

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第三部会

第 13 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 3 月 25 日（火） 14:00～17:15

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（グルホシネート及びフェリムゾン）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)

柳井座長、代田専門委員、藤本専門委員、山崎専門委員、與語専門委員、若栗専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長、小林専門委員、林専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(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

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 グルホシネート農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 フェリムゾン農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 13 回「農薬専門調査会確認評価第三部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第三部会の先生 6 名に御参加いただいております。また、親委員会から 3 名の先生に、総合評価第一部会から小林先生、鈴木先生、林先生に御出席をいただいております。

○ 柳井座長

それでは、本日の議題を始めたいと思います。本日の議題は、農薬グルホシネート及びフェリムゾンの食品健康影響評価でございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行います。事務局より資料確認をお願いします。

○ 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「グルホシネート P 農薬評価書（案）（非公表）」。

資料 3 として「フェリムゾン農薬評価書（案）（非公表）」を配付しておりますので、御確認願います。

○ 柳井座長

それでは、ただいまから審議に入りたいと思います。まずは、資料 2 のグルホシネート P の食品健康影響評価から審議を始めます。

本日、御出席の小林専門委員、鈴木専門委員、林専門委員と親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をちょうだいしたいと思います。

それでは、グルホシネート P について、事務局より経緯も含めて御説明のほどをお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。

資料 2 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。こちらに「審議の経緯」が書かれております。まず 2005 年 11 月 29 日に残留基準値の告示がなされているんですが、これはグルホシネートについて残留基準が設定されております。

グルホシネートというのは、現在ラセミ体の原体がバイエル社から世界的に流通しておりまして、そちらが日本国内でも農薬登録されております。

今回、新たにグルホシネート P というのを日本の明治製菓が開発いたしまして、光学異性体のうち活性本体の比率が 9 割ぐらいというグルホシネート P を、かんきつ、なす、トマト等に新規に農

薬登録を申請するという形で申請が出されまして、それを受けまして 2007 年 7 月 13 日に厚生労働省から食品健康影響評価の依頼がございました。

それを受けまして、私ども事務局内部で一度検討いたしまして、最終的に ADI を設定して厚生労働省にお返しするには、厚生労働省はグルホシネートとして ADI を設定してくださいというお願いをしてくれているものですから、明治製菓のグルホシネート P だけではなくて、バイエル社のグルホシネートラセミ体のもも併せて評価する必要があるだろうということで、現在バイエル社に詳細な資料を提出してくださいというお願いをしております。

ただ、それに相当時間がかかるということでしたので、とりあえず手元にあるグルホシネート P について一度毒性を確認して、もし問題があるような部分、疑問点があるようでしたら、時間が多少ございますので、その間に明治製菓に考えていただいて、それを受けて、最終的にバイエル社のグルホシネートと併せて見たいと考えております。

ですので、今回は、グルホシネート P について一通り御覧いただきますけれども、これを受けて幹事会とか親委員会の方に結論を上げるという形にはしないで、バイエル社のものが全部そろってから両方見比べるというような工程も後で設けたいと思っております。そういうことでよろしくお願いたします。

本日お配りしている評価書（案）なんですけれども、それと併せて青色のファイルでガイドラインもお配りしておりますので、必要に併せて御覧いただければと思います。

また、今回、グルホシネート P の生データのフルセットがございました。そちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたらお申し付けください。

それでは、引き続き御説明してしまってよろしいですか。

○ 柳井座長

お願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、5 ページを開いていただけますでしょうか。

グルホシネート P の「1. 用途」は除草剤でございまして、構造は 6 のところに書いてあるんですけども、これだと立体異性がよくわからないと思いますので、詳しくは抄録を御覧ください。基本的にはこういったナトリウムイオンのものが原体になっております。

「7. 開発の経緯」のところに書かせていただいたんですけども、作用機構といたしましては、植物体の中に入りますとグルタミンの合成阻害を起こしまして、植物体の中でアンモニアが蓄積するほか、グルタミンが合成できないということで体内成分の合成ができなくなって、それで殺草活性を示すと考えられております。

ただ、既に国内で登録されているグルホシネートというものが光学異性体の混合物ラセミ体ですので、今回、申請がなされた明治製菓のものは活性本体である L 体を選択的に製造、合成したグルホシネート P でございます。今回、かんきつ、なす、トマト等への適用申請がなされております。それでは、引き続き「1. 動物体内運命試験」の御説明をさせていただきます。

「(1) 血中濃度推移」ですけれども、表 1 を御覧いただきますと、低用量、高用量、雌雄ともに血漿中濃度は 1 時間～2 時間で速やかに最高濃度に達しまして、消失半減期も 4 時間程度ということで、非常に速やかということが言えると思います。

「(2) 排泄」ですけれども、主要な排泄経路は糞中でした。

「(3) 胆汁中排泄」の試験が行われているんですけれども、7 ページの上から 3 行目を御覧いただきますと、胆汁中からは 0.04～0.05% 排泄されたのみということで、胆汁中排泄は有意な排泄経路ではないということが確認されました。したがって、糞中から排泄されて胆汁中からは出ないということで、ほぼ素通りしているのかなということが考えられるかと思います。

「(4) 体内分布」でございます。高用量と低用量が行われているんですが、高用量では脾臓ですとか胸腺といったところに分布しております。低用量ですと、腎臓、肝臓、胸腺、雄の精巣等に分布しております。

「(5) 代謝物同定・定量」ですけれども、糞中からは親化合物が半分以上検出されていて、高用量だと更に親化合物の割合が増えることがわかっております。代謝物ですけれども、N-アセチル化がなされた M5 というもの、アミノ基が水酸基に置き換わったような形の M3 というものが糞中から検出されております。また、尿中からは M4、M1 といったようなものが観察されております。

動物体内試験について、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

ただいまの「1. 動物体内運命試験」のところ、何かコメント等はありませんでしょうか。山崎先生から、この剤の代謝の特徴についてコメントいただきたいです。

○ 山崎専門委員

御説明ありましたように、吸収はあまりよくなくて、そのまま素通しではないかと思われまして。特に問題は感じませんでした。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

そのほか「(5) 代謝物同定・定量」のところ、與語先生と小林先生から若干の農薬抄録の修文

案ですか。與語先生、お願いします。

○ 與語専門委員

事務局の方で修正していただいたもので、よいと思います。

○ 柳井座長

ほかにありませんでしょうか。ほかになければ、引き続き、御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、7ページの下のところ「2. 植物体内運命試験」から御説明させていただきます。植物体内運命試験が、水稻とキャベツとトマトを用いて行われております。いずれも與語先生から御指摘をいただいております、修正いただいております。

代謝の特徴なんですけれども、いずれも同じような代謝が進んでいっているようです。M1 という代謝物がメインであったということでございます。

10 ページ「3. 土壌中運命試験」にまいりますと「(1) 好氣的土壌中運命試験」「(2) 好氣的湛水土壌中運命試験」が行われているんですが、いずれも滅菌土壌だと速やかに分解が進むということで、3日から1週間ぐらいで半分以下になってしまうということです。

それから、非滅菌土壌だと分解が非常に遅くなるということで、いずれも微生物的に土壌中で分解が進んでいるんだらうと考察されております。いずれも主要な分解物はM1でございました。

11 ページに移りまして「(3) 土壌吸着試験」でございます。これは試験に用いる土壌によって、かなり吸着の様子に幅がございます、Freundlichの吸着係数が0.61~351、有機炭素含有率で補正した吸着係数は14.3~3,975でした。徳島の土壌については吸着係数の算出ができなかったと書いてあります。

「4. 水中運命試験」が行われておりまして、加水分解はほとんどしないということがわかっております。

「(2) 水中光分解試験」については、pHに依存して分解の速度が変わっているんですが、アルカリ側で若干速い。それから、自然水中でやや速いという傾向になっております。主な分解物はM1でございました。

12 ページの上の方にまいります「5. 土壌残留試験」が行われているんですが、土壌残留試験の結果、推定半減期はグルホシネート P、M1 を含めても十分に短いということが言えるかと思えます。

「6. 作物残留試験」は後ろの方に載っているんですけれども、結果はすべて定量限界未満でございました。

作物残留試験までは、以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、順を追って審議していきたいと思います。

「2. 植物体内運命試験」の水稲のところ、與語先生からもコメントがあるんですが、これについて與語先生から説明をお願いします。

○ 與語専門委員

基本的にこの薬剤は非選択性の除草剤と言われていまして、いわゆる選択性がないです。そのことを想定して文章を書いていくと多分わかると思うんですが、文章の中でところどころその辺のところをはっきりしない書き方になっていたので、そういうところを修正させていただいた次第です。修正の内容は、これで結構だと思います。

○ 柳井座長

小林専門委員からも修正について、何かコメントありますか。

○ 小林専門委員

8 ページの 19 行目と 20 行目のところで、多分、與語先生は全体を考えて「その一部」としたんだと思うんですけども、私はグルホシネート P がそのまま代謝されて、また代謝を受けていく。抄録の 243 ページの方を見ますと、抽出残渣の初期値は、玄米のときが 78.35%で、稲わらのときが 53.97%。それを科学的にいろいろ抽出していきますと、最終的な残渣が 32%だと、あと 40%ぐらいのうち、でん粉画分とタンパク質の画分のところ、あるいは稲わらですとヘミセルロース、セルロース画分のところについているので、それを受けて「大部分」としたんです。ですので、その違いが出たのかなと思います。

○ 柳井座長

與語先生、いかがですか。

○ 與語専門委員

確かにどこを見るかによって、最終残渣を見れば小林先生のように「大部分」となりますし、初期を考えると「一部」となります。多分この一部は CO₂ などになっていると私は考えていて、最終的にいろんなものが出ていたりすることもあるのかと思いました。

○ 小林専門委員

二酸化炭素の量が書いてないんですね。だから、量的なあれがつかめないというのがあるんです。その割には、でん粉とかそういう画分についているのが量的に多いというのがありましたので、二酸化炭素の方の量との兼ね合いが気になるところです。

ですけれども、言っている内容としましては、全体を考えて一部でも勿論構わないんですけども、一部にしてはデンプン、ヘミセルロースの量が多いという感覚がありました。

○ 奥語専門委員

そうですね。「大部分」で結構だと思います。

○ 小林専門委員

正確に言うと、代謝を受けて、抽出残渣の画分の大部分はということだと思っんです。そう書けば間違いではないと思います。

○ 柳井座長

後で、修文について、小林先生から御確認をお願いします。

引き続きまして、キャベツについてです。

よろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

キャベツの話でよかったんですね。

○ 柳井座長

キャベツに入ります。

○ 鈴木調査会座長

キャベツということではなくて、植物の代謝全体のことだから、後でいいです。

○ 柳井座長

とりあえず、修文等についても確認していきたいと思いますが、よろしいですか。

○ 都築課長補佐

どうぞ。

○ 柳井座長

進めますけれども、キャベツについて幾つかの修文がありますが、まず 29 行目のところの修文なんですけれども、これは奥語先生でしょうか。

○ 奥語専門委員

これは先ほど言いましたように、キャベツにかけると枯れるものですから、最初の薬量ですと、飛散しないようにかけている。後半のところは、10 分の 1 以下の薬量でキャベツにかけているという 2 つの試験がありますので、そのところは分けて書いた方がいいという指摘で、事務局の修文でいいと思います。

○ 柳井座長

あと 33 行目のところで、小林専門委員からあります。

○ 小林専門委員

中間収穫期と書いてあるんですけれども、少し漠然としていてわかりづらいなと思ったんです。

第2回の処理、最終収穫が14日前となっていましたので、34行目の1回処理後90日というのが最終収穫期ですね。それから引いただけなので、これがあっているのかどうかは自信がない。基の方を見てなくて、抄録だけなのでわかりづらいんですけども、これで中間収穫期と言うのかどうかは私も自信がないんですけども、第1回処理後72日と、単に90日から引いたんです。

すみません。計算ミスかもしれませんので、確認します。

○ 柳井座長

後で御確認をお願いします。

○ 都築課長補佐

すみません。これは先生の御指摘を踏まえて、事務局の方で抄録を見直して日数をカウントして入れた数字ですので、これで間違いないと思います。

○ 柳井座長

わかりました。それでは、この修文どおりということをお願いいたします。

9ページの16行目のところで、與語先生から散布処理区に関する試料採取時期についてのコメントがあるんですが、これについて一言説明をお願いします。

○ 與語専門委員

これは処理してからいつ採取したかに関する記載をしておくべきだと思ったので、それを入れたんですけども、あまり明確に書いていなかったように思います。

○ 柳井座長

これは事務局で確認されているわけですね。

○ 都築課長補佐

記載がないので、どうしても必要ということであれば申請者に確認して、具体的に書き込みたいと思います。

○ 與語専門委員

これは代謝が絡むことなので、お願いしたいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

ほかもよろしいですか。

○ 與語専門委員

ほかは事務局の修文どおりでいいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

「(3) トマト」に関しまして、小林先生から 23、24 行目のところで修文をいただいています。

○ 小林専門委員

理由としては、キャベツと同じ理由です。

○ 柳井座長

事務局の方で確認された日数ということで、この修文どおりということにいたします。

あと、植物体内運命試験のところ、鈴木調査会座長から先ほど発言がありましたが、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

毒性のこととかいろいろ考えていて混乱しているので、代謝の先生方に教えていただきたいと思っています。

抄録の 301 ページに、動物、植物、土壌を含めての推定代謝経路が載っているんですけども、この剤がグルタミン合成酵素阻害だということで、結局、非選択的に植物を枯らすという話らしいんですが、この経路の中でどの剤形のものがグルタミン合成阻害をするのかというのが 1 つ。

恐らくこれは私の勘違いではないと思うんですが、動物にとってはグルタミンが必須アミノ酸なんで、合成酵素その他のところはあまり関係ないと思うんですけども、動物で出てきた神経毒性とかいろいろなところを考えると、何か関係がないわけでもなさそうな気もするので、その辺のところ、何がどういうふうにというところが、もし今おわかりになればお話ししていただきたい。

特に、一番最初の方の親化合物と代謝物のうち、どの辺がグルタミン合成に影響を及ぼすのかというところがわかっておられたら、教えていただきたいです。

○ 柳井座長

與語先生、どうぞ。

○ 與語専門委員

私自身、今、細かいところまで知識としてないものですから、必要であれば代謝の関係の論文などを少し当たってみたいと思うんですが、それでよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。もしこのところで、例えば動物代謝の経路と植物代謝の経路と土壌中の経路と、上から 3 つのところに分かれていますね。その辺のところ、何か推測ができるのかどうかぐらいは、もし差し支えなければ教えていただきたい。確認した上でということであれば、それでも構いません。

○ 與語専門委員

ちょっとわからないので、確認します。

○ 柳井座長

與語先生の方で検討をお願いします。

小林先生はいかがでしょうか。

○ 小林専門委員

私も正確にはわかりません。

○ 柳井座長

それでは、検討事項ということにいたします。

それでは、先にいきまして「3. 土壤中運命試験」です。

「(1) 好氣的土壤中運命試験」について、與語先生から 18 行目のところで御指摘があるんですが、御説明をお願いします。

○ 與語専門委員

これに関しては、好氣的のところでは代謝物の M1 の推定半減期が一次反応式での推定半減期になっております。そうすると、こういうふうに並べて書いてある場合、同じ反応式でやった方がいいのではないかという提案です。

○ 柳井座長

事務局の方はいかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

御指摘のとおり、直したいと思います。

○ 柳井座長

そうしますと、これは下の 37 行目のところも同じでしょうね。

あと、土壤中運命試験のところは、何か追加のコメントはありませんでしょうか。

○ 與語専門委員

特にはございません。

○ 柳井座長

小林専門委員もよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

結構です。

○ 都築課長補佐

よろしいですか。今、抄録を見直したら、抄録 264 ページなんですけれども、親化合物自体の推

定半減期を計算するとき、一次反応式で計算すると相関係数が若干低くて、M1だと一次反応式でも非常に相関係数が高いので、それで抄録の方では若干違う算出をしているようです。

○ 柳井座長

これについては、後で與語先生と事務局で御検討をお願いします。

それでは「4. 水中運命試験」のところで、何か通してありませんでしょうか。よろしいですか。

「5. 土壌残留試験」「6. 作物残留試験」についても、ほかにありませんでしょうか。

それでは「7. 一般薬理試験」から説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、12ページ「7. 一般薬理試験」から御説明させていただきます。

まず一般状態なんですけれども、ICRマウスを使ったIrwin法の試験で、神経症状を呈するような所見が見られて、高用量側では死亡も見られております。FOB法でも興奮状態ですとか、神経症状を思わせるような症状が高用量側で出ております。

中枢神経系の試験では、自発運動量の減少ですとか、間代性痙攣の誘発傾向等が観察されております。

循環器系では、心拍数の減少傾向。

腎機能に対しては、尿浸透圧上昇、尿中クローム、ナトリウム、カリウム排泄量の増加傾向が高用量側で見られております。

血液凝固系への影響は見られておりません。

「8. 急性毒性試験」ですけれども、経口投与によりまして2,000 mg投与で全例死亡ということで、LD₅₀は300~2,000の間であろう。経皮投与については、死亡動物なし。吸入については、高用量3.05以上投与で全例死亡ということで、症状といたしまして、痙攣ですとか挙尾といったような神経症状を思わせるような症状が出ております。

代謝物なんですけれども、M1、M6については、死亡動物なし。

M2を経口投与した場合に、2,000 mgで2例の死亡が見られております。

14ページ「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。グルホシネートPは眼に対して軽度の刺激性、皮膚に対しては刺激性なし。モルモットを用いた試験では、軽度の皮膚感作性が認められました。

以上でございます。

○ 柳井座長

それでは「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」について審議したいと思いますのですが、まず毒性の特徴としては振戦とか興奮あるいは自発運動の減少、

神経毒性を思わせるような症状が出ているということなのですが、この点については、藤本先生いかがですか。

○ 藤本専門委員

症状は今おっしゃられたとおりで、神経毒性を中心としたと思われるような症状が出ていることを特徴としているということを全体的に示しておりまして、内容的にはこれで問題ないかと思いません。

○ 柳井座長

山崎先生、よろしいでしょうか。

○ 山崎専門委員

特にございません。

○ 柳井座長

それでは、引き続き「10. 亜急性毒性試験」の御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、14 ページ「10. 亜急性毒性試験」から御説明させていただきます。

まず(1)ラットの試験でございます。3,000 ppm までの投与で試験が行われておりまして、最高用量群の雄で赤血球の減少ですとか MCH の増加、体重増加抑制等が認められております。雌では、体重増加抑制については雄と同様なんですけれども、白血球の減少等が見られております。それから、腎臓の絶対重量、比重量が増加しております。雄については 300 ppm 以上で白血球の減少。コリンエステラーゼ活性ですとか無機リンなどが増加しているんですけれども、ひょっとしたら、これは肝臓からの逸脱が出ているのではないかという感じはいたします。

15 ページのところに分かれてしまったんですけれども、雄については腎臓の絶対重量、比重量の増加等が見られております。

(2) マウスでございます。最高用量 1,000 ppm までの混餌投与で行われております。最高用量の雌雄で、大脳に空胞が見られております。雌で摂餌量の減少ですとか脳の絶対重量の減少が認められたということで、無毒性量は雌雄とも 300 ppm と考えられました。

イヌを用いた試験なんですけれども、ビーグル犬を用いてカプセル経口投与で行いますと、最高用量群で歩行の異常等が見られたということで、やや神経症状を疑わせるような形なんです、無毒性量は雌雄とも 1.5 mg/kg 体重/日と考えられました。

ラットを用いました亜急性神経毒性試験が行われておりまして、3,000 ppm までの用量で混餌投与で行われたんですが、最高用量の雌雄で縮瞳、雌で前肢の握力低下、300 ppm 以上投与群の雄で自発運動量の減少等が認められております。無毒性量は雄で 30 ppm、雌で 300 ppm と考えられま

した。

亜急性毒性試験までは、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、最初の「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」から審議したいと思います。

まず14ページの下の方なんですけど、藤本先生からかなり修文をいただいています。表も含めて多数の修文があるんですけど、これについて、藤本先生から要点をお願いします。

○ 藤本専門委員

低体重というのは表現として時々あって、どうするのかなということなんですけれども、実際に起こっていることは、多分最初の2、3週間は高濃度側で餌を取らなくて摂食量が落ちていて、その間だけ体重増加抑制がかかっている。その後、摂食が元に戻りまして、体重増加も通常どおり起こっているんですけど、ずれている。要するに、体重増加がほんの2、3週間ずつシフトしているということで、これも一応体重増加抑制と統一的に呼んでいいのではないかと考えまして、そのように修文いたしました。

あと、コリンエステラーゼ活性については、単純に毒性とはとらないということで削除させていただいて、以前にもアルブミン等について、増加というのは薬剤の影響ではあっても毒性影響ではないのではないかという議論がありまして、それを受けまして、アルブミン、カルシウム増加、クレアチニン増加ではなく減少ですので、とらないと考えました。

無機リンをどうするかということなんですけれども、ここも難しいことと、1つ間違いがありまして、無機リンの増加は3,000 ppmでのみ見られておりますので、これは3,000 ppmの方に書いておいてもいいのかということです。

○ 柳井座長

鈴木調査会座長から、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

この部会ではなくて別の部会で指摘したことがあるんですけど、コリンエステラーゼの活性は、いわゆる有機リンなどの場合のように、抑制されるというところで非常に有名な毒性の指標にはなっているんですけど、それ以外に実は臨床の方の指標としては、肝機能との関係で、増加というところを機能の指標にすることがあるんです。ですから、この場合のものは、アセチルコリンエステラーゼが増加しているというのは捨ててはいけない所見なんだろうと思います。

リンについても、一番上の高用量のところなんですけれども、どこでどう効いてくるかわからないんですけど、肝臓だけとも思えなくて腎臓の方の機能のところとの関係もあるので、形態ではなか

なか見にくい。状況によっては重量が増えるという話があって、機能の推計というのはなかなか難しいんですけども、微妙ながら関係があると見ておいた方がいいように思います。

○ 柳井座長

カルシウムについては、よろしいですか。いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

実際の値は、抄録の 69 ページに出ております。ただ、絶対値がここに出ておりませんので判断が難しいわけですが、数字の振れが非常に小さいということも少し考慮して、そういうことを言いました。そこは非常にいつも難しい。有意値をとっていただければとるべきだということもあると思います。

リンに関しては、私は消してしまったんですけども、今もコメントさせていただいたように、やはり 3,000 ppm 側に上げていただいとっていただくということで、コリンエステラーゼの件は了解です。ですので、これは残していただくということで、私の方に勘違いがありました。

○ 廣瀬委員

すみません。有機リンを入れるのはいいかと思うんですけども、コリンエステラーゼを測定した理由というのは、リンの構造を持っているからあえて測定したということではないのでしょうか。

それとコリンエステラーゼを肝機能の指標とするのは、やはり一般的ではない。ほかにも肝機能の指標がいろいろ動いていけばいいですけども、コリンエステラーゼだけをもって肝機能の指標とするのは少し問題ではないかなと思います。ですから、私はコリンエステラーゼをあえてここで入れることは、必要性がないのではないかと思います。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

理由が問題のところがありまして、確かに言われるように、構造上リンの構造をしているので、有機リン剤のような神経症状があるのではないかと想定してはかった可能性もなきにしもあらずだろうと思います。その場合に、もしそうだとすると、これはそういう作用はありませんという話になるわけです。

もう一つの論点の肝機能との関係というところですが、確かに一般の臨床試験の中でもコリンエステラーゼをはかるというのは比較的まれです。例えばこの表でいうと AST とか ALT の変化とといったものをベースにして考えることが多いので、よほどのことがないとはからないんですけど、確かなにはかることはあることはあります。

肝機能との関連でいうと、69 ページの表で言いますと AST、ALT ということになるんですけど

ども、これがまた悩ましくて、30 ppm のところで、雄で AST が 138、300ppm で 154 の有意差がある。ALT は 300ppm で 137 という有意差がある。ただ、3,000 のところでは何も変化がない。これをどう見るかということもあって、なかなか難しい部分があります。

形態の話のところで、肝臓のところには何か影響があるのかというようなところは、これがまた何もないということからすると、その辺のところは、肝機能との関連でというとならえ方はできないかもしれないという話があります。

ただ、実際には腎臓との話があって、排泄障害が起こり得ると、血中でのアセチルコリンエステラーゼなどが軽微に上がるといったということはある。一応、70 ページの一番上のところの部分までのメーカーの考察を読みますと、とりあえず 300 以上の群または 3,000 ppm の雌雄で認められたエステル比、コリンエステラーゼ及び無機リンの増加、クレアチニンの減少並びに雄の中性脂肪減少というところから、カルシウムの増加は投与用量との関連性が見られ、被験物質投与の影響と考えられたとしているので、どのような臓器との関連かとかそういうところはわからないんだけど、影響だということはあるかもしれない。

例えばその他のカリウムなどについては、全群で上がってしまっているんで、関連性は明らかではないと考察しているようです。

はなはだ歯切れが悪い説明で申し訳ありません。

○ 柳井座長

廣瀬委員、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

結局、影響ではあるかもしれないけれども、毒性とはとれないということではないでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

結果的に、形態で裏づけられているような変化はないと考えられるんですね。

○ 柳井座長

そうしますと、どういたしましょうか。毒性かどうかという微妙なところなんですけど、少なくとも無機リンは残した方がいいと思います。あるいは 300 ppm のカルシウムの増加というのも必要ではないかなと思っているんですけど、いかがでしょうか。そういたしますのも、腎臓でかなり影響が出ているので、2 次的な影響かもしれないんですけども、とっておく必要があると思います。

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

抄録でそういう書き方をしているときに、逆にこちらが積極的に毒性をとらないというのは非常に難しいんですけども、カルシウム増加、先ほど申しましたとおり、無機リンは上に 1 つドーズ

を上げてとるということでいいと思います。

あと、コリンエステラーゼに関しては、私は話を伺うと、判断がだんだんできなくなってまいりました。

○ 柳井座長

すみません。時間の関係で先に進めたいんですけれども、とりあえずこのコリンエステラーゼについてはペンディングにさせていただいて、後でもう一回話したいと思います。

(2) 90日亜急性毒性試験のところで、私から所見の中で大脳空胞化という所見があるんですけれども、大脳空胞化というのはあまりにも大ざっぱな所見ではないかと考えまして、もっと詳しく神経細胞なのか、後で神経網の空胞化という所見も出てくるんですが、そういうふうにはっきりと明確にすべきではないかと考えましてコメントをいたしました。

藤本先生は、この点いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

これは生データを見てみますと、これでも不満足かもしれないですけれども、大脳尾状核、被核の神経網領域の空胞化で、神経細胞には壊死はなかったと表現してありますので、それを書いていただいた方がよろしいかと思います。

ただ、その領域の空胞化とは何なんだということになると思うので、今回、神経症状等が出ているということが基本的にありますので、その辺をもう少し精査したデータを抄録に少し書いていただくという方がよろしいかと思います。

○ 柳井座長

引き続きまして「(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)」に関しましても、5 mgの方で歩行異常あるいは耳介反射低下という所見が見られています。

(4) 90日間亜急性毒性神経毒性試験についても、3,000 ppm、300 ppmで幾つかの影響、神経の異常を示すような所見が得られています。

この点で、藤本先生いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

あと2点、イヌとラットの試験毒性試験については問題ないと思います。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

コリンエステラーゼについては、最後の方で時間があればもう少し踏み込みたいと思いますが、とりあえず、次に進ませていただきたいと思います。

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について、説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、15 ページの下の方から御説明させていただきます。

まず、ラットを用いました 1 年間慢性毒性試験でございます。3,000 ppm までの用量で混餌投与で行われております。本試験において、最高用量群の雌雄で腎の絶対重量、比重量の増加、300 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、腎比重量増加、雌で腎絶対重量の増加が認められたということで、無毒性量は雌雄とも 30 ppm と考えられました。

(2) イヌを用いました 1 年間慢性毒性試験が、最高用量 5 mg までのカプセル経口投与で行われております。この試験で、5 mg 投与群の雄で神経症状が観察されて、最終的に切迫殺しております。それ以降、5 mg のところを 3 mg に用量を落としまして試験したところ、毒性所見が雌雄とも認められなかったということで、無毒性量は雌雄とも 3 mg と考えられました。

ラットを用いました 2 年間の発がん試験が行われておりまして、1,000 ppm までの混餌投与で行われているんですが、最高用量群の雌雄で腎の近位尿細管肥大、体重増加抑制、300 ppm 以上投与群雌雄で腎の絶対重量、比重量の増加が認められましたということで、無毒性量は雌雄とも 30 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

300 ppm のところを所見にとるべきということで、藤本先生、柳井先生からそれぞれコメントをいただいております。

(4) 18 か月間の発がん性試験がマウスを用いて、最高用量 1,000 ppm までの混餌投与で行われております。1,000 ppm 投与群では、検体投与によると思われる死亡・瀕死動物が認められました。症状として触発運動ですとか痙攣、跳躍、挙尾といったものが認められて、神経症状を思わせるような症状がございました。

1,000 ppm の用量を 600 ppm に下げまして試験を続けたんですけれども、雌で瀕死あるいは死亡動物が出たということで、更に 450 ppm まで下げて試験が行われております。

300 ppm と 100 ppm 投与群で、悪性リンパ腫の発生頻度が統計学的に有意に低下したんですが、毒性学的意義はないと考えております。

この試験で、最高用量群の雄で大脳の神経網の空胞化、神経細胞の壊死。最高用量群で腎の絶対重量、比重量の増加、近位尿細管直部上皮の肥大、副腎皮髄境界部褐色色素沈着等が認められております。無毒性量は雄で 300 ppm、雌で 100 ppm と考えられました。発がん性は認められなかったとしております。

慢性毒性／発がん性試験については、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、順を追って、まず「(1) 1年間慢性毒性試験 (ラット)」について、審議したいと思います。特にコメントはないですね。

「(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)」については、5 mg の雄で神経症状が観察されて切迫と殺したということです。

「(3) 2年間発がん性試験 (ラット)」に関しましては、幾つかのコメントがありまして、私からのコメントで、腎重量の増加の取扱いなんですけど、他の試験では毒性変化ととっているのに、2年間の発がん性試験では農薬抄録の段階でも毒性的な影響ではないととっておりますので、整合性をとる必要があると考えて、毒性ととるべきだとコメントいたしました。藤本先生も同じような御意見だと思います。

したがって、ここでは 300 ppm は影響量ととるということで、30 ppm が無影響量となります。その値は雄で 1.4 mg/kg、雌で 1.6 mg/kg になります。

藤本先生、これでよろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

今、御説明があったとおりで、やはりほかとの整合性等々を考えますと、そのようにとらざるを得ないのではないかと思います。

○ 柳井座長

引き続きまして「(4) 18ヵ月間発がん性試験 (マウス)」に進みたいと思います。この試験で特に問題になるのは、神経毒性を示唆するような神経症状が 1,000 ppm 等でも出ているということで、途中で投与用量を変更したということです。

その中で、私の方で 17 ページの 14 行目にコメントいたしました。神経網の空胞化という所見がとられているんですが、この変化については、説明があまりにも不十分ではないかと考えています。文献的にも同様な変化がほかの剤で既に報告されているかなど、非常に情報が不足しているということでコメントいたしました。

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

おっしゃるとおりだということになります。初めに事務局からも御説明がありましたように、この剤については、今、申請されているということですので、まだ改訂要求とかそういうことに関して、今からしていただけるというお話だったように思ったので、是非その機会に、先ほどのマウスの 90 日間のときもそうでしたが、もう少し病理学的に精査いただくということをリクエストいただいたらと思います。

○ 柳井座長

それでは、神経毒性に関して、更に詳細な情報を提示してくださいと要望するという事で、事務局からお願いいたします。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 柳井座長

廣瀬先生、この神経毒性に関してコメントないでしょうか。

○ 廣瀬委員

よくわかりませんが、神経細胞の空胞化だけでしたら、恐らく髄鞘の変化ではないかと思うんですが、これは神経細胞の壊死も伴っておりますので、空胞化と壊死が関係しているのか。また、別の毒性の変化として、こういう変化が出てきているのかがよくわかりませんので、何らかの理由を聞いておくのはいいことかと思えます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

○ 鈴木調査会座長

今、問題になっているのはマウスの慢毒なんですけれども、ラットでも神経毒性の亜急性のところとかそういうので出てきていますし、イヌは勿論行動上に影響が出るということもあって、これはやはり種を越えて影響が出ているような気がするんです。

どう読むのかということがあって、これは薬物が脳に行くのかいかないのかということの問題と併せて、しっかり機序を考察してもらった方がいいのではないかと。

例えば、代謝で 237 ページのところの分布のデータ、もう少し後ろの方にやはり分布のデータがあるんですけど、それで見ますと、どうも脊髄とか脳のところ、かなり高濃度の場合に時間が経つと、どうも高い用量で存在しているように見えるんです。その辺りとの関係で、今、廣瀬先生も言っておられましたけれども、単純な空胞変性ではなくて、壊死まであるということとの関連を考えると、この剤がそこにあることによって起こるのかといったようなことを含めて考察してもらいたい。

最初のところで植物に対する作用の話をしたのは、この剤が局所なりどこかで代謝障害みたいなことを起こして、その際に、2 次的に何か神経症状を来すのかということを考えていたものですから、最初のところで質問しました。どうも代謝のデータ全体で見ると、長期間にわたって、しかも、高用量の場合には剤そのものが神経に行くのかということを考えているものですから、その辺をお聞きいただけるとありがたいです。

○ 柳井座長

それでは、ただいまのところまでで何か追加のコメントありませんでしょうか。

○ 都築課長補佐

先生、近位尿細管のところの所見名はどうしたらよろしいでしょうか。

○ 柳井座長

すみません。近位尿細管の異常なんですけれども、16 ページの 19 行目のところに近位尿細管の肥大という所見があります。実際的には恐らく近位尿細管の上皮細胞の肥大と書き直した方がいいのではないかと思います。尿細管が肥大がすると、ただ大きくなるというか、そういう所見なんですけれども、むしろ、上皮細胞の肥大ということで全体を統一していただきましたら、結構かと思えます。よろしいでしょうか。

それでは「13. 生殖発生毒性試験」について、説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、17 ページの中ほど「13. 生殖発生毒性試験」のところを御説明させていただきます。

まず、ラットを用いました 2 世代繁殖試験が 1,000 ppm までの混餌投与で行われております。これについては、所見のとり方について代田先生から御意見をいただいております、それを参考に、表を若干修正させていただいております。

所見といたしましては、親動物では 1,000 ppm のところで腎の絶対重量、比重量の増加、雌については妊娠期間の延長が観察されております。120 ppm の F₁ 世代のところで腎の絶対重量及び比重量の増加が見られるということ。

児動物に関しましては、最高用量群のところでは産児数の減少ですとか、腎比重量の増加が見られている。F₁ 世代、F₂ 世代のところで見ますと、腎の絶対重量、比重量の増加が見られるということで、もともと中間用量のところは毒性なしとなっていたんですが、毒性ととるということにいたしますと NOAEL がワンドーズ下がりまして、結果として、全体を通じてこれが多分一番低い NOAEL になるんだろうと思われまます。

具体的には、15 ppm の雄のところの 0.81 mg/kg 体重/日が、全体の一番小さい NOAEL になるかと思えます。

18 ページに移りまして、発生毒性試験がラットとウサギで行われております。ラットについては、脱イオン水で 100 mg/kg 体重/日までの強制経口投与で行われております。母動物では、10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められました。胎児では、100 mg/kg 体重/日で低体重ですとか化骨遅延が認められたということで、無毒性量は母動物で 1、胎児で 10 mg と考えられました。催奇形性は認められておりません。

ウサギを用いた発生毒性試験が行われておりまして、溶媒は脱イオン水で、最高 3 mg までの用

量を強制経口投与で入れております。母動物は 3 mg のところで体重増加抑制ですとか摂餌量の減少、胎児については投与に関連した所見が認められなかったということで、無毒性量は母動物で 1 mg、胎児で 3 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」から審議したいと思いますが、代田専門委員から幾つかの修正案を提案いただいています。これについて、事務局の方で御提案に準拠して直されているんですけども、よろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

内容的には、これでよろしいかと思えます。

直させていただきましたのは、今までの御議論と同じように、腎臓のところに所見が見られるので、合わせてとった方がいいということで入れさせていただきました。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、引き続きまして「(2) 発生毒性試験 (ラット)」に関しましては、9 行目に追加ということで、これもよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

結構です。

○ 柳井座長

そうしますと、引き続きまして「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」に関しては、14 行目のところで、若干の匹数の訂正にとどめる。内容については、よろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

内容はこれで結構です。

1 つつけ加えさせていただきますと、母動物のところで抄録では 1 mg で一過性の体重増加抑制が見られていますけれども、実際に値を見ますと、バックグラウンドの範囲にも入っておりますし、非常に軽微なもので、そのように考察もされておりますので、これでよいと思えます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

鈴木調査会座長から、何か追加はございますか。

○ 鈴木調査会座長

ないです。

○ 柳井座長

ほかになければ「14. 遺伝毒性試験」について、御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。

グルホシネート P について、さまざまな遺伝毒性試験が行われております。また事務局で勘違いをしていたんですけれども、若栗先生に直していただいて、原体混在物を用いて、細菌を用いた復帰突然変異試験が行われております。

結果は 19 ページの表 7 にお示しさせていただいております。これでいきますと、いずれも陰性ということでございます。

以上でございます。

○ 柳井座長

それでは「14. 遺伝毒性試験」のところで幾つかの修文とコメントがありますが、若栗先生から、それぞれについて御説明をお願いします。

○ 若栗専門委員

抄録中で使われております原体混在物と代謝物の略語が似ておりました関係で、恐らく混同されたのだと思いますけれども、代謝物という名称で入っていたところがすべて原体混在物に変わっております。原体混在物につきましても、略語とそれに対する物質名につきまして、後ろの方の別紙 1 に書き加えていただきましたので、内容としましてはすべて陰性で、このとおりで結構だと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

林専門委員からは、何か追加ございますか。

○ 林専門委員

特に追加コメントはありません。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

そうしますと、それぞれの試験について、コリンエステラーゼの件を除いては一応審議が終わったと思いますが、コリンエステラーゼに関しましては、14 ページの下の表のところなんですけど、どのようにいたしましょうか。

○ 都築課長補佐

抄録を見ると、投与の影響と考えられる。廣瀬先生から、投与の影響だとしても毒性的には意義がないのではないかということで、双方がおっしゃっていることに矛盾はないかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

どうぞ。

○ 林専門委員

これも先ほどから話があるように、グルホシネートのデータが出てくるわけです。だから、それも勘案して最終的に決めたらいいのではないのでしょうか。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、このままということにします。

今まで審議を行ってきたわけですが、とりあえず冒頭で事務局から説明がありましたように、バイエル社の方からグルホシネートの評価書が出てくるのを待って、もう一回審議するということなんですが、とりあえず食品健康影響評価については、総合的に考察は可能だと思いますし、ADIについても1つの提案をこの場でできると思いますので「III. 食品健康影響評価」についての御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。グルホシネート P について「III. 食品健康影響評価」の結果を御説明させていただきます。

まず動物代謝のところなんですけれども、吸収、消失が速やかであるということを書かせていただいております。排泄の特徴といたしまして、糞中から主に排泄するということ。臓器への分布なんですけれども、72 時間後までに速やかに減衰する傾向があったということを書かせていただいております。

植物体内運命試験に関しましては、與語先生から書き加えていただいているんですけれども、土壌中で分解されたものが吸収される、もしくは親化合物や一次代謝物の残留性は低いと考えられたということを書かせていただいております。それから、作物残留試験の結果では、いずれも定量限界未満であったということを書いております。

各種毒性試験結果から、グルホシネート P 投与による影響は、主に腎臓、中枢神経系に認められたと書かせていただいております。発がん性、催奇形性、遺伝毒性は認められませんでした。繁殖能に対する影響が認められたんですが、発生機序は非遺伝的であって、閾値を設定することは可能と考えられました。

農作物の暴露評価対象化合物をグルホシネート P（親化合物のみ）と設定することができると思

います。

各試験における無毒性量等が表 8 に示されているんですが、この中で最小の無毒性量はラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.81 mg/kg 体重/日ということで、これを根拠として、全係数 100 で除した 0.0081 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定いたしました。

ということで、全体をまとめて書かせていただきましたけれども、ただ、これがグルホシネート全体の ADI になるかどうかというのは、後ほどのバイエルのものも含めて検討させていただければと思います。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

まず確認しなくてはいけないことなんですけれども、13 行目から 15 行目のところで與語先生の修正案があります。與語先生、事務局の方で直していただいた修正案でよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

私は結構です。

○ 柳井座長

小林専門委員、特にございませんか。

○ 小林専門委員

結構です。

○ 柳井座長

あと、私の方で 21 ページの 1 行目のところにコメントを出したんですが、これはあくまでも生殖発生毒性試験の方で、無毒性量がウサギとラットの試験で 1 mg だったという前提で、ラットの発がん性試験の NOAEL が腎重量の増加を考慮して 30 ppm になったということに関しまして、ほとんど NOAEL の準拠すべき試験としては、より長期のもので非常に近似しているものですから、ラットも 1 つの ADI の設定の根拠となるのではないかとコメントしました。

しかし、生殖試験の方で代田先生の御指摘がありまして、全部 NOAEL が下がってしまいましたので、自動的に事務局の方で御説明いただいたような 0.81 mg/kg 体重/日というラット 2 世代混餌試験の NOAEL が ADI 設定の根拠となると考えます。

安全係数については、100 でよろしいと思います。

○ 林専門委員

すみません。文言のことで、20 ページの 21 行目の「発生機序は非遺伝的であり、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能」という部分は、どこかから持ってきて残っているのではないか

と思います。これは発がん性もないので、こういう議論は必要ないと思います。20行目の最後のところからいえば、繁殖能に対する影響が認められたが、ADIを設定することは可能であると考えられたぐらいの表現でいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、そのように変更をお願いします。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 柳井座長

そういうことで、ADIに関しましては0.0081 mg/kg 体重/日ということで、この部会での審議結果といたします。

バイエルからのグルホシネートの抄録の提出を待って、再度検討するというので収めさせていただきたいと思います。

よろしいでしょうか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

先ほど237ページと申し上げたんですが、実は228ページの間違いだったので直していただけたらと思います。

228ページのところでは、低用量と高用量の体内分布が経時的に追われておりまして、高用量の方の脳の分布というのを見ていただくと、72時間のところでもかなり高い量が継続的に残っている。血中と比べると明らかに残るとい話になっていますので、この3点だけでは $T_{1/2}$ を求めることは難しいんですけども、直感的にはこのまま継続的に繰り返し投与をすると、高濃度の場合にはたまるかもという印象はあります。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 山崎専門委員

今のことに関して、最初の御説明にありましたが、これは9割以上は吸収されない物です。吸収率は悪いけれども、吸収されると、先生の御懸念のようなことがある。

なので、20ページの8行目にありますが、主要排泄経路という言葉を書き加えるのかどうかによって大分印象が違うような気がします。

お話を聞いていて思ったのは、4行目は、ラットに投与されたグルホシネートPの吸収率は悪いが、その吸収は速やかだということにすれば、もし入った場合にこういう心配がある。ただ、入ら

なければ脳にはいかないということもあると思いますので、排泄経路の文章のかわりに吸収率そのものに少し触れていただいて、ラセミ体と比較するということではいかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

最後に要望のところを確認します。

まず1点は、與語先生から御提案のありました、試料採取の時期について問い合わせるとのこと。

もう一つは、神経毒性に関しまして、薬物の脳内分布を含めて神経毒性のメカニズムに関する考察を行ってほしいということ。

この2点の要望を事務局からお願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

それでは、一応この剤については審議が終わったということなのですが、休憩を10分ほどとらせていただきまして、3時半から再開したいと思います。よろしくお願いします。

(休 憩)

○ 柳井座長

それでは、時間となりましたので、次の剤の審議に入りたいと思います。

フェリムゾンの食品健康影響評価について審議したいと思いますので、経緯も含めて事務局から御説明をお願いします。

よろしいですか。

○ 都築課長補佐

すみません。事務局からですけれども、先ほど審議いただきましたグルホシネートPの2世代繁殖で、代田先生からいただいた御意見を基に事務局で直すときに若干手違いがございまして、それぞれの毒性のあるなしというものを表に落として数字を確認するときに、P世代の毒性のところ、実はP世代のところの親動物は120 ppm以下は毒性がないということでしたので、0.81ではなくて、P世代の親のところはワンドーズ上がります。そうしますと、P世代の雌雄が6.42と10.3に

なります。

最終的に一番小さい NOAEL が 0.91 をとることになりますので、先ほど整理した ADI の数字は 0.0081 から 0.0091 になります。すみません。細かいことなんですけど、訂正させていただきたいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。訂正ということでお願いします。

○ 鈴木調査会座長

すみません。もう一つ、繁殖試験のところなんですけど、代田専門委員と休憩中に議論いたしました。代田専門委員に説明してもらった方がいいんですけど、繁殖能に影響があったというのはないのではないかとということになってきたので、ちょっと文言を変えたい。

代田専門委員から説明していただきます。

○ 柳井座長

代田専門委員、お願いします。

○ 代田専門委員

データを見てみますと、今回、産児数が減っているわけなんですけれども、着床数のところは全く影響が認められていません。したがって、ここでの産児数の減少は恐らく着床した後に胎児が生まれる前に死亡してしまったために、生まれてくる子どもの数が減ってしまったのだらうと想像されます。恐らく子どもの数が少なかったことが妊娠期間の延長にもつながったのではないかと想像です。

そういうことで、繁殖能という子どもができる、着床するところまでで考えますと、これはどちらかというところ、胎児に対する影響があったのではないかと。これも想像なんですけど、繁殖能に影響が認められたという文言は削除してもよろしいのではないかと思います。胎児の影響評価のところでは。

○ 柳井座長

はい。

○ 鈴木調査会座長

具体的にいきますと、20 ページの最後、先ほど林先生から修文いただいたところなんですけれども、ラットを用いた 2 世代繁殖試験においてということろを消してしまうということです。これは着床個数のところで群間に差がありませんから、着床までは正常にあって、その後のところでのこの剤の胎児毒性によって胎児が失われたという解釈になります。

○ 柳井座長

そうしますと、ラットを用いた 2 世代以下を全部削除すればよろしいですね。

○ 林専門委員

全部です。

○ 柳井座長

そういうことでよろしいですね。そのようにいたしますので、事務局で対応をお願いします。

グルホシネート P に関する追加など、ほかにはありませんか。

それでは、フェリムゾンの食品健康影響評価について進めたいと思いますので、事務局から御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。

フェリムズンは、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いる剤でございます。魚介類に対する基準設定の要請もありまして、平成 20 年 2 月 5 日付けで厚生労働省より意見聴取されたものでございます。

それでは、早速、評価書（案）に沿って説明させていただきます。

評価書（案）の 5 ページを御覧ください。フェリムズンは殺菌剤でございます、6 に示しているような構造式をしております。

「7. 開発の経緯」ですが、フェリムズンは、住友化学株式会社により開発されました殺菌剤でありまして、いもち病菌の菌糸生育及び孢子形成を阻害する水稲用殺菌剤です。作用部位はいもち病菌の膜機能または脂質生合成系と考えられております。我が国では 1993 年に初回農薬登録されており、海外では韓国及び台湾で農薬登録がされております。

6 ページに移ります。今回のフェリムゾンの毒性に関する主な科学的知見は、農薬抄録を基に整理しております。

各種運命試験では、フェリムゾンