

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第一部会 第28回会合議事録

1. 日時 平成21年12月9日(水) 14:00～15:57

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(ラクトフェン)の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

納屋座長、石井専門委員、白井専門委員、太田専門委員、川合専門委員、
三枝専門委員、津田(洋)専門委員、永田専門委員、細川専門委員

(他部会からの出席委員)

鈴木調査会座長

(委員)

長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、
山下評価専門官、高橋評価専門官、高畑係長

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 ラクトフェン農薬評価書(案)

参考資料 アシフルオルフェン農薬評価書(案)

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

では、定刻になりましたので、ただいまから、第28回「農薬専門調査会確認評価第一部会」を開催いたします。

本日は専門委員の先生方9名に御出席いただいております。また、確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されております。食品安全委員会からは2名の先生方に出席いただ

いております。

以後の進行を納屋座長にお願いしたいと思います。

○ 納屋座長

では、議事を進めたいと思います。本日の議題は「農薬（ラクトフェン）の食品健康影響評価について」です。本日御出席の鈴木先生と親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただき、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては公開で行いますので、よろしく申し上げます。

事務局より資料確認をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、机の上の資料をお願いいたします。28回と29回の資料が2つございますので、上の方の資料をお願いいたします。上から順に議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料1が、これまでの審議状況の一覧のリストです。

資料2が、本日御審議いただきますラクトフェンの農薬評価書（案）。

参考で、アシフルオルフェンの農薬評価書（案）を配付しております。

そのほかに机上配付で、ラクトフェンを2年前に審議したときの議事録を先生方に配付しております。

以上でございます。

○ 納屋座長

それでは「(1) 農薬（ラクトフェン）の食品健康影響評価について」を始めたいと思います。経緯も含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。説明へのコメントは簡潔にさせていただければと存じます。迅速な審議に御協力をお願いします。

なお、この剤につきましては2年前に以前の確認第一部会、当時は三枝先生が座長をなさっていらっしゃったところで一度審議が終わっております。ですから、そういったところの経緯を踏まえて、皆さんによくわかるように御説明をいただければと思います。

○ 佐藤課長補佐

資料2の農薬評価書（案）ラクトフェンをお願いいたします。

この剤につきましては「審議の経緯」は3ページの上にとまとめてございます。2006年12月にいわゆるポジティブリスト制度の導入に伴いまして、評価の要請がありました。2007年3月に確認評価第一部会で審議されております。そのときに議論になりましたので、DNA結合試験の結果についてです。かなり議論がありまして、その後の情報が入手できれば入手してほしいというような要望もございました。

今回2007年のEPAの資料を新たに入手できました。また、DNA結合試験につきましては、その後の情報はなかったわけですが、EPAの2007年の資料が新たに入手できたということでして、評価書にその情報を盛り込んだ形で作り直しております。

また、参考で配っておりますアシフルオルフェンですが、これはラクトフェンの代謝物、分解物になっているものです。アシフルオルフェンにつきましては8月26日の確認評価第一部会で審議されております。イコールではないんですが、親化合物と代謝物という関係ですので、アシフルオルフェンの農薬評価書も参考にしつつ、本日の審議をしていただければと思います。

まず資料2のラクトフェンの評価書(案)の5ページをお願いいたします。要約のところです。10~11行目ですが、ターゲットになる臓器の後に毒性所見を追加しております。この部分につきましては23行目に川合先生と高木先生から修文をいただいております。

要約の16行目で、川合先生から追加の修文をいただいております。15行目の後ろの「ラット及びマウスの肝臓においてペルオキシゾームの増殖が認められており」という一文を追加してはどうかという意見をいただいております。

24行目のボックスですが、津田先生から2つコメントをいただいております。最初の方が非遺伝毒性メカニズムの定義云々というコメントをいただいております。6ページの2つ目ですが、検体飼料の用量がppmとmg/kg体重/日と混在しているということでコメントをいただいております。

7ページに「6. 構造式」がございます。この構造式の上の側鎖のとれた部分が参考資料のアシフルオルフェンの構造式になります。また、このラクトフェンの評価書のところでEという代謝物の略称が出てきますが、Eがアシフルオルフェンになります。

32行目「7. 開発の経緯」です。白井先生よりProtox阻害剤である旨の追記というコメントをいただいております。

8ページ以降「II. 安全性に係る試験の概要」です。今回2007年のEPAアメリカ資料が入手できましたので、その旨追加しております。また、前回の部会では試験の系統や性別や匹数が不明なところがあるという御議論をいただきました。今回はEPAの評価に当たりまして、テストガイドラインに基づき、それぞれ受理された試験であることがわかりましたので、その旨がわかる文言を5~6行目に追記しております。

8行目以降「1. 動物体内運命試験」です。最初に「(1) ラット(経口投与)」の試験が実施されております。この試験の結果ですが、糞中から回収された放射能の大部分は親化合物であったということでした。尿中の場合は代謝物E(アシフルオルフェン)になっております。

「(2) ラット(経皮投与)」の試験です。この試験では23行以降のところに結果がまとめられています。血中濃度は投与24時間後まで上昇して定常状態に達し、72時間後(最終と殺時)まで持続したというようなことが書いてございます。一般毒性は観察されておられません。

29行目「(3) サル(経皮投与)」の試験です。試験期間中に4.6%が経皮から吸収され、一般毒性は認められておりません。

9ページ「(4) 反芻動物及び家禽」の試験です。種類などにつきましては、詳細は不明

でございます。反芻動物及び家禽の可食部において主要な代謝物 D、E、H が認められています。反芻動物の組織と乳汁からはラクトフェンは検出されておられません。家禽の組織からはラクトフェンが微量検出されております。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。それでは、5 ページの要約のところコメントをいただいておりますので、ここを確認したいと思います。

川合先生からは肝臓についての修正、高木先生についても用語の修正等を指摘いただいております。高木先生からペルオキシゾームについての見解、それに関して川合先生からもコメントをいただいておりますので、この辺りの御議論をいただければと思います。

マウス、ラットのペルオキシゾーム増殖活性、PPAR α がヒト健康影響には外挿性が薄いということがよく言われておりますので、そういったところをここに書いたらどうかという御提案と、一方では必要ないから外した方がいいのではないかというような御提案があると思いますが、いかがでございますでしょうか。

まず川合先生にお話を振ってよろしゅうございますでしょうか。

○ 川合専門委員

私はいわゆる肝臓の変異病巣の表現ですけれども、これは EPA の資料を見ているとインシデンスとか書いてあるでしょう。要するに本来全く薬物投与以外に出てこないものがあるんですけれども、これは発がん性の先生に確認願いたいんですが、ある程度のエージングと関連して、バックグラウンドのときにもある程度出るものだから、そのインシデンスを比較することになるのではないかと思います。ただ、少し誤解が出るのだろうと思ひまして、書かせてもらいました。

○ 納屋座長

津田先生、今のような自然発生腫瘍というか、腫瘍の発現頻度のこともちゃんと記載した方がいいという御提案ですが、その辺りはいかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

酵素変異巣との兼ね合いですか。

○ 川合専門委員

その兼ね合いも含めてです。

○ 津田（洋）専門委員

あった方が正確ですね。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。三枝先生もいかがでしょうか。同じようなお考えでしょうか。

○ 三枝専門委員

はい。

○ 納屋座長

そういうことでございますので、今、川合先生から御提案いただいたところでは、発現頻度の増加等という言葉を入れていただくということにしたいと思います。

○ 津田（洋）専門委員

発現頻度の方がいいと思います。変異巢の場合は酵素発現という言葉が使われますので、紛らわしいので発生の方がいいと思います。

○ 納屋座長

発現頻度という用語に修正していただきますようお願いいたします。

PPARのことに关しましては、ここにも書くか、あるいは総合評価のところにも書くか。いろいろなやり方があるかと思うんですけども、そういったところのお考えをお聞かせいただけませんか。本来は高木先生が御提案されているので、高木先生にお伺いしなければいけないところですが、本日御欠席ですので、ほかの先生方で御議論いただければありがたいと思います。たびたび恐縮ですが、川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

この評価書の場合の結論は一番最後の食品健康影響評価の項だと思うんですけども、サマリーとしてですと、やはりオーバーオールサマリーだったら、少し言葉を足したおいた方が第三者はわかりやすいだろうと思います。

○ 納屋座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

そう思います。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

それでいいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。毒性の先生方3人の総意で、ここにもヒトの外挿には影響がないようなことだから、そういうことも含めてしっかりと書いておいた方がいいという御提案ですので、そのようにさせていただければと思います。

そうしますと恐らく、今、食品健康影響評価のところではあまり詳しく書いてございませんので、そちらにもこの要約のことを反映して、もうちょっと詳しく記載することが必要になるかと思うので、それを念頭に置いて議論を進めていきたいと思います。

次に、津田先生から非遺伝毒性メカニズムに关しましてのコメントをいただいておりますので、津田先生、補足をお願いいたします。

○ 津田（洋）専門委員

書いてあるとおりで、非遺伝毒性メカニズムというのは存在しないので、不適當な表現

だと思えます。

○ 納屋座長

それでは、遺伝毒性メカニズムによらないという言い方に変更させていただきたいと思いますが、津田先生、それでいかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

良いと思えます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。高橋さん、そのようにここの字句の修正をよろしく願いいたします。

投与量の用量についての表記が ppm、mg/kg 体重/日とばらばらなので統一できないかということで御指摘をいただいております、そのことに事務局から回答が出ておりますが、原則としては餌に混じた飼料添加の実験の場合には ppm として書く。カプセル投与等の強制経口投与で mg/kg 体重/日として記載がされているものは、そのように書くという区別をされているということでございますが、そういったところで御了解いただけますでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

7 ページに入ります。「開発の経緯」で臼井先生から追記をさせていただいております。大変貴重な御意見だと思えます。これにつきましては、特に御異論はございませんね。

8 ページです。前回 2007 年の部会で審議が終わった後で、それから先に進まなかったときの経緯として、匹数をはっきりしないとか、系統がわからないのではないかとということが理由の一つとして挙げられていたということでございました。

当時こちらの部会で審議を進めていたときに、同時に米国 EPA でも審議が行われていたようでして、その結果、向こうでは審議が終了したということのようです。そういったことで米国ではテストガイドラインに基づいて実施しているということを確認しているということがわかったので、それを 8 ページの 5～6 行に追記するという提案でございますが、よろしゅうございますでしょうか。

○ 永田専門委員

1 点確認したいのですが、ガイドラインというのは GLP 対象と理解していいですか。

○ 納屋座長

説明させていただきますと、米国 EPA が評価資料として使う基準としては、毒性試験ガイドラインに合致していることと、GLP 試験に合致していることという 2 つがございまして、その 2 つに合致していないと、彼らは評価資料からはリジェクトするというのを

しております。

昨日、農薬の幹事会がありまして、別の剤でやはり EPA が評価したといことで紹介されたんですが、その場合には非 GLP 試験であったということを理由に米国ではリジェクトしたということも紹介されておりましたので、私の今の見解に間違いはないと思います。

○ 永田専門委員

結構です。

○ 納屋座長

そうしましたら、匹数が不明であることや使用した系統が不明であるので評価できないのではないかとすることは今回はクリアーして、先に進むということで御了解いただけるということでよろしゅうございますか。ありがとうございます。

動物代謝に関してはここまでで、特にほかに御意見はございませんでしょうか。永田先生、細川先生、何かコメントがありましたら、どうぞよろしく願いいたします。

○ 永田専門委員

これ以上はデータがありませんので、しょうがないと思います。

○ 納屋座長

それでは、それ以降の説明をよろしく願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

9 ページの 9 行目「2. 植物体内運命試験」です。大豆、らっかせい、トマトを用いまして試験が実施されております。代謝物の生成量は植物によりさまざまであったということでした。詳細がもとになった評価書には書いておりませんので、数字とかそういう詳しい結果は書いてございません。

代謝経路のところに関連しまして、17 行目に臼井先生からコメントをいただいております。先生が恐らく検索された論文等でこういった表記があったのかと思いますので、後ほど皆様で御議論をいただければと思います。

「3. 土壌中運命試験」です。

「(1) 土壌中運命試験 (好氣的土壌)」です。半減期が 1~3 日ということでした。臼井先生から EPA の資料の 3 番の 10 ページ目にアシフルオルフェンが残っているということがありましたので、その旨コメントをいただいております。

「(2) 土壌吸着試験」です。吸着係数につきましては 1,000 を超えたということでした。

10 ページ「4. 水中運命試験」です。3 つの pH 値におきまして、試験が行われまして、半減期がそれぞれ 10.7、4.6、1.0 日未満ということで計算されております。

「5. 土壌残留試験」は参照した資料には記載はございませんでした。

「6. 作物残留試験」は国内において実施されておられません。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。9 ページで臼井先生から修文をいただいておりますので、

この点に関しまして、補足説明をよろしくお願いいたします。

○ 白井専門委員

先ほど事務局から御説明がありましたように具体的なデータがないものですから、もう少し詳しい内容はないかと思ひまして検索しましたところ、こういう文書が見つかりましたので紹介いたしましたけれども、これはアシフルオルフェンの代謝についてのことでございますので、既にアシフルオルフェンの方で議論されている、あるいはすべきことかと思ひましたけれども、一応紹介させていただきました。

ジフェニルエーテルの代謝があまり行われないうことがこの剤の特徴ですけれども、ある程度代謝されるということなんですね。ただ、量的にどのくらいかということはありませんので、多分載せるとしても参考程度になるのではないかと思います。以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。私どもは専門外なので、このところはどういうふうにご書いていいかわからないんですが、例えば13～16行までの文章の間に白井先生が新たに言葉をうまいこと追加して下さって、上手にここに入るといことができますでしょうか。あるいは事務局がこの文章をもらって、どこに入れたらいいか多分わからなくなると思うんですが、その辺りのアドバイスをしていただけるとありがたいです。

○ 白井専門委員

生じたアシフルオルフェンがグルタチオン抱合等により分解されるということでも簡単にさせていただいてもよろしいかと思います。

○ 納屋座長

佐藤さん、それによろしゅうございますか。対応できますか。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 納屋座長

石井先生、この部分に関しまして、何かほかにコメントはございませんか。

○ 石井専門委員

特にごございません。

○ 納屋座長

それでは、22行のボックスの中に白井先生がコメントをしてくださっていらっしゃいますので、こちらについての補足の説明をしていただけますでしょうか。

○ 白井専門委員

これもたまたまこの資料を見ておりましたら、こういう記述がありました。前回アシフルオルフェンを審査した資料も付いておりますし、この主要な代謝物として土壌中ではアシフルオルフェンができるという記載があった方がよろしいのではないかと思ひまして、紹介いたしました。

○ 納屋座長

評価対象物質をどうするかということにも関わってくると思いますので、この御指摘は追加して記載していただいて、更に先に進みたいと思います。よろしゅうございますでしょうか。石井先生、何かほかにございせんか。

○ 石井専門委員

特にございせん。

○ 納屋座長

ここまでの部分でほかに御意見がございせんようでしたら先に進みますが、よろしいでしょうか。

では、よろしくお願ひいたします。

○ 佐藤課長補佐

10 ページの 15 行目以下「7. 一般薬理試験」です。参照した資料には記載はありませんでした。

「8. 急性毒性試験」です。表 1 に結果がまとめてございます。前回観察された症状がありませんでしたが、今回追加いたしました。ラットの経口の 2 行目のところで高木先生より「過多」という文言を削除してはいかがかというコメントをいただいております。

24 行目のボックスで、川合先生から観察された症状でウサギの所見ですけれども、質問がございました。

11 ページの最初の行になりますが、この 2 つの単語しか記載はございせんでした。

また、川合先生から動物の数え方ですが、「匹」と「例」についてコメントをいただいております。それを踏まえて 10 ページの表 1 のウサギとラットにつきましては、匹を例に直してあります。

11 ページの 2 行目以降「眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」です。ウサギの眼に対しては中程度、皮膚に対してはごく軽度の刺激性を有したということでした。

亜急性も続けますか。

○ 納屋座長

では、ここで一旦確認しましょう。まず急性毒性試験のラットの観察された症状が 2 年前と比べて追加されたということでございます。この流涎のところに過多という言葉が付いているのはとった方がいいという御指摘ですが、これはほかの毒性の先生方は、御異存はございせんでしょうか。では、この過多は削除するということにいたします。

ウサギで蒼白ですとか粘膜で、これは可視粘膜かどこの粘膜かという御指摘をいただいておりますが、これ以上はわかりませんということです。よろしゅうございますか。

私自身が全く不勉強で知らなかったんですが、匹と例の使い方がちゃんとあったということですね。毒性試験の場合には、ちゃんと個体番号が付いているので、匹というよりも例というべきであるという御指摘のようでございます。改めて勉強いたしました。ありがとうございます。ですから、今後は毒性試験で何匹死んだということではなくて、何例死んだというふうに書いていただくことになろうかと思ひます。

なお、申し添えますけれども、何例動物を使って1例死んだのかということが気になったのですが、そこを調べていただきましたが、そこまでの記載はございませんでした。御容赦いただければと思います。

事務局から御説明いただいた部分でほかにコメントがなければ先に進みますが、よろしゅうございますでしょうか。

では、お願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

11 ページの 10 行目以降「10. 亜急性毒性試験」の項目です。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」です。本試験におきましては無毒性量は 14.1 ということで設定しております。先生方から特段コメントはいただいておりません。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」です。本試験では途中で用量を大幅に引き上げたことがありますして、無毒性量は設定できなかったということでした。川合先生から所見 2 つにつきまして質問がありましたが、12 ページの上になりますけれども、原文ではこの簡単な一文しかなかったということでした。

亜急性は以上でございます。

○ 納屋座長

川合先生からマウスの 90 日間試験で臓器重量増加がどこだという御指摘がございました。今、御紹介のように原資料からは確認できませんが、我々が 8 月にこれの代謝物を見ておまして、そのときに肝臓の臓器重量増加と肝細胞の肥大ということが出ておりますので、恐らくは肝臓のことを言っているんだろうとは思いますが、あいにく根拠資料がございませんので、肝臓だろうということで御納得いただければと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 前田評価調整官

11 ページの (1) のラットの方の試験ですが、この 15 行目に 73.7 mg/kg 体重/日投与群ということですので、これは雄の所見ということで解釈してもよろしいでしょうか。雄が最高用量が 73.7 mg/kg 体重/日で雌が 84.5 mg/kg 体重/日なんですけれども。

○ 納屋座長

事務局の方でわかりますでしょうか。多分雌も最高用量では変化が出ているような気がしますが、雄だけ出ていて、雌の最高用量は出ていなかったのではないかという御質問だと思いますので、もしわかればこの場で回答していただけると問題解決が速やかにできると思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

EPAの2つの資料を見たんですが、73.7 mg/kg 体重/日の投与群でこういった所見が出たということしか書いていなくて、高用量の雌の方がどうなったのかは書いてありません。

○ 納屋座長

この記載は2年前の部会の際の評価書(案)の記載と全く同じでして、それ以降は新たな情報は入っていないということです。善意に解釈すれば、雌もこのくらいだったらあるのかもしれないねということですが、そういう根拠がありませんので、本当はあるのかもしれないけれども、雌は最高用量が無毒性量と言われても仕方がないかもしれません。この書きぶりはどういたしましょうか。雄のNOAELはこうだ、雌は最高用量だということまで書いた方がいいでしょうか。鈴木先生、その辺りに何かお知恵はございませんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

これは書いていない部分があってはつきりわからないんだけど、基本的にはNOAELは低い方の話、雄の方の2.9 mg/kg 体重/日の話になるよという解釈。雄雌を併せて見えますと解釈するのが普通だろうと思います。かつてこういうような事例もなかったわけはありません。高い方の話も73.7 mg/kg 体重/日の方が雌よりは低いわけで、そちらの方で影響が出ているという書きぶりになっているから、解釈としては恐らく雌でも類似の変化があって、一番低いところでは影響がなかったとなるんだけど、そういうトータルで見たときに低い方の話をNOAELとしましたという解釈でいいだろうと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。高めに過小評価するよりも過大評価をした方がリスク評価としてはより適切であると考えられますので。

○ 鈴木調査会座長

間違えて言いましたけれども、要するに14.1というのと17.0、先ほどの2.9と3.5という説明は間違っていて、内容は今、言ったとおりの低めにとるとということです。

○ 納屋座長

ここはオリジナルの評価書で書いてある以上のことは書けませんので、とりあえず無毒性量は14.1 mg/kg 体重/日だと。雌のことに関しては一切記載しないという形で進めさせていただきます。どうぞよろしく願いいたします。

ほかにないようでしたら、慢性毒性試験の説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

12ページの2行目以降になります。前回の部会で審議いただいたときには、評価書のこの部分は大分文章で書いてありました。今回その部分を表に直してございます。その分、文章が減っていることにはなりますが、内容的には変更はございません。

まず最初に4行目「(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)」です。認められた毒性所見は表2にございます。これに基づきまして、無毒性量は雄では40 ppm、雌では200 ppmと設定してございます。ここで「タンパク円柱」の所見が雄雌両方にございますが、高木先生か

ら片仮名ではなくて漢字がいいのではないかというコメントをいただいております。

表の雄の 200 ppm 以上投与群の 2 つ目の所見、甲状腺と副腎のところですが、200 ppm 投与群だけ見られておりますので、その旨を括弧で書いてございます。

13 ページ「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」です。5 行目ですが、投与に関連した腫瘍性変化といたしまして、76 mg/kg 体重/日投与群で肝腫瘍の発生頻度増加が認められております。

非腫瘍性変化につきましては表 3 に毒性所見をまとめてございます。これに基づきまして、本試験の無毒性量は 2 mg/kg 体重/日を設定しております。肝腫瘍の発生機序に関しましては「14. その他の試験」でメカニズム試験がございまして、後ほどそこも御説明いたします。

表 3 の毒性所見ですが、76 の最高投与群で川合先生から「発現頻度増加」という追加のコメントをいただいております。

19 の投与群のところですが、高木先生から「血液生化学検査値の変化(項目不明)」というコメントをいただいております。高木先生が追加したこの所見に川合先生から 15 行目のところですが、どのパラメーターが変動したかわかりませんかということでしたが、オリジナルには非常に簡単な記載しかございませんでした。

14 ページ「(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)」です。投与に関連した腫瘍性変化といたしまして、35.7 mg/kg 体重/日投与群で肝腫瘍の発生頻度の増加が認められております。

非腫瘍性変化につきましては、表 4 にまとめてございます。この表に基づきまして、一番低用量まで所見がございまして、無毒性量は 1.4 mg/kg 体重/日未満ということになります。この試験は無毒性量が設定できていないということになります。

11~14 行目で、高木先生から EPA の元資料でこういう考察があったという旨の追加のコメントをいただいております。

表 4 の真ん中の 7.1 mg/kg 体重/日投与群のところですか、川合先生から先ほどのラットと同じように「発現頻度増加」というコメントをいただいております。

20 行目のボックスです。川合先生から非腫瘍性肝腫瘍とは具体的にはという質問をいただいておりますが、原文では非常に簡単な記載しかございませんでした。

15 ページで発がん性について、前回の議論も踏まえまして、まとめのようなものを参考情報として掲載しております。下から 3 行目になりますけれども、EPA では恐らくヒト発がん性物質ではないということと、既存のデータからラクトフェンの遺伝毒性メカニズムは考えがたいということですので、閾値設定が可能であることを要約と食品健康影響評価に記載しております。

慢性毒性の項目は以上でございます。

○ 納屋座長

確認していきたいと思っております。まずはタンパク円柱を漢字に直すということでございます。

すが、この件について御意見をいただきたいです。私も漢字で書いたものと片仮名で書いたものと混在したのを見ていまして、どちらが正しいのかということあまり意識してはいなかったのですが、こちらが正しいとはっきり断定的に言われると困ってしまって、その辺りはいかがでございましょうか。三枝先生、よろしく願いいたします。

○ 三枝専門委員

私も納屋先生と一緒に、どちらも見たことがあるんです。自分自身ではどちらでもいいと思っているんですけども、先生はいかがですか。

○ 津田（洋）専門委員

人によると思いますね。私は若いころに、抄録に蛋白質と書いたらタンパク質と書き直されたことはあります。直した人は生化学者でした。「質」は要らないという人もいまして、よくわかりません。

○ 納屋座長

川合先生、是非ともコメントをよろしく願いします。

○ 川合専門委員

これは学会でもかなりばらばらです。ただ、外来語ではないから漢字を使うという考え方も正しいという意見はありますね。でも、おしかりを受けるかもしれませんが、私は基本的にこういう場合は、タンパクと書くことにいたしておりました。これは多分決定ではないと思います。教科書でもかなりばらばらだと思います。

○ 納屋座長

御承知のように農薬には部会が4つございまして、ここの部会は漢字にするんだと言っても、よそが片仮名がいいということも当然出てくると思いますので、この件に関しましては鈴木先生にお預けするしかないかと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

ただ、表のところに括弧書きで英語が入っていますね。これは削除していいと思います。

○ 納屋座長

本日はどうしたらよろしゅうございましてでしょうか。漢字で行きますか、それとも片仮名で行きますか。どちらか選んでいただきたいです。

○ 鈴木調査会座長

とりあえずの話で、片仮名にしておいていただけますか。理由はあまりありません。私自身はどちらかという片仮名で書くことが多いからという単純にそれだけのことです。どちらも使っていますけれどもね。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。とりあえず高木先生におかれましては不本意ではあるかもしれませんが、本日はお見えになられていないということも大変不幸なことで、ほとんど意見が通らずに片仮名ということで行くことになりそうです。次回お会いしたら、おわびしたいと思います。それでは、片仮名ということ、とりあえずは進めさせていただきます。

きます。

13 ページにつきましては、川合先生から発現頻度の増加ということが出ております。これも発現頻度の増加の方がよろしいですか。

○ 川合専門委員

最初の冒頭の議論ですから、それに従っていただければ結構です。

○ 納屋座長

次に、高木先生が加筆してくださっていらっしゃるところがございます。表 3 の 19 mg/kg 体重/日で「血液生化学検査値の変化（項目不明）」となっております。川合先生はどのパラメーターで動いたかわからないかという御質問までいただいておりますが、これは項目はわからないという回答がございます。

さて、そこでこの生化学検査値の変化を入れるか入れないかということについて御議論をいただければと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。まずは川合先生からお願いいたします。

○ 川合専門委員

多分この表の精神から言うと、薬物とか何かに由来するものでしたら、この表の中で同じように扱いがされるから、多分 1 つ上の用量で書いてあるパラメーターに相当するだろうという理解ができると思います。ですから、その辺りは言葉を足していくかということだと思います。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

私は、これは具体的な何というのかわからないので、特に入れる必要はないと思います。

○ 納屋座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

入れても入れなくてもあまり変わらないので、座長が決めてください。

○ 納屋座長

とってもいい形で振っていただきましたので、私の権限で勝手に判断させていただきたいと思います。1 つの提案でございますが、お聞きいただけますでしょうか。私はこれは「（項目不明）」まで含めた上で残しておいた方がいいのではないかと思います。その理由としましては、ここの用量では肝臓の斑状変化という剖検所見だけです。もし血液検査のことを書かなければ 19 mg/kg 体重/日も無毒性量になり得るのではないかという議論が次に起こってくる可能性があるのではないかと思います。

そこで 2 mg を毒性所見なしとすることで、無毒性量にするという明確な根拠の裏づけにするためにも、検査項目はどれが動いたかはっきりはしなかつたけれども、何か動いていた。しかも肝臓のマクロでも変化があったから、ここは毒性所見としてとったんだという

ふうにした方が、パブコメとかも考えた上で非常にわかりやすいのではないかと考えておりますが、いかがでしょうか。よろしゅうございましょうか。

○ 津田（洋）専門委員

それで良いと思います。

○ 鈴木調査会座長

若干補足して、この毒性所見で肉眼病理的な所見とか、あるいは重量の所見ですね。こういうようなものをどこまで毒性ととるのかという話が座長会でも話題になりました。その際に合意されているのは、肝臓などの場合には絶対重量と相対重量が両方とも動いた場合とか、あるいは組織病理的な変化を伴う場合、もしくは血液生化学的な指標といったものが変動がある場合などというような、基本的にはケース・バイ・ケースの話にはなるんです。

そういう状況があった場合に肉眼病理所見でも毒性所見としてとる場合があるというような話が出てきておりますので、納屋座長の言われている話を補足しただけですけれども、いろいろなところで問題になっているから、これはどの項目かわからないけれども、血液生化学的なものが動いたというのは書いておいた方がよいだろうと。

内容的には納屋先生が言われるとおりで、上のところで動いているものは Prottox 阻害剤ですから、ヘム環の含まれているものが全部いろいろ動きます。その意味では肝臓に障害があれば AST とか ALT も動きますから、大体似たところで動いているとは思いますが。若干補足しました。

○ 納屋座長

鈴木先生、どうもありがとうございました。それでは、ここは残すということで行きたいと思います。

○ 前田評価調整官

表 3 ですけれども、雄と雌が不明ということで左と右を全く写しているんですが、雌の 38 mg/kg 体重/日のところで精巣暗調化というのがあります。

○ 納屋座長

多分精巣ではなくて、ほかの臓器の暗調化という可能性もありますので、事務局でもう一度確認をしていただいて、精巣でなければ削除していただくと。ほかの臓器であれば、その旨を修正していただくということでよろしいかと思っております。どうぞよろしくお願ひします。

○ 廣瀬委員

雄雌全く同じ試験になっていきますけれども、ほかの所見についても確認しておいた方がいいのではないのでしょうか。

○ 納屋座長

もしそうであれば、上を雄雌分けるのではなくて、雄と雌をスラッシュか何かにして書いて、下の注で書いてあることを残せば、もっとわかりやすいのではないのでしょうか。雄

がこうだった、雌がこうだったと、皆さんが誤解してしまいますね。鈴木先生、それよろしゅうございますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今回の場合はあまり雄雌区別した書き方にはなっていないので、今のような変更もあり得るかと思います。まだ精巢の話がはっきり確認できていないので、もうちょっと待ってください。これは両方から削除すればよいだけだと思います。

○ 納屋座長

それでは、そのようにいたします。どうもありがとうございました。

14 ページのマウスの発がん性試験。

○ 津田（洋）専門委員

この discolored という言葉ですが、変色と訳していますけれども、病理では着色という意味で使われる場合が多いです。

○ 納屋座長

事務局の方でおわかりになりましたね。表 3 の 19 mg/kg 体重/日のところの肝臓の斑状変色は変色ではなくて着色だという御指摘です。英語で書いてある所見名はそのまま残しておいた方がいいですか。

○ 津田（洋）専門委員

そうですね。

○ 納屋座長

英語の所見名も残した上で着色というふうに変更をお願いいたします。

それでは、マウスの試験に関する確認を行いたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

先ほどの表の形式を変えるという話でしたね。精巢の話は勿論雄だけの話ですが、そういう言葉は残ります。今の話だと雌の方に精巢の変化が書いてあったんだけど、それはありませんということなので、表の形式を変えると雄雌一緒になるでしょう。それで精巢のという話だけになるか、括弧して雄と入れますか。入れなくてもわかりますね。

○ 納屋座長

先ほど私としては、雄／雌として、この表の中にある雄と雌の間の境をとったらどうかという提案をしたんですが、鈴木先生は従来の形で雄雌で残して、雌の精巢のところだけをとったらどうかという御提案だったと思うので、そのように事務局をお願いしたつもりでしたが、特に私もこだわっておりませんので、どちらでも構いません。

ただ、下の文章を見ると、雄でこんなのがあったとか雌でこんなのがあったというのが原資料には書いていないようなので、それであれば、雄か雌かわからないけれども、この用量では雄雌でこういう変化があったと書くということであれば、雄と雌の間の境はなく、雌雄でこういうのが見られたとしておけばどうかと提案しただけです。どちらでも構いません。特にこだわっているわけではありません。従来の評価書のスタイルと変わるよ

うになりますので、従来どおりの方がよいということであれば、それで全然構いません。

○ 鈴木調査会座長

最初ときに表の形を変えるということについては、それはあり得るだろうと申し上げました。精巢の変化については基の表のところで雌にも書いてあるから、それはおかしいねという話だったんだけど、原資料を当たってみると雄雌区別して書いていなくて、精巢と書いてあるだけだから、基の表であれば雌の方から削除すればよいという指摘をただけのことです。

ですから、皆さんの合意が表の形式を変えるという話であったように思っていたので、ごちゃっただけのことで、実際に1つの表にしてしまえば、精巢の変化はそこに入ってきますよという説明でした。混乱させてしまって、すみません。

○ 納屋座長

それでもう一度確認させていただきます。今の鈴木先生のお話ですと、雄と雌の区別はしなくていいと。雄と雌でそれぞれがこういう所見が見られたということがわかるような1つの表でいいということでございますね。多分表4も同じ形になると思いますので、それぞれそのようにしていただければと思います。

マウスの試験では川合先生から非腫瘍性肝腫瘍は何という御指摘がありますが、これ以上は書いていないということでした。多分2年前も三枝先生の部会で同じような悩みがあったのではないかと思います。全く同じ記載の方法がしてありましたので、もし何か昔のことで覚えていらっしゃるかもしれませんでしょうか。三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

今、御指摘がありましたように、あの当時もこれだけの資料で何がわかるんだというのが根底にありました。いろいろ議論もしたんですけども、たどりようがないことを幾ら言ってもしようがないので、これで評価しようというのがあのときの結論だったと思います。

○ 鈴木調査会座長

議論を蒸し返してごめんなさい。先ほど discoloration の話があったと思うのですが、通常の事象では変色、退色というのが普通でして、着色という言葉はありません。ですから、これはこのままの形でよいのだと思います。

○ 津田（洋）専門委員

勿論、変色もありますよ。褪色と色を加える方と両方あると書いてあります。サイエンスで言う場合は「変色」ではどう変わったかわからないので「着色」の方がいい。ただ、これには色が書いていないという意味です。変色では何がどうなったかわからないという意味です。

○ 鈴木調査会座長

基本的には dark discoloration ということが幾つか肝臓、腎臓などのところに出てきまして、Protox 阻害剤ではこういう変色がよく起こりますので、色が黒っぽくなるという形

の変色だと思います。

○ 納屋座長

平行線のようなので、これの代謝物アシフルオルフェンのと時のがん原性試験の所見をどういうふうにとっているかを見ましたところ、肝臓につきましては「退色」と言っております。ここは変色とか着色ではなくて退色にしてしまったらどうかという全く別の提案をさせていただきたいと思っておりますけれども、それでお許しいただけますでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

色があせるという意味ですね。

○ 納屋座長

はい。よろしゅうございますか。ここは退色という言葉に変更したいと思っております。

○ 三枝専門委員

鈴木先生がおっしゃったような、もしダークという形容詞があるんだっただらば、退色は違いますね。むしろそれだったら暗調変化とか、そういうことになると思います。

○ 鈴木調査会座長

正確に言うと dark discoloration という言葉がこの評価書上で出てくるのは精巢の方です。肝臓のところは単なる discoloration だけだと思います。もう一度確認します。基本的にはポルフィリン等がたまってくるという話があって、私が見ていた限りでは、肝臓はどちらかと言えば褐色が濃くなるような変化であって、病理ところでポルフィリンがたまってくると色素はやや黄色味を帯びているからという話になるので、どちらがどうとも言いかねるし、組織所見では「increased incidence in the pigmentation of hepatocytes」という表現になっています。

例えば 18 か月のマウスでは、「increased incidence of dark colored and/or enlarged livers」という形になってきています。ですから、そういった形の共通した変化と考えると、本当は暗調化という変化だろうと思います。

○ 納屋座長

肝臓の暗調変化での形での提案だと思いますが、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

マウスは“dark colored”と書いてあるから良いのですが、書いていなければ勝手に付けるわけにはいきません。しかもマウスでは暗色調が全体におよんでいると思うんです。ラットでは斑状と書いてあるから、何らかの色が付いているのだと思います。これを見ても答えがないから、元に戻って色が変わったというだけにしたらどうですか。

○ 納屋座長

津田先生からオリジナルの斑状変色でいいよというお言葉をいただきましたので、そのようにさせていただきます。ありがとうございます。

14 ページのところの肝臓の非腫瘍性変化につきましては、一応解決済みということでもよろしゅうございますか。

○ 津田（洋） 専門委員

非腫瘍性かどうかわからないわけでしょう。座長のおっしゃるのはマウスのところですね。

○ 納屋座長

肝腫瘍の発生頻度の増加が認められたというのは、6～7行に関して書いてございます。私が今、申し上げているのは、同じ 35.7 mg/kg 体重/日で腫瘍の発生増加のほかに非腫瘍性肝腫瘍が出ているということが表 4 に書いてあって、この非腫瘍性肝腫瘍の中身は何だということの議論です。

○ 川合専門委員

私が物すごく不思議に思ったのは、この上の文章のところでは肝腫瘍が書いてあって、表の中には肝腫瘍のことが書いていなくて、全然違う非腫瘍性のものを書いてあるから、同じものを意味するのだったら統一すべきだし、この辺りが似て非なるものがミックスジュースみたいになっているのではないかと思います。

私は津田先生にお伺いしたいんですけども、肝臓で非腫瘍性の腫瘍は一体どういうものに相当するかというイメージがわからなかったんです。それと文章の上の方に書いてある肝腫瘍とか。

○ 津田（洋） 専門委員

私もこの非腫瘍性肝腫瘍は分かりません。

○ 川合専門委員

私も見たんですけども、ほとんど腫瘍の範疇に入らないようなものしか書いていなくて、実際に腫瘍性の変化として、こういうような表現で表されるものは理解できなかったんです。今日言いたかったのは、上の文章に書いてある肝腫瘍と表の中に書いてあるものと違う筋のものが書いてあるから、ここをちゃんと統一するか、あるいは別記するか何かしないと、このページは理解できないのではないかと思います。

○ 納屋座長

口を挟んで恐縮ですが、表 4 に関しましては、非腫瘍性変化だけをまとめた毒性所見です。腫瘍に関しては上の本文の中で言っているだけで、腫瘍変化に関する表はつくってございません。そういったことから混乱を生じたのではないかと思います。

もし可能であれば、腫瘍性変化に関しての表も追加していただくことが必要なのかもしれない。

○ 鈴木調査会座長

これは三枝先生が座長をやっていたときの評価書の書きぶりでは、EPA の書きぶりをそのまま書いて、「non-neoplastic and neoplastic liver masses」という形のもの。つまり非腫瘍性及び腫瘍性の肝腫瘍ですかね。この masses をどう訳すかを廣瀬先生辺りにお知恵を拝借したいと思いますが、そういう書き方にしていたんです。

ところが最近では表の形にして記載する方がわかりやすいだろうということで、その文章

のところを拾って表をつくっているような形になっていたんです。それで腫瘍性の変化と非腫瘍性の変化が両方あるんだけれどもとということで、表の方は非腫瘍性の変化だけつくってしまった。それでおっしゃるように非常にわかりにくい変化になっているんですけれども、その辺りでよい知恵があれば。

○ 川合専門委員

私はこの表 14 で括弧の中の非腫瘍をとったら別によくて、この上の方の用量で肝腫瘍が出たら、それを足せばいいと思います。もし括弧を生かすのだったら、腫瘍性及び非腫瘍性ということにしてやれば、かえってその方がわかりやすいだろうと思います。

○ 鈴木調査会座長

表の方はとりあえず非腫瘍性の話は書くけれども、腫瘍性の変化はまとめるという形になっているから、もう一回再記するけれども、ということですか。それは上に書いてあるからいいよということですか。

とりあえず表に書いている部分は毒性の所見というコンセンサスがあって、薬物に由来するけれども悪影響でないものは表には書かないという約束で表をつくっていました。文章の方に腫瘍、非腫瘍性を書いた方がわかりやすいというのは確かにそうです。この際わかりやすい方をとって、肝臓の非腫瘍性病変をあえて表に入れなくてもよいということで御了承いただければ、そういう形にしてもいいかなとは思っています。

廣瀬先生に教えていただきたいんですけれども、masses というのは何と訳すのが一番わかりやすいでしょうか。

○ 廣瀬委員

masses というより、まず非腫瘍性の肝腫瘍はないわけではないんですね。以前、私はットコトリエノールの発がん性試験をやっていて、そのときに肉眼的に全く腫瘍なんですけれども、それを組織学的に見たらペリオシスを伴った大きな結節だったということがありますので、そういうことはあり得るんですが、ここに書いてある非腫瘍性肝腫瘍はまず病理学的な裏づけが全くないので、ここに書いてあると非常に誤解を受ける可能性があるので、これは削除しておいた方がいいかと思います。

○ 津田（洋）専門委員

恐らくマウスでは腫瘍性病変がラットみたいにきれいに退局して出てくるのではなくて、肝臓全体が大きくなって、肉眼的にはたしかに腫瘍なんだけれども、顕微鏡で見ると小葉構造も保たれているという病変があります。これは早い段階の前がん病変と言われていまして、マウスで見ます。そういうものだと思います。ですからこういうふうに非腫瘍性と断定して書くのは間違いだと思います。削除した方が良いでしょう。

○ 納屋座長

この表からは非腫瘍性肝腫瘍は削除するということがよろしゅうございますか。どうもありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

EPA の評価では non-neoplastic and neoplastic liver masses と言って、neoplastic な腫瘍もあるよという話になっている部分があります。ですから、マウスではこの腫瘍では恐らく実際にはこれがペルオキシゾーム・プロイファレーションに基づくものというような形の解釈になっているのだと思います。しかも、なおかつこれは一番低い用量まで出てきているという話になっていますから、腫瘍はこの実験では認められたという内容になっているのだと思います。

しかも実際には NOAEL がとれていない。それでどうするのかという話の問題も絡んでくるから、ややこしい話になるのだと思います。高木先生が書き加えてくれた話は、翻訳をするとペルオキシゾームの増殖に起因する変化、げっ歯類の問題特有と解釈されるんですが、ヒトへの外挿性が非常に少ないので、この問題があったとしても、人間に外挿性がないから無視し得るという話を含めて、こういう表現になっているのだと思います。その辺は専門委員の間で議論をしていただきたいと思いますと思いますが、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

2年前の評価書（案）を見ますと、文章で書いてございます。この文章ですっと読んでいくと非常にわかりやすいのだらうと思います。ところがそれを切り分けて、文章と表に腫瘍性変化はこうだ、非腫瘍性変化はこうだと分けてしまったために、今のような議論が始まったのだらうと思います。

もともとの書き方を見てみると、非腫瘍性及び腫瘍性肝腫瘍の発生頻度増加と書いてありますので、ここの部分を 14 ページの 6 行の中に一緒に書いてしまうというのはいかがでしょう。そうすると表の中になくてもいいねということになって、表の中からは削除する。こういう提案ですけれども、いかがでしょうか。御検討いただければと思います。

○ 津田（洋）専門委員

マウスの肝腫瘍の分類では会議もやったことがあります。廣瀬先生は覚えておられると思うのですが、腫瘍発生の早い段階で、肝細胞の増殖病変が、肝葉全部くらいに及んでしまっていて、肉眼的には腫瘍あるいは腫瘍と診断されるのですが、組織でよく見ると腫瘍の定義である構造の破壊がなく、小葉構造も保たれている。ただ、構築は乱れてはいます。そういう変化が発がんの早期の過程に現れる病変に位置づけられています。恐らくその一部であると読みとれるので、非腫瘍性と書いてあるとしたら、EPA ではその病変を腫瘍と入れていないということになります。それに関しては国際的な議論があります。決まっているわけではありません。

しかし、一般的に言えば、腫瘍の発生に先立ってみられる変化であることは間違いありません。ですから、GSP-P 陽性巣が出たときにこれは腫瘍でないという議論と、ある意味では通ずるものがあります。ここでは一応、変異病巣、変異肝細胞巣は腫瘍の早い時期というような位置づけにした方が良いでしょう。それから言いますとマウス特有の変化で肝葉全体がぶくっと膨れてくる病変はあえて非腫瘍性と断定すると腫瘍発生とは整合性がないということになります。すでに肝がんの発生が記載されていることと併せて、あえて

ここに非腫瘍性と書く必要はないと思います。

○ 納屋座長

津田先生からとても丁寧な御説明をいただきましたので、私の提案は撤回させていただきます。文章では腫瘍のことしか書かない。表の中では非腫瘍性肝腫瘍は削除する。なおかつマウスの肝腫瘍のことは、今ここで高木先生が加筆してくださっていますけれども、ここに1回書いた上で、更に食品健康影響評価でまた改めて書くということで、この腫瘍がヒトには影響しないんだよということがわかるような記載にしておくということがいいのではないかと思います、いかがでございましょうか。

○ 廣瀬委員

今の関連で11行目から高木専門委員の書き加えられた4行ですけれども、EPAではげっ歯類の肝臓に生化学的及び病理組織学的影響を起こさない用量においては、恐らくヒトに発がん性はないだろうということですが、これはペルオキシゾームの増殖を起こさない用量だったら、ヒトだけではなくてラットもマウスも発がん性はないわけです。

もともとこのペルオキシゾームの増殖による発がんはヒトに外挿できないということで、これで書くのであればペルオキシゾーム増殖を起こす用量においてもヒトには発がん性がないというようなことの方が正しいのではないかと思います。だから、あえてここにこれを書く必要があるのかなという気がします。

○ 納屋座長

そうすると、ここではなくてもよいという御提案ですね。

○ 廣瀬委員

そうです。後の方でヒトに外挿できないということを書けばいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

大変心強い御助言をいただきましたので、ここに書く必要がないということであれば、ここではあえて触れない方がいいと思います。評価書評価を行うに当たって、各試験で我々がコメントを差し加えるということはないというのが今までのルールでした。今回は今いろいろと議論があったので、そのルールを破ってまで、ここにコメントを入れようかという提案をさせていただいたんですが、そこまでやらなくてもいいよということでございますので、高木先生が提案されたことは後ろの方の総合のところを書くことにしたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

先ほどの廣瀬先生のPPAR α に絡む話というのは、高木先生のまとめ方がおかしくて、廣瀬先生が言われているところが正しいです。実際上はEPAでは肝臓の生化学あるいは組織病理学的な変化を起こさない用量ではという記載があるんですけども、ペルオキシゾームについてのお話はそこではない。ペルオキシゾームについての記載は別のところにありまして、やはりヒトに外挿できない旨の記載がそこにありますから、廣瀬先生の見解が正

しいということになります。ですから、この部分は修文が必要になります。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、そこをまた修正した上で、最後のところに盛り込むという形で進みたいと思います。発がん性のところで次の事務局からのコメントがありますが、ここに関して確認の必要がありましたら、どうぞよろしくお願ひします。今までの議論の中に含まれていると思いますが、よろしゅうございますか。

それでは、ここまでのところで特に御異論がなければ、先に進みたいと思います。生殖発生試験をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

15 ページの 2 行目以降「12. 生殖発生毒性試験」です。

「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」です。表 5 に毒性所見をまとめてございます。ここも注にございますように、雌雄不明の毒性所見については両方に書いてございます。500 ppm 以上投与群の親動物で死亡率の増加、雌の繁殖能力の低下という所見が認められております。無毒性量は親動物、児動物ともに 50 ppm という値を設定してございます。

16 ページ「(2) 発生毒性試験 (ラット)」です。8 行目にございますが、最高用量投与群の 150 のところですが、母動物でいろいろな毒性所見が認められております。同じ用量で胎児にも低体重、骨格異常といった所見が認められております。無毒性量は母動物及び胎児で 50 という値を設定しております。

15 行目「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」です。20 mg/kg 体重/日投与群の母動物で摂餌量減少が認められておりますが、体重増加量の減少は伴わなかったため、毒性学的には重要でないと考えられたということでした。無毒性量につきましては最高用量の 20 という値を設定してあります。催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここの部分は私の担当でございますが、特にコメントはございません。

鈴木先生、何かありましたら、よろしくお願ひいたします。

○ 鈴木調査会座長

特にコメントはありません。

○ 前田評価調整官

この表でございますが、単に「重量」と書いてあるところは絶対重量か比重量かわからないという評価書評価の見解ということで、この表現でよろしいでしょうか。

○ 納屋座長

表 5 ですね。いい加減なことを申し上げるようで失礼ですが、恐らく体重辺りの相対重量を生殖毒性試験ではあまりはからない。絶対重量しかはからないのではないかという気がしております。

ですから、本当に体重変化と併せて判断しなければいけないところですが、そこまで丹念な解析をやっていないものが多いかと思います。多分これはオリジナルデータにも当てられませんので、これ以上のことは言えません。

○ 鈴木調査会座長

今の説明で正しいと思います。資料の方にも分けて記載はありません。「weight」だけです。

○ 納屋座長

それでは、遺伝毒性のところの説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

17 ページ目「13. 遺伝毒性試験」です。本日お休みの本間先生からのコメントは 23 行目のボックスに書いてございます。太田先生からも本文、表 6 についてコメントをいただきまして、見え消しの形で反映したものにしております。前回の部会で審議したときには、この表 6 の一番最後に DNA 結合試験が付いてありました。今回 19 ページの (4) のその他試験ですか、ここに文章で表現しております。

17 ページの表 6 の一番上のところですが、1 つの株で弱陽性という結果が出ております。13 行目以降にその部分の考察を太田先生から大分丁寧に修文いただいております。in vivo 試験が実施されていないんですが、結論といたしまして、問題となる遺伝毒性はないものと考えられていたと考察をまとめております。

23 行目の本間先生のコメントは、太田先生の修正案に対する再修正はないということです。

遺伝毒性は以上でございます。

○ 納屋座長

一部の試験で陽性が出ているけれども、全体で見ると陰性と判断していいと。in vivo のデータはないけれども、これを全体的に見ると in vivo で遺伝毒性が出ることはないだろうという御見解をいただいております。太田先生、補足説明をよろしく願います。

○ 太田専門委員

前回の DNA 結合試験が陽性だということで大分議論になったということですが、それでまたデータを見直したんですが、表 6 の最初に復帰突然変異試験があります。TA1538 株で陽性とあって、TA38 株で陰性。こういうことで最初の議論のときには復帰変異で陽性であって、しかも DNA で結合試験が陽性だからということで議論になったと推定しております。

この TA1538 で陽性というのは、勿論オリジナルデータはないですけれども、表にはポジティブとは書いていないです。「dose related increase」としか書いていなくて、これは恐らく非常に弱い増加傾向があったということの意味している。なぜかという TA1538 はバックグラウンドが 1 とか 2 とか非常に低い数字です。3 とか 4 とか出るといいかにも増

えたように見える。同じマーカーを持っている TA98 株でわざわざ陰性と書いてあるので、どうもそれは怪しいのではないかとコメントしているのではないかと推定します。

大事なのもう一つの復帰突然変異試験で、このカラムの 2 行目ですけれども、陰性となっておりますので再現性はないと。そうしたことで、この復帰変異は陰性と判断していいのではないと。その上で DNA 結合試験をもう一回見たらいいのではないかと思います。

DNA 結合試験はラベルしたものを投与した細胞から DNA とかタンパクとかを分けて、それで放射活性を見るだけですけれども、勿論 DNA 分画でも完璧にタンパクを除くというのはなかなか難しいと思います。特に DNA 結合タンパクとかもありますので、非常に弱い放射活性が検出されたからといって、それが付加体を意味しているというわけではありませんので、しかもその値が低かったということで、これは何も共有結合をつくっていることの証拠にはなりません。

ということで、DNA 結合試験のデータは *in vivo* ですけれども、それをそんなに大きく採用することはないのではないかと。表はその他の試験に入れても遺伝毒性に入れてもいいかと思えますけれども、とりあえず今の形でいいと思います。そういったことを考えますと、ほかに *in vivo* 試験は実施されておりましたが、遺伝毒性はないと結論していいのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。前回の部会の際には DNA 共有結合試験を *in vivo* の遺伝毒性試験という位置づけで入れてあったために苦労されたということでしたが、改めて見てみると、これを遺伝毒性試験とみなす必要はないということによろしくございますね。

そうしますと、遺伝毒性試験は *in vitro* の試験では陰性だという明解な御判断をいただいたということです。そして、*in vivo* の試験がないとしても特に支障はないということで、ADI を算出するに当たって、特に支障はないという判断でよろしくございますか。ありがとうございます。

○ 前田評価調整官

13 行目の一番右は陽性となっておりますが、表は弱陽性に変更されたのでしたら、こちらの 13 行目も弱陽性と修正した方がいいのではないのでしょうか。

○ 太田専門委員

「weak」という言葉が元にないので、勝手につくっていいのかという心配もありました。表のところに陽性と書いてしまうと、これは明らかに陽性と普通は思ってしまうんですね。そういうニュアンスではなさそうなので、弱と書いたんです。本文までどうするかというのは、勝手に入れていいのか悩むところもありますけれども、本文の方では再現性がないと書いてありますので、このままでもいいかなと思います。あまり作為的に言葉を入れない方がいいかと思えます。

○ 納屋座長

それでは、本文の方は陽性であるけれども、再現性ないという言葉でそのままいくということにいたします。ありがとうございます。

そのほかにごさいませんでしたら、その他の試験、いずれも参考データということになっておりますが、ここの説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

18 ページ「14. その他の試験」です。これも前回部会で審議されたときに、前回は3つだったですけれども、それを参考扱いにしたということで、タイトルのところにまとめて参考データと書いてございます。

川合先生からコメントがございまして、各委員の合意は得られているのでしょうかということと、その他試験が行われた理由、結論部分も明記すべきではないかと。まとめの考察が要るのではないかとというコメントをいただいております。

「(1) チンパンジーの肝臓における生化学的及び組織学的検査」です。この試験の結果ですが、肝生検におきまして肝の肥大、細胞質好酸性化及び肝細胞肥大は認められなかったということでした。投与量不明という修文を高木先生からいただいております。ペルオキシゾーム染色で弱い陽性の反応が認められたということでした。

12 行目「(2) ラクトフェンを投与したマウス及びラットの肝臓における生化学的検査」の試験でございます。この試験では 2,000 ppm 投与群のラットと 50 ppm 投与群のマウスで核の肥大、細胞質好酸性化、肝細胞肥大及びペルオキシゾーム増殖が認められたということです。投与期間は不明という主文を高木先生からいただいております。

21 行目「(3) ラクトフェン及び代謝誘導によるラット初代肝細胞のペルオキシゾーム増殖の測定」の試験です。この試験は以前 2 行しか情報があったんですけれども、結果といたしまして、ペルオキシゾーム及びグリコーゲン凝集体が増加したという結果になっております。

19 ページの 4 行目「(4) マウス肝細胞における *in vivo* DNA 共有結合試験」。これは前回の評価書では、遺伝毒性にあった部分をその他試験に移した DNA 共有結合試験です。ここの書きぶりにつきまして、太田先生から修文、コメントをいただいで、反映して見え消しにした形にしております。結果ですが、DNA 付加体形成を示したものではないと考察されております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。まず川合先生から、これを参考データとすることでもいいのかというお問い合わせです。これに関する非常にいい回答を高木先生からいただいでいるのではないかと思います。

例えば (1) ですと、投与量不明であること。次だと投与期間が不明であるということがここに追加をされれば、これらは参考データにかなり得ないということがわかると思

ますが、こういった形でもよろしゅうございますか。

津田先生、三枝先生、よろしゅうございますか。ありがとうございます。2行目からの川合先生のコメントはこれで解決したということでございますね。高木先生から御指摘いただいたところは、そのまま採用させていただいて、投与量不明あるいは投与期間不明ということを追記するということにしたいと思います。

(4)のDNA共有結合試験につきましては、先ほど太田先生からも御丁寧な説明をいただいたとおりでございまして、ここには明解にDNA付加体形成を示したものではないという結論まで書いていただいておりますので、非常にわかりやすくなっていると思いますが、太田先生、ここで補足説明をいただけますでしょうか。

○ 太田専門委員

これも遺伝毒性に入れるよりは、その他の参考データにした方がいいかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。どうぞ。

○ 細川専門委員

細かい文言ですけれども、本文でもなっているんですが、アシル CoA となっていますが、これはあり得るんですか。これはアシル CoA オキシダーゼの間違いではないかと思います。EPAの本文もアシル CoA になっていますが、普通はエステル結合だからアシル CoA だったらわかるんですけれども、多分 EPA が間違っただけではないかという気がします。

○ 納屋座長

今、御指摘のところは18ページの(1)のチンパンジーのところですね。ここは今の細川先生の御指摘に従って修正をしていただきますようお願いいたします。細川先生、ほかのところでは間違っているところはございませんか。

○ 細川専門委員

大丈夫です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでのところで、何かまた改めてコメントがございましたら、お願いしたいと思います。なければ食品健康影響評価に入りますが、よろしゅうございますか。では、お願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

20ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」の部分です。今までのまとめになりますが、動物体内運命試験の結果から経口投与されたラクトフェンは速やかに代謝排泄されたということです。投与後72時間で尿中に39～56% TAR、糞中に43～67%が排泄されています。糞中の回収放射能の主要成分は親化合物のラクトフェンですが、尿中では代謝物Eでした。

9行目に臼井先生より「主な推定代謝経路」ということでコメントをいただいております。

13～15行目にターゲットになります臓器の後に、要約と同じように毒性所見の部分も加

えてございます。要約の部分と同じように川合先生、高木先生から同じコメントが書いてありますが、要約と同じ修正をかけたいと思います。

18～21行目に遺伝毒性の話が書いてございますが、太田先生から中身の部分を削除してはという意見がございました。

22～29行目。これは前回の部会での審議を踏まえまして、その後、修文を追加した部分です。ここの部分につきまして、27行目ですが、高木先生からペルオキシゾーム増殖云々の箇所を削除してはいかがというコメントをいただいております。先ほどの14ページにEPAの考察を追加してみましたということで、併せてのコメントになります。

21ページの5行目に石井先生よりコメントをいただいております。ラクトフェンとアシフルオルフェンの関係についてのコメントだと思います。参考資料で配っておりますアシフルオルフェンも海外では農薬として登録されておまして、このラクトフェンとアシフルオルフェンの関係から、暴露評価対象物をどうするかということについては御議論いただければと思います。

23ページ、各試験における無毒性量を表7としてまとめてございます。ここで真ん中のマウスで2本試験がございまして、両方とも無毒性量が設定されていないという状況です。そこで22ページに事務局の方から、その旨の追記ということで書いてございます。

先ほどの表23で一番最小となった無毒性量がイヌの1年間でしたので、0.79 mg/kg 体重/日という値を基に安全係数100で除した値をADIとして設定しております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。まず上から確認していきたいと思います。9行目に「主な推定代謝経路は」という言葉で、臼井先生から追加していただいておりますが、これはこれでよろしゅうございますか。特に御異論はございませんか。そのように修正をさせていただきますようお願いいたします。

川合先生のところと高木先生のものは、最初のところと同じ修文をするということでよろしゅうございますね。

18～21行に関しての遺伝毒性に関する記載を非常に明解にさせていただいておりますが、この方がすっきりしているなと思うんですが、ほかに御異論がなければ、そのようにさせていただきたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

26行では以前からずっと議論をしておりましたペルオキシゾーム増殖に関することがげっ歯類特有の変化であるということをごきちんと述べる。高木先生のコメントを一部修文したものをこちらに移すということで明解になるのではないかと。したがって、ラット、マウスにおける肝腫瘍がヒトの外挿には役に立つことは薄いということをごここに明解に記載した方がいいということをご提案したいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

次に、評価対象物質は石井先生から代謝物のアシフルオルフェンを追加する方がいいと

いう御提案をいただいております、ここにつきましてもほとんど皆さんは御同意なされるのではないかと思います、石井先生からもう一度補足説明をよろしく願いいたします。

○ 石井専門委員

これは実はあまり詳しいことは資料に書いていないので、代謝物が結構細かいのがたくさんできるようなことが書いてあるんですけども、土の中ではアシフルオルフェンにかなりの量で変化することは書いてあります。しかし、この薬剤の使用方法から見ると、極めて作物の初期のころに使うので、作物そのものにはほとんど残留性がない。

したがって、EPAも官報にも親化合物だけとなっているようですので、私の言ったものは今日は撤回しようかと思っています。これで入れなくても、実際に食べる作物の中には、アシフルオルフェンは入ってこないだろうということで、植物代謝の特徴から行くと省いても問題はなさそうだということで、書いてはみたものの今日は撤回しようかなと思っています。

○ 納屋座長

お言葉を返すようですが、8月に私どもはアシフルオルフェンについてのADIも決めておりますので、ここで一緒に入れても何ということはないという思いもあるんですけども、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

これを見ると、どうもラクトフェンはアメリカでしか使っていないんです。カナダでもメキシコでも残留基準はないと書いてあります。アメリカの基準を見ると、ラクトフェンに比べてアシフルオルフェンは10倍くらい大きい数字になっています。ですから、アシフルオルフェンはアシフルオルフェンで規制されているので、監視する対象からすれば、両方はどちらにしても監視されますので、ここでそれが入らなくても問題はないかと思って、アメリカのフェデラルレジスターに合わせて書いておいていいかなと今、思い直したところです。意見は撤回しようかと思っています。

○ 納屋座長

ありがとうございます。鈴木先生、中にコメントはございませんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

このところは評価対象物質を決めることについて、結構議論がされるようになってきました。リスクアセスメントの中の暴露評価の中で、この評価対象物質を決めるのは我々の主たる任務の1つであるという認識でやっと定着しつつあると思っています。

その中でいろいろな問題が起きているんですが、1つは飼料用の作物のところの問題があつて、この剤が果たしてどういうふうに関連するかはわからないので、石井先生にまた解説していただこうかと思っていますけれども、一部にはこの次の剤などはそうですけども、イネなどでは今までは我々は可食部しか評価してこなかったんですが、動物の餌ということになると、ワラとかいうところの問題が出てきて、そこで代謝のプロフィールが全く変わってきている場合があつて、それを餌にして与えると肉とかミルク、卵に残ってし

まって、それが最終的に非常に悩ましい問題が生ずるということがあって、そういう問題がこのラクトフェンとアシフルオルフェンの話にはないのかというのが1つ。

2つ目は、ここはよくわかりませんが、国内での登録だったらそんなことはないんだけど、輸入なり何なりの話でアシフルオルフェンが仮に作物から検出された場合の規制のされ方で、ややこしいことが起きませんかという漠とした表現ですけれども、その辺で教えていただきたいと思います。

○ 石井専門委員

例えばラクトフェンとアシフルオルフェンが同じ作物から検出された場合はどうするかというのですけれども、これは両方の剤が使われたの、ラクトフェンだけが使われて変化生成物が残ったのかはわかりませんので、それは今の厚生労働省のやり方では、両方が規制対象物質であれば、両方のそれぞれの基準に照らして、その基準が超えていなければOKであるというやり方をとっておられると思います。

ですから、これで規制対象物質として、ここでアシフルオルフェンを入れなかったからといって、基準値としては存在しますので、勿論、アシフルオルフェンの対象としている作物とラクトフェンの作物が一致していないといけないんですけれども、一致していないと基準値のないものは一律基準で規制するという話になります。ただ、ラクトフェンの基準値は0.01 ppmですので規制値そのものですから、ほとんど問題にならないと思います。

○ 佐藤課長補佐

綿実だけはこちらになくて、あとは全部カバーされています。

○ 石井専門委員

綿実が日本に入ってくることはないですね。油にするとかね。綿実はアメリカでは油をとった後は多分飼料にするんですけれども、餌の可能性はある。

○ 鈴木調査会座長

仮に綿実の場合、それを食べた動物の肉とかいうような話に広がってくると、その辺りが一律基準でというときに、それを超えるということはないとも限らない。その場合は今の先生の説明だとどうなるのかな。アシフルオルフェンの話をラクトフェンに関して評価対象物質にしなくても本当に大丈夫ですか。その辺がわからない。

○ 石井専門委員

今、事務局から見せていただいて、アシフルオルフェンは肉の基準などもつくってあるんですね。ところがラクトフェンの方はつくっていません。

○ 永田専門委員

このところはカルボン酸がブロックされていますね。このラクトフェン自身は恐らく体内に結構入ると思います。後ろの方を見るとこれはカルボン酸ですから、ここにも書いてありますけれども、ほとんど吸収されないと思います。いわゆる剤をどこで何を評価するかというところで、例えば穀物とかで分解されて、これができても非常に微量であるし、しかも体内にほとんど吸収されないということになると、毒性評価等の意味はあまりない

のではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

今の動物体内の話だとそうなるんですけども、植物体の吸収はかえって極性物質の方が吸収されてしまうんです。そうすると植物体の残留のところは動物体と逆の形になるから、その辺がややこしい。仮に残ったとしても、それが動物の形に入らないという意味合いのことであれば、トータルで見ればそう問題はなさそうだけれども、結局残留レベルのところは親の方から行くのもあるし、わからないでしょう。その辺りでややこしいことが起こりはしないかという話です。

○ 永田専門委員

ちょっと言葉が足りなかったんですけども、例えばラクトフェンを動物なりが体内に吸収した後、細川先生が専門なので聞いたら、これはエステレースで行くだろうと。反応が非常に強いので、恐らく吸収されたものはほとんど代謝産物はカルボン酸体になると思います。そういう意味では評価は必要なのかと思うんですけども、いわゆる量的な問題は最終的にかかってくると思います。

○ 石井専門委員

これは除草剤ですので、使用方法との関係があります。いずれも雑草に対して発芽前処理あるいは発芽直後の処理のような使い方をしていきますので、作物にどの程度残っているかという問題。アメリカの基準を見ても 0.01 ppm と非常に低い基準を設定していますから、EPA はほとんど残ることがないと考えているわけです。

ですから、日本に入ってくるものでそういう牧草にしても、食べる直接のものは大豆とからっかせいとか、こういうものにこのものが残ることは考えられないので、あとは飼料ですね。でも、初期に使うという使用方法であれば、まず残留することは考えにくい。

アシフルオルフェンは、国内登録はなかったんですか。

○ 佐藤課長補佐

ないです。

○ 石井専門委員

アシフルオルフェンにこれだけ基準をつくって、何でラクトフェンにこれしかつくりなないのかも解せないですけどもね。同じようにしておけば、何の問題もないです。

○ 三枝専門委員

実は私は永田先生と同じような疑問を持ったのは、植物で代謝された場合とこのラクトフェンを食べた場合に、動物の場合は速やかに代謝産物のアシフルオルフェンとして出てしまうので、そのアシフルオルフェンとして入った場合とラクトフェンとして入った場合とで発想が全く違うような気がするんですけども、その点はいかがですか。

8月にやったように、アシフルオルフェンはその剤としての毒性がどうだということでは考えればいいので、残留性が乏しいということと動物の胎内で速やかに代謝されて出てしまうのであれば、これは対象にしなくてもいいような気はするんですけども、そ

の辺はいかがでしょうか。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。動物の先生方からも対象にしなくていいという御提案がございまして、石井先生もそのようにおっしゃっていますので、私がこのことにこだわって審議を延ばすよりは、対象にしない方が次の議論に進むのでありがたいんですけども、しない方に話を進めたいのですが、よろしいですか。

○ 石井専門委員

そもそも国際調和のためにつくっている基準ですので、インポートトレランスですから、やはり輸出国のやり方が特におかしければ別ですけども、そうでなければ EPA の判断で、私は撤回しようかなと思ったんです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、評価対象物は親化合物のみとするということにさせていただきます。

次は ADI を決める試験に関して、マウスは 90 日も長いものも無毒性量が求まっていない。それをどうするのかという議論だと思います。そこで御提案ですが、PPAR α があるので、げっ歯類のデータを用いるよりも、げっ歯類ではないイヌの長期の試験を用いた方が、よりヒトの健康影響を外挿するためには信頼度が高いんだという根拠が成り立つかどうかということについて御議論をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

大変議論が難しいところですけども、確かにマウスではアンノウンですから、イヌでかなりのシビアな成績が得られているから、そのほか参照すべきものもあるということが確認できれば、私はそれでいいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

実は前回これを議論し忘れまして、この 1.4 というのがこだわらなければいけないところですけども、ほかのデータから見直してみたら、CoA オキシダーゼの誘導に関して L0 AEL が 1.5 という数字が確かあったと思います。ですから、この 1.4 とか 1.5 は本当に L0 AEL であるというのが 1 点と、座長がおっしゃられたようにマウスというものからヒトの方に外挿するには距離があり過ぎるので、私としてはイヌのデータで十分ではないかと考えます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

イヌがヒトに近いという根拠は何もありませんので、マウスでとれないから、ここにあ

るデータではイヌということならいいと思います。

○ 納屋座長

そうしますと、マウスでは無毒性量は求まらなかったけれども、イヌを用いたんだと書くという方がいいということですね。求まらなかったら追加の不確実係数を加えた検討もすべきではないかという議論がまた新たに出てくると思うんですが、その辺りのところはいかがでしょうか。

例えば1~10の値で適切な追加の係数を求めるべきだという議論が必ず出てくると思うんです。それを1ではないにしても、3にするのか5にするのか10にするのかという議論が出てくると思います。もしそうしたときには、マウスの発がん性試験でのLOELの1.4 mg/kg体重/日に対して最大で安全係数1,000をかけるとかということになると思います。そのときにそちらの方がもし低いのに、どうしてイヌを用いたんだという議論にもなるかと思うんですけれども、そういったところも含めて御議論いただければと思います。

○ 納屋座長

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

まずマウス18か月の発がん性試験で1.4 mg/kg体重/日がLOELになっている。この場合はLOELの根拠は肝臓の変化であって、どうもペルオキシゾーム増殖と関わり合いがあるらしいというのが1つです。そのときにこれをLOELとして仮にADIを算出すると、追加の安全係数をかけることになるんですが、追加の安全係数は幾つがいいのかという議論になると思います。

この用量を見ると1.4、7.1、35.7で公比が5に設定してあるということは、1.4のもう一段階下、5分の1では影響はないのではないかと考える。先ほど三枝先生が1.4ないし1.5は極めてNOAELに近いLOELであるという表現をされたと思います。それからすると、この公比の一ランク下のところでは影響がないと考えるというふうにもし合意がされるならば、追加の安全係数は5ということになります。

そうすると500で割ると0.0028という数値になります。これはイヌの値よりも若干低いです。3分の1くらいになります。通常ですとそういうふうにするという話ですけれども、そこで先ほどのペルオキシゾーム増殖に関する発がんとか肝臓の障害という部分がヒトには外挿できないということを考えると、マウスのこのデータを用いるのがヒトのADIを決める上で適切かどうかという形で絡んでくる。

これが適切でないということになると、実験の中で一番低いNOAELがイヌになりますから、イヌを採用したという形になるんですけれども、そういう話で簡略に考えてしまうと、最初に納屋座長が提案されたようにラット、マウスにおけるペルオキシゾームプロリフェレーションの問題が関わる場所での毒性変化はヒトには外挿できない、不適切なので、非げっ歯類の成績の中から最も低いNOAELを用いてADIを求めたとなるんだと思います。今の私の発言を参考にしながら御議論をいただけたら幸いです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。今の御提案はマウスの LOAEL を基に追加の係数をかけて、ADI を出してみる。それとイヌの ADI を比較してみる。そこで PPAR α の議論を持ち込んで、非げっ歯類の方のイヌのデータを基にした ADI を採用したんだという根拠立てにするという御提案でした。それでよろしゅうございますでしょうか。代謝の先生方もよろしゅうございますか。

では、そういう形にして、イヌの 1 年間の試験でまとめられた無毒性量の 0.79 mg/kg 体重/日を基に安全係数 100 で除した 0.0079 mg/kg 体重/日を ADI としてこの会議の結論にするということにさせていただきたいと思います。よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

では、そのようにさせていただきます。どうもありがとうございました。事務局から何か御説明はありますか。よろしいですか。

それでは、第 28 回の部会はこれで終了させていただきまして、16 時から第 29 回の部会を開催させていただきますので、どうぞよろしくお願いたします。