

食品安全委員会農薬専門調査会

第 23 回会合議事録

1. 日時 平成 17 年 1 月 12 日（水） 15:40～17:30

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

(1) 農薬（ジノテフラン）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)

鈴木座長、石井専門委員、江馬専門委員、小澤専門委員、高木専門委員、
武田専門委員、林専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

寺尾委員長代理

(事務局)

齊藤事務局長、村上評価課長、木下課長補佐

5. 配布資料

資料 1 ジノテフラン安全性評価資料

6. 議事内容

○鈴木座長 時間がまいりましたので、第 23 回の「農薬専門調査会」を開催いたします。
この会議は、御通知しましたように非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局から資料確認をお願いいたします。

○木下課長補佐 お手元に議事次第、専門委員名簿、座席表のほかに、ジノテフランの農
薬評価書たたき台を配布してございます。ございますでしょうか。

食品安全委員会から寺尾委員長代理が出席してございます。また、関係省庁からオブザ
ーバーとして、農林水産省、環境省の担当の方も出席しておりますので、御報告申し上げ
ます。

○鈴木座長 それでは、早速審議に入らせていただきます。議題 1 の「農薬（ジノテフラ

ン) 食品健康影響評価について」でございます。経緯等を、まず事務局から御説明していただきたいと思っております。

○木下課長補佐 ジノテフランは、農薬取締法に基づく適用拡大申請中の品物でございます。平成16年4月28日付けで、厚生労働大臣より意見聴取されたものです。同年5月19日の第11回会合の審議を受けまして、平成16年11月30日付けで追加資料が提出されたところでございます。この追加資料につきましては、事前に送付いたしまして、各専門委員の皆様へ御確認をいただいております。

その御意見を農薬評価書のたたき台に見え消しの状態で書き加えまして、本日配布してございます。

なお、予備の生データフルセットを後ろのテーブルに、農薬登録申請にかかるガイドラインを各テーブルに置いてございます。

よろしくお願いたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。審議なんですが、一応、コメントが3つ出ていた、追加資料が3項目ございますから、全体で見ますと毒性と、それから発生毒性のところですので、まず毒性の先生の方から説明をしていただきたいと思っております。なるべく簡潔にお話を進めていただきたいと思っております。①の「各種試験で認められた、神経毒性症状と疑われる所見について、動物種、投与量、*in vitro*等の条件の違いを考慮し、神経系への影響について個別の事例ごとに整理した上で、神経毒性に起因するかどうか総合的に考察した資料を提出すること」というのが、最初のコメントではないかと思うのですが、違いましたか。

○木下課長補佐 そうです。

○鈴木座長 そうですね。それでは、お願いします。

○高木専門委員 申請者の方から、その冊子にありますように、生体機能影響試験、薬理試験、ラット及びマウスの急性経口毒性試験、ラットの急性経口神経毒性試験、イヌの90日間亜急性毒性試験、ラットの90日間亜急性神経毒性試験、ラットの催奇形性試験、ウサギの催奇形性試験、ラットの繁殖試験追加試験等についてまとめられております。

一つひとつを見ていくと時間がかかりますけれども、概略といたしましては、この剤によって哺乳類において神経毒性が引き起こされていることは、いろんな試験から明らかであると。ただし、この用量としては非常に高い用量群のみで認められていることから、結論的にはヒトに対して神経毒性を起こすような可能性はないだろうという結論になっております。

*in vitro*試験の方でも、受容体結合性試験で、各種受容体に対する阻害作用のデータがまとめられておまして、そのような結論をサポートする結果になっております。

内容については、一応納得するところがあるんですけども、個別に見ていくと、幾つかもうちょっとディスカッションしないといけないようなところがあると思われま。

○鈴木座長 御指摘ください。

○高木専門委員 例えば、評価書の方で、急性神経毒性試験の項目で、評価書の方では。

○鈴木座長 29 ページですね。

○高木専門委員 29 ページです。自発運動の低下等が、1500 mg/kg 体重で見られて、これらの所見は薬理試験における自発運動量の低下の所見と類似しているのですが、薬理作用から生じた変化と考えられるけれども、病理組織学的な変化から、速やかに消失することから、無毒性量は1500 mg/kg 体重としておりますけれども、津田委員の方から、NOAELを750 mg/kg 体重にすべきである。ということは、その1500の自発運動低下のところは、毒性と取るかということで、自発運動の低下をどう取るかというところで、まだディスカッションをする必要があると思います。

○鈴木座長 そうですね。これは、ほかの委員方で、吉田委員は、これはどういうふうに見ますか。

○吉田専門委員 そのほかの、例えば、FOB 観察ですとか、そのほかに何ら所見がないわけですね。確かに、神経毒性として自発運動量の低下というのは、項目としてあると思うのですが、これだけをもってというのは、ちょっと難しいかなというように思いますけれども、1500 mg/kg 体重に対して神経毒性ありと。

○鈴木座長 毒性と取るべきかどうか、薬理試験の結果からすると、こういう影響があったとしても不思議はないけれども、一過性だとか、あるいは病理検査といったものと余り関連した影響はないところと考えると、悪影響とは考えられないというのが、申請者の方の御議論ですけれども、どちらと取るべきかということなんですけれども、若干一般薬理試験と。

○高木専門委員 「薬理試験における自発運動の低下の所見と類似しており」と書いてあって、必ずしも高用量による全身的な影響ではなくて、スペシフィックなものがあるような印象を受けて、安全性の観点から毒性と取ってもいいのではないかと私は考えました。

○鈴木座長 毒性と取ってもいいと。特にこの部分を毒性と取ったとしても、ADI の設定には特に大きな問題は出てこないと。

どうぞ。

○江馬専門委員 書きぶりからすると、高木委員がおっしゃったように、毒性としても取っていないような書きぶりになっているんですが、これを毒性と取るといرونなところで自発運動の低下の現象が出てきて、それを。

○鈴木座長 全部毒性と取らなければいけなくなりますね。

○江馬専門委員 全部取るか、恐らくもう一遍じっくりと見直さなければいけないということには、少なくともなると思います。

大抵のところは、先ほどの申請者側の回答を了解して取らないという方向で評価書たたき台ができていますが、これの扱いによっては、ほかのところも影響が出ていると評価することになると思います。

○鈴木座長 今の吉田委員の表現も、これだけで毒性と取っていいものかどうかは疑問だ

というふうにも言われているし、私もその辺が、確定的なことは言いにくいんだけど、果たして本当に毒性だろうかという思いは確かにあるんです。

絶対にこれは毒性だという話になると、恐らくずっと作用が続くとか、そういうことではない。それから、器質的に形態的な変化が伴っているよ。これは、勿論急性神経毒性の話ですから、そんなところまで見えるはずがないんですけども、そういう話のところ、どうでしょうね。

ほかのところの問題、例えば、*in vitro* の受容体に対する作用で、本当に類似するよと言っているんですけども。

どうぞ。

○江馬専門委員 もう一つ、1500 mg/kg 体重投与量なんですね。

○鈴木座長 何か出たとしても。

○江馬専門委員 大量投与の結果です。リミットドーズが 1000 ですね。それ以上の量だということであれば、この文章、薬理試験における自発運動の低下の所見と類似しておりというのは、恐らくドーズのことを勘案してない文章だと思います。薬理作用で見られた自発運動とドーズとの関係で、1500 mg/kg の薬理試験における自発運動の低下の所見というのは、どういう判断をしたのですか。

だから、薬理試験の 1500 mg/kg で薬理試験における自発運動の低下を薬理作用と見たのかどうかと。そうでなければ、所見と取らなくていいように思います。1500 mg/kg で薬理作用だと言えるんですか。

○小澤専門委員 一般的な中枢作用なんですけれども、これはもうノンスペシフィックとしか言いようがないもので、これを取り立てて NOAEL をどうこうという議論は、それをするぐらいだったら先に進んだ方がいいんじゃないかと思います。

○鈴木座長 そうすると、やはりここは。表現は多少変えた方がいい。今の江馬委員の話で、薬理試験における自発運動量の低下の所見と類似しておりというところは、これは言う必要もないような気がしますね。

○江馬専門委員 そう思います。

○林専門委員 その辺は、もうリミット用量を超えたようなところでのみ見られる変化、または作用でありということで、特に問題ないものと考えたらいいんじゃないですか。

○鈴木座長 限界用量を超えた。事務局の方、今の話のところよろしいでしょうか。

○木下課長補佐 はい。

○鈴木座長 そうすると、急性神経毒性の話は、特に 750 mg/kg に無毒性量を落とすという根拠もないことになりますか。それで、高木委員いいですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 このところでは、ほかにまだ繁殖のところも一部行動の話が関わっているんじゃないかなかったですか。

○高木専門委員 あと、亜急性神経毒性試験のところでありまして、評価書の方では「50000

ppm 投与群の雌雄で体重減少、摂餌量低下、雄で自発運動量増加、雌で着地開脚幅増加、5000 ppm 以上投与群の雄で排尿回数減少、500 ppm 投与群の雌で自発運動量増加が認められた。検体投与に関連する病理所見は認められなかった」ということで、無毒性量は雌雄とも 5000 ppm ということになっておりますけれども、津田委員の方から、NOAEL は 500 ppm とすべきと提案されておまして、そこもディスカッションすべきところであると思いません。

○鈴木座長 これは、実際は 500 ppm 以上の投与群の雌で自発運動量の増加が認められたことについて特にあれなんですか、違いますか、5000 で何か見られたんですか。5000 ppm 以上の雄で排尿の回数が減少した。この排尿の回数の減少というところが、神経症状で悪影響かという話になるんですか。

申請者の方は、50000 も問題ないと言っているんでしょう。

○高木専門委員 そうです。50000 も神経毒性がないと言っています。

○鈴木座長 評価書の方では、全体的に見た場合に、用量相関性がないこと、変化が見られたのが一過性で、あるときの測定だけで、他の時点では影響がなかった。

あと、着地の開脚幅の増加とか、排尿回数の減少についても、変化の度合い等が、あるいは量的な変化も低かったから、さほど問題としないという申請者側の主張を取り込んではいらぬんですけれども、50000 ppm、これもある意味で言えば限界ですね。

○江馬専門委員 4g ですね。この津田委員のコメントというのは、NOAEL を 500 とすべきということは、5000 で見られている所見を取るべきだということなんですね。そうすると、5000 以上で雄の排尿回数の減少、これが毒性だということをおっしゃっているんだと思います。

○鈴木座長 毒性というか、これは恐らく統計的に有意差が認められたら、それはもう無条件で影響と見るという考え方を反映しているように、私は感じているんですけれども、本当は御本人に確認しないといけないんですけれども。

ただ、私自身の全体的なところからの推測をすると。これらの所見は取らない方がいいというふうに、個人的には感じています。もしほかの今日欠席の委員がどういうふう感じられるかで決めてよいのかなと思ってはいますけれども、恐らく言い回しのところも、多少津田委員は気にされたところがあって、例えば、500 ppm の投与量で自発運動量の増加が認められたという部分について、検体投与の影響ではないというような話のところ、本当にそうかどうかはわからないんですけども、とりあえず認めた上で 500 を NOAEL にしようというような、矢印で書いてあるだけなので、そういう理解が許されるかどうかかわからないんですが、そんな内容です。

申請者からの回答のところ、要約のところをざっと読み上げますと、ラットの 90 日間亜急性神経毒性試験で、CD、これは SD ですけれども、1 群雌雄各 10 匹、0、500、5000、50000 ppm の 90 日間給餌で、2 週間で自発運動量が雄の 50000 で有意に増加した。同時期に、雌では 50000 で有意に減少したものの、中及び低用量投与群では逆に増加していたと。

つまり一貫した影響が出てない。併行して実施した FOB 観察の結果には、検体投与による影響は認められなかった。

したがって、50000 の雌雄における自発運動量の変化は検体投与の影響と考えられましたが、変化の記録が 1 測定時間のみであり、他の測定時期に自発運動量の変化がなかったこと、及び FOB の行動変化は対照群と同様であったことから、本変化は有害な影響ではなく、また神経毒性を示すものでもないと判断したということで、表 3 というのが示されていると思うんですが、それが一部の項目で有意差が認められたけれども、全体としてみると用量相関がない。それから、経過時間と一致せずというところがあって、その辺が表 3 のところで経過時間との関係が、少し細かく書かれているんだと思うんですが、恐らく時間が経つにつれて症状が酷くなるとか、そういった一定の経過がないということだと思うんですけども。

それから、先ほど評価書の方で書いたように、着地開脚幅とか排尿回数等々にしても、程度はそんなに高いものではなかった。病理組織学的な変化との関連もなかった。したがって、50000 を NOAEL にというのが申請者の主張になるんですか。

○高木専門委員 神経毒性に関してはそうです。それ以外は体重減少がありますから。

○鈴木座長 だから、実際は 5000 ppm と。その辺が、私は割とリーズナブルな説明ではないかと感じているんですけども。

○吉田専門委員 私もそう思います。

○鈴木座長 そうすると、それでいきますか。表現上の問題として、31 ページのところに、事務局でまとめてくれた部分があるんですが、ついで見えてしまうと、この形で残して、全体の申請者の方の主張、あるいは我々の見解が正しく反映されているような気がするんですが、いかがでしょう、だめですか。

○江馬専門委員 私は、NOAEL の根拠としない理由を、詳しく書く必要はないと思っています。極論すれば要らない。もっと極論すれば、毒性所見として評価しなかったことは、書かなくてもいいと思っています。極めて簡単に、何 mg/kg で毒性がこれとこれが出たと、それで NOAEL 幾らという程度でいいのではないかと思います。英語を書くときも、その方がはるかにいいと思います。理由を書き出すと英文の評価書をつくるときに、元のところまでさかのぼってやらないと不正確なことになるので、私はできるだけ簡単な方がいいと思います。

○林専門委員 私も江馬委員の御意見に大賛成で、やはりこれこういうふうに書かれてあると、それを否定した説明もきちっと書いておかないと、後で困ることになると思うんです。だから、ここで毒性とは取らなかったようなものについては、もう省いておいた方がいいと思います。

○鈴木座長 そうすると、ここでは、もし今のことをよしとして考えると、恐らく高木委員も似た考えだと思うのですが、實際上、仮にここで自発運動の低下云々というものを書いたとして、その場合に総合評価のところその部分は毒性とは取らなかったという形の

ことを書く程度の表現でいいのではないかというふうに、私も一方では思っているんですけども、それすら実際は必要ないですね。実際は、毒性と取ってないんだからね。

○江馬専門委員 毒性と取ってなくて、取ってないということを委員会で評価したわけですから、私は書く必要はないと思います。

○鈴木座長 議論としては、議事録で残っていますね。すっきりさせましょうか。そうすると、確かに英文化しても理解が非常に楽になります。

そうすると、例えばの話で、亜急性神経毒性試験のところ、今の形で今後全体として毒性でないと評価したものについては、評価書には記録をとどめないという形でやってよろしいですか。そうしますか。ケース・バイ・ケースにはなると思うんですが、大体一般的にはその方向で行くような流れにしていいていいですね。

○江馬専門委員 原則的にはそれでいいと思います。聞かなければならないときも出てくるかもわからないですけども。

○鈴木座長 それはそのときに考えるということで。そうすると、一応例示として、この亜急性神経毒性試験のところを文章を考えると。30 ページの 37 行目からなんですけれども、実際の記載は 40 行目から、一番下からになります。「50000 ppm 投与群の雌雄で体重減少、摂餌量低下」、それ以下が要らなくなるわけですね、「雄で自発運動量増加、雌で着地開脚幅増加、5000 ppm 以上投与群の雄で排尿回数減少、500 ppm 投与群の雌で自発運動量増加」が要らないと。だから、摂餌量低下までが 50000 ppm で認められた。

「検体投与に関連する病理所見は認められなかった」、これは生かしますか。そうすると、その次の記載というのが、理由書きなので全部要らなくなると。この試験の無毒性量は、雌雄とも 5000、神経毒性は認められない。すっきりしますね。

そうすると、急性神経毒性のところも今の形で、毒性と認められなかったところを抜いてしまってすっきりさせていただくということで、ここは事務局に修文をお願いしてよろしいでしょうか。

○木下課長補佐 はい。

○吉田専門委員 済みません。私もすっきりさせるのは賛成なのですが、例えば、機能観察総合試験において、例えば、検体投与等の影響はなかったと一言、これは亜急性神経毒性なので、それだけなかったということを書くのはいかがでしょうか。

○鈴木座長 それは、確かにそうですね。どこが神経毒性がなかったと、いずれの群でもということになるんですか。具体的には、どういうふうに書きますか。もう一遍、言ってください。

○吉田専門委員 恐らく、検体投与に関連する病理所見は認められなかったところに、機能観察総合試験も入れてしまって、検体投与に関連する機能観察総合試験結果及び病理所見は認められなかったと、合わせてしまったらいかがでしょうか。

○鈴木座長 今のは亜急性のところですね、機能観察総合試験というのは FOB というものですか。それとも違いますか。

○吉田専門委員 評価書案ではそのまま漢字で書いてあります。

○鈴木座長 わかりました。そうすると、前に戻って急性神経毒性試験のところは、どうするのか。これも、今の形で機能関連試験と病理所見に、見るべきものはなかったという形を、どこかに入れることになるんですか。

どうなんですかね。一応、神経毒性試験をやっているから、何見たんだいという話になるんだけど、でも、なければいけないんだからしょうがないですね。

○江馬専門委員 それか、項目を入れて、何々を検討したが影響は見られなかったと。

○鈴木座長 実際は、若干、例えば、自発運動量の低下とか、身繕い回数の増加とかがあることはあるんです。だけど、それを毒性と見なかったということですから。

○吉田専門委員 例えば、神経毒性に関連するよなというよな一文を入れるのは、いかがでしょうか。

○鈴木座長 そうですね。神経毒性に関連するよな所見は得られなかったと。

それで、ここの行動の話では、繁殖の方の問題があるんじゃないかな。

○江馬専門委員 繁殖の方では、35ページの「(3)発生毒性試験(ラット)」のところで、24例中1例、1000 mg/kg 体重/日以上投与群で出ているということですが、これは検体と投与の影響でないということが、申請者から返事が来ております。

○鈴木座長 とすると、これも全部消してしまうということですね。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 これはそうすると、評価書のところでいろいろ書いてあった話が、行動に関してはまず消えるということになります。

そのほかの神経毒性関連の話については、申請者からの今回の回答は必ずしも全面的に評価書の中には取り込まれない形になるんですけれども、全体的にこれについて認めてよいただろうという形で考えていいですね。先ほどの話では。

評価書に反映させなければいけないところも、今の話で全部済んだんでしょうか。

では、追加資料要求についての1番は、これでよかったことにさせていただきます。

どうぞ。

○小澤専門委員 1つだけ、追加資料のところで「各種試験で認められた神経毒性症状と疑われる所見についての総合的な考察」という項目があって、その中で「本検体に感受性が高いと思われるウサギを用いた催奇形性試験においても、妊娠期間を経るにつれ母体重増加に伴い投与量も増加しますが、症状は逆に軽減し、投与期間の後半にはすべての影響が消失することから、反復摂取することで、本検体の影響に対し容易に耐性を生じるものと推察されます」と書いてあるんですけれども、これをどうこう言うつもりはないんですが、どういうことを考えればいいのかちょっとわからないので、江馬委員に教えていただきたいと思います。

○江馬専門委員 教えろと言われても、お答えのしょうがないんですが。

○小澤専門委員 どういうことを考えればいいのかというか。

○鈴木座長 現象的に、投与によってちょっと具合が悪くなった話が、投与を重ねるにつれて体重も増えてきたし、そういう行動上具合が悪いかなどというものが消えていったというだけのことで、それが耐性が生じたのかどうかとか、何か分解が早まったか、そういうことが起きたのかとか、そこまでは絶対に言える話じゃないですね。

○小澤専門委員 そうですね。耐性という言葉が非常に気になりまして、代謝酵素は別に誘導されるわけでも何でもありませんし、では一体どういうことがあるのかなと思ったんです。

○江馬専門委員 単に量が増えても、その変化を増強するような結果にはならなかったということだけでいいと思います。

○小澤専門委員 あとは余りないですね。適応というのも何だか変なような気もしましたし、わかりました。結構です、済みません、ありがとうございました。

○鈴木座長 今のところは、念のために35ページの発生毒性のウサギ、(4)のところでは評価の項目から外しました。「耐性が速やかに生じたことから」というのは言い過ぎだという形にしてあります。

○小澤専門委員 ありがとうございました。

○鈴木座長 ほかに行動の問題のところであれば、いいですか、まだありますか。

○高木専門委員 1つだけ、神経のところの受容体試験が、戻ってきたデータを見ても、何かもう一つははっきりしてないようなデータなので、それはどうだったのかなと思いました。

○鈴木座長 例えば、摘出輸精管標本の話とは違って、受容体をある程度生成して、それにくっ付くか、くっ付かないかという実験をやったんじゃないの。

○高木専門委員 その詳細がわからなかったもので、それを聞いたかったですけれども。抄録の方にも、各受容体の阻害率が何%と出ていると思うんですけれども、どの動物の受容体に対して何%なのか、そこら辺の情報がないので。

○鈴木座長 とりあえず、受容体とヒスタミンとこの剤を入れて、入れなかった状態のところと比較をしたと、その場合何々だろう、これはコールドではやれないね。用量が幾つかあるんでしょう。

○高木専門委員 用量は1つだけです。10のマイナス4乗です。それで、阻害率がこの3つの受容体に対しては、15、27、16と書いてあるだけなので、それで、使った動物はマウス、ラット、どの動物の、どの受容体で、組み合わせがわからないので。

○鈴木座長 データはこっち側で読めますか。これは違いますか。もともとのデータはありますか。

今、問題になっているのは、*in vitro*の受容体結合試験のところでは記載が非常にあいまいであるということで、もともとのデータに戻って調べてもらっています。

○木下課長補佐 そのコメント回答集ではないんですか。

○鈴木座長 コメント回答集で言いますと、ページがない。一番最初の別表と書いてある

ところの、3枚目の一番下の行です。

○木下課長補佐 これは、抄録とほぼ同じような内容ですね。

○鈴木座長 そうです。受容体を取ってきて、完璧な精製というわけではないけれども取ってきて、それにヒスタミンならヒスタミンを加えて、それが10の4乗 mol の剤を入れて、どのぐらいくっつくかというのをやっているの、リガンドの方だとすると多分ヒスタミンの方にラベルしてあるんじゃないかな。それで、何もない場合と10のマイナス4乗のところで見るという形で、こここのところ今の数値のところは阻害の記載が、より正確にしろという指導的な発現をするならしてもいいんじゃないですか。

○高木専門委員 これを見ても、どの動物の受容体かというのは。

○鈴木座長 前の方にあれば、ないですね。

農薬抄録の方でいきなり動物の話が出て来るんですね。

ここにも、どの動物から取ったかというのは書いてなくて、セレップ社と言うんですか、そこに18種類の受容体結合試験のスクリーニングを依頼したという形でしか書いてないんですね。したがって、阻害率がどうのこうのというのが、極めて信じ難いというか、具体的ではない話になっているんですけれども、どうしますか、これはきちんとその辺を整理して抄録に正しく反映させろという形で、コメントというわけではなくて、その程度でよいのではないかと思います。

一応、阻害率自体はどの動物のものかはちょっとわからないんですけれども、各種のリセプターに対して、放射性同位元素をラベルされたリガンドでどのぐらいくっ付きますよという話は出してあります。

答え出ていましたか。

これは、事務局から抄録を訂正させて下さい。

○木下課長補佐 それでは、事務局の方で確認して反映いたします。

○鈴木座長 よろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 それでは、2つ目の話として、2世代繁殖試験の追加試験で、2000 ppm 以上で認められた影響について、本試験では認められなかったんだけど、親動物で体重低下、摂餌量低下があったので、それらについてはどう考えるのかということを知っている部分があります。

これは、江馬委員、お願いします。

○江馬専門委員 摂餌量と体重増加抑制のことについては、ここの背景データの範囲内であったということで、たまたま出たんだろうということで、了承したいと思います。

それから、着床数のところで、一番高いドーズで着床前の胚死亡率が若干増加していた。妊娠6日から投与して、一応着床は終了しているはずなんですが、非常に強い胚致死作用を示すようなものでは、着床痕が残らない場合があるので、その点を確認しましたが、着床数、それから出産児数等に、2世代繁殖試験等でも影響がなかったということで、こ

の点についても了承したいと思います。

○鈴木座長 とすると、評価書 35 ページのところの、今の着床前胚死亡等々のところの記載は削除ということですね。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 それと、もう一つは、薬理試験での話ですか。脳波のところと平均血圧、それから心拍数のデータ等々のことだと思うんですが。

○高木専門委員 ②のところですか。

○鈴木座長 これです。

○高木専門委員 脳波試験における平均血圧及び心拍数の記録のテーブルを出してほしいというコメントで、回答の方は目的が、その動物の生存のモニタリングということで、記録は取ったものの、数値化して出していないということで、そのデータの読み取り装置もないということで、数値化できないということで、目視で見える限りにおいては、特に異常はなかったということで、しようがないということで了承しました。

○鈴木座長 それから、ちょっと飛ばしたのかもしれないんですが、今のが実際は資料の修正の話のところに関わっていたので、ちょっと間違えたかもしれません。修正に関しては、発がん試験の問題があったので、この点については修正されたんでしょうか。

どうぞ。

○吉田専門委員 発がん試験、特にマウスの発がん試験の癌の分類のところと、あと最後にトータルの腫瘍数の合計が追えないようになっておりますので、その点についての修正を求めました。

今回、回答資料及びもう一つ再提出されました抄録を拝見しましたところ、特に前回問題になりましたのは、造血器系の腫瘍で、全身性に広がるような場合、すべての臓器に広がるわけではないのですが、以前の抄録ですとどこが原発かということがわからないようになっていました。今回再提出された資料を拝見いたしますと、どこが原発かということがきちんと記載されておまして、腫瘍の数が追えるようになっておりますので、特に問題はないと判断いたします。

○鈴木座長 評価書の 33 ページのところですね。18ヶ月間発がん性試験（マウス）の部分だと思います。特に問題はないような気はするんですが、直っているということですね。あとでまた全体をざっと見ますと。

あともう一つは、各試験成績、特に代謝物や被験物質とした場合について、被験物質の構造や濃度に関するデータを添付することというのが、植物代謝の方から出されたんだと思うんですが、これは直っているのでしょうか。

一応、確認されたわけですね。大丈夫ですね。それでは、一応出されてきていたコメントに対する回答に関しては、クリアーできているというふうに理解したいと思います。

念のために評価書のところをざっとページを繰りながら、6ページ以降ですけれども、確認をしていただきたいと思います。

6 ページの 37、38、39 のところで、適用拡大申請の作物の具体名が入っております。大豆、大根、メロン。

それから、7 ページの動物体内のところ、これも表記の問題だけですから、問題なさそうです。

それから、9 ページのところで、今の濃度とか構造のところが出てくるんですけども、一応これは直されているんですか。

○石井専門委員 植物のところ辺りは、前の評価書でちょっとわかりにくいところがありましたので並べ替えました、中身を変えているわけではありませんので、ちょっと文章を並べ替えております。

○小澤専門委員 済みません。ちょっと抄録と齟齬があったところが、9 ページの *in vitro* 試験のところなんですけれども、28 行目のところに「ラット肝ミクロゾームを」と書いてあるんですが、抄録では S9 を使ったと書かれているんですね。

○鈴木座長 やはりミクロゾームと S9 は違いますから、S9 と書いた方がいいですね。

○小澤専門委員 正確に書いた方がいいと思います。

○鈴木座長 その場合、S9 分画ですね。それから。

○小澤専門委員 あと前に戻って 8 ページのところなんですけど、13 行目のところに「胎児への移行量は、投与量の 0.02～0.13%」とあって、非常に細かい話なんですけど、これは時間を追った数値が書かれているんです。

つまりどういうことかということ、投与後 0.5 時間の数値が 0.13% なんです。それで、投与後 4 時間になると 0.02% になっているんです。ですから、普通こういう書き方はしないと思うので。

○鈴木座長 投与量の何%とか。

○小澤専門委員 そうですね。それだけ書けばよろしいんじゃないでしょうか。

○鈴木座長 そうすると、0.02 を取ると。

○小澤専門委員 0.02 を取って、胎児への移行量は投与後 0.5 時間で投与量の 0.13% であったということでもよろしいと思います。

○鈴木座長 なるほど。

それでは、項目ごとでやります。植物代謝のところは、全体として御指摘しておかなければいけないところがありますでしょうか。

○石井専門委員 あとは 11 ページ辺りにちょっと追加したのは、この化合物は、土壌を処理すると植物によく吸収されると。ところが、葉っぱに塗ったような場合には、塗ったところに多くが留まっているということがわかりやすいように、例えば、11 ページの一番下の 27 行目に、土壌処理した場合には、15 日後「処理放射能の約 60% が植物に吸収され」という言葉を補いました。土壌処理の場合には、12 ページの 11 行目もそうです。40% ぐらい入ったと。それから、キャベツの場合の 35 行目のところも、このように植物の根からはよく吸収されるということがわかるように入れました。

あとは、大した修正はないんですが、植物は単位を直していただいている以外は、大きな修正はありません。

○鈴木座長 また英語のところでは悩むかなと思ったんですが、処理時の植物体ステージということで、これは4葉期と読むんですか。2~3葉期とか。

○石井専門委員 はい、葉っぱが出た数でステージを表すので、そういう言い方をするんです。だけど、これはもとの英語があるでしょう。英文でもとを書かれているでしょうから。

○鈴木座長 わかりました。それでは、心配することはないですね。

○武田専門委員 気になるから見ているんですね。

○鈴木座長 それで、インゲン、イチゴ、ナシ。

○石井専門委員 この辺は植物の方は問題ないと思います。

○鈴木座長 そうすると、植物が終わって土壌中。

○石井専門委員 土壌も、ちょっと17ページの25行目の辺りから直しましたけれども、実は抽出残渣を塩酸抽出した中にジノテフラン等がまだ入っているということを書いたんですけれども、どの程度入っているかということを入れなかったものですから、抄録には実は抜けているんですね。抄録は、塩酸抽出物の中に入っていたぐらいしか書いてないんですけれども、試験成績表の中にはちゃんと書いてあったので、それを簡単にまとめたものをここへ入れてもらいました。

○鈴木座長 これは、抄録にこの記載を入れるということは言わなくてもいいですか。

○石井専門委員 それを入れるのは、でも、ここの部分を抄録に追加してもらえば合いますけれども、抄録には残渣の中の分布は書いてあるんですけれども、その中に、例えば、ジノテフランのような、ある代謝物がこれぐらいありましたというのは入っていないので、それを追加してもらえると原本とよく合ってきます。

○鈴木座長 事務局の方でどうしますか。やってもらうなり。

○木下課長補佐 ここの考え方だけですけれども、この放射能の中の塩酸抽出で結構出ているところに注目されているという趣旨でここを書いた方がいいということであれば、正確に書いた方が良いでしょう。

○石井専門委員 そうですね。そういう意味でちょっと、普通は残渣の中のものではなくて出てこない。あるいは、別のものになってしまうということならいいんですけれども、実はこれある程度やったらものは残っていたということですので、元の抽出方法が悪かったのかもしれない。

○木下課長補佐 では、書きましょうか。

○石井専門委員 こういうのを入れると、ちょっとページ数がずれますけれども。試験成績の中には、それがちゃんと書いてありますので。

あと土壌の辺りはいいんですが、19ページの(10)エイジドリーチング試験、これは読んでいてちょっとわかりにくかったもので、ここも書き直してもらいました。これの意味

は、最初に試験をやって仕込んだ土を土壌カラムの上に乗せて流しましたということなんで、なかなか日本語に直しにくいんですね。

20 ページの (12) 水田圃場のところも、有効成分量で書いてあったものを、1% 粒剤を使ったということが書いてありますので、それの方がいいだろうと思ひまして、そっちを直してもらいました。

あとは、少し言葉を追加しているのがありますけれども、前の書き方では最後に幾らだったとしか書いていなかったのを、やはり最初に幾らあって最後にどうなったという言葉を追加してもらったのが、この棒線で引っ張ってあるところの修正文です。

21 ページの (14) 土壌表面光分解試験なんですけど、これは 34 行目の「92.98 % 検出された」というところで切れていたんですけども、推定半減期とかそういうものを 3 行ほど入れてもらいました。

○鈴木座長 ここは 33 行目以降のパーセントのところの小数点以下。

○石井専門委員 余り細かいですね。これ 93% ぐらいと言ってしまつて十分ですね。

○鈴木座長 ここは、けたを直してもらった方がいいですね。

○石井専門委員 あとはずっと、例えば、23 ページは、座長よりコメントが載っておりますけれども、これ実は、もう一回確認しようと思つて原本を見ているんですけど、確かに、いろんなランプを使つておひまして、一番典型的なのが、25 ページの (6) の試験というのは、蒸留水の中でいろんな分解試験やっているんですけども、これ使っている装置がみんな違うみたいなんですね。同じ装置じゃないんですよ。会社の名前を見ると全然違うので、それで光を当ててるものも普通はキセノンランプで、水中光分解ではキセノンランプをよく使うんですけども、その場合には 290 ナノメートル以下をカットしておひまして、長波長の光だけ当てると。短い方が分解しやすいものですから、これは普通にやっているんですけど、その意味で 290 以下をカットして、300 ということではなくて 290 だと思ひんですけど。

それから、315 から 400 という、このメタルハライドという光源の光分布がどうなっているのか、どこにも書いてないんですけども、植物を栽培するための箱のようなものですね。これはそういう専門の箱があるんですけど、その中で光を当てているんです。そのときの光源がメタルハライドというランプを使っていると。それから、どういう光分布をしているのかは何も書いてないんですけど、315 から 400 というのは、この波長範囲の波長を測つたという意味ですね。それで、平方メートル当たり何ワットだったということのようなんですね。

もう一つは、このページではないんですけども、26 ページのところにも質問が載つておるんですけども、中心波長という表現というのは、実は光はもっと幅が広いんだと思ひます。ところが、問題になるところの光というのは、大体 300 から 400 ぐらいのところだろうと。メーターではかつたのもこの範囲だと。だから、それで中心波長という言葉を使ったんだろうと推定します。だから、メタルハライドというランプ、あるいは使つた

ランプの光の分布がわかりませんので、恐らくそういうことだろうと。もうこの試験は非常にはしょって書いてありまして、本当に簡単です。一つひとつの試験は薄いものです。数は多いんですけども。だから、もう当然メタルハライドというランプはどのような光分布をしているか、波長分布をしているかというのはわかるはずなんですが、それが何も書いてないので、ただ彼らはこの範囲の波長は測定しましたと。

○鈴木座長 エネルギーレベルが何百W/m²で、波長のところがこのくらいでという格好だと、実験としてはもう条件で再現性があるような実験条件になるんですか。

○石井専門委員 そうですね。キセノンなんかの場合は290以下カットというのは、よく普通にやられている方法で、あとはワット数で、普通は800なんていうのは、ほとんど分解に関与しないだろうと思うんですけども、主に分解に関与しているであろう、300ナノメートル付近の波長、そのエネルギーを測定しているので、再現しようと思えばできると。あるいは、エネルギーの収支の計算ができると。

○鈴木座長 それであれば問題ないということですね。

○石井専門委員 これはこれでしょうがないと思います。欲を言えば、キセノンは有名ですから分布はわかりやすいですけども、メタルハライドというランプが、一体どのような波長分布しているのかが、本来ならばもっと資料の後ろに付けておかなければいけない資料だと思います。

○鈴木座長 そうすると、光分解まではこれで終わって、作物残留もいいですね。特に問題はなかったかな。乳汁への移行、土壌残留、急性毒性、これは表のところの表記が変わった、代謝物A-4とかいうのを、例えば、PHPに変えたということです。

急性神経毒性は、先ほどの記載で、毒性ではない部分はもう除外してしまう。それで、簡素化する。亜急性毒性とか、そのほかのところで混餌のPPMの話を、実際のmg/kg体重/日の形の摂餌量というのが頭に全部付けてあるという形の変化にしてあります。

それから、30ページまでいきまして、亜急性神経毒性は、先ほどの簡素化の話になります。

あと慢性毒性及び発がん性試験で、イヌの場合のところでちょっと落ちていたんですが、津田委員から、雄の記述が不十分ではないかという指摘があったんですが、これは實際上、一番高用量群の16000ppmまでいったとしても、雄に余り変化がなかったということなので、記載がしてないというだけだと理解しています。

それで、ここのところ、31ページの34、35行目辺りの摂餌量の増加、12週、13週だけ見られた偶発的な変化でありという話のところ、これも削除ですね。

あと雌の600ppmの卵巣の比重量の問題は、一応書いておきますか。発情期に関連する変化であると。

○江馬専門委員 無毒性量が640ppmになっているので、不整合になってくるので、毒性影響と考えてないわけですね。

○鈴木座長 そうです。

○江馬専門委員 そうしたらもう削除しないと。

○鈴木座長 その 30 行目からのところで、640 ppm 以上の雌で卵巣比重量の増加が認められたと。これをもう抜いてしまうわけですね。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 子宮重量の問題が、もう一つ出てくるんですけれども、32 行目で 640 と 3200 ppm 群で子宮比重量増加が認められたというのがあって、考察側のところで、卵巣の方は 640 は発情期、それから子宮のことは何も書いてないんですね。

これは、吉田委員、雌の子宮比重量増加で 640 の部分は発情関連と考えていいわけですか。

○吉田専門委員 いいと思います。かなり重さが変わりますので。

○鈴木座長 そうすると、上の記載のところの 640 と 3200 ppm 群で子宮比重量増加が認められたものの 640 は消していいわけですか。

○吉田専門委員 640 に関しましては、少なくとも消していいと思います。

○鈴木座長 どうぞ。

○木下課長補佐 済みません。16000 で出ていませんから、用量相関ないということですね。16000 で出ていないということですね。抄録の 209 ページのことですね。

○鈴木座長 でも、これは低体重に不随するので、影響と取って悪くないというふうに考えられるんじゃないかと思っていたんですけども、違うのかな。低体重に付随するので、毒性ではないと言っているわけですか。2 次的な変化だということ、そうすると 16000 も含めてそれを消してしまうわけですか。

○江馬専門委員 例えば、卵巣と子宮重量の増加が、例えば、内分泌かく乱作用を疑わせるような結果になるとしたら、低体重によるというものを書かないといけないんです。単に低体重による増加だと。でも、例えば、そういうことを連想させない所見であれば、別に一番高いドーズで出て、NOAEL より上であれば否定も肯定もせずに、事実を淡々と書くことも 1 つの方法ではあると思います。

○鈴木座長 何も考察をしなくて構わないというのは、ここの考察のところを全部消して。

○江馬専門委員 NOAEL の設定には影響してこないもので、要らないと思います。

○鈴木座長 そうですね。もう一度確認しますと、30 行目からのところで、16000 ppm の云々かんぬんで、尿 pH 上昇、その次の 3200 ppm 以上投与群の、【雄で摂餌量増加、】は省く。雌で体重増加抑制がから、その次の 3200 ppm 群で子宮比重量増加が認められた。

ここで、16000 ppm 群の卵巣の比重量増加が落ちてしまうんですね。だから、実際は 3200 ppm 群以上で卵巣と子宮比重量の増加があるんですね。3200 ppm 群以上で卵巣と子宮比重量増加が認められたとして、34 行目から 38 行目までを消してしまうと。

それで、16000 ppm が雄で、640 ppm が雌と。

○木下課長補佐 済みません。卵巣も元の記載に戻すのですか。

○鈴木座長 3200 のところは戻していいんじゃないですか。基本的には、3200 ppm 以上で

体重の増加抑制があるんです。だから、その分が毒性所見だととらえられるのですけれども、一応 3200 ppm 以上で卵巣と子宮の比重量増加があるんです。これは、体重増加抑制に伴う変化だと考察しているのですけれども、これは事実を単に記載するだけして、考察はしないでおこうという話だったので戻したんです。よろしいですか。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 そうすると、2年の慢毒発がんのラット。
どうぞ。

○高木専門委員 評価とは直接関係ないのですけれども、表記で1年間慢性毒性試験（イヌ）というところが、1年間試験を慢毒として取り扱っていいかどうか。JMPRだと亜急性だと思えますけれども。ほかの調査会の評価書も、イヌの1年を慢毒と取ってないような気がするのですけれども、どうでしょうか。

○鈴木座長 場所を変えなければいけないか。90日間亜急性毒性（イヌ）というのはあるんですね。そうすると、1年間亜急性毒性（イヌ）という形になるんですかね。

○木下課長補佐 農水省がつくっている、申請のためのガイドラインには、慢性というか、1年間の反復で2動物、げっ歯類とその他でイヌが選ばれているということです。

○林専門委員 慢性を反復に変えればいいわけですね。

○木下課長補佐 また、第2回調査会で行われた議論に戻りますが。

リピーテッドをどう訳すかという議論に戻ってしまいます。

○鈴木座長 慢性毒性は、要するに、生涯毒性みたいなことを意味しているから、イヌだと1年だと慢性と言にくいねということですね。でも、本当はどうなんですか。

○吉田専門委員 でも、これはイヌだから、これはラットだからとしますと、必要に複雑になりますね。

○武田専門委員 イヌの場合は、2年はライフスパンで考えると亜急性だけれども、評価は慢性毒性扱いにするということは確かです。

○鈴木座長 今までは、どうしていたんですけど、1年のイヌの話は慢性に入れていたんですか。

○木下課長補佐 1年反復という名前になる前は慢性と呼ばれていました。今のガイドラインになってから、1年間反復投与毒性試験と呼ばれています。

○鈴木座長 そうすると、その上の「13. 慢性毒性試験及び発がん性試験」という話のところ、1年間反復毒性試験イヌということになると、場所が変わらざるを得ないですね。

○木下課長補佐 その1年間のイヌの試験が、毒性学的にどういうものが我々は求められるのが変わるのであれば、それはもうガイドラインであるとか評価方法すべてを変えなければいけないですが、恐らく今のところは慢性毒性試験のげっ歯類以外のものをある程度ロングタームで見たいというときに使っているんだと、今までは考えていたんだと思います。

○鈴木座長 私もそういう理解だったのですけれども。

○吉田専門委員 私もそう思います。90日、13週でない、もっと長い6か月以上というこ
とで。

○鈴木座長 ベースはラット、マウスのことがベースになっているんですけども、多分
1年、2年というスパンだと、慢性という意味かなと思っていたんですが。

○木下課長補佐 JMPRのデータをもう少し詳しく教えていただくと助かります。

○高木専門委員 詳しくは知らないんですけども、知っているところでは、評価書では
1年間のイヌの試験は慢性ではなくて亜急性として記載するように途中からなつたと記憶
しております。

○吉田専門委員 医薬品は、イヌは6か月じゃなかったでしょうか。何年か前に短くなり
ましたね。2年から6か月に変わったと。

○木下課長補佐 そうすると、ロングタームの試験が発がん性を除けば1動物になってし
まって、それはそれで非常にデータが薄い感じがします。

○鈴木座長 とりあえず、従来のところを踏襲しておいて、もしJMPR等々の話がそれなり
に変わってきているということがあれば、後になってまたその辺は組み替えたとしても、
評価上は問題ないと思うんです。ですから、とりあえずここはこの形にしておきましょう。

それで、2年間の慢性毒性のところに移っていいですか。これは先ほどマウスをやった
んですが、18行目、20行目のところに腎盂の拡張についての話が特に書いてあるんですが、
これは残すんですか。

○吉田専門委員 これは私が書いたところだと思います。ですから、この腎の石灰沈着、
この上では鋼質沈着と書いてありますので、どちらかに統一していただきたいのですが、
これは直接このジノテフランの投与による影響ではなくて、石灰沈着が起きて、そこで2
次性変化として腎盂拡張ということを書いたくて書いただけなので、それは2次性であっ
ても投与による影響ですので書いただけなのです。

例えば、この上に書いてあります、慢性腎症の記載のところでも、これらの変化は検体
投与によるものとは考えなかったというような表現が評価書でされていますので、もしこ
れを先ほど来おっしゃっているように、検体投与によるものとしなければ、最初から消
してしまってもこの議事録で残りますから問題はないと思いますけれども。

○鈴木座長 上の記載の中にはないですね。

○吉田専門委員 ですから、上の記載、10行目からの記載の中で、12行目に書かれていま
す、尿細管上皮、塩基性変成、あと同じ行の最後に書かれています基底膜肥厚、これにつ
いては、それを削除してしまって、更に16行目から18行目の、これらの変化を検体投与
によるものとは考えなかったというところを消してしまってもいいかと。

○鈴木座長 今の話で、腎盂の拡張というのが12行目にあって、それから18行目以下で
腎盂拡張もジノテフラン投与による変化である可能性は低いと言っているから、これも抜
いてしまう。それはだめですか。さっきの話で。

○吉田専門委員 この石灰沈着の増加というのが、ジノテフランによって増えているとす

れば、腎盂拡張は残してもいいと思います。例えば、貧血が起きてそれによる脾臓の髄外造血亢進が起きてても、それは残しますので、そのアンダーラインが引いてある部位については残すということによろしいのではないのでしょうか。

○鈴木座長 25行目以下も直されているんですけども、これは腫瘍の話のことでしょうか。

一応、表が加わっているので、何か言わないとかえってまずい形にはなっているので、この程度は仕方がないんですかね。

もし何かあれば、また後でお願いします。(3)の18ヶ月間のマウスの発がん、これは先ほど済みましたね。ここの腎盂拡張についての話が、13行目以降にあるんですが、これも残すんですか。

○吉田専門委員 評価書の最後の総合評価のところに、たしか腎臓のことが最初のたたき台に書かれていたと思います。私は、総合評価でわざわざこの件について、これが特に投与に関連した重要な所見ではないので、書く必要がもしないならば、それぞれの項目で書いてしまって、総合評価にはこの件については記載しなくていいのかなと思ったということです。

○鈴木座長 そういう考え方もありますね。だから、後ろの総合評価のところを消してという話にすれば済むかもしれないと。それで、ここは残すんですね。そうすると「14. 生殖発生毒性試験」は、どうなってきますか。

○江馬専門委員 34ページの5行目の「また」の次から、7行目の「差はみられなかった」まで削除。

それから、26行目の「腎毒性を含む」を削除。その後のアンダーライン部分を削除。

35ページの13行目「1000 mg/kg 体重/日以上投与群」の「以上」は削除。1000は上限です。

○鈴木座長 その他のところは削除になっているから、これはもういいと。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 遺伝毒性は、別にここの状況ではないですね。

そうすると、38ページまでよろしいですか。それで、一般薬理試験のところは、先ほどの脳波と血圧云々のところなんですけれども、これはもう済んでいますね。それで、表12のところが大分追加されてきているのですけれども、41ページまで、これは大丈夫ですね。さっき問題になったのが、41ページの表の一番最後の受容体結合試験のところなんですけれども、マウス、ラット、モルモットで受容体を生成して、それに対して放射性リガンドをくっ付ける試験をやって、本剤がどのぐらい抑制があるかという話のところだったんですけども、ちょっとはつきりしないけれども、抄録はこういう形になっているんですか。

○木下課長補佐 はい。

○鈴木座長 それを認めざるを得ないということであれば、このままいくと。

○木下課長補佐 先ほど、確認して書き直すという結論でしたね。

○鈴木座長 それでは、抄録と合わせることにします。

そうすると、残りが総合評価のところになります。総合評価の代謝試験、動物代謝のところはこの書き方でよろしいでしょうか。

○小澤専門委員 結構です。

○鈴木座長 植物代謝も、これでよろしいですか。

○石井専門委員 特に直すようなところはなかったと思います。

○鈴木座長 そうですね。抄録の内容自体が変わっているわけではありませんから、そうすると、土壌、加水分解。

○石井専門委員 その辺も全部、特に数字とかを直すようなことはなかったと思います。

○鈴木座長 そうすると、43 ページの 18 行目の暴露評価対象物質をジノテフラン（親化合物のみ）と設定したというのが加わっているところ、これもよろしいですね。

○石井専門委員 そうですね。

○鈴木座長 毒性のところになってきます。そうすると、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、癌はない。33 行目以降。

○吉田専門委員 そうしたら、30 行目から 37 行目まで、「なお」から「ジノテフラン投与による変化である可能性は低いと考えられた」までは削除してもよろしいのではないのでしょうか。同じことがそれぞれの項目に、甲状腺の C 細胞腺腫増加についても、同じことが 32 ページの後半に書かれておりますので。

○鈴木座長 一応、29 行目に発がん性は認められないと書いてあるので、それを更にくどくど言う必要はないですね。

○吉田専門委員 というように思います。

○鈴木座長 38 行目からの繁殖試験、催奇形性試験、これもこの形で問題ないですね。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 遺伝毒性のところ、これも 3 行ぐらいでよろしいですか。

○林専門委員 これでいいと思うんですけども、上の催奇形性は認められないというように、遺伝毒性は認められないというのが、最後の結論としてあっていいと思います。

○鈴木座長 試験結果は陰性であったの後ろに、遺伝毒性は認められないと。

○林専門委員 そうです。

○鈴木座長 その後に神経症状云々の話のところがあるんですけども、各種毒性試験において認められた神経毒性症状と疑われる所見については、一般薬理試験において動物の中枢神経抑制作用と自律神経興奮作用が示唆されたことから、ジノテフラン投与による影響であると考えられたと。「しかし」ということで、高用量で認められることから、ヒトへの神経毒性のリスクは低いと考えられたというところまでの話があるんですが、どうしましょうか。

一部、議論を続けてきていて、非常に高用量のところで行動上の所見があるということだったんですが、確かにニコチン用のリセプターに対して結合が低いけれども抑制がある

んですね。そのことが殺虫効果の中心だよとか。*in vitro*での、例えば、ヒスタミンのリセプターの結合とか、いろんな話をやっている部分があるので、これを書かないわけにもいかないなど。どこまでどう書けばいいのか、どなたかいいアイデアのある方。

○小澤専門委員 この7行目から9行目までは、これは事実として入れたいわけですね。その後のところの説明を仮に削除してしまったとすると、影響であると考えられる、で切れることになります。それでは、委員会はどうか考えるのかという議論になると思うんです。ですので、私、代謝やりましたから、この説明は非常にリーズナブルに感じられまして、最終的にリスクが低いという結論に導いていますけれども、この動物代謝の試験から非常に排泄が早くて、蓄積もないということを入れてあった方が、私はいいと思います。

○鈴木座長 確かに、ジノテフラン投与の行動に対する影響というふうに言ったとしたら、何か説明しておかなければまずいですね。

○小澤専門委員 それはそうだと思います。気になるとすれば、最後のヒトへの神経毒性のリスクは低いと考えられたと、ここの文章をどうするかかだと思います。そこまで言ってしまっているのか。

○鈴木座長 例えば、「NOAELよりもはるかに高用量で認められた」か、「でしか認められなかった」か、その辺のところの方がいいですね。「でしか認められなかった」、日本語的にはそうですね。

それで、今、言っていた「ヒトへの神経毒性のリスクは」の辺を切ってしまうと。それで、一応かぎ括弧の中の前半部分を残すという形にすればよいかと思います。

○江馬専門委員 前のところも「自律神経興奮作用が示唆された」で切ってしまうてもいいんじゃないですか。しかし、動物代謝云々と。

○鈴木座長 ジノテフラン投与による影響であると考えられる。これも確かに無駄ですね。これで大体、ほぼ適合修正を終わって、各試験でのNOAELの話が、45ページの表にあります。この数値自体は、今日変わったところなかったですね。

津田委員の話も消えてないですね。

そうすると、ADIの設定ができると考えていいわけですがけれども、一番低いのはイヌの1年ですね。表のところ、52週間慢性毒性となっているんだけど、これは1年の反復毒性となるんですか。

○林専門委員 そのまま残すと、1年間慢性毒性と。

○鈴木座長 約1年ですね。それで、雌で22mgというのがあって。

○武田専門委員 それで、安全係数100にするのか。イヌの1年を慢性毒性と同等と見るのか、だからこれを亜急性か亜慢性で見ると100より大きくしなければいけない。

○石井専門委員 ただ、それはほかに慢性毒性試験やっていて、その総合評価だから、別にそれは100でいいような気がします。

○武田専門委員 私は今までもそうじゃなかったと思いますよ。取った根拠がイヌの1年だから。

○鈴木座長 ちょっとややこしいところですね。

○武田専門委員 イヌで2年でやるときは、これまでも文句なく100だと思います。

○吉田専門委員 今まで、イヌはほとんど1年ばかりですね。

○武田専門委員 最終評価には使っていないでしょう。

○鈴木座長 大抵、ラットの慢毒の方が低くなるという話だから余り問題にならないんです。ところが、1年でということになってきたときに、確かに、安全係数それでいいのかという議論がないわけではない。

○木下課長補佐 昔のガイドラインでは、恐らくは1年というのはなかったですから、慢毒2年というのが常識だったんですけども、今は反復は全部1年ですね。それで、発がん性はマウスとラットで違いますが、一生涯に近い1.5~2年です。

イヌの1年の慢毒、今で言うところの反復は、恐らく幾つものADIの根拠になっています。

○鈴木座長 恐らく100でいいだろうということですね。

○木下課長補佐 先ほど高木委員が言われた、これをロングと読むか、ショートと読むかも、大きな違いですので、表現上の問題は今後考えたいと思いますが、いかがでしょうか。

○鈴木座長 そうですね。安全係数があるものの根拠は、結構難しい話になるので問題だとは思いますが、いずれにしても。

○高木専門委員 世界的には100が使われておりますから、100でいいんじゃないかと思えます。

○武田専門委員 皆さんの総意がそうなら100でいいですけども。

○鈴木座長 結構、1年間という期間だけで考えると、長い期間の投与ということにはなると思うんです。

○武田専門委員 原則として慢性毒性はワンスパンでしょう。だから、イヌの場合は8年だけでも。私も経験的に2年が慢性毒性というのは知っているけれども、私も若干ブランクがありますから、その間に世界の趨勢が1年に変わったなら、それは結構です。

○鈴木座長 恐らく他の薬剤で、1年のイヌの毒性で、100と取っているのを何か探しておいていただいて、それがあれば問題ないですね。

ということで、あとのところは作残の成績とか、これはもう前からの話のあれがあると思います。引用文献も、特に問題はないと思うので、今日のところでADI、とりあえず安全係数の問題は若干議論のところがあるんですが、100としてイヌの1年間の慢毒を根拠にして、0.22 mg/kg/dayをADIとするということで結論としたいと思います。よろしゅうございますか。どうぞ。

○林専門委員 ほかの委員会のときだったと思いますけれども、参考資料のような、参考意見のような形で、要するに、ラットの2年間とかのデータも、参考資料的に付け加えておいて。

○鈴木座長 これは、実は表13に全部載ってしまっているんです。それがあって、一時、今、先生が言われるみたく、何種類かのものを評価書の後ろに付けた時期があるんですが、

それはこの表 13 の話がなかった時代ですね。

○林専門委員 それはそうなんですけれども、要するに、今のイヌの 1 年でセーフティーファクター 100 というのがいいのかどうかという、その議論を後で見返すときに、要するに、ラットの慢毒ではこれだけで、これより更に低い量だから安全係数は 100 でもいいんだらうと。

○鈴木座長 ラットの亜急毒で 38 という数値が出てくるんですけれども、慢毒になると 100 とか、ちょっと高くなってくるんですね。

それで、イヌの場合の雌が特に感受性が高いきらいがあるんです。用量のところは。

実際は、亜急毒のイヌが。

○江馬専門委員 亜急毒のイヌが 58、ウサギの催奇形性の母体毒性が 52。

○鈴木座長 全体としてもう一遍用量のところを見ると、イヌの場合の亜急毒が、1600、8000、24000。それで、実際上の摂餌量が、58、300 で。それから、慢毒のところのイヌ、1 年ですが、それがちょっと飛んでいるんですね。640、3200、16000 となっていて、摂餌量が、100、559 ですから、影響が見られたところの一番低いところと雌の場合の 108 ということで、その下が 22 ということで、ちょっと間が飛んでいる。だから、その意味では大体似たところに出てきていることは間違いないですね。

それから考えると、恐らくたまたまイヌの慢毒のところは、雌が一番低い値になったというだけで、実際上の毒性のところは余り動物の種による差はなくて、50 から 100 前後のところら辺に NOAEL が設定できるのではないかということからすると、ここではイヌの最低値のところを取ったとしても、そう問題はないだらうと。

それをト書きで何か書きますか。

○林専門委員 前例があればもう問題ないと思います。

○鈴木座長 恐らく、それからするとたまたまイヌの値が一番低くて、それがたまたま 1 年だったということで、それをもって 100 じゃやばいという議論にはなかなかしにくいだらうとは思うんですけれども。

○武田専門委員 そうすると、以後そういうことをいちいちやらなければいけないわけですね。ちょっと高いならちょっと高いところで、100の方が低くなる。そうはいかないですか。

○鈴木座長 そうはいかないんです。要するに、用量のところの群が飛んでいるでしょう。だから、LOAEL があって、NOAEL のところの間がものすごく飛んでしまうから、それでイヌで一目低く見えてしまうということがよくあるんです。

○木下課長補佐 総合評価のところは、何か説明書きを書くような形でもいいかもしれせんね。

○村上評価課長 今、座長のおっしゃられたようなことで、文案を事務局で考えてみます。

○鈴木座長 それでは、事務局にお願いして、またみんなのところに戻していただいとということ。そうすると、とりあえず、ADI の 0.22 が決まったということ。どうもあ

りがとうございます。

それでは、事務局の方から、お願いします。

○木下課長補佐 今の表 13 の「神経毒性は認められない」が消えてしまっているんですけども、この表現はまた生かしてよろしいでしょうか。

○林専門委員 生きていいと思います。

○木下課長補佐 わかりました。

○鈴木座長 よろしければ、そのほかのことで事務局の方から何かあれば、あるいはこの次の話とか。

○木下課長補佐 どうもありがとうございました。本日の剤については、幾つか、修正等をいたしまして、食品安全委員会の方に伺って意見聴取に入りたいと思います。

次回ですが、2月9日、また2時からでお願いしたいと思います。よろしく願いいたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。それでは、これで23回を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。