

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 確認評価第二部会 第 11 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 2 月 19 日（火） 13:58～17:24

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（オキサジアゾン及びフルアジナム）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)

山手座長、泉専門委員、田村専門委員、納屋専門委員、布柴専門委員、根岸専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長、石井専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、  
渡邊評価専門官

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 オキサジアゾン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 フルアジナム農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、先生方おそろいの方ですので、ただいまから第 11 回「農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第二部会より 6 名の先生に御出席いただいております。

また、親委員会から 3 名の先生、総合評価第一部会から鈴木座長、総合評価第二部会から石井専門委員、吉田専門委員に御出席いただいております。

本日、先生方のお手元に「食品による薬物中毒事案について（第 19 報：08/02/18）」という紙を配らせていただきました。電子メール等で御連絡させていただいておりますように、中国産の冷凍食品から有機リン系の農薬であるメタミドホスが検出されております。そのことについてのこれまでの経緯をまとめたものでございますので、後ほど御覧ください。

なお、これに関連いたしまして、農薬専門調査会においてメタミドホスの食品健康影響評価を実施することとなりました。来週 27 日の午前中に幹事会を開催して、その場で審議をする予定でございます。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

それでは、本日の議事を進めたいと思います。本日の議題は「（1）農薬（オキサジアゾン及びフルアジナム）の食品健康影響評価について」です。

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

それでは、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧」、

資料 2 として「オキサジアゾン農薬評価書（案）（非公表）」、

資料 3 として「フルアジナム農薬評価書（案）（非公表）」を配布しておりますので、御確認願います。

○ 山手座長

それでは、審議に入りたいと思います。

本日は、総合評価第一部会より鈴木座長、総合評価第二部会より石井専門委員、吉田専門委員が御出席されております。また、親委員会の委員にも御出席いただいております。

皆様におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれの専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

それでは、オキサジアゾンから進めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明をよろしく申し上げます。なお、説明へのコメントは簡潔に申し上げます。迅速な審議に御協力よろしく申し上げます。では、お願いいたします。

#### ○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料 2「オキサジアゾン農薬評価書（案）（非公表）」に基づきまして、説明させていただきます。

オキサジアゾンは、平成 17 年 11 月 29 日に厚生労働省より、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が告示されまして、平成 18 年 5 月 29 日に施行されました。また、魚介類に対する基準設定も申請されておりまして、本年 1 月 11 日付けで厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

評価資料につきましては、事前に送付しておりまして、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書（案）につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

本日はテーブルに農薬評価書（案）のほか、海外評価書、参考として農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

それでは、お手元の資料 2 に基づきまして説明をさせていただきます。

評価書の 6 ページでございます。オキサジアゾンの概要が書かれてございまして「1. 用途」といたしましては、除草剤でございまして、構造は 6 に示されている骨格を持っております。

「7. 開発の経緯」がございしますが、本剤は 1963 年にローヌ・プーラン社によって開発されたオキサジアゾール環を有する除草剤でございまして、クロロフィル生合成を阻害することによって殺草活性を示す剤でございます。

日本においては、2003 年にローヌ・プーラン油化アグロ、現在のバイエルクロップサイエンスによって再登録がなされておりまして、ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準値が設定されております。また、魚介類への基準値の設定が申請されているものでございます。

7 ページでございます。この評価書につきましては、農薬抄録を基に毒性に関する主な科学的知見を整理いたしました。

各種運命試験は、オキサジアゾンのフェニル環の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したフェニル標識体、オキサジアゾール環の 2 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものの oxa2 の標識体、また 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識した oxa5 の標識体を用いて試験が実施されております。

「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) 動物体内運命試験 (ラット)」です。

「① 血中濃度推移」でございます。Fischer ラットにフェニル標識体を低用量 5 mg または高用量 200 mg/kg 体重で単回経口投与して試験が実施されております。

血中放射能濃度推移につきましては、下の表 1 に示されているとおりでございます。低用量では 2 時間で最高濃度に到達しておりまして、速やかな消失を示しております。一方、高用量でございますが、こちらでは  $C_{\max}$  は雄の方が高いものでございまして、 $T_{1/2}$  につきましては雌の方が長いという結果になっております。

本日は欠席ですけれども、細川先生より 25 行目以下のようなコメントをいただいております。

「② 排泄」でございます。こちらも Fischer ラットを使いまして試験が実施されておりまして、低用量と高用量の単回経口と 2.5 mg/kg 体重の用量で単回静注して試験が実施されております。

単回経口投与群でございますが、投与後 7 日間で総投与放射能の約 94%、また静脈内投与群でも投与後 7 日間における糞尿中の排泄率は約 90% という結果になっておりまして、いずれの結果も性差は認められておりません。

しかしながら、排泄経路には性差が認められております。雄では投与用量に関わりなく主要な排泄経路としては糞中でありまして、雌は低用量では尿、高用量になりますと糞中が主要な排泄経路となっております。一方、静脈内投与群においては、雄では糞、雌では尿といったところが主要な排泄経路となっております。

「③ 胆汁排泄」でございます。胆管カニューレを挿入した Fischer ラットにフェニル標識体を低用量と高用量で単回経口投与して試験が実施されておりまして、それぞれの排泄率につきましては、表 3 に示されているとおりでございます。

結果でございますが、低用量投与群では、投与後 24 時間における総排泄率が 16.1% でありまして、胆汁排泄は 13.0% TAR でございました。糞中にはほとんど排泄されないという結果になっております。

一方、高用量でございますが、投与後 48 時間における総排泄率は 63.9% で、胆汁排泄が 12.1% TAR、糞中排泄が 41.5% TAR という結果になっておりまして、糞中への排泄は

胆汁を介することが示されております。

「④ 体内分布」でございます。こちらも Fischer ラットを用いてフェニル標識体を低用量または高用量で単回経口投与して、試験が実施されております。

いずれの投与群におきましても、肝臓と脂肪組織で高い分布を示す傾向がございましたが、投与 7 日後には速やかに減少する傾向が見られているという結果になっております。一方、高用量投与群におきましても、投与 7 日後には明らかに減少して、蓄積性は認められておりません。

「⑤ 代謝物同定・定量」でございます。Fischer ラットを用いた試験でございます。

血漿中の主要代謝物は水溶性の物質でございますして、総残留放射能 (TRR) の 73.7~77.5% を占めておりました。親化合物は約 9% TRR でございました。親化合物の割合は、高用量投与群では低用量に比べますと、高いものでございました。また 90% TRR 以上が水溶性物質として認められております。

尿、糞、胆汁中からは親化合物以外に 16 種類の代謝物が検出されております。

一方、高用量投与群の雄の胆汁中では、親化合物のほかに 18 種類の代謝物が認められておまして、そのうち 6 種類の代謝物は胆汁に固有の代謝物ということで結論づけられております。

ラット体内における主要代謝経路でございますが、イソプロポキシ基と *tert*-ブチル基の酸化でございますして、これに続いて *O*-脱アルキル化であると推定されております。

12 行目から 14 行目にかけて波線部分がございまして、本文につきまして、細川先生よりコメントをいただいております。

21 行目の下の部分に事務局注として書かせていただいたんですが、これは回答が戻ってまいりました。抄録の表 5 は本文と数値が合っていないということがございましたので、確認したのですが、こちらは表 5 の方が正しい数値であることが回答として戻ってきております。

「(2) 動物体内運命試験 (ラット及びイヌ)」でございます。SD ラットとビーグル犬に非標識オキサジアゾン を 1,000 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間連続経口投与して、試験が実施されております。

ラットでは、最終投与の終了後 72 時間以内に投与されたオキサジアゾンの 93% が親化合物として糞から回収されております。また親化合物のほかに 10 種類の代謝物が検出されておりますが、その総量としては約 5% でございました。

推定代謝経路として、*tert*-ブチル基の酸化やイソプロピル基の酸化またエーテル結合の

加水分解が考えられております。

一方、イヌから得られた試料中には、親化合物のほかに 5 種類の代謝物が検出されております。

ここまでは、以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございました。本剤の経緯も含めまして、御説明いただきました。

私が聞き間違えているかもしれませんが、海外の評価書は入っていないですね。

○ 渡邊評価専門官

ございません。

○ 山手座長

わかりました。農薬抄録に基づいて評価書がつくられております。

「1. 動物体内運命試験」ですけれども「(1) 動物体内運命試験 (ラット)」の「① 血中濃度推移」のところ、細川先生からコメントがきています。今日は御欠席のようですけれども、25～26 行目のところです。要するに、高用量に比べて低用量で  $T_{max}$  が随分長くなっている。理由が不明であるということと、雄と雌で消失過程に大きな性差がある。この辺はどのように解釈すべきかということだと思っておりますけれども、これは先ほど説明がありましたように、排泄のところ、雄では糞中、雌では尿中、こういう性差があることも含めて、一度申請者の方に問い合わせさせていただくことはできるのでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 山手座長

細川先生は今日御欠席なんですけれども、よろしく願いいたします。

これに関しまして、専門委員の先生方からこういう理由ではないでしょうかとか、御意見ございますでしょうか。ないようでしたら、そういう対応でよろしく願いいたします。

鈴木先生、よろしく願いします。

○ 鈴木調査会座長

毒性との関連で見ると、確かに代謝プロフィールのところに性差が見られるんですけども、あまり毒性学的には大きな変化が見られていない部分もあるので、どうしますか。このことを聞かないと ADI が設定できないとか、そういう話ではないですね。

○ 山手座長

そういうことではないと思います。

○ 鈴木調査会座長

それであれば、一応聞いて確認しておいた方がよいと思います。

○ 山手座長

この評価書に反映させる必要はないと思うんですけれども、一応聞いていただいて、必要であれば細川先生に御回答いただければいいと思います。

「⑤ 代謝物同定・定量」にも、細川先生からコメントがきています。10ページの20～21行目です。タンパクとの共有結合は認められないと判断できるが、一方、DNAの共有結合に関して判定は困難であるということです。これは10ページの14行目に対するコメントだと思うんですけれども、これに関しまして、専門委員の先生方から御意見ございますでしょうか。鈴木先生、お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

田村先生にも多分お答えしていただけるのではないかなと思うんですけれども、TCAで可溶化できるという話のところからすると、細川先生が御指摘のようにDNAに関する話は無謀な話でして、削除してよいと思います。勝手な推測ですけれども、恐らく発がん性との関連などでDNAに共有結合する話が嫌だと思って、わざとこんな感じの書き方をしてしまったのではないかなと思うんですけれども、実験的にはこういうことは言えないので削除でいいと思います。13行目の「従って」から「共有結合を有しないと考えられた」までを削除すればいいと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

いかがでしょうか。DNAの共有結合云々というのは、過剰な考察ではないかということなので、今のページの13～14行目の「従って」から「考えられた」までは削除した方がいいと思うんですけれども、いいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

それでは、それでよろしく願いいたします。

細川先生のコメントを含めまして、今の「1. 動物体内運命試験」に関しまして、御質問、御審議すべきことがあればよろしく願いいたします。

ないようですので「2. 植物体内運命試験」の御説明をよろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、11ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。この試験では、稲と大豆

を用いて試験が実施されております。

「(1) 稲①」でございます。「①水田条件試験」でございます。oxa2の標識体と oxa5の標識体またはフェニル標識体を用いまして、湛水土壤表面に散布して試験が実施されております。

残留放射能の濃度と各部位における代謝物についての結果は、表4と表5に示されているとおりでございます。

収穫時の稲体における残留放射能濃度は、玄米中で0.0039~0.0099 mg/kgという結果になっております。移植2か月後の茎葉部では83%TRR、根部では93.1%TRRが親化合物でございます、10%TRRを超える代謝物は検出されておられません。稲体内での代謝でございますが、主に脱アルキル化合物やアルキルの酸化、カルボン酸及びオキサゾジン環の開裂でございます、収穫時の玄米では親化合物が22%TRR、代謝物4が22.9%TRR、代謝物25が46.5%TRR検出されております。

田村先生よりコメントがございまして、先生のコメントを反映したものが23行目から26行目にかけてに相当する部分でございます。

12ページの「② 水耕条件試験」でございますが、こちらは oxa2 の標識体を使って根茎での吸収と移行性を見る試験が実施されております。

オキサジアゾンは根っこから吸収されておまして、10日間の処理時点における稲体の放射能濃度は、根部で14.4、茎葉部で3.6 mg/kgでございます、植物体に吸収された放射能の45.6%が茎葉部に移動しておりました。

「③ 茎葉部での吸収及び移行試験」でございます。oxa2の標識体を葉身または葉鞘に塗布して、茎葉部での吸収と移行試験が実施されております。

オキサジアゾンの処理部位からほかへの移動は、葉身より葉鞘に多く認められておりましたが、葉鞘に塗布したオキサジアゾンは根あるいは分けつした茎葉部には移動していません。

「(2) 稲②」です。土壤混和処理及び土壤表面散布処理によって浸透移行性試験が実施されております。

移植21日後及び28日後に採取した試料では、稲体中のオキサジアゾン濃度は、地上部で0.018~0.054、根部で0.011~0.055 mg/kgでございます。地上部のオキサジアゾン濃度は、土壤表面散布処理の方が混和処理よりも高値を示しております。オキサジアゾンは古い葉に多く分布して、新しい葉からは検出されていないという結果になっております。

「(3) 大豆①」でございます。

「① 浸透移行性試験」でございますが、土壌表面散布処理と土壌混和処理によって浸透移行性試験が実施されております。

試験の細かい内容に関しましては、26行目以降に書かれているとおりでございますが、土壌表面散布処理では、処理8～33日後の間に採取したいずれの試料についても、土壌2で栽培した植物中に吸収された放射エネルギーが最も多いものでございました。また、処理33日後の大豆の茎葉画分における放射能濃度は、根から地上部の先端に向かって減少しておりました。

一方、土壌混和処理では、植物中に吸収された放射エネルギーは土壌2、1、3の順で、また処理方法ではほとんどの場合(A)、(B)、(C)の順で多いものでございました。

「② 成熟大豆中の分布」でございます。供試土壌と川砂の混合物を充填したポットに大豆種子を入れて、*oxa2* 標識体と非標識のオキサジアゾンで希釈した処理液を土壌表面に散布して試験が実施されておまして、いずれの土壌で栽培した大豆におきましても、吸収された放射能の90%以上は茎葉部に存在しておりました。

「③ 大豆茎葉中の分布」でございますが、こちらも粘土または砂質土壌を充填したポットに大豆種子を入れて、上部を同じ土壌で覆って、*oxa2* の標識体を約10倍の非標識オキサジアゾンで希釈した処理液を土壌表面に散布して試験が実施されております。

結果でございますが、処理28及び62日後に採取した茎葉のオートラジオグラフでは、オキサジアゾンの移行は処理28日後で子葉を超えることはなく、子葉が落ちる処理62日後には最初の3葉に微量の放射能が検出されたという結果になっております。

また、処理100日後及び114日後に採取した試料には、代謝物は検出されておられません。

「(4) 大豆②」です。発芽前の株間散布処理及び全面散布処理による大豆を用いた浸透移行性及び代謝試験が実施されております。

株間処理した大豆茎葉部では、73.4% TRR が親化合物でございました。

土壌全面散布処理した大豆の茎葉部、さや及び種子からそれぞれ0.652～0.518、0.0209～0.0163及び0.0129～0.0040 mg/kg の残留放射能を検出しております。茎葉部、さや及び種子からは、親化合物のほか、代謝物19、6、2というものを検出しております。

