというのも、今、御提案しましたし、機能的にはこういうことが考えられる。でも、将来的には、今そこまでは評価書には盛り込んでおりませんが、先生方がみんなそれは感じられていることだと思うので、メカニズムとしてわかれば、それはヒトへの外挿性がどうかということは今後論ずることができるのではないかと、これは私のコメントです。

○西川座長

山添先生、どうぞ。

○山添委員

今の吉田先生の意見は確かに重要だと思います。ただ、先ほども申し上げましたように、それは核内受容体とか、そういうものの分類の外挿性、PPARなどを外挿できないし、CARもほとんどできないということがわかっているので、そういうことの知見をどう持つていくかなので、さっきアペンディックスと言いましたけれども、そちら側のほうで永田先生に少し核内受容体との関連のところ、最後のところに吉田先生からも知識を入れていただいて、続けて、そののところにいれるのでよくて、本文に入れる必要はあまりないのかなと思います。

○西川座長

したがって、追加の検査項目が必要かどうかということにはかかわらないと思いますので、そういう取り扱いにしたいと思います。ありがとうございました。

それでは、次に移ります。3ページが一番下、24～25行目に、当初は「総合的に判断し、個々に判断する」と判断、判断とくどい言い回しだったので、これは浅野先生の御提案も含めて、それぞれの剤において認められた所見等を総合的に判断するということですね。そのほうがすっきりすると思いますので、修正したいと思います。

○西川座長

細かい点は省略します。細かい点の1つですけれども、例えば、5ページの12行目の言い回しと、その前の2行目の言い回しをそろえてもいかなと思いました。同じように23行目も同様です。

次が2つ目の大きなポイントで、甲状腺の変化をどうするかということです。これは事務局からも提案がありましたように、これは肝肥大をどのように毒性と判断するかどうかの項目であるので、直接的に肝肥大とはかかわらないので、この箇所ではなくて、例えば、その次の「3）留意すべき点」のようなところに移動させてはどうかという提案があったのですが、それを含めて御意見をいただくと助かります。

6ページにありますように、私の意見としては、ここに書くべきではないと思いましたが、いっそのこと削除という意見を出しましたが、移動するというのであれば、問題はないかと思っております。いかがでしょうか。

○浅野専門委員

肝肥大と関連するということは絶対にあると思いますので、これを全く削除というのは違和感があったものですから、「3）留意すべき点」に持って行って、甲状腺の変化をあわせて書いておくというのは必要だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、ここの記載の箇所を移動させるということにしたいと思います。

次は記載の内容ですけれども、5～6ページにある記載内容でよろしいでしょうか。この記載をそのまま読みますと、結論として、甲状腺機能への影響が観察された場合は、その試験において認められた肝肥大は毒性影響であると断言していますが、これでもよろしいですか。

○堀部課長補佐

毒性影響であるか慎重に判断する必要があると後ろのほうについているかと思います。

○西川座長

どこに書いてありますか。

○堀部課長補佐

2行目ですけれども、毒性であるか慎重に判断とつながっているの、見え消しでおかしくなっておりますが、慎重に判断ですので、毒性と言い切るのではないです。

○西川座長

ありがとうございました。そのように書いてありますので、これであれば、まだいいかと思えますけれども、よろしいですか。大丈夫ですか。大丈夫であれば、この文章そのままを「3）留意すべき点」のどこに移しますか。

○堀部課長補佐

事務局が思っていたのは、8ページの最後というか、9ページの頭というか、肝臓の話があって、関連する血液の話があって、甲状腺があって、代謝酵素なのか。それとも（6）の後ろで、酵素等の誘導の後ろに甲状腺なのか、そのどちらかかなと。そこまで肝臓の話がずっと来ているので、どちらかかなと思っていました。

○西川座長

多分、（6）の後のほうがいいような気がしますけれども、ほかに御意見はありますか。ないようですので、とりあえず、そこに移すということにしたいと思います。

あとは特に大きな修正はなくて、1つ、7ページの16行目から「（2）肝重量の増加を伴わない肝細胞肥大」、つまり軽度あるいは軽微な肝肥大について、それをどう判断するかですけれども、結局は肝重量を伴う肝肥大と同様に肝障害を示す形態変化、あるいは生化学的変化のない場合は適応と考えるということですよ。であれば、肝重量の増加があるうとなかろうと全く同じ判断をするわけなので、そういう意味から、意味がないので削除というコメントを出しました。

○吉田委員

実を言うと、このケースは結構あります。それをLOAELの根拠にしてきたことは今までに随分ありますので、事務局は入れられたのかなど、あえてしつこいかもしれないけれども、ここがあることによって、例えば、今のように専門調査会に病理の方がどこもいらっしやる場合はいいですけれども、今後これが残っていないと、これを根拠にとってしまうれないとも限らないということもありますので、ということではないかと思います。実際にかなりあったと思います。

○西川座長

どうぞ。

○堀部課長補佐

すみません、先ほど申し上げたように、今回は判断基準を変えようということなので、折衷案的で恐縮ですけれども、(2)を単独で立てておくのではなくて、(4)の肝重量との関連の頭のところかどこかに、その重量変化だけではなくて、ほかのものと絡めて判断してくださいねということを書いて、(2)を削除というのだと、今の吉田先生の御意見も西川先生の御意見も折衷的にうまくはまるのかなど。今、先生方の中で重量変化だけで毒性と判断するのはもうやめましょうということは恐らくコンセンサスが得られ始めているのだらうと思うので、そのことは肝重量のところに書いておくというのでいかがでしょうか。

○西川座長

そうですね。私は全く問題ないので、一応そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

次が7ページの肝重量との関連で、さっきの部分を一番最初に持ってくるということですか。

○堀部課長補佐

判断基準の一番大きなところなので、もう一度書いてみて、収まりのいいほうに入れます。

○西川座長

では、お願いいたします。

あと、この部分で問題になるのが、8ページのボックスにありますような、いろいろな意見が出て、事務局から説明がありましたように、肝重量だけでは、本来、肝臓への影響があったということを示すフラグだということであったのですが、それを毒性であるという観点から皆さんに意見を求めたので、少し混乱が生じたということです。したがって、それを踏まえた上で。

○堀部課長補佐

先生、この項目は今の点も含めて、再度きちんと整理をして、きれいになったもので御覧いただいたほうがよろしいような気がいたしました。

○西川座長

ありがとうございます。複雑なので、今、意見をいただいても混乱する可能性がありますので、そのようにお願いします。

それでは、次に8ページの血液生化学的検査について、これは林先生から修正案が出ておりまして、これも非常にわかりやすくなっているかと思いますが、林先生、追加説明をお願いできますか。

○林専門委員

特にありません。シンプルにさせていただいただけです。

○西川座長

ありがとうございます。

では、特に御意見等がなければ、このままの形で修正したいと思います。ありがとうございます。

○吉田委員

西川先生、先ほど事務局から説明があったのですが、さらに永田先生にお骨折りいただくことになるのですが、このところで例えば、CARとかPXR、PPARというのはどうしても脂質系なので、こういうものというのが御提示をいただければ、永田先生にここに一言つけ加えていただいとけると、後で。

○西川座長

今は9ページですよ。

○吉田委員

8ページの(5)です。血液生化学的検査項目で、こういうものが上がったときには。

○山添委員

例示をしたほうが良いと思いますので。生化学系の変化で、例えば、コレステロールが上がっているか、下がっているか。トリグリが上がっているか、下がっているか。先ほど言いましたが、脂質の処理ですので、それが十分に胆汁に排泄できていれば、肝臓が腫れ上がって膨れていても、コレステロールも上がらないし、トリグリセリドも上がらない。そのときは適用の範囲にあって、結局どんどん排泄されていることになります。

ところが、コレステロールが上がってくるのは毒性ととっていますが、それは結果的に胆汁の機能が止まっているか、代謝の機能が下がっているからということで、そういうところと、ビリルビンの値がそのときに伴って一緒に並行するとか、そういう連関の中で結局は肝機能を見ていることになると思います。それが肝肥大が適用の範囲にあるのか、それを逸脱しているのかということに、結構、生化学的にはいろいろなところのパラメータとして使える反応なのですけれども、あまりこれまで使ってこなかったのですが、それは有効に使ったほうが良いと思いますので、そういうことを踏まえた生化学指標というか、肝機能との使い方をどこかでこういうことの事例を出していただければいいなというのが、この間、お願いした点です。

○西川座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○林専門委員

今のようなことは、先ほど議論のあったアペンディックスのほうに詳しく書かれればよいことだと思います。ここのところはあまり複雑にしないで、いろいろなパラメータが動くと思うのですけれども、その動き方の組み合わせだとか何とかを考えると、書き切れなと思います。それを少なくとも専門の人はもうおわかりだと思うので、エキスパートジャッジでジャッジしていただいたら、それでいいのではないですか。

○山添委員

今までコレステロールが上がっている理由について、生化学的にあまり議論をしていないのです。だからこそ、そういうことで必要な因子とは、単純に上がっているだけだと意味がわからないからとらないとか、そういうことで結局は幾つかのことの背景的な機序を踏まえて、とるべきものをとらないで、先ほどの肝重量の問題とリンクしてくるのはそこで、結局そういう生化学的な変化とか、意味のある変化なのか、そうでないのかを判断するときの指標なので、別にどこに入れていただいてもいいのですが、それをうまく使うようなことを考えていただければいいと思います。

○西川座長

多分そういう各論的なことですよね。であれば、先ほどのアネックスというか、アペンディックスの中に書いたほうが良いような気がします。ビリルビンとかコレステロールについては既に、例えば、4ページの下から4行目にビリルビン、5ページの上から5行目にコレステロール、こういう記載はあります。ですから、これでは不十分であるということなので、それを補強する意味でアネックスにもう少し詳細を書くということですね。よろしいでしょうか。

9ページの例の薬物代謝関連タンパク質に関しては、まとめてアペンディックスということでもよろしいですか。これは重複にもなりますので、いいですね。

ゴールが見えてきました。最後に(7)の肝発がんとの関連について、今日欠席の小野先生から、これは必要ないということですが、私も肝肥大とは直接関係なくて、肝肥大が肝発がんにつながる可能性があるということは以前から言われているのですけれども、その直接的なつながりのエビデンスは残念ながら得られていないと思います。したがって、そういう意味からも、このガイダンスは肝肥大の取り扱いを決めるものであるもので、肝発がんについては、あえて触れないほうが良いとは思いますが。

○吉田委員

私もその点については賛成です。昔はキーイベントだと言われていたのです。西川先生も参加されたESTPのワークショップのあたりまではキーイベントだと言われていたのですが、今は格下げになってきておりますので、思いっきり削除でよろしいのではないかと考えております。

○西川座長

ありがとうございます。

ここはよろしいでしょうか。今日欠席の小野先生もそのほうがよいという御意見でしたので、特に反対の御意見がなければ、この部分は削除ということにしたいと思います。

以上でよろしいですか。

○堀部課長補佐

御審議をありがとうございます。今日の御議論を踏まえて、項目の移設とかも含めて、事務局でなるべく速やかに、今日の審議を終わったバージョンを作成いたします。大変恐縮ですが、次回の幹事会の剤の送付に先駆けまして、先生方には御覧いただくようにしたいと思います。その際に事務局で書き切れなくて、多分、永田先生と中島先生にお願いするところが多々あるのだと思うのですが、そこに関してはこういうことを書きたいのだけれども、事務局は知恵がありませんということもわかりやすくして、お返しいたしますので、そこで全体版を御確認いただきつつ、書き込むべきこと、あるいはアネックスに持つていくこととかを整理していただいて、次回に何とかできればというのが今後の進め方の道行きかなと考えています。

とりあえず、この件に関しては以上でございます。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

では、続けてください。

○堀部課長補佐

それでは、資料6をお願いいたします。振り分けの御報告をさせていただきます。今回は1剤、メピコートクロリドという剤につきまして、既に幹事会メンバーの先生方に御確認をいただき、評価第一部会で評価をいただくことで確定をしております。浅野先生、どうぞよろしくお願いいたします。

この件はこれだけです。

○西川座長

それでは、続けてください。

○堀部課長補佐

それでは、資料7をお願いいたします。幹事会でございますので、食品安全委員会での審議等の状況を御報告いたします。

「1. 国民からの意見・情報の募集」でございますが、8月の幹事会で御審議いただきました5剤につきまして、9月6日に親委員会にかけまして、9月7日～10月6日までパブリックコメントを実施中でございます。

「2. リスク管理機関への通知」でございますが、上にある4つに関しては9月6日の親委員会で、上の2つに関しては親返しの剤ですので、幹事会にはかかっておりません。パクロブトラゾールとメタミホップは6月の幹事会で御審議いただいたものですが、

9月6日に無事答申をさせていただきました。

また、昨日でございますが、7月幹事会にて御審議いただきました4剤につきまして、こちらパブリックコメントを経て答申が終わっておりますので、御報告いたします。

本件もここまででございます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、続けていただけますか。

○横山課長補佐

それでは、資料などを準備していないのですが、今後の剤の御審議いただく進め方について、1点御相談したいのですけれども、実はキャプタン、ホルペットという剤がございまして、遺伝毒性の結果の解釈について、旧評価第三部会で御審議をやっていただきまして、最後の審議の際に、やはり結論に至りませんで、次は幹事会で御審議いただくこととされたものがございました。

一方、このままでは審議も進まないということで、今般、申請者のほうで追加の試験、トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異が実施されまして、新たに提出されました。ですので、状況が変わったこともあり、何らかの結論をいただく方向で、幹事会のほうで御審議をいただければいかがかという御相談です。基本的には、旧第三部会で御審議をいただいていたので、旧第三部会は第二部会の引き継いでいただいていますので、そちらで御審議いただくという判断もあるかと思えます。

この剤は最後部会で御審議いただいた時期には、まだ急性参照用量を設定しておりませんので、その御審議がまだされておきませんので、もし幹事会で御審議いただけるということであれば、急性参照用量の設定も幹事会でお願いできないものかというのが御提案ですけれども、どのように進めていただくのがよろしいのか、御意見をいただければと思います。

○西川座長

このキャプタンとホルペットについては以前から時間をかけて審議してきたところですが、今回、追加試験の成績が出てきたので、できれば幹事会で審議をお願いできないかという事務局の提案です。特に幹事会で審議することについての問題はないと思いますけれども、御意見をいただけますか。

幹事会で審議するポイントとしては2つですね。1つは、今般提出された追加試験についての評価。もう一つは、急性参照用量の設定ということになるかと思えます。そのことを幹事会で審議することは、私は差し支えないと思いますけれども、よろしいですか。

皆さんに御同意いただけましたので、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、事務局から続けて説明をお願いします。

○堀部課長補佐

議事として御用意したものはここまででございます。

日程の確認だけをお願いできればと思っております。幹事会の開催予定でございますが、次回の幹事会は10月31日月曜日を予定しております。

各部会でございますが、評価第一部会につきましては9月30日金曜日、その次が10月26日水曜日でございます。評価第二部会は10月7日金曜日、評価第三部会は10月17日月曜日にそれぞれ予定しておりますので、何とぞよろしく願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

ただいまの説明について何か御質問、御意見等はございますか。

ないようでしたら、本日の議事は終了いたしました。

以上をもちまして、第140回「農薬専門調査会幹事会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。

以上