さやと種子の残留放射能は、微量でございました。

ここまでは、以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

今「2. 植物体内運命試験」について御説明いただきましたけれども、ここに関しまし

て、田村先生からコメントがきていますけれども「① 水田条件試験」については、その意見に従って修文していただいたということです。

田村先生から、何かあればお願いします。

○ 田村専門委員

特にございません。

○ 山手座長

続きまして、それ以外の試験でございます。「③ 茎葉部での吸収及び移行試験」は、事務局からの問い合わせですが、これも田村先生に了解していただいたということです。

それ以外に「2. 植物体内運命試験」いかがでしょうか。お願いいたします。

○ 田村専門委員

16 ページのアンダーラインの 17 行目は誤字だと思いますけれども「22～28%が親」ですね。御訂正をお願いします。

○ 山手座長

ありがとうございます。よろしくお願いいたします。

そのほか、審議すべきことがあればお願いします。いいでしょうか。

それでは「3. 好氣的土壤中運命試験」「4. 水中運命試験」「5. 土壤残留試験」「6. 作物等残留試験」まで、御説明いただけますか。よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、16 ページ「3. 好氣的土壤中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的湛水土壤中運命試験」です。フェニル標識体を湛水した 2 種類の英国土壤に添加いたしまして、 $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、暗条件で最長 97 日間インキュベートして試験が実施されております。

いずれの土壤においても、処理放射能は経時的に水相から土壤に移行しておりました。抽出性の放射能の主成分は親化合物でございました。一方、非抽出性の放射能が 30.9～36.5% TAR を占めておりました。揮発性物質は少量でございました。土壤中に分解物は認められておりません。水相中にはごく微量ではございますが、1 種類の分解物 2 が検出されております。推定半減期でございますが、砂壤土で 115 日、埴壤土で 111 日と算出されております。

「(2) 好氣的土壤中運命試験」でございます。フェニル標識体を 4 種類の英国土壤に添加いたしまして、試験が実施されております。

いずれの土壤におきましても、抽出性放射能は投与 0 日後では 100%近いものが存在し

ていたんですけれども、処理 365 日後には 29.0～81.5% TAR まで減少しております。結合型残留が増加している結果になっております。一方、抽出性放射能の主成分は親化合物でございます、ほかに 4 種類の分解物が 5% TAR 以下で検出されております。揮発性放射能として、二酸化炭素が検出されております。

オキサジアゾンの土壌中分解速度は土壌によって変動して、土壌バイオマスの活性及び pH に相関性があると認められております。また、温度にも依存性が認められております。推定半減期としては、165～747 日と算出されております。

「(3) 土壌吸着試験」でございます。4 種類の国内土壌を使って試験が実施されております。

Freundlich の吸着係数は 26.6～226、有機炭素含有率によって補正した吸着係数は 1,780～4,840 という結果になっております。

「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」でございます。フェニル標識体の 4 種類の緩衝液を使って試験が実施されております。

オキサジアズンは、pH4、5 及び 7 の条件下では安定でございましたが、pH9 における推定半減期は 38 日と算出されております。また分解物として、16 というものが検出されております。

17 ページの 38 行目、ホウ酸緩衝液の pH が「6」となっておりますが、これは「9」の間違いです。

「(2) 水中光分解試験（緩衝液）」でございます。フェニル標識体を使いまして、pH 5 のクエン酸緩衝液に標識体を添加して試験が実施されております。

光照射区での推定半減期は 21.2 時間と算出されております。分解物としては 37 や 39 といったものが検出されておりますほかに、未同定の分解物も検出されておりますが、いずれにおきましても、39 を除くと 5% TAR 以下と非常に微量なものでございました。一方、暗所の対照区におけるオキサジアゾンの分解は認められておりません。

「(3) 水中光分解試験（自然水）」でございますが、こちらもフェニル標識体を使って試験が実施されております。

光照射区における推定半減期は 2.21 日と算出されております。オキサジアズンは自然水中において速やかに光分解を受けまして、最終的に二酸化炭素まで無機化されるということが考えられております。

「5. 土壌残留試験」でございます。4 種類の土壌を使ってオキサジアズンを分析対象化

合物として試験が実施されておきまして、結果につきましては、表 8 に示されているとおりでございます。

ほ場試験におきましては、25 日から 78 日、容器内試験におきましては 40 日から 142 日という半減期になっております。

「6. 作物等残留試験」でございます。

「(1) 作物残留試験」では、水稻を用いてオキサジアゾン进行分析対象化合物として試験が実施されております。水稻（玄米）では、オキサジアゾンは定量限界未満という結果になっております。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございます。オキサジアゾンの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）と生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出されております。

オキサジアゾンの魚介類における最大推定残留値は、0.536 mg/kg と算出されております。

ここまでは、以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございました。

「3. 好氣的土壤中運命試験」に関しましては、御意見、審議すべきことがあればお願いいたします。アンダーラインのところは、今日は修文されたものが提出されたということですね。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 山手座長

「4. 水中運命試験」に関しまして、いかがでしょうか。石井先生お願いします。

○ 石井専門委員

17 ページの 25 行目に「嫌氣的土壤運命試験を省略した」と書いてある。これは省略されているのでそのとおりなんですけど、この評価書は調査会の意見を書くもので、メーカーの意見を書くものではない。ないのはいいいんですけれども、省略したという言い方はあまりよくないと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

実際に試験はされていないようです。

○ 石井専門委員

試験はされているんです。出していないだけです。

○ 山手座長

そういうことなんですか。

○ 石井専門委員

登録の国の名前を見るとアメリカとかイギリスなどが登録されていますので、これらの国がそういうデータを要求しないわけがない。

○ 山手座長

これは要求すれば出てきますか。

○ 石井専門委員

ADIにはあまり関係ないことですから、要らないですけどもね。

○ 山手座長

そうなんですけれども、この文章をどうするかということです。

○ 石井専門委員

ガイドラインがそうなっているので、必ずしもメーカーの責任というわけではない。

○ 山手座長

「省略されていた」のところは、ほかの剤の評価書も含めてどういう表現にしておいたらいいのでしょうか。どのようにしましょうか。

○ 都築課長補佐

ちょっと考えさせていただきます。「提出されていない」とかそんな感じですね。

○ 山手座長

そうですね。よろしく願いいたします。

「4. 水中運命試験」「5. 土壌残留試験」の辺りは、いかがでしょうか。御意見、御審議すべきことがあればお願いします。

「6. 作物等残留試験」は、石井先生からコメントをいただいていますけれども、説明していただければと思います。お願いします。

○ 石井専門委員

こういう濃度で一応容器内の試験をやっているとして、そのとき数百倍から、シジミの場合、高いときは1,100倍ぐらいまで濃縮されたという結果があるんですが、きれいな水に戻してやると比較的早く減衰したという試験結果が提出されていたので、コメント的に書いたわけです。

これから見ると、いわゆる一般的な計算方法でやった濃度、一番高い 1,100 倍を見ましても、ちょうどいいところにいるのではないかという感じがします。いわゆる水中濃度があまり高くないんです。

○ 山手座長

わかりました。魚介類の種類や飼育状況によって、残留性に違いがあるということです。

石井先生、これは特に追加しておく必要があるというコメントではないという理解でいいのでしょうか。

○ 石井専門委員

データがあったというだけです。

○ 山手座長

わかりました。これはコメントという形でとどめておきたいと思います。

ないようでしたら、続きまして「7. 一般薬理試験」「8. 急性毒性試験」「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」の説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、19 ページの「7. 一般薬理試験」でございます。ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施されておりました、結果は表 9 に示されているとおりでございます。

中枢神経系に対する作用としては、自発運動の減少。そのほか呼吸循環器系に対しては、呼吸数の増加等が認められるような結果となっております。

「8. 急性毒性試験」でございますが、オキサジアゾンの原体を用いて試験が実施されておりました、結果につきましては、表 10 に示されているとおりでございます。

死亡例が散見されたんですけども、LD<sub>50</sub> 値からも明らかなように、普通物相当の剤であることがわかるかと思います。

なお、この項目につきましては、20 ページの一番下の行、9 行目、10 行目にございますように、泉先生より修正案をいただいております。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。日本在来種のウサギを用いた眼と皮膚一次刺激性試験が実施されておりました、結果は眼・皮膚に対して刺激性は認められておりません。

また Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験でも、結果は陰性でございました。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

「7. 一般薬理試験」に関しましては、いかがでしょうか。

「8. 急性毒性試験」は、泉先生から肝臓の腫大は記載した方がいいというコメントかと思うんですけれども、御説明よろしくお願ひいたします。

○ 泉専門委員

表 10 には肝臓のことが出てこないの、書いておいた方がいい。この剤は肝毒性があるので書いたんですけれども、ここのルールで特に必要がなければ書かなくてもいいと思います。ほかの評価書を見てもあまり書いてないように思います。

○ 山手座長

わかりました。

この辺はどうでしょうか。ほかの剤の評価書において、急性毒性の目的からすれば、確かに肝臓の腫大の記載はないんですけれども、ほかの先生から何か御意見いただければと思います。「8. 亜急性毒性」というのは、吉田先生どうでしょうか。この剤に関しては、かなり程度がひどかったんですか。特別肝臓について注目すべき所見はとられていましたか。

○ 吉田専門委員

肝臓に違いが認められたことはあるので「観察された症状」の所見に加えていただいても、よいかと思います。せつかく見られたのだったら両方あってもよいと思うんですが、いかがでしょうか。私は泉先生の案に賛成します。

○ 山手座長

泉先生、申し訳ないですが、どこの辺りに急性毒性の肝臓がありましたか。確認だけはおきたいと思います。

○ 泉専門委員

8 ページの一番下です。

○ 鈴木調査会座長

抄録の 8 ページの辺りです。

○ 山手座長

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

高用量群のルートでも肝臓の腫大あるいは白色斑の変化が認められたとあります。従来、表の方には大体行動上の所見などが多くて、剖検時の所見はあまり書いてないので、今回

のものは特に慢性毒性のところでは肝臓にも影響が出ていますから、書いておいても悪くはないだろうと思います。

○ 山手座長

そうですね。ありがとうございます。

今、指摘されましたように、確かに急性毒性試験の剖検所見として肝臓の腫大が挙がっていますし、それ以外の亜急性、慢性試験においても肝臓の毒性がありますので、ここではこういう形の記載で残しておきたいと思います。どうもありがとうございました。

そのほか「8. 急性毒性試験」あるいは「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」に関しまして、御意見、コメント等があればお願いします。

ないようでしたら「10. 亜急性毒性試験」の説明をよろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、22 ページの「10. 亜急性毒性試験」でございます。

この試験からは、お配りいたしました別紙 1「吉田専門委員よりいただいたコメント及び修正案」と一緒に追って見ていただければと思います。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」でございます。SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されておまして、各投与群で認められました毒性所見につきましては、下の表 11 に示されているとおりでございます。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制、雌でヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少、また雌雄で肝臓の重量の増加等が認められたということで、無毒性量としては雌雄とも 25 mg/kg 体重/日と考えられております。

この試験につきましては、別紙 1 にございますように、吉田先生より投与量の単位についてのコメントをいただいております。

23 ページ「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」です。Wistar ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されておまして、毒性所見につきましては、表 12 にまとめられております。

この試験におきましては、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、雌で甲状腺の刺激ホルモンの増加、また雌雄で肝臓の絶対及び比重量の増加が認められたことから、無毒性量としては雌雄とも 300 ppm と結論づけられております。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」です。ビーグル犬を用いたカプセル経口投与によって試験が実施されておまして、各投与群で認められた毒性所見は、表 13 に示されているとおりでございます。

この試験におきましては、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でヘマトクリット及びブロムサルファレインの減少。また 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でナトリウムの増加が認められたことから、無毒性量としては雄で 25 未満、雌で 25 mg/kg 体重/日であると考えられております。

この試験につきまして、吉田先生より、試験方法について十分でない箇所が多くあるということ。亜急性毒性試験がラットとイヌの試験しかないということで、イヌの慢性毒性試験と亜急性毒性試験を比較すると、毒性プロファイルが大きく異なっていないということで、この試験を評価に使わざるを得ないというコメントをそれぞれいただいております。

ここまでは、以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

「10. 亜急性毒性試験」の(1)～(3)まで説明いただきました。

(1)に関してですけれども、吉田先生から「mg/kg 体重/日」が「mg/kg 飼料」なのかどうかという確認です。

○ 吉田専門委員

これはかなり LD<sub>50</sub>が高い安全な剤なんですけれども、一般的に餌の場合は ppm 等と記載がされていたので、もし体重に合わせるとすると、結構まめに飼料調整を変えなければいけないものですから、どうだったのかという素朴な疑問なので、これが mg/kg 体重/日であれば特にコメントするものではございません。

もう一つ、イヌの試験ですが、非常に問題だと思いましたが、抄録毒 27 に書かれている一般状態及び死亡率です。真ん中辺りのところなんですけど、最高用量 1,000 mg/kg の雄 1 匹が 4 週目に誤操作によって死亡したため、5 週目から別の動物を補充したというのは、GLP ではあり得ないことでして、普通でしたら試験をやり直すとか、そういうことになるはずなんです。ある意味では GLP の試験としては全く受け入れられないのですけれども、ただ、先ほど渡邊専門官が言ってくださったように、このイヌの試験を評価から外すことになりますと、亜急性毒性についてはラットという動物 1 種類での評価になります。一応ほかの動物種もあった方がいいということで、中身をもう一度見ますと、大きく毒性プロファイルとしては長期のイヌと変わっていないので、これは確かに不十分なデータではあるけれども、評価できなくもないということを皆さん御承知おきいただいといてということで、書かせていただきました。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

それでは、最初の「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①」に関しましては「mg/kg体重」という理解で進めさせていただくことでいいんですね。それでいいと思います。

お願いします。

○ 鈴木調査会座長

はっきりは書いてないということで疑問の向きもあるようではすけれども、實際上、体重に合わせて餌の濃度をその都度変えながら投与することも間々行われるので、實際上この用量等々をほかの試験と比較した場合、恐らくこれは体重kg当たりと考えられるだろうと私は個人的には思っています。結構面倒くさいですけれどもね。

○ 山手座長

確認の意味で、念のため申請者に聞いていただければと思います。評価書には影響ないと思います。

結局のところ、ラットでは肝毒性、腎毒性があるということです。

これは表11も表12も同じなんですが、例えば表11の「1,000 mg/kg体重/日」のところは、雄の一番最後に「肝腫大、変色」とあるんですけれども、それが連続して続いて「腎皮質菲薄化/変色」とありますので、この辺は各臓器ごとに行を変えて書いた方がわかりやすいと思います。そこら辺はよろしく願いいたします。わかりやすくしていただければと思います。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②」も同じようなプロファイルというか、毒性が出ているということでもいいでしょうか。

「(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」も、今、吉田先生からコメントいただきましたように、非常に古い非GLPの試験である。しかしながら、この試験しか行われていないので評価せざるを得ない。次に御説明いただきますけれども、毒性所見の内容もGLP下で行われているイヌの1年間慢性毒性試験と大きく変わらないので、この評価書には残しておきましょうということかと思えます。

「10. 亜急性毒性試験」に関しまして、コメント、審議すべきことがございますでしょうか。お願いします。

○ 吉田専門委員

これは追加の事項ですけれども、評価書の23ページの2002年に行われた一番新しいラットのGLP試験は、抄録を拝見しますと、プロトポルフィリンについて測定していまし

て、この剤では特に肝臓と脾臓を中心として褐色色素沈着が認められます。色素沈着については、例えばプロトポルフィリンの可能性があると、毒 31 の試験からある程度想像がつかますので、ひょっとしたら、褐色色素沈着はプロトポルフィリンの可能性があると一番新しい試験で書かれていると思いますので、これも御参考までに申し上げておきます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

この試験で実施されていることでしたら、記載した方がいいということでしょうか。プロトポルフィリンは、2002 年のラットの亜急性試験の中では測定はされていないんですね。

○ 吉田専門委員

2002 年で測定しています。申し上げたかったのは、その後「褐色色素（リポフスチン）」と書いてあるところがあるので、それを削除することからも、そこにつながりますので申し上げます。

○ 山手座長

わかりました。この剤に関しましては、確かに色素沈着、リポフスチンという所見がその後に出てくるんですけども、実際は、今、吉田先生から御説明がありましたようにプロトポルフィリンの可能性がある。それを頭の中に入れながら審議していただければと思います。

○ 鈴木調査会座長

メカニズム試験のところ、プロトポルフィリンノーゲン IX の沈着が調べられてはいるんですけども、これは別の意味で本当かと思っているところもあります。作用機序から考えると、非常にリーズナブルだとは思いますが、今のことと関連すると思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

今の点も含めまして「10. 亜急性毒性試験」について、そのほかにコメントなり審議すべきことがあれば、お願いします。

○ 渡邊評価専門官

1 点だけよろしいでしょうか。評価書 24 ページのイヌの亜急性毒性試験のところ、吉田先生からも御意見がございましたが、3 行目、4 行目のところはカプセル経口投与によって試験が実施されたという記述になっているんですけども、実際、抄録を見ますと、最初は混餌投与によって、4 週目からはカプセル経口投与にしたという記載があります。

あとは、最高用量群の雄で誤操作によって死亡したということで、5 週目から別の動物

に差し替えたという事実について、評価書には一応事実として記載しておいた方がよろしいですか。

○ 山手座長

私は記載しておいていただいた方がいいような気がしますけれども、ほかの先生どうでしょうか。1970年の非GLP試験で、試験の信頼性という意味では厳しいところはありませんけれども、それが事実であるならば、試験のプロトコールは記載しておいていただきたいと思うんですけれども、いいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

ありがとうございます。

それでは「10. 亜急性毒性試験」についてそのほかにないようでしたら「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。11につきましても、別紙1の「吉田専門委員よりいただいたコメント及び修正案」と一緒に御覧になってください。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」です。ビーグル犬を用いたカプセル経口投与によって試験が実施されております。

各投与群に認められました毒性所見につきましては、表14に示されているとおりでございまして、本試験におきまして、60 mg/kg体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制及び肝臓の比重量の増加、また20 mg/kg体重/日以上投与群の雌で肝臓の絶対重量の増加が認められたことから、無毒性量として雄で20、雌で5 mg/kg体重/日と考えられております。

この試験につきましては、別紙のとおり、吉田先生よりコメントをいただいております。

「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①」でございます。この試験では、SDラットを用いた混餌投与によって試験が実施されておきまして、100 ppmと500 ppm投与群の雌において臓器の比重量の増加が認められております。

また、統計学的に有意に増加した腫瘍性病変はございませんでした。

以上のことから、本試験におきまして、500 ppm投与群雄では毒性所見は認められませんでした。また100 ppm投与群の雌では生殖腺の比重量の増加が認められたことから、無毒性量として雄で500、雌で50 ppmであると考えられております。発がん性は認められておりません。

この試験につきましても、吉田先生よりコメントがございまして、この試験につきましても参考データ扱いがいいのではないかという内容のコメントをいただいております。

「(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②」です。Fischerラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

各投与群に認められた毒性所見は表15、肝細胞腫瘍の発生頻度につきましては表16に示されております。

臓器重量測定においては、100と10ppm投与群の雌において肝臓や腎臓に増加が認められたのですが、これらは一過性のものございまして、検体投与の影響とは考えられておりません。

腫瘍性病変につきましては、1,000ppm以上投与群の雄で肝臓の腺腫及び肝細胞癌の増加が認められました。一方、雌では肝臓の腺腫の発生頻度が対照群と同等であったことから、肝細胞癌は認められておりません。

結果でございますが、本試験において1,000ppm以上投与群の雄で体重増加抑制と摂餌量の減少等、また雌では肝臓と腎臓の絶対及び比重量の増加等が認められたということで、無毒性量として雌雄とも100ppmと考えられております。

この試験につきましても、吉田先生より別紙のとおりコメントをいただいております。

また、27ページにございまして、泉先生と山手先生よりそれぞれコメントをいただいております。

28ページは「(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③」です。Wistarラットを用いて混餌投与によって試験が実施されております。

各投与群に認められた毒性所見は表17、また肝細胞腫瘍の発生頻度については表18に示されているとおりでございます。

腫瘍性病変におきまして、100ppm以上投与群の雄で肝腫瘍が増加して、1,000ppm投与群では有意差はございませんでしたが、肝細胞癌の増加傾向が認められております。また、雌におきましては、腫瘍性病変の発生頻度は対照群と同等であり、検体投与の影響は認められておりません。

以上のことから、100ppm以上投与群の雄で小葉中心性の肝細胞肥大、また1,000ppm投与群の雌で肝臓及び腎臓の絶対及び比重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雄で10、雌で100ppmであると考えられております。

この試験につきましても、吉田先生よりコメントをいただいております。

29ページは「(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)」です。ICRマウス

を用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、各投与群で認められた毒性所見は表 19、肝細胞腫瘍の発生頻度につきましては表 20 に示されているとおりでございます。

腫瘍性病変におきましては、100 ppm 以上投与群の雄と 1,000 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫と肝細胞癌が増加しております。1,000 ppm 投与群雌においては、悪性リンパ腫が増加したのですが、雄においては同群の発生頻度は対照群より低かったことから、検体投与の影響によるものか断定はできておりません。

以上のことから、100 ppm 以上投与群の雄で慢性肝細胞壊死及び慢性肝細胞肥大等、また 1,000 ppm 投与群の雌では小葉中心性の肝細胞肥大等が認められたことから、無毒量は雄で 10、雌で 100 ppm であると考えられております。

この試験につきましては、吉田先生と山手先生からそれぞれコメントをいただいております。

ここまでは、以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございました。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」は、マウス、ラット、イヌで複数の試験がなされていますので、一つひとつ審議していきたいと思っております。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」ですけれども、吉田先生から 20 mg/kg の雌の肝絶対重量の増加を毒性としてとらえるべきか否かということだと思っておりますけれども、御意見よろしくをお願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。今、山手先生がおっしゃったとおりで、重量につきましては抄録 115 ページですが、200 mg/kg につきましては 1 匹だということで、データとしてはこれで用量相関性がないとか云々言えるものではないのですが、60 では絶対及び相対重量ともに上がっているのですが、20 では絶対重量だけであること。

組織学的に見ますと、これは毒 117 ページのところに、全動物の病理組織学的病変の発生頻度が記載されております。その雌を見ますと、あまり小葉を腫れさせるような変化がないということもございまして、絶対重量の増加を毒性ととらなくてもいいのではないかと考えたのが 1 つです。

もう一つ、小葉周辺性の色素沈着につきましては、雄につきましては、先ほど申し上げた毒 117 ページに 200 mg/kg で 2 例認められているのですが、雌を見ますと対照群にも肝臓の周辺性色素沈着が対照群にも 2 例ありまして、それが 2、0、1、2、2 ということな

ので、程度はわかりませんが、頻度を見る限り、これを毒性所見とするのは難しいのではないかと思います、この変化については要らないのではないかと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

それでは、まず肝の絶対重量の増加という形で少し議論したいと思います。今、言われましたように農薬抄録 115 ページにあります。これは雌の 20 mg/kg、絶対重量としては 135%。結構増えているわけです。これで相対重量に出ていないのは奇妙な気がします。

これに加えて、吉田先生は組織学的に変化がないので、雌の 20 mg/kg の肝の絶対重量の増加は毒性変化としてはとらえることができないのではないかという御意見なんですけれども、いかがでしょうか。

泉先生、何か御意見ございますか。

○ 泉専門委員

言われれば、うなずいてもいいという気がします。

○ 山手座長

この剤に関しては、肝毒性があることを含めればとっておいた方がいいという御意見がある一方で、やはり絶対重量だけで相対重量は含まれていない。組織変化がないという意味では、外していいのではないかという意見に分かれると思います。

廣瀬先生、何か御意見ありますか。よろしくお願いします。

○ 廣瀬委員

今、形態を見ましたら、雌の肝臓の絶対重量は確かに 20 から有意に上がっているんですが、200 ではかえって差が出る。相対重量も上がっているのは 60 だけです。

それと、先ほど吉田先生からもコメントがありましたけれども、病理組織学的に肝臓に対する影響を示唆するような所見がないことを考えると、やはり絶対重量の増加は毒性学的には意味がないのではないかと私は考えました。

○ 山手座長

これに関しまして、そのほかに御意見はございませんでしょうか。鈴木先生お願いします。

○ 鈴木調査会座長

112 ページの体重変化の表を見ていただきますと、雌の中では 20 ppm が一番よく体重が増えている群でして、それに伴って肝臓の絶対重量も増えている。したがって、相対重量としては影響がなかったと考えることもできますから、20 の肝臓の重量については、あ

えて毒性ととる必要はないのかもしれませんが。

○ 山手座長

ありがとうございます。

体重の増加率を含めて考察しますと、肝の絶対重量は毒性所見としてとらえるのは難しいと私も思いますので、雌の 20 mg/kg の肝絶対重量増加は毒性としてとらえない。したがって、この試験での雌の NOAEL は、雄と同様に対応していただくという形でよろしくをお願いします。

併せまして、吉田先生から出てきました小葉周辺性の色素沈着に関してですけれども、これは先ほど言われましたように 117 ページを見る限りでは、確かに雌の対照群においても 2 例見つかっています。この辺を含めてこれを毒性としてとらえていいのかと言われると、私は難しいという気がします。

これに関しては、いかがでしょうか。泉先生いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

コントロールも出ていますので、あまり大きな意味のない病変なんではないでしょうか。

○ 山手座長

色素沈着という意味では、ほかの試験を含めてリポフスチンの沈着などもあるんですけども、そこら辺を含めて申請者の方は毒性所見としてとらえた方がいいと考えたのか、あるいはひょっとするとグレード分けなどをしていて、やはり投与群に用量相関性に増えているという所見があったのか、そこら辺の判断だと思います。ただ、この農薬の抄録を見る限りでは、毒性所見としてはとれないと思います。

廣瀬先生、何か御意見があれば、申し訳ないですが、よろしくお願いします。

○ 廣瀬委員

周辺性の色素沈着が何かということもあるのですが、これはリポフスチンですか。

○ 山手座長

そこまでは同定していないと思います。

○ 廣瀬委員

表だけを見ると、あまり意味はなさそうだと思います。ただ、周辺性の色素沈着はあまり聞いたことがないですね。

○ 山手座長

そうですね。通常は小葉中心の方が主になると思います。あくまでも農薬抄録に基づいて毒性所見を評価する意味では、複数の先生から厳しいという御意見ですので、小葉周

辺性の色素沈着は取っていただく形でよろしく願いいたします。申請者にもそういうコメントがあったということをお伝えいただければいいと思います。

「(2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)①」です。非GLPですけれども、これは吉田先生から参考データ程度でよいのではないのでしょうかということですが、これに関しまして、御意見をよろしく願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。今回、ラットの発がん性試験というのは合計3本記載していただいてありまして、書いた方も大変だったと思うんですが、(2)を拝見しますと、1群の匹数が40匹で、そのうち5匹は12か月で解剖していますから、がん原性試験に用いた動物数は35匹で非常に少ないということ。

ここに記載されているデータを評価するには、この程度のことしか書いてないので、ほかの2つがきちっとしている発がん性のデータですので、これで十分評価できることから、こちらはあっても評価には用いなかったという記載にとどめてもよいのではないかと思います。特にこれを使うわけではないのでどちらでもいいのですが、このデータでは別に使わなくてもいいのかなと思いましたので、そのように書かせていただきました。

○ 山手座長

確かにラットの慢性毒性／発がん性併合試験に関しましては、その後しっかりしたデータが出されていることを考えれば、1975年の非GLPの試験は特に要らないと思います。これは参考資料という形でよろしいですか。こういう場合は、評価書の中に参考資料扱いという一文を入れていただく形になるんじゃないか。

○ 渡邊評価専門官

完全に削るのではなくて、参考データということを書いて残す形で対応させていただきます。

○ 山手座長

わかりました。

吉田先生、それでいいでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 山手座長

どうもありがとうございます。

続きまして、同じラットです。これも非GLPですけれども、試験がなされています。

これでは雄の肝臓に腫瘍が発生していることになります。これに関しましては、コメントの一つひとつ対応させていただきます。

まず泉先生から、副腎の髄質塩基性細胞集簇は髄質過形成のことかということなんですけれども、これに関しまして、どなたか御意見があればお願いします。私もそう思います。

これは所見の記載を変えた方がいいという御意見でしょうか。

○ 泉専門委員

褐色細胞腫とは書いてなかったんですけれども、腫瘍としては出てくるんです。これは何のことか。こういう表現が正しいのであればそのままがいいと思います。

○ 山手座長

わかりました。確かにそうですね。髄質細胞の過形成とか、そういう表現の方がわかりやすいとは思いますが。所見から意味するところは、つかまえることができると思います。

○ 泉専門委員

そのままがいいです。

○ 山手座長

このままの形でいきたいと思います。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

先ほど事務局の方から見せていただいたんですけれども、Fischer ラットの教科書にこのまま英語にした表現がございました。それは **Basophilic focus** という形でアドレナルグランドのところに記載がございましたので、これはこのままでよろしいのではないかと私は思います。そこのところをあえてハイパープレシアとする必要はないと思います。

○ 山手座長

そういうことで、御了解いただきたいと思います。

細かいことですが、雌は「好塩基性」の「好」が書いてあって、雄は入っていません。どちらかに統一しておいてください。

続きまして、肝細胞索の萎縮が肥大と矛盾しないかということなんですけれども、確かに矛盾するような気がいたします。

これに関しまして、どなたかコメントございますか。場合によっては、中心部の肝細胞索が萎縮していて、周辺が腫れていることもあるとは思いますが。お願いいたします。

○ 吉田専門委員

頻度からいまして、恐らく同じ動物に2つの変化が同時に出ているわけではないと思

います。抄録を拝見する限り、両方とも有意差を持って増えている、これは細かくきちつと所見をとられているので、このままでしかないのではないかと。確かに矛盾するのですが、同じ動物に起きたのではないと思ひまして、このままでよろしいのではないかと思ひます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

2年間もラットを飼うと、途中死亡も含めて所見は多種多様なものが出てくるとは思ひますけれども、基本的に大事なのは肝細胞が腫大している。ほかの試験も通じて、これがこの剤においては大事だと思ひます。確かに所見として載っていますので、意味合いとしてはどう評価していいか難しいところがありますけれども、このまま残しておくという形でいいでしょうか。

私からのコメントは、特に問題ないと思ひます。扁平上皮癌については、吉田先生からもコメントをいただいていますね。

○ 吉田専門委員

山手先生からコメントをいただいて拝見したところ、やはり5例ということで有意差がついているのですけれども、ただ、扁平上皮癌はあちこちに出ると思うのですが、どこという記載がありませんので、どこか特定の部位ですと気にはなるのですが、この程度でしたら起きるのではないかと思ひます。バックグラウンドを示していただければ一番いいんですけれども、特にほかの慢性毒性／発がん性試験をラットで見ましても、皮膚の腫瘍が増えたという記載はありませんし、皮膚に腫瘍を発生させるといった腫瘍的变化も記載がないので、これは偶発的なものととらえてよろしいのではないかと私は考えております。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

今のお話は、農薬抄録の65ページに載っている話です。これに関しまして、ほかにどなたか御意見ありますか。要するに、これはどう扱うかというだけの問題です。発がん上、意義がなければ、今、吉田先生が言われたことを含めて意味はないとします。本来なら、申請者の方でそれを書いておいていただければよかったですと思ひます。発生部位が異なるのか、背景データの範囲内であったとか、前がん病変のようなものはなかったと書いておいていただければよかったですけれどもね。

泉先生、何かございますか。どう扱いましょうか。この評価書にどう加えるか、あるいは加えないかということも含めて、御意見をいただければと思ひます。

○ 泉専門委員

コントロールではない。高濃度で有意差があるということで、それを入れないのもどうかと思うし、入れるほどのことでもないと思いますので、わかりません。

○ 山手座長

廣瀬先生、御意見ございますか。

○ 廣瀬委員

今、見ると、皮下及び筋肉のところに腺腫や腺癌、また線維腺癌という聞いたことのないような所見が出てくる。これは乳腺のことでしょうね。

○ 山手座長

そういうイメージです。

○ 廣瀬委員

それから、扁平上皮癌というのは皮膚ではないんですか。棘細胞癌も恐らく皮膚だろう。上皮腫というものもありますけれども、これも意味がよくわからない。特に増えているわけではないからいいんですけれども、分類が少しおかしいような気がしました。

○ 山手座長

それでは、この評価書においては、特に記載はしないという形にします。ただ、申請者に扁平上皮癌は有意差があるけれども、どのように解釈するかということは、一度問い合わせておいていただいた方がいいと思います。それを含めて、今、言われましたように皮膚、皮下及び筋肉の腫瘍の分類が乳腺も含まれて評価されているようだということで、もう一度まとめる上で整合性をとられた方がいいのではないかという扱いとしていいでしょうか。ないようですので、そういう形で進めさせていただきます。

続きまして「(4) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)③」は、GLPで行われています。これに関しましては、吉田先生からリポフスチンは取るということですね。コメントをお願いします。

○ 吉田専門委員

これに、リポフスチンを取るというのは、抄録を拝見する限りシュモールをしたとか、そういうことが書かれていないので、リポフスチンとあるんですが、今回、2002年にその後のデータで、ポルフィリンのことも出ていますので、あえて(リポフスチン)とする必要はなく、褐色色素沈着に評価書ではとどめておいてもよろしいのではないかと思います。削除をした方がいいかと思ひまして記載いたしました。

○ 山手座長

ありがとうございます。私も細かくは見ていなかったんですけども、この農薬抄録の方には、リポフスチンという言葉は書いてあるんですか。

○ 吉田専門委員

書いてあります。

○ 山手座長

それに基づいて評価書をつくられたということでありますね。それで、吉田先生の御意見としては、今回の場合は、リポフスチンとはひょっとしたら言えない可能性があるということですね。今の御意見に対しまして、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

1986年のGLPで残留農薬研がやった仕事で、リポフスチンと書いているのにはそれなりの理由があるんだろうと思います。

それから、その辺のところは、一応、尋ねてみた方がいいんじゃないでしょうか。その上で対処を考える。大筋から考えると、リポフスチンが出てくるよりは、ポルフィリン関係の色素が出てくる方が考えやすいんですけども、一応、仕事をしているところが、それなりのデータを出してきているわけですから、今、ここでそれは違っているというのなかなか言いにくい話ではないかと思います。一応、確認した方がいいんじゃないかと思えます。

○ 廣瀬委員

クッパー細胞に沈着しているので、まず、リポフスチンということはないと思います。ヘモジデリンかポルフィリン系統の色素なのか。

○ 鈴木調査会座長

それも含めてね。

○ 山手座長

そうですね。鈴木先生が言われるとおりでと思いますので、ここでわからない状態で議論していても仕方ないので、直接申請者の方に問い合わせ、リポフスチンを確認していれば、ここでは載せるべきだと思います。

○ 吉田専門委員

私は、リポフスチンを否定しているのではなくて、リポフスチンだけではない可能性がある、褐色色素でいいんじゃないですかという、その程度のことなんです。

○ 山手座長

私もよくわかります。可能性と言われても、もし申請者がリポフスチンの確認をされていれば、それは残しておくべきだと、私は思うんですけれども。

○ 吉田専門委員

ですから、リポフスチンもあるけれども、ポルフィリンもあるということで、込み込みで褐色色素なので。

○ 山手座長

でもポルフィリンとは証明されていないですね。

○ 吉田専門委員

証明されていないですから、褐色色素でいいんじゃないですかということです。でも、この時点ではきっとポルフィリンということを想像していらっしゃらなかったと思うんです。

○ 山手座長

それもちよっと何とも言えないので、これはやはりリポフスチンのシュモールとか、いろんな染色方法があるんですけれども、確認されていれば、それはやはり私としては所見として残すべきだと思うんですけれども、当然その中には、ひょっとすると、ポルフィリンがあるんでしたら、そのポルフィリンの証明も含めてやってもらうという形になると思うんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

褐色色素があったこと自体は間違いないでしょうけれども、ですから、いずれにしても、そう書いているからには、それなりの根拠があるんだろう。それは本当にあるのかということをお聞きすればいいんだと思います。

○ 山手座長

そうすると、それこそヘモジデリンも含まれてきますので、本来なら褐色色素の本体について、どのような形で証明されたか、あるいはどういうものが考えられているかという形で聞いていただければと思うんですけれども。それに基づいて、評価書の方は反映させていければいいんじゃないかと思います。

どうでしょう、この段階では取っておいた方が進みやすいですか。

○ 都築課長補佐

いずれにしても状況を聞いてみます。

○ 山手座長

わかりました。すぐ返事が来ればいいでしょうけれども、ありがとうございます。

続きまして、(5)のマウスの慢性毒性／発がん性併合試験ですけれども、これもラットと同様に雄の肝臓に腫瘍性病変が出ています。これも含めて議論をいただければと思います。

事務局から農薬評価書の30ページに、これは用量設定に問題があったということなんです。要するにNOAELを設定できなかったということですので、記載しなかったということ。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか、そういうことではなくて、あと2つ試験があるけれども、これは参考資料程度で、評価書には記載しませんでしたという事務局からのお知らせなんです。もし、参考データとするならば、この試験はあるということはやはり書いておかないと、あるけれども評価には使わなかった。それでこういう根拠であるということに記載していただければいいのかなと、私は思って書いてだけです。

○ 山手座長

吉田先生のコメントが来ていますね。わかりました。吉田先生は、本来あるのであるならば、特にマウスの発がん性試験においては、目的は達成しているということなので、参考として残しておきましょうという御意見なんです。わかりました。

それでは、マウスとイヌもですね。せっかく試験がされているのでしたら、NOAELを設定できなかったとしても、参考として、少しここに簡潔に残しておいて記載しておいていただければと思うんですけれども。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか、私は記載して、例えばこれを評価に使うか使わないかはここで決めておいていただくと、事務局も書きぶりが違うと思うんですけれども、イヌにつきましては、1年のしっかりとした試験がありますので、参考程度でよろしいかと思うんですが、マウスにつきましては、やはりNOAELは設定できませんでしたけれども、肝腫瘍の発生がきちんと出ていますので、それを記載して、ただ、評価には使用しなかったとしていただいてもいいのかなというように思うんです。

○ 山手座長

参考資料扱いという形でADI設定には影響しないという書きぶりをしていただければと思うんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

マウスの試験なんですけど、これは抄録の 82 ページ以降のところ、大体 35% 動物が死んではいらるんですが、1,000、2,000 のところで、雄、雌ともに肝細胞癌が検出されている。これは発がん試験であるというところからすると、これ non-GLP とはいえ、入れておいた方がいいのかなとは思っているんです。ただし、NOAEL は取れていないという扱いになるだけではないかと思うんです。

○ 山手座長

先生の御意見は、イヌの方も入れた方がいいということですか。

○ 鈴木調査会座長

イヌの方は、確かに古過ぎるし、用量が 500 までですか、ほかにもう一つちゃんとした試験があるようなので、イヌはあえて、ここで使えるべきデータが出てきていないような気がするんです。GLP の試験がありますからね。

○ 山手座長

ありがとうございました。今の御意見は、マウスの発がん性の方は確かに 1,000ppm 以上の雌雄で、今までの試験は雄だけでしたけれども、これは雌においても肝臓の腫瘍があったということで、参考資料扱いですけれども、記載しておいた方がいいだろうということ。

一方、イヌの方では、ほかの試験で GLP 以下の試験があるので、この 2 年間の慢性毒性試験は、記載する必要がないということ。

○ 渡邊評価専門官

先生、マウスの 2 年間の発がん性試験についてなんですけれども、これは参考扱いではなくて、一応、中身を見て評価をしたという扱いの方がよろしいんじゃないでしょうか。

○ 都築課長補佐

そういう御発言だと思います。それから、イヌも評価書には記載して、イヌは参考資料として記載するというおっしゃっていたと思います。

○ 山手座長

わかりました。ありがとうございます。今、言われた方針でいいでしょうか。マウスの方は評価として加える、イヌの方では参考資料という扱いになりますけれども、これはもう一度書いていただいて、また関係する先生方に送っていただければと思います。

よろしくお願いします。ちょっと時間がかかりまして申し訳ありません。

慢性毒性／発がん性試験に関しまして、それ以外に審議することはありますでしょうか。

肝臓の腫瘍に関しましては、そのほかの試験を含めて考察されていますので、またその

ときに議論したいと思うんですけれども、ないようでしたら、生殖発生毒性試験の御説明をよろしくをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、30ページの「12.生殖発生毒性試験」でございます。

まず「(1)2世代繁殖試験(ラット)」です。ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

親動物では、200ppm投与群F<sub>1</sub>雌で、正常な性周期を示す動物数の減少等が認められております。また、同群の雄におきましては、小葉周辺性の肝細胞肥大が認められております。

一方で、児動物におきましては、検体投与の影響は認められておりません。

以上のことから、無毒性量として、17行目以降に書かれているんですけれども、親動物の雄で200ppmとございますが、先ほど説明いたしましたように、F<sub>1</sub>の雄では200ppmで検体投与による、例えば小葉周辺性の肝細胞の肥大というのが見られたんですけれども、P世代につきましては、特段の症状が見られていないということで、Pの雄では無毒性量は200で、F<sub>1</sub>の雄では、その下の60というのが無毒性量に相当するかと思います。

雌につきましても同様でございます。F<sub>1</sub>の雌では、10行目、11行目にございますような所見が見られたということで、F<sub>1</sub>世代の雌では60なんですけれども、P世代の雌では200ppmというのが無毒性量になるかと思います。また、児動物の雌雄につきましては、10行目にございますように、600ppmとなるかと思います。

お手元の農薬抄録の毒の123ページに、先ほど説明させていただきました、各世代の親動物の無毒性量の一覧が真ん中の辺りに書かれているんですけれども、こちらは、ちょっとF<sub>1</sub>の雄の無毒性量が200となっているんですけれども、これが60の間違いでございます。平均検体摂取量に換算する値にいたしますと、16.7ではなくて5.0mg/kg体重/日というような書きぶりになるかと思います。いずれにしましても、繁殖能に影響は認められておりませんでした。

続きまして「(2)発生毒性試験(ラット)」の試験です。SDラットに強制経口投与して試験が実施されております。母動物において、40mg/kg体重/日投与群で妊娠最終時期に体重減少が認められております。

また、胎児におきましては、生存胎児数の減少等が認められておりますほか、骨格検査においては、化骨遅延が認められております。

以上のことから、無毒性量として母動物及び胎児とも12mg/kg体重/日と考えられてお

ります。催奇形性は認められておりません。

ウサギの発生毒性試験でございますが、こちらは NZW ウサギを使った強制経口投与による試験でございます。母動物につきまして、180mg/kg 体重/日投与群で排便量の減少等が認められております。

一方で、胎児では、180mg/kg 体重/日投与群で、着床後の損失率の増加等が認められたというようなことから、無毒性量としては、母動物、胎児ともに 60mg/kg 体重/日であると考えられております。催奇形性はございませんでした。

ここまでは以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。生殖発生毒性試験、まず、ラットの 2 世代繁殖試験ですけれども、これに関しまして、事務局の方から NOAEL について説明がありましたけれども、納屋先生、何か御意見があればお願いします。

○ 納屋専門委員

基本的には特に問題ないと考えております。1 点、タイプミスがあると思います。30 ページの 19 行目、児動物の雌雄で 600ppm というふうになっておりまして、これは最高で 200 ですね。ですから、このところを以前メールでお伝えしたと思うんですが、漏れておったようなので、御確認いただければと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。繁殖能には影響がないということですね。

それでは、ラットの発生毒性試験に関しまして、何かあれば、よろしいでしょうか。

○ 納屋専門委員

ございません。

○ 山手座長

ウサギに関してもよろしいでしょうか。

○ 納屋専門委員

結構です。

○ 山手座長

どうもありがとうございます。それでは、生殖発生毒性試験に関しまして、御意見、そのほか審議することがないようでしたら遺伝毒性試験の方の御説明をよろしく申し上げます。

○ 渡邊評価専門官

それでは、31 ページの「13.遺伝毒性試験」でございます。こちらはお配りした別紙 2 の布柴先生よりいただいたコメントがございますので、一緒に御覧になってください。

オキサジアゾンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞及びヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、また、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験、更にマウス及びラットを用いた優性致死試験が実施されておりました。結果につきましては、表 21 に示されているとおりでございます。

オキサジアゾンの原体及び純品を用いた復帰変異試験で、オキサジアゾン原体は TA100 株のみに復帰変異を誘発いたしましたけれども、活性は低く、オキサジアゾンの純品では、復帰変異数の増加は認められなかったというようなことから、変異原性は原体混在物に起因するものであるというような結論になっております。

また、*in vivo* 小核試験を含む、その他の試験においては、すべて陰性であったということから、本剤に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ております。

続きまして、33 ページ、オキサジアゾンの代謝物と混在物についても、復帰突然変異試験とコメットアッセイ、これは原体混在物 9 のみでございますが、その試験がそれぞれ実施されております。

結果でございますが、混在物 9 は代謝活性化存在下で、TA100 株に対して変異原性を有するような結果となっておりますが、マウス肝細胞に対しては、DNA 障害を誘発しないということが示されております。

そのほかの代謝物と混在物の試験結果はすべて陰性でございました。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、遺伝毒性試験に関しまして、根岸先生、布柴先生から御意見をいただいておりますけれども、根岸先生の方からよろしく申し上げます。

○ 根岸専門委員

今、読んでいただいたように、それから布柴先生から修文いただいたように、活性は低くというのを布柴先生が書かれたように直していただければと思います。

それから、今、渡邊専門官の方から、9 行目、評価書の方には「しかし」というのを「また」と読んでくださったんですが、文章的に「また」の方がよろしいかと思います。意味として「しかし」というのはおかしいなと思ったところだったので「また」でいいと思い

ます。

○ 山手座長

布柴先生、よろしく申し上げます。

○ 布柴専門委員

幾つか訂正箇所ですけれども、表 21 の 1 つ目の DNA 修復試験ですが、20~2,000  $\mu$  g/plate で、±S9 とありますけれども、抄録には-S9 の分だけしかないので、-S9 というふう  
に訂正。

それから、33 ページの同じく表 21 の、今度は一番最後、優性致死試験なんですけれども、一番下の SD ラットの部分が 13 週間とありますが、これは 13 か月です。その上の CF-1 マウスの部分は 7 日間とありますが、7 週間です。

以上だと思います。

○ 山手座長

今の御指摘は修正箇所だと思いますので、よろしく申し上げます。

それ以外に、何か結果について審議すべきことはないでしょうか。

どうもありがとうございます。それでは、そのほかの試験につきまして、(6) まで御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「14.その他の試験」でございます。まず「(1) プロトポリフィリン蓄積試験」でございます。Wistar ラットを用いた 4 週間の混餌投与によって、この蓄積試験が実施されております。4 週間の投与後に 2 週間の回復期間を設けて試験が実施されております。

概要でございますが、35 ページの 4 行目以降にございますとおり、1,000ppm 投与群では肝臓中のプロトポリフィリン IX の有意な増加が認められております。また、回復群においても増加しておりました。腎臓中のプロトポリフィリン IX も有意には増加したのですが、回復群では増加はしていませんでした。

300ppm 投与群において、プロトポリフィリン IX の増加が認められたのですが、投与 29 日後のと殺群では認められなかったということから検体投与の影響とは考えられておりません。

以上のことから、1,000ppm 投与群で肝臓及び腎臓にプロトポリフィリン IX の増加が認められておりましたので、無毒性量は 300ppm であると考えられております。

「(2) 2 週間経口投与試験における肝臓の形態学的及び生化学的変化に関する試験 (ラット)」でございます。SD ラットに強制経口投与して試験が実施されております。

概要でございます。27行目にございますとおり、500mg/kg 体重/日投与群の全例においてペルオキシゾームの増殖が認められております。

また、酵素活性の測定におきましても、500mg/kg 体重/日投与群でグルコースの 6-フオスファターゼが減少し、200mg/kg 体重/日以上投与群で、ペルオキシゾーム酵素である Palmitoyl CoA オキシダーゼ及び Acetyl carnitine 転移酵素の活性等の増加が認められております。

以上のことより、オキサジアゾンとは明らかなラットの肝ペルオキシゾーム増殖物質であると考えられております。

続きまして「(3) 4週間経口投与試験における肝臓の形態学的及び生化学的变化に関する試験(マウス)」でございます。

こちらは、先ほどのラットの試験と同様の結果が得られております。14行目にございます。肝臓の電子顕微鏡検査においては、100mg/kg 体重/日以上投与群で、中等度から重度のペルオキシゾーム及び滑面小胞体の増殖が認められております。

また、肝臓の酵素活性測定においても、Palmitoyl CoA オキシダーゼ等の酵素が増加しているような結果になっておりまして、このオキサジアゾンは、マウスの肝ペルオキシゾーム増殖物質であると考えられております。

「(4) 4週間経口投与試験における肝臓の電子顕微鏡を用いた観察(イヌ)」でございます。この試験では、ビーグル犬を用いて、カプセル経口投与によって試験が実施されております。

結果でございますが、14行目以降に書かれておりますとおり、マウスやラットで認められたペルオキシゾームの増殖がイヌでは認められていないというような結果になっております。

「(5) ヒト培養肝細胞を用いたペルオキシゾームにおける影響」という試験でございます。こちらにも 35行目以降に書かれておりますとおり、オキサジアゾンはげっ歯類の肝細胞に対してはペルオキシゾームの酵素活性を増加されましたけれども、ヒトの肝細胞では反応しないということが、この試験結果から示唆されております。

「(6) 二段階肝発がん性試験(ラット)」でございます。

この試験においては、イニシエーション処理した Fisher ラットに 6週間混餌投与を行なって試験が実施されております。結果につきましては、17行目以降に書かれておりまして、本剤は 1,000ppm で肝臓の前がん病変に対してプロモーション作用を有してはいたしましたが、その程度は陽性対照物質の PB を超えないものであるということが

示唆されております。

6 番の試験につきましては、別紙 1 に示しましたとおり、吉田先生からコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、そのほかの試験といたしまして、まず、1 つ目、プロトポリフィリンの蓄積試験がなされています。プロトポリフィリンの IX というものが肝臓、腎臓でかなり蓄積しているということの所見ですけれども、これに関しまして御意見があればお願いします。

○ 鈴木調査会座長

これは、いつも私は混乱してしまうので、ちょっと教えていただきたい。特に田村先生辺りにお聞きすればわかるのかなと思っているんですけども、抄録の 16 ページに、植物でのプロトックス阻害の系が書かれています。このプロトポリフィノーゲン IX のところからプロトポリフィリン IX までのところというのは、実は植物と動物は共通なんですね。ここでヘムに行くか、あるいは葉緑体に行くかというのは、マグネシウムが入るか、鉄が入るかで変わるんだと、そこは理解しているんですけども、プロトックスが阻害されると、プロトポリフィノーゲン IX が増えるというのならわかるんですけども、プロトポリフィリン IX が増えるというのは、どういうことなのというのは、いつも混乱していて、わからないうちですけども、その辺のところだけ教えてもらえればと思います。

○ 田村専門委員

酵素阻害は、葉緑体での話だと思います。葉緑体の中でプロトックスが阻害されますので、そうすると、たまったプロトポリフィノーゲン IX がそのまま細胞質の方へ出ていく。

○ 鈴木調査会座長

そこでまた光酸化を受けて。

○ 田村専門委員

それが細胞質の方で酸化を受けて、プロトポリフィリン IX になって、それが光励起を受けるということです。

○ 鈴木調査会座長

それでプロトポリフィリン IX になるというわけだから、実際は、このプロトポリフィノーゲン IX をプロトポリフィリン IX に変えるところの酵素が阻害されたとしても、実はプロトポリフィノーゲン IX がたまるというわけではなくて。

○ 田村専門委員

プロトポルフィリンIXがたまるんです。ごめんなさい。ここで阻害を受けるのは、プロトトックスが阻害を受けるわけですね。そうすると、プロトポリフィリノーゲンIXがたまるということです。プロトポリフィリノーゲンIXがたまるんですけども、今、私の説明が悪かったんですけども、それが細胞質中で酸化を受けて、それでプロトポルフィリンIXになる。

○ 鈴木調査会座長

ですから、プロトポリフィリノーゲンをプロトポリフィリンIXに変えるところの酵素がプロトトックスなわけでしょう。それが阻害されるはずだから、今、言われたように、プロトポリフィリノーゲンIXが増えてくるので、それが増えてくれれば私も納得するんですけども、だけれども、実験をやってみると、動物の細胞の中でもプロトポリフィリンIXが増えてくるんです。ですから、その分、酵素阻害の話のところと、要するに酵素がなくても進行するという話と混乱して。

○ 田村専門委員

要するに、ここの図の1で書いてあるのは、葉緑体の中での話です。それで、葉緑体の中のプロトトックスが阻害を受けて、でも実際はプロトポリフィリノーゲンIXは細胞質中へ出て、このプロトポリフィリノーゲンIXというのは、ミトコンドリアでも材料として使われているわけですね。

したがって、葉緑体で蓄積してきたプロトポリフィリノーゲンIXが細胞質へ出て行って、その細胞質で、先生がおっしゃったように自動酸化されてプロトポルフィリンIXに変わる。このプロトポルフィリンIXが光励起を受けて、そして植物の場合は、膜構造を破壊してしまうということですね。

ですから、今の場合ですと、肝臓のことはわかりませんが、プロトポリフィリノーゲンIXがたまって、そしてそれがオートオキシデーションを受けて、それでプロトポルフィリンIXに変わっている。

○ 鈴木調査会座長

植物の方の話と基本的には類似したミトコンドリアから逸脱したプロトポリフィリノーゲンIX、これが細胞質の中で、何らかの形で自動酸化を受けて、プロトポリフィリンIXになって、それが検出されていると考えればいいわけですね。

○ 田村専門委員

私は、動物で実験をやったことがないからわからないんですが、植物ですと、先生がお

っしゃったように、ミトコンドリアではなくて葉緑体で阻害されたものが細胞質中へ出ていって、それがオートオキシデーションを受けて、プロトポルフィリンIXがたまるということになっています。もしかしたら、それと同じ現象が肝臓でも起きているのかもしれない。

○ 鈴木調査会座長

大体このプロトックス阻害剤だと検出されるのがプロトポリフィリンIXの話になるので、反応は進行してしまっているから変だなと思っている話が、それが今のようなオートオキシデーションがあると話がつくので、そう解釈すればいいんですねということです。

○ 田村専門委員

はい。植物ではそういうふうに解釈していますので、動物でも起こり得るであろうと思います。

○ 山手座長

評価書では書く必要はないと思うんですけども、もし、そこら辺の機序がわかれば、申請者の方にどう考えているのかということをお聞きしていただいてもいいと思うんですけども、どうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

大体私は理解しているつもりなんですけれども、一応、確認のために、ちょっとお聞きしただけのことです。

○ 山手座長

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

多分植物の体内では光による酸化を、オートオキシデーションなんですけれども、動物の体内は、プロトポリフィリンの場合、確かに光過敏症とかいろいろ出てくるから、皮膚なんかに行けばそういう反応はあるんでしょうけれども、それとは違う形で、一般的に起こっているんだろうと思います。

ですから、この試験で、一見、プロトックス阻害で何で反応の生成物が出てくるのというところが矛盾して見えるんですけども、矛盾していないということだけです。

○ 山手座長

どうもありがとうございました。この試験に関しまして、どなたかほかに御意見があれば、どうぞ。

ないようでしたら、(2) (3) (4) (5)、この辺りは、いわゆるこの剤によるペルオ

キシゾームの増殖、マウス、ラットではあるけれども、イヌ、ヒトではないということで、これが肝発がんとの関連において考察されているわけですが、御意見があればどうぞ。

○ 鈴木調査会座長

基本的には、この剤がペルオキシゾームプロリファレーターだねという話になるわけですね。もし、そうであれば、ヒトの方に動物試験の結果、特にネズミの結果を外挿するのはできないという意味で、この試験全体、イヌの試験とヒトの培養細胞の試験というのは合うんですけれども、私がおやと思っているのは、プロトックス阻害の件と、それからペルオキシゾーム増殖の件は、何か関係があることなんですかねというのがわからなくて、どなたか知っていたら教えていただきたいと思っています。

○ 山手座長

私も、そこら辺がよくわからないところなんですけれども、プロトポリフィリンは代謝であって、(2)～(5)の話は、肝細胞増殖との関連で考察しているんだと思うけれども、そこら辺がどのように結び付くかということは、どなたか御存じの方がおられれば、お願いします。

今、鈴木先生が言われたことはどうでしょうか。申請者の方に一度問い合わせていただく必要があるのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

聞いてもいいと思います。いずれにしても、独立した別の話なのかもしれないし、ペルオキシゾームはミトコンドリアに比較的近いところでもあるので、何か関係があるのかもしれない。でも、毒性評価というかハザードの評価に関しては、仮に独立したものであったとしても、あるいはつながっていることであったとしても、どちらでも、この試験で評価はできると思うので。

○ 山手座長

私も、そこまでは毒性評価において必要ないと思うんですけれども、それでは、申請者の方に、今のプロトポリフィリンの代謝、この剤による代謝とペルオキシゾームのマウス、ラット、げっ歯類におけるペルオキシゾームの関連のようなことをちょっと聞いていただければと思うんですけれども。

これに関連しまして、更に肝発がんラットの二段階発がん性試験がなされていますけれども、GST-P陽性細胞、面積が増加したということのようなんですけれども、これは吉田先生の方から御意見をいただいておりますけれども、いかがですか。

○ 吉田専門委員

いろいろ申し上げましてすみません。評価書の 38 ページですが、17 行目からのところを修正していただければよろしいかと思うのですが、以上の結果より、本剤は「1,000ppm で」を削除していただいて、プロモーション作用を有することが示された、ぐらいにして、フェノバル云々も削除していただいてよろしいのではないかと思うんですが、というのが私のコメントです。

以上です。

○ 山手座長

わかりました。今、事務局の方、おわかりになりましたか、私もちょっとフォローできていなかったんですけども「本剤は 1,000ppm」を取るということですか。わかりました。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

(6) の二段階発がん試験の結果ですが、これは GST-P 陽性細胞巢が 1,000ppm で増えているんです。それで、もし、このプロモーション作用がペルオキシゾームの増殖に関係しているとすれば、逆に GST-P 陽性の細胞巢は減らないとおかしいんです。ペルオキシゾーム増殖剤の特徴としては、GST-P 陽性の細胞巢は減るけれども、陰性の細胞巢が増加するということが特徴ですので、この結果を見ると、この発がんのプロモーションあるいは発がんは、ペルオキシゾームの増殖とは関係ないという結果になるのではないかと思います。

ほかに、どういうことが考えられるかという、数ページ前に、カタラーゼが減少しているというような記載がありましたので、ペルオキシゾームの増殖というよりも、何らかの原因による、ペルオキシゾームでもたしかカタラーゼは減ると思いますけれども、ほかの原因による酸化的なストレスが関係しているのではないかと思います。

○ 山手座長

どうもありがとうございます。先生の御意見は、要するに GST-P 陽性細胞が増加しているという現象とペルオキシゾームが増えるということは、科学的にはマッチングしないという御意見だと思いますけれども、これも申請者の方に問い合わせた方がいいですね。ただ、評価書の方にはどういたしましょうか、そういうコメントは付けておいた方がいいのでしょうか。あくまでも事実はこういう状態であったということだとどめておいていいのでしょうか。

それでは、そのほかの試験を実際にされていますので、これはこういう形で残していただいて、今、言われた御意見、申請者の方に聞いていただければいいと思うんですけれども。

○ 都築課長補佐

わからないという答えになるかもしれませんが、いいですか。

○ 山手座長

わかりました。それでは、食品健康影響評価の最後のところの御説明をよろしくお願います。

○ 渡邊評価専門官

それでは、39ページの「Ⅲ.食品健康影響評価」でございます。参照に挙げた資料を用いて、農薬オキサジアゾンの食品健康影響評価を実施いたしました。

ラットに投与されたオキサジアゾンの吸収及び糞尿中への排泄は速やかでございました。

また、排泄経路には、先ほど御説明いたしましたように、性差が見られております。低用量投与群では、雄で胆汁排泄を介した糞中ではございまして、雌では尿中というものが主要排泄経路でございます。

投与されたオキサジアゾンは、肝臓や脂肪組織に高濃度に分布したのですが、各臓器や組織への蓄積性というのは認められておりません。稲と大豆を用いた植物体内運命試験では、オキサジアゾンは根や接触した部分より吸収されるというような特徴が挙げられておりました。また、可食部への移行性は少ないものでございました。

各種毒性試験結果から、オキサジアゾン投与による影響は主に肝臓に認められています。繁殖能に対する影響や催奇形性、また生体において問題となる遺伝毒性は認められておりません。発がん性試験においては、ラットとマウスで肝細胞腫瘍が認められております。ラットとマウスでは、肝臓のペルオキシゾームの増殖が認められておりました。また、ラットを用いた二段階の発がん性試験では、肝臓の発がんに対するプロモーション作用を有することが示されております。

以上のことから、ラット及びマウスにおいても認められた肝細胞の腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられております。

各種試験結果から食品中の暴露評価対象物質をオキサジアゾン、親化合物のみと設定いたしました。各試験の無毒性量等は、表26に示されているとおりでございます。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた2年間

慢性毒性／発がん性併合試験③の 0.36mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0036mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定いたしました。

暴露量につきましては、当評価結果を踏まえて、暫定基準値の見直しを行う際に確認することといたします。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、食品健康影響評価につきまして、ADI のところをちよっと置きまして、その前の文章につきまして、御意見があれば、よろしくお願ひします。

○ 田村専門委員

実は、評価書の 11 ページのところで、玄米では親化合物より代謝物 25 の割合が多いということを記載しております。

○ 山手座長

これは、追加しておいた方がよいという御意見なんですね。

○ 田村専門委員

はい。しかも代謝物 25 というのは、動物にはなく、植物のみで検出されている代謝物です。

○ 山手座長

今の点、事務局の方、おわかりになったでしょうか。

○ 田村専門委員

ところが、代謝物 25 は、抄録の運命の 29 ページを見ていただきますと、多いということ申請者も理解して、玄米中及び粳穀での代謝物 25 の量を測定しており、代謝物 25 の量は、0.002mg/kg 体重/日と少ないということで問題ないだろうというふうに判断している。

○ 山手座長

といいますと、先生、どういう文章をどこに付け加えたらいいという御意見でしょうか。

○ 田村専門委員

修文を出していなかったでしょうか。

○ 山手座長

おわかりになりましたか。もし、あれば後から。

○ 渡邊評価専門官

確認して、もし、ございませんでしたら、御指摘いただければと思います。

○ 田村専門委員

代謝物 25 の割合が多いが玄米への移行量が少ないということで、実際に量も書いて、そのような修文で問題ないだろうと思います。

○ 山手座長

ここまで加えるということですね。そのほか、どなたか御意見はございますか。  
どうぞ。

○ 廣瀬委員

20 行目～25 行目ですけれども、このままですと、発がんがペルオキシゾームに関連しているというような印象になりますので、24 行目の「また」を取って、ラット以下を次の行に、少なくとも移動というか、下げた方がいかなと思います。

○ 山手座長

先生の御意見は、ペルオキシゾームとこのプロモーション作用というのは別々に考えた方がよいということで、行替えをした方がよいということですね。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 山手座長

わかりました。24 行目の「また」を取っていただいて「ラットを用いた」というところは、行替えして記載したらどうかという御意見だと思いますけれども、確かに、今、言われた一連の議論を考えると、別々に考えた方がよいと思います。

では、そういうことで、事務局の方、よろしく申し上げます。

それ以外で議論することがあれば、お願いします。

○ 渡邊評価専門官

別紙の 1、吉田先生からいただいたコメントの中に、修文案がございます。

○ 山手座長

吉田先生、御意見をいただいているようなんですけれども、要するに、イヌとヒトの培養細胞ではペルオキシゾームの増殖がなかったということをつけ加えたらいいということだと思っておりますけれども。

○ 吉田専門委員

そうかなと思っただけで、今の廣瀬先生の御指摘もありますので、これはどちらでも、ちょっと一段後退してしまったかなという感じもありますので、これは入れていただかな

くてもいいかなと思います。

○ 山手座長

わかりました。その上の「オキサジアゾン投与により」というところはあった方がいいということですね。ここのところ、事務局の方、おわかりになりますかね。

○ 渡邊評価専門官

はい、大丈夫です。

○ 山手座長

よろしくをお願いします。

それでは、ADIの方に移りたいと思いますけれども、ラットの慢性毒性／発がん性試験、これの無毒性量 0.36mg/kg 体重/日、これを 100 で除して 0.0036 ということなんですけれども、いかがでしょうか。これは、イヌの 1 年間のものは引っかかってこないですものね、肝絶対重量の増加を除いたときとは関係ないですね。

では、ないようでしたら、オキサジアゾンの ADI ですけれども、ラットの慢性毒性／発がん性試験、混餌投与、この無毒性量 0.36mg/kg 体重/日、これを 100 で除した 0.0036mg/kg 体重/日としたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

どうもありがとうございました。それでは、今後の進め方につきまして、幾つか、今日、コメントなり修文とかが出ていますので、その辺を含めまして、事務局からよろしくをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

本日、ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果案として農薬専門調査会幹事に報告させていただきます。

農薬評価書案につきましては、本日、御指摘があった事項を踏まえまして、修正させていただきます。

○ 山手座長

では、そのようによろしくをお願いします。

それでは、次の剤の審議に入りたいと思うんですけれども、時間が押し迫っていますので、5分間にしたいと思うんですけれども、いいでしょうか。では、4時12分からスタートさせていただきたいと思います。

(休 憩)

○ 山手座長

時間も押し迫っていますので、もう一つの剤を開始したいと思います。

それでは、続きまして、フルアジナムについて審議したいと思います。事務局の方から経緯を含めまして、動物体内運命試験のところまで御説明をよろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。フルアジナムは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されておりました、平成 18 年 5 月 29 日の施行に伴い、平成 18 年 9 月 4 日付けで厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

また、ラッキョウ、食用ユリ等への適用拡大申請もございまして、こちらに関して、平成 19 年 2 月 27 日付けで厚生労働省より意見聴取がされております。この剤につきましては、平成 18 年 11 月 27 日の第 1 回確認評価第二部会で一度御審議いただき、追加資料要求事項が複数提出されておりました。今回、申請者から要求事項に対する回答が提出されましたので、2 回目の審議をお願いするものでございます。

申請者から提出された追加資料につきましては、事前に送付しており、先生方に御確認いただいているところでございます。

農薬評価書につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

それでは、フルアジナム評価書(案)たたき台に沿って説明させていただきます。

6 ページ、この剤は殺菌剤でございまして「6.構造式」にありますとおり、ニトロ基を 2 つ有しております。「7.開発の経緯」につきましては、田村先生から一部修文をいただいております。

7 ページ「II.安全性に係る試験の概要」ですが、こちらは農薬抄録、米国、Canada、豪州の評価書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

まず、標識体ですけれども、フェニル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものの。

○ 都築課長補佐

宇木専門官、これは前回やっているところだから、追加されたところとコメントを中心にお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、早速「1.動物体内運命試験」について説明いたします。こちらは、前回抄録

にありませんでした(2)(4)(6)(8)(10)の試験を今回評価書(案)に書き加えております。内容としましては、既にご書いてありましたものとそう大差はございませんで、主要排泄経路は糞中であり、また、代謝物としては、代謝物D、Eといったものが検出されております。主要代謝経路は、ニトロ基の還元によるD、Eの生成などが考えられております。

追加資料要求事項として、11ページに複数の先生からコメントをいただいております。ピリジル環標識したフルアジナムの方が、フェニル環標識したものと比べて、組織中の放射能濃度が高い傾向がある。この理由について考察すること。

これに対して回答ですが、試験に用いた動物の例数が少なかったことがありまして、動物の個体差などに起因する試験のばらつきによるものと考えられるという内容です。

動物体内運命試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。今、事務局から説明がありましたように、これは本評価部会の第1回の際に審議しています。そのときに、かなり資料として不足しているとか、あるいは農薬抄録そのものに幾つか不備があったということで、継続審議にしたというものです。ただし、評価書におきましては、第1回目の際にかなり修文をいただいておりますので、そのときに議論した内容が今回反映されていると思います。ですので、申請者の方から新たに付け加えられた資料、あるいは意見に対して、それを中心に審議していきたいと思っておりますので、よろしく申し上げます。

まず最初に経緯のところ、田村先生から修文いただいておりますけれども、これはこれでよろしいですか。何か御説明していただくことがあれば、よろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 山手座長

それに加えまして、動物体内試験ですけれども、ここについては特にコメントは来ていません。ただ、11ページのところ、こういう追加要求事項をしたところ、結局、動物の個体差によるばらつきではないかということのようですので、これはこれとして理解するしかないと思っております。

そのほか、動物体内運命試験につきまして、御意見、審議すべきことがあれば、よろしく申し上げます。

ないようでしたら、植物体内運命試験について、御説明をよろしく申し上げます。

○ 宇木評価専門官

「2.植物体内運命試験」について説明いたします。こちらは、いんげんとぶどうとばれいしょを用いて試験が行われております。いずれも親化合物のほかには主要代謝物として、B、Cといったものが検出されております。内容としましては、田村先生から修文いただいておりますのと、本日、別紙3で配らせていただいておりますが、石井先生からも修文をいただいております。ですので、こちらは後ほど相談しながら、再整理させていただければと思います。

土壌中運命試験以降、作物残留試験までは、特に大きな修文等はありません。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。この植物体内運命試験に関しまして、まず田村先生の方からいただいている修文で、特に何かコメントとして御説明いただくものがあれば、よろしくお願ひします。

○ 田村専門委員

特にございません。

○ 山手座長

ありがとうございます。

石井先生の方からも、今日、別紙3で来ていますけれども、どうぞ。

○ 石井専門委員

そんなに本質的なものは何もありません。ちょっとした間違いがあったところを直したりとか、その程度です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

今、事務局の方から言われましたように、田村先生、石井先生の修文を含めて、ここの植物体内運命試験につきまして、もう一度文章を検討していただきたいと思ひますので、よろしくお願ひします。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

細かいことですが、13ページの「(4)ぶどう②」のところの品種の「巨砲」という字が間違っていますから、直してください。

○ 山手座長

そうですね。よろしくお願いします。

ないようでしたら「3.土壤中運命試験」から「6.作物残留試験」まで、御説明をよろしくをお願いします。

○ 宇木評価専門官

こちらは、先ほど少し触れましたけれども、特に修文はございませんので、前回審議が終了したものと考えてよろしいかと思えます。

○ 山手座長

わかりました。ありがとうございます。ということですが「3.土壤中運命試験」「4.水中運命試験」「5.土壤残留試験」「6.作物残留試験」、特に審議すべきことはないでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして「7.一般薬理試験」「8.急性毒性試験」「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」まで含めて、よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

「7.一般薬理試験」についてですけれども、こちらにつきましては、19ページにありますとおり、複数の先生から追加資料要求事項3が出されておりました。一般薬理試験によると、刺激性の強い剤であることが疑われるが、皮膚感作性試験では非刺激性であると判断されている。この点について、再考察することということで回答が来ております。

健常部では非刺激性となっているが、この試験では検体を水懸濁液として処理しており、被曝量が若干少なかったため、非刺激性となったと考えられる。

また、皮膚感作性については、原体混在物が関与していると考えられるという回答になっております。

山手先生からは、了解するという回答をいただいております。

「8.急性毒性試験」、21ページの表7にありますが、豪州の内容が追加されております。そのほかは、特に追加はございません。

「9.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性」ですが、こちらは前は非GLP試験の下、整理しておりましたが、今回GLP対応の試験が提出されておりましたので、その内容で修正しております。ちなみに皮膚に対しては、軽微から軽度の刺激性、眼粘膜に対して強い刺激性を有している。Hartleyモルモットを用いた皮膚感作性試験では、弱い皮膚刺激

性を有しているとなっております。

23 ページ、米国、Canada、豪州の評価の内容が書いてありますが、豪州では若干評価の内容が異なっておりまして、皮膚刺激性試験は陰性、また皮膚感作性試験も陰性となっております。

「10.急性神経毒性試験」につきましては、こちらは抄録では無毒性量は雌雄とも 2,000 mg/kg 体重/日となっておりますが、米国、Canada では、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日と判断しております。

急性神経毒性試験までは以上です。

○ 山手座長

ありがとうございました。まず一般薬理試験のところ、申請者の方に追加資料要求を行っていますけれども、結局この要求では、検体は水懸濁液のために、非刺激性となったと考えられるという返答だと思うんですけども、私はこの返答でいいと思います。いいというか、受け入れざるを得ないと思うんですけども、ほかの先生方、鈴木先生、泉先生、吉田先生、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

それでは、急性毒性試験ですけれども、これは前回審議していただいたものに加えて、表 7 の豪州が付け加えられています、どうぞ。

○ 都築課長補佐

これは加わっているんですけども、表 5 と同じ試験が書いてあるにすぎないと思いますので、できたら全部まとめてしまいたいと思います。

○ 山手座長

そうですね。これは合わせていただいた方がいいと思いますけれども、よろしく願います。急性毒性試験は、よろしいでしょうか。

続いて、刺激性・皮膚感作性ですけれども、これが GLP の試験が新たに加わったということで、こういう文章を付け加えていただいています。今回、申請者が提出した抄録が一番新しい評価になるということですね。海外の評価書では、一部書きぶりが違うところがありますけれども、これは基本的には今回提示された評価書でいいと思いますけれども、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

それでは、急性神経毒性試験ですけれども、これに関しまして、いかがでしょうか。神経毒性は認められなかったということですのでけれども、特にないようでしたら、続きまして「11.亜急性毒性試験」の御説明をよろしく申し上げます。

○ 宇木評価専門官

それでは「11.亜急性毒性試験」について説明いたします。

(1) ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験ですが、こちらは抄録の内容と米国、Canada の評価の内容は一致しております。毒性量は雌雄とも 50 ppm となっております。豪州では、無影響として 10 ppm と判断しております。しかしながら、山手先生からコメントがありますとおり「雌のみ、用量相関なし」の変化をエンドポイントとしているようです。

吉田先生から、追加資料要求事項 4 としてコメントをいただいております。抄録では、当初 50 ppm を最小毒性量と考察していたのですが、吉田先生からは 500 ppm が肝臓における最小毒性量と考えられるので、この点について再考察すること。

回答ですが、先生の御指摘のとおり、500 ppm を最小毒性量と判断して、抄録は申請者注として修正したという内容になっております。

吉田先生からは、了解するという回答をいただいております。

(2) マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験が実施されております。内容としましては、無毒性量は雌雄とも 100 ppm と判断されております。

山手先生から、追加資料要求事項 5 としてコメントをいただいております。病変のグレードについて考察することとなっておりますが、回答といたしましては、対照群で認められた病変との違いはないものと考えられたということになっております。山手先生からは了解する。吉田先生からも、特に問題ないと思いますという回答をいただいております。

(3) イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験につきましては、一部、山手先生から修文をいただいております。

(4) につきましては、ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験ですが、特に修正はございません。

(5) ラットを用いた 21 日間亜急性経皮毒性試験ですが、こちらは無毒性量として雌雄とも 10 mg/kg 体重/日と考えています。なお、Canada では無毒性量は 100 mg/kg 体重/日と判断しております。26 ページの 2 行目、3 行目につきましては、山手先生から修文をいただいております。また、吉田先生からも同様のお考えで、AST 及び T.Chol の増加を削除して、紅斑、皮膚炎との修文をいただいております。

27 ページ、当初、吉田先生からは、この試験につきましては Canada の考えを採用したいとコメントいただいておりますが、そのコメントは撤回することになっております。山手先生からは、100 mg/kg 体重/日の変化を毒性変化と考えた方がよいというコメントをいただいております。

亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございました。亜急性毒性試験、まずラットの 90 日間亜急性毒性試験について審議していただきたいと思っておりますけれども、私の方から表 8 にあります慢性盲腸炎が、実はエンドポイントとして記載されているんですけれども、農薬抄録の 107 ページ、これをどう扱うかという問題なんですけれども、見ていただくとおわかりになるように、一番高投与群のみ、雄で 500 ppm のところで慢性盲腸炎が 1 例、雌で 4 例、それぞれ 10 例中の割合なんですけれども、有意差はないけれども、彼らはこれを毒性所見としてとらえているんです。確かにこの剤は抗菌剤ということで、盲腸の腸内細菌に影響を与えて、こういう変化が出ることは十分想像はつくんですけれども、どのように扱いましょうかということなんです、御意見をいただければと思います。

吉田先生、何かございませんか。

○ 吉田専門委員

そうしょっちゅうある所見ではないので、私は特にこのまま入れておいても有意差はない所見としてよろしいのかなと思っておりますけれども、いかがでしょうか。

○ 山手座長

それは、この剤が抗菌剤であるということをかんがみて必要だろうという御意見ですね。泉先生、何かありますか。

○ 泉専門委員

わかりませんが、盲腸に炎症が起こるとするのは、免疫不全状態になるとよく起こるので、ひょっとしたら意味があるのかもしれないという感じはします。

○ 山手座長

私もこれは取り除くという意味ではなくて、扱いとしてどうするかということで、今の御意見では残す。ただし、気になるのは 23 ページになりますけれども、31 行目のところに慢性盲腸炎等がと書いてあるんですけれども、このままでいいでしょうか。あるいは有意差はないけれども、抗菌剤であることを考えることが必要ではないかと思うんですけれども、御意見をお願いします。

○ 吉田専門委員

例えば体重増加抑制傾向等が認められたからというような、もう少しマイルドな表現にされたらいかがでしょうか。

○ 山手座長

要するに、このところでは慢性盲腸炎というのを前に出すのではなくて、体重増加抑制傾向等が認められたという形の表現の方がいいのではないかという御意見ですね。私もその方がいいと思いますけれども、これに関して御意見があればどうぞ。

それでは、そういうことでこのところは修正しておいてください。よろしく願います。

あと、この試験の豪州のところ、肺の重量の増加を基準に NOAEL が決まっているようですけれども、これに関しまして、私の方から 106 ページを見ていただくとおわかりになると思いますが、雌の方は肺の絶対重量の増加というのは、用量相関がないので、これは評価する必要はないと思っています。要するに、今回提示された事務局からの評価書でいいだろうという意見ですけれども、こういう解釈でいいでしょうか。

特にないようでしたら、そのように進めさせていただきます。

この吉田先生からの追加資料要求事項は、これでいいですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 山手座長

ありがとうございます。

続きまして、マウスの 90 日間亜急性毒性試験ですけれども、これは私の方から、実は対照群の肝臓にも組織所見で肝細胞腫大という所見があったので、実際、投与群にも肝細胞腫大という所見が同列に書いてあったんですけれども、その程度が違うのか。あるいは肝細胞腫大といっても対照群と投与群で意味が違うのかというコメントを出したんですけれども、その病変の本質には違いがないというコメントをいただいておりますので、これはこれで了解します。

この試験に関しまして、どなたかコメントございますか。

ないようでしたら、イヌの 90 日間亜急性毒性試験につきまして、私の方で胆管病変を増生と書いたんですけれども、実は 1 回目の審議では私が胆管病変にしてくれと書いたんです。しかし、よくよく見ると胆管増生の方が所見として書いてあるのでいいかなと思うんですけれども、特に御意見がなければ胆管増生という形で、よろしく願います。

90日間のラットの亜急性神経毒性試験につきまして、御意見があればお願いします。

ないようでしたら、ラットの21日間経皮毒性試験です。これは私の方で、実際に検体を貼付したところに所見が出ていますので、そこを書いた方がいいのではないかとということなんですけれども、吉田先生から何かありましたか。同じことですか。

○ 吉田専門委員

同じです。

○ 山手座長

わかりました。それでは、そういうことでよろしくお願いします。

毒性所見等、議論すべきものはないでしょうか。

Canadaの評価は、このまま評価として残しておくんですね。

○ 宇木評価専門官

調査会として判断したNOAELを残すことになりますので、Canadaのこの記述は削除になります。

○ 山手座長

わかりました。次のコメントで、100 mg/kg 体重/日で毒性変化があるということなので、Canadaの方は要らないですね。

それでは、亜急性毒性試験につきまして、複数試験がなされていますけれども、毒性所見の変化とか、NOAELの設定とか、あるいは海外評価書の評価について、更に議論すべきことがあれば、よろしくお願いします。

ないようでしたら、次に「12.慢性毒性試験及び発がん性試験」の御説明を、よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

「12.慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明いたします。

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)につきましては、山手先生から追加資料要求事項6を出されておりました。内容としましては、50 mg/kg 投与群の雄で見られました、大腸の内容物液状化の程度と頻度の増加、雄においては胃粘膜リンパ球様細胞増生について、病理学的意義を説明することというものですけれども、回答としましては、大腸の内容物液状化の程度と頻度の増加については、検体投与に起因する影響と考えられる。しかしながら、本影響は健康状態に影響を与えるような悪影響ではないと考えるということになっております。また、胃の粘膜リンパ球様細胞の増加につきましては、対照群でも同程度発生しており、検体投与に起因する影響とは考えないという回答になっております。

(2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)ですが、こちらは結論としましては、豪州の内容と実質的には変わりはありませんで、無毒性量は雌雄とも 10 ppm と判断しております。腫瘍性病変が 1,000 ppm 投与群の雄で見られております。

29 ページ、この試験につきましては、山手先生を含め、複数の先生から追加資料要求事項 7 が示されておりました。この試験のほか、マウスの発がん性試験で見られている腫瘍性病変について、統計処理等を行うこと。

それに対して回答が来ておまして、それは評価書(案)の方にも反映させております。ラットで見られました甲状腺腫瘍と、マウスで見られました肝細胞腫瘍は両方とも検体投与による毒性所見と考えることになっております。しかしながら、ヒトへの直接的な外挿性を考慮すると、毒性学的にはあまり重要ではないという内容になっているようです。

山手先生からは、了解というコメントをいただいております。

そのほか、追加資料要求事項 8 がございましたが、こちらは用語についての指摘でございまして、修正されております。

追加資料要求事項 9 につきましては、肺炎、上皮化及び点状出血と投与の関係について考察することとなっておりますが、回答としては肺の点状出血が認められた動物の病理組織学的所見の有無を精査したが、関連性が認められなかった。剖検時に発生した人工的な影響である可能性が考えられたとなっております。

肺炎所見につきましては、死亡に至るまでの一般状態の悪化に検体投与の影響が加わった結果である可能性が考えられております。

この回答につきまして、山手先生から了解するというコメントをいただいております。吉田先生からも、追加資料要求事項 7 につきましては了承しますというコメントをいただいております。

(3) は、ラットを用いまして、2年間慢性毒性試験が実施されております。無毒性量としましては、雌雄とも 50 ppm と判断しております。しかしながら、米国と Canada では雌の無毒性量を 100 ppm と判断しております。この違いにつきましては、雌で見られました貧血関係の影響があるんですけれども、吉田先生からも、山手先生からも、この雌の 100 ppm での影響は毒性影響と取るべきということで、抄録の判断でよいというコメントをいただいております。

なお、抄録を読みますと、この試験は (2) の 2年間併合試験とのブリッジングとして行っている試験でして、両方を総合しますとラットの長期の試験での毒性量は 50 ppm と判断しております。

(4) 2年間発がん性試験(マウス)①ですが、こちらは抄録では無毒性量は雌雄とも10 ppmと判断しております。なお、米国、Canadaにおきましても、実質的には同じ内容になっております。

32ページ、この試験につきまして、複数の先生から追加資料要求事項10が示されておりました。肝細胞腫大についてのコメントですけれども、マウスでは肝臓における酵素誘導が確認されている。これらの病理学的変化を、発がんとのかかわりを含めて再考察することというものですけれども、回答としましては、後ほどメカニズム試験等が整理されているその他の試験で説明することになります。本剤のマウス発がん性試験では、雄に好発する自然発生性肝細胞腫瘍が、本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用と細胞分裂促進作用により増加したものと考えることができる。ただし、活性酸素産生亢進を示唆する所見は特に認められなかったことから、酵素ストレスの関与はほとんどないものと解釈されたとなっております。

山手先生からは、了解というコメントをいただいております。

泉先生から、追加資料要求事項11を指摘されておりましたが、こちらは肝重量の影響の取り方について、動物種や試験系によって整合性がなかったことから、申請者側からの回答ですけれども、その点を整理して抄録を修正していることになっております。

山手先生から、追加資料要求事項15が示されております。こちらにつきましては、各種病変について表にまとめたものがあるんですが、間違いがないか確認することということで、回答としましては一部誤りがあったということで、表を訂正しております。

山手先生からは、了解とのコメントをいただいております。

吉田先生からも、了解とのコメントをいただいております。

(5) 2年間発がん性試験(マウス)②ですけれども、こちらは無毒性量は雌雄とも1,000 ppmとなっております。

一部、山手先生からコメントをいただいております。

慢性毒性及び発がん性試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。幾つか慢性毒性及び発がん性試験が行われておりますので、一つ一つ審議したいと思います。

1つ目は、イヌの1年間慢性毒性試験ですけれども、これは私の方から10 mg/kg体重/日以上、胃粘膜リンパ球様細胞増生、これが上がっているということだったんですけれども、実際これは農薬抄録の134ページを見てもらうとわかるんですけれども、対照群にも

出ていまして、ましてや 1 mg/kg 体重/日の群にも出ていまして、もしこれを毒性変化としてとらえるならば、1 mg/kg 体重/日も毒性変化になるのではないかということで、申請者の方に問い合わせたんですけれども、結局、これは毒性変化としてとらえないということなので、私はこれは削除すべきではないかと思うんですけれども、いかがでしょうか。

ないようでしたら、この表 11 から胃粘膜のリンパ球様細胞増生は削除しておいていただければと思います。

そのほか、イヌの 1 年間慢性毒性試験につきまして、審議すべきことがあればお願いします。よろしいでしょうか。

続きまして、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験ですけれども、雄で甲状腺の腫瘍の発生が増加しています。これに関しては、コメントは来てないですね。それと、この甲状腺の腫瘍に関連して、複数の先生から資料追加要求事項が来ていますけれども、これに関しては、まず 1 つ目、甲状腺腫瘍を毒性所見としてどうとらえるかというコメントですけれども、私どもは了解しましたけれども、いかがでしょうか。吉田先生、納屋先生、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

続きまして、私の方から追加資料として、不適切な表現云々というのがありますけれども、これについても私の方は了解しました。

また、私の方からは、肺の所見について整合性が取れてないというコメントを出しましたけれども、これについても了解しました。

これらを含めまして、(2)ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験につきまして、審議すべきことがあればお願いします。

ないようでしたら、(3)ラットの 2 年間慢性毒性試験に関しましては、米国での NOA EL がこの評価書と違っている。米国は赤血球系の関連項目を毒性所見としてとらえてないということが基準になっていると思うんですけれども、これは私も吉田先生の方からもとらえるべきだということで、この評価書の形で進めていただきたいと思うんですけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 山手座長

続きまして、(4)マウスの 2 年間発がん性試験に関しましては、いかがでしょうか。

追加要求としては、肝細胞腫大、この酵素誘導との関連を考察せよということですがけれども、私の方は了解していますけれども、鈴木先生、泉先生、吉田先生、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

泉先生からは、肝臓重量、動物差の関係について考察せよということなんですけれども、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

丁寧に答えておりますので、了解です。

○ 山手座長

わかりました。

それと私の方からは、死亡・切迫殺群と最終屠殺群の所見が一致してないということですがけれども、これについては見直して修正したということで、私の方は了解しています。

これらの追加要求資料も含めまして、マウスの2年間発がん性試験、肝臓の腫瘍も増えているんですけれども、これも含めまして、御意見があればお願いします。

よろしければ(5)マウスの2年間発がん性試験ですがけれども、これに関しましては、私の方から肝臓の腫瘍が全投与群で有意に増加している。1,000及び7,000 ppm投与群における発生頻度は、背景対照データの範囲内とあるんですけれども、これはもし可能でしたら、申請者の方に聞いていただいて、その範囲を書いておいていただいた方がいいんじゃないかと思うんですけれども、いかがでしょうか。

もしわかれば、その形でよろしく願いいたします。そういうことでよろしいでしょうか。

慢性毒性／発がん性試験は以上なんですけれども、ラットで甲状腺の腫瘍が発生していて、マウスで肝臓の腫瘍が出ているということです。よろしいでしょうか。その考察に関しては、そのほかの試験のところで触れられておりますので、また議論したいと思います。

それでは、生殖発生毒性試験について、説明をよろしく願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「13.生殖発生毒性試験」について説明いたします。

(1)2世代繁殖試験ラットですが、こちらは無毒性量は抄録では親動物で20 ppm、児動物で100 ppmと判断しております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

豪州、米国、Canadaにつきましても、雌雄分かれていなかったり、世代が分かれていなかったりはするのですが、実質的には同じ評価になっております。

納屋先生からは、事務局提案の無毒性量に異存ありませんというコメントをいただいております。

(2) 発生毒性試験（ラット）ですが、こちらは抄録では無毒性量は母動物及び胎児ともに 10 mg/kg 体重/日と判断しております。催奇形性は認められておりません。米国、Canada では、無毒性量は母動物及び胎児とも 50 mg/kg 体重/日と判断しております。

納屋先生からは、50 mg/kg 体重/日の母動物で体重増加抑制が見られておりますので、母動物の無毒性量は 10 mg/kg 体重/日となりますというコメントをいただいております。

(3) 発生毒性試験（ウサギ）ですが、こちらは抄録では無毒性量は、母動物で 2 mg/kg 体重/日、胎児で 7 mg/kg 体重/日と判断しております。催奇形性は認められておりません。

米国、Canada では、無毒性量は母動物で 7 mg/kg 体重/日、胎児では 7 mg/kg 体重/日と判断しております。

納屋先生からコメントをいただいております。4 mg/kg 体重/日で見られました流産については、胚死亡の増加も認められておりますので、無毒性量は母動物、胎児ともに 2 mg/kg 体重/日であると判断するというコメントをいただいております。

追加資料要求事項 12 につきましては、この流産の関係で確認しておりました。

回答としましては、4 mg/kg 体重/日投与群で見られた流産動物数の増加傾向については、背景対照の範囲内だったことから、これを毒性とはしなかったということになっております。

また、鈴木先生から追加資料要求事項 13 が示されておりました。Canada が安全係数 1,000 を用いていることもありまして、内分泌系への影響について考察することという指摘を出しておりました。

回答としましては、加齢性病変と考えられ、内分泌系への直接の影響はないものと考えられた。内分泌部の萎縮や過形成などは認められなかったということになっております。

山手先生から、追加資料要求事項 14 として、発達神経毒性試験があれば提出することという指摘がありまして、それはその下の (4) に反映させております。ちなみに (4) のラットを用いた発達神経毒性試験の結果ですが、無毒性量は母動物及び児動物ともに、2 mg/kg 体重/日であると考えられております。

発達神経毒性は認められておりません。納屋先生から事務局案に異存ありませんという

コメントをいただいております。

生殖発生毒性試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、生殖発生毒性試験、まずラットの2世代繁殖試験に関しまして、これも納屋先生の方から特に異存ありませんということなので、これでよろしいでしょうか。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 山手座長

ありがとうございます。(2)ラットの発生毒性試験、これも納屋先生の方からコメントをいただいておりますけれども、追加して何かあればどうぞ。

○ 納屋専門委員

特にございません。

○ 山手座長

わかりました。この記載で問題ないということですね。

続きまして、ウサギの発生毒性試験に関しましては、若干違う御意見だということですね。御説明をよろしく申し上げます。

○ 納屋専門委員

それでは、お手元の抄録の219ページの表を御覧いただけますでしょうか。ここに4 mg、7 mgで、流産がそれぞれ各2例ずつ出ているというのがありました。それから、4 mgでは着床所見の一番下の項になりますが、着床後胚死亡率というのが25.9%、7 mgでは低いんですが、12 mgのところでは20%と高くなってしまっていて、これはどう見ても4 mgから胎児死亡並びに流産が起こっているというふうに考えるのが自然ではないかと私は判断いたしました。

そういうことで、無毒性量はこれよりも下であろうと考えた次第です。どうぞ、皆様で御検討いただければと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。今、御説明いただいた点、いかがでしょうか。4 mg以上は検体の影響が出ているのではないかという御説明だと思うんですけども、流産数も高いということですね。それで、着床後胚の死亡率も上がっているということなんですけれども、この着床後の胚の死亡率というのは、7 mgに関してはそう高くないんですか。それとも

着床前の胚の死亡率を含めて考えないといけないのでしょうか。

○ 納屋専門委員

着床前には投与しておりませんので、着床前の胚死亡率というのは偶発的な変化であって、化合物の影響によるとは考えなくていいと思います。着床後だけについて考慮すればよいと考えております。

○ 山手座長

1つ気になるところは、7 mg/kgのところでは有意差がないということですが。

○ 納屋専門委員

用量相関性につきまして、これだけ用量が2 mg、4 mg、7 mg、12 mgという非常に狭く取ってありますので、この中ですと個体差が結構ありますから、4で出て7で出ないということがあってもおかしくないのかなというふうに考えました。

○ 山手座長

ありがとうございます。明確な、科学的なコメントかと思えます。納屋先生からいただいたコメントですが、そういうことで、これはいいのでしょうか。

○ 納屋専門委員

是非とも鈴木先生の御見解をお伺いしたいところです。

○ 山手座長

よろしく申し上げます。

○ 鈴木調査会座長

ウサギなので、しかも強制経口投与なので、いろいろばらつくことがあるとは思っていて、今のところの指摘がマージナルなんです。非常に明確な形で示されているわけではないのですが、納屋先生の言われる部分というのも非常にもっともな部分があるので、ここはコンサーバティブな観点から、4 mgの着床後胚死亡率のところが上がっているというところについて、毒性であるにとらえても悪くはないだろうと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、この納屋先生のコメントの記載に従って、ウサギの発生毒性試験のところの記載を事務局の方でもう一度検討していただければと思います。よろしく申し上げます。

納屋先生の方からの追加資料請求、この辺りはいいのでしょうか。発生毒性試験、ウサギの流産。

○ 納屋専門委員

そうですね。流産に関する追加資料をいただきましたけれども、背景データの範囲内であるからという理由では否定できないねというのが別の見解ですので、いただいた資料は、それなりにちゃんと価値があるものだと思っております。

○ 山手座長

あと、鈴木先生の方から内分泌関係云々という話があるんですけども。

○ 鈴木調査会座長

これは、申請者側からの回答でよいのではないかと。Canada がちょっと神経質に取り過ぎていていると感じております。

ですから、この部分は、我々は考慮する必要はない、内分泌的な影響というのは考えなくていいだろうと思います。

○ 山手座長

といいますのは、1回目で審議しましたように、実は Canada のところの安全係数は 1,000 になっていますけれども、これは Canada の報告書を読むと、1つは内分泌系への影響がはっきりしないとか、あるいは次に私が追加資料要求しました発達神経毒性、この資料がないから安全係数を 1,000 にしたという記載があるんですけども、今、鈴木先生から言われました内分泌系に関しては、そこまで過剰になる必要はないだろうと、このコメントでいいでしょうという御判断だと思います。

それと、発達神経毒性に関しましては、今回、きちんと提示されていますので、影響がなかったということで理解したいと思えます。

「(4) 発達神経毒性試験 (ラット)」も含めまして、御意見が何かあれば、どうぞ。

ないようでしたら、遺伝毒性試験の説明をよろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

「14. 遺伝毒性試験」について説明いたします。

この試験では、原体を用いたものや代謝物、そのほか原体混在物を用いた試験が行われております。*in vitro*、*in vivo* すべて結果は陰性ということになっております。

内容なんですけれども、根岸先生、布柴先生からコメントをいただいております。投与量の表記のことなど、多々ございました。

遺伝毒性試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。遺伝毒性試験に関しまして、これはアンダーラインとか削除されているところは、根岸先生、布柴先生のコメントに従われて修正されたところで、そ

れも含めまして根岸先生、布柴先生、御意見をよろしく申し上げます。

○ 根岸専門委員

先ほど、投与量の表記のことについての話があったんですけれども、やはりゼロをやるのは当然なので、最低量から示した方がいいかと思って、それに統一していただきたいと思います。

それと、いろいろ表もたくさんのが載っていて複雑で、布柴先生からのコメントで、追加とかもありますので、もう一度、私と布柴先生とで相談して、表をつくり直したものを一度お送りして検討していただきたいと思うんですけれども、十分に直っていないところもあると思います。

結果としては、すべて陰性で問題になることもないと思いますし、ADIの設定にも関係ないと思いますので、ここの部分は、もう少しつくり直したもので評価書に入れていただけたらと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、その表に関しては、根岸先生、布柴先生に御相談をいただいて、事務局の方にそれを提示していただいて、御検討願えればと思います。基本的には、遺伝毒性試験はすべて陰性ということで了解していただければと思います。

布柴先生、よろしいでしょうか。

○ 布柴専門委員

はい。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、そのほかの試験に関しまして、説明をよろしく願います。

○ 宇木評価専門官

それでは「15.その他の試験」について説明いたします。

「(1) 肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験 (マウス)」についてですけれども、結論としましては、100ppm以上投与群で肝薬物代謝酵素誘導、1,000ppm投与群で細胞増殖作用を誘発する可能性が示唆されております。

しかしながら、活性酸素産生を示唆する所見は認められておりません。無毒性量は10ppmと考えられております。

また、この酵素誘導、細胞増殖作用には閾値があると考えられております。

(2) は、甲状腺機能に関する、活性測定試験がラットを用いて行なわれております。

こちらでは、フルアジナムは肝ミクロソーム UDPGT 活性を上昇させ、結果として T4 レベルが低くなって、TSH レベルが上昇し、甲状腺の細胞増殖促進及び濾胞上皮細胞肥大を引き起こすと考えられております。

UDPGT 活性は、用量相関性に上昇しましたが、50ppm では、他のパラメーターに有意な変化が認められておりませんので、細胞増殖に対する閾値があると考えられております。

(3) 以降が原体混在物の関連で試験が行われているものです。

まず(3)、9種類の原体混在物を用いて脳毒性確認試験がマウスで行われています。混在物(5)については、病理組織学的検査で脳に白質空胞化が認められましたので、フルアジナム原体投与による CNS 白質空胞化は混在物 5 によるものと考えられております。

(4) ですが、原体混在物 5 の脳及び眼に対する影響確認試験が行われています。こちらは年齢による感受性の差が確認されております。

脳の白質空胞化の程度及び頻度は 3 週齢～10 週齢の間で若干増加しましたが、それ以降はほとんど変化がありませんでした。

(5) では、原体混在物 5 のマウス及びラットにおける脳の白質空胞化発現の感受性差確認試験が行われています。

結論としましては、混在物 5 による脳毒性に関するマウス及びラットの感受性の差は同等であると考えられています。

(6) では、動物種差と年齢差による感受性の差について確認が行われています。

結論としましては、混在物 5 による脳毒性に関するマウス及びラットの感受性の差は同等であり、マウス及びラットともに 3 週齢よりも 10 週齢の方が感受性が若干高かったとなっております。

(7) 原体混在物 5 のマウス、ラット及びイヌにおける神経毒性感受性比較が検討されております。

結論としましては、混在物 5 による神経毒性に関するマウス、ラット及びイヌの感受性は同等であると考えられております。

なお、この試験に関しては、Canada では、ラット、マウスにおける CNS 白質空胞化はイヌよりも高頻度で見られたとなっております。

なお、抄録で確認しますと、ラット、マウスではグレードは軽度となっておりますが、イヌでは、軽微となっております。

「(8) 原体混在物 5 を用いた毒性試験」ですが、結論としましては、フルアジナムに含まれる原体中混在物 5 の最大含有濃度は 0.1% であり、原体中混在物 5 の無毒性量は 0.

02mg/kg 体重/日であるため、フルアジナムの CNS 白質空胞化所見に基づく無毒性量は 20mg/kg 体重/日であると判断されました。

「(9) 脳及び眼への原体混在物 5 による影響試験」についてですが、こちらは視神経の空胞化が 3 週齢を除いたすべての世代で認められましたが、脳への影響と比較すると、弱い影響であったと考えられております。

その他の試験につきましては、以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。そのほかの試験、1 つは、マウスの肝臓に及ぼす影響として、肝酵素を見ているけれども、それが上がる。しかし、活性酸素の産生等はなかったというのが 1 つあります。これに関しまして、何か御審議すべきことがあればお願いします。

これは、マウスで肝臓の腫瘍が出たというところで、これを検査していると思います。

続きまして、甲状腺の腫瘍性病変、これはラットで出ていましたけれども、これを調べたところ、UDPGT を誘導するというところで、ここに書いてあるような機序で甲状腺の細胞が増殖するであろうという考察ですけれども、これに関しましては、いかがでしょうか。

吉田先生のは、影響評価のところの記載ですね。よろしいでしょうか。こういう機序として考えられるということだと思います。

続きまして (3) ~ (9) までは、脳に見られた空胞化という現象、これが (3) では混在物 5 というのが影響を与えているだろうということですが、これに関して年齢差、種差あるいは動物差というものを見ているけれども、(3) ~ (9) まで何か御意見があればお願いします。

空胞化を起こしている本体について、この評価書に書いておく必要はないですかね。一応、申請者の方は、276 ページなんですけれども、電頭的に神経線維の髄鞘に局限していたということも記載しているんですけれども、どうでしょうか。この評価書だけを見た人は、空胞化と言いながらも、神経毒性をやっている方は、何かなのというのは疑問に思えると思うんですけれども、これに関しまして、記載するか、しないか。農薬抄録の 276 ページに書いてあります。一番最後のところです。考察及び結論に書いてあります。

泉先生、何かございますか。私としては、本体は何なのか少し書いておいた方がいいのではないかと思うんです。

○ 泉専門委員

賛成です。

○ 山手座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

ここの解釈がよくわからないんだけど、ミエリン鞘と軸索があるでしょう、この記載だと軸索になったというふうにも読み取れるんだけど。

○ 山手座長

いや、これは髄鞘ですから。

○ 鈴木調査会座長

その上に、ミエリン鞘に認められたと書いてあるのが、悩ましい書き方で。

○ 山手座長

いや、これは髄鞘だと思います。

○ 鈴木調査会座長

巻いているところの話という意味ですか。

○ 山手座長

はい。そういうように取れると思います。これは電顕的にはこの空胞化は、神経線維の髄鞘に限局していたとか、一文を入れていただければいいと思います。これはマウスの28日間ですから、(3)のところになりますかね。最後の2行のところですけども、CNS白質空胞化は混在物5によるものと考えられた。この後に電子顕微鏡で観察すると、その空胞物は、神経線維髄鞘に限局するものであったとか、そういう表現にしておいて、  
お願いします。

○ 吉田専門委員

今、先生がおっしゃっているのは275ページの試験のことですね。

○ 山手座長

そうです。

○ 吉田専門委員

これは原体ですから、混在物5ではないですから、これはまた文章を起こしていただいて、それで山手先生なり毒性関係の方に一回修文を回していただいたらどうでしょうか。ここのところは多分評価書に記載がないんだと思うんです。

○ 山手座長

275ページの試験が記載されていないということですか、これは書かれていないんでしょうか。

○ 吉田専門委員

そうだと思います。

○ 山手座長

わかりました。それでしたら、これは3の前のところに新たに1つ試験を加えていただいて、この275ページのところを数行書いておいていただければと思います。その後に混在物の話を番号1つずらしていただいて、もしあれば案を見せていただければと思います。よろしく申し上げます。

それ以外、審議すべきことがあれば、よろしいでしょうか。

それでは、食品健康影響評価のところの御説明をよろしく申し上げます。

○ 宇木評価専門官

それでは「III.食品健康影響評価」について説明いたします。動物体内運命試験では、各種の代謝物が認められておりますが、植物体内運命試験の方では、代謝物としては主にB及びCが検出されております。しかしながら、いずれも1%TRR以下でした。

15、16行目に、田村先生から修文をいただいております。各試験における無毒性量は、表19にございますけれども、今回、NOAELが変わったのは、45ページ、ウサギの発生毒性試験での胎児が7から2に変わります。全体を見ていただきますと、ラットの2年間慢性毒性・発がん性併合試験が0.38ということで、一番最小の無毒性量となるのですが、用量設定の関係などもございまして、ラットとしての無毒性量は2世代繁殖試験で得られた1.49というものになると考えられます。そこで、動物種ごとに無毒性量を判断しますと、イヌの1年間慢性毒性試験で得られました1 mg/kg 体重/日というものが最小となりますので、これを安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定することになるかと思っております。

内容は、18行目以降になるのですが、この剤につきましては、ラットとマウスで腫瘍性病変が認められておりますので、吉田先生からメカニズムの関係で修文をいただいております。ちなみに、それは別紙1の10ページになります。暴露量につきましては、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することといたします。

食品健康影響評価につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、食品健康影響評価、最後のところですがけれども、ADI設定の前のところ、1つは田村先生から修文いただいておりますけれども、御追加のコメントがあれば申し上げます。

○ 田村専門委員

特にございません。

○ 山手座長

それでは、この形でよろしく申し上げます。

それと発がんに関しまして、吉田先生から修文が来ていますけれども、これはやはり明確に書いておいた方がいいと思うんですけれども、これを挿入していただくということでよろしいでしょうか。吉田先生、何かコメントがあればお願いします。

○ 吉田専門委員

この文章でよろしければいいんですが、もしこの文章でまだ手直しがあるならば、それぞれ先生方からコメントをいただきたいと思います。

○ 山手座長

私は、これでわかりやすくいいと思いますけれども、なければこの文章を追加していただく形で、よろしく申し上げます。

そのほか、ADI 設定の前に審議しておくべきことがあればお願いします。ないでしょうか。

それでは、ADI の設定ですけれども、今、事務局から御説明がありましたように、ラットの試験でより低い NOAEL がありますけれども、それは用量の問題で、それを採用するよりもイヌの方の試験がより正確であろうという記述になっていると思います。私自身は、これでいいと思います。

それと同時に、43 ページにあります、US EPA、Canada、豪州、ここでそれぞれの ADI が提示されていますけれども、これも先ほどの事務局が記載された文章からいくと、例えば US EPA と豪州の場合を採用するよりも 1 の方がいいだろうということになると思います。それと Canada に関しましては、1,000 という安全係数をかけていますけれども、その後の文章を読んでいきますと、これは内分泌系への影響が懸念されることとか、あるいは先ほど発達神経毒性のデータがなかったということで、1,000 をかけているようすけれども、これ自身は今回当てはまらないと思います。

いかがでしょうか。この US EPA、豪州、この辺を踏まえて判断するべきだと思うんですけれども、今回は事務局の方から提示されたイヌの慢性毒性試験を採用したいと思えますけれども、御意見があればお願いします。

実は 1 回目のときに、先ほども言いました胃のリンパ球の反応、これをもし毒性ととらえるならば、実はイヌの試験は NOAEL は決定できないというのが私の意見だったんですけれども、このリンパ球の反応が毒性所見ではないという申請者のコメントをいただいて

いますので、これはもう除外できることになると思います。

ないようでしたら、フルアジナムの ADI ですけれども、イヌの慢性毒性試験の NOAEL である 1 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して、0.01 mg/kg 体重/日ということで決定したいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

ありがとうございました。

それでは、本日の審議を踏まえまして、それ以外に申請者の方にコメントを出していただく事項はありましたか。

○ 宇木評価専門官

背景データの確認ですね。

○ 山手座長

そうですね。それ以外に対応していただくことがあればまとめていただいて、また修文等も含めまして、本評価書をつくっていただければと思います。よろしくをお願いします。

そのほか、事務局の方から、何かあるでしょうか。

○ 宇木評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案といたしまして、農薬専門調査会幹事会と食品安全委員会に報告いたします。本日、評価書案につきましては、さまざまな修正をいただいておりますので、これを整理した後、後日、先生方に御確認をお願いしたいと思います。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、そのようによろしく願いいたします。

それでは、フルアジナムの審議は以上でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 山手座長

最後になりますけれども、事務局の方から、よろしくをお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、今後の開催予定を御紹介させていただきます。先ほども申しあげましたけれども、来週、2月27日の午前中に第36回幹事会を開きまして、メタミドホスの審議をしたいと思います。

同日の午後に、第 12 回確認評価第三部会。

3 月 5 日に、第 37 回幹事会、第 20 回総合評価第一部会を予定しております。

なお、次回の本部会につきましては、3 月 7 日を予定しておりますので、よろしくお願  
いします。

以上です。

○ 山手座長

どうもありがとうございました。

それでは、本日の審議はこれで終わりたいと思います。どうもありがとうございました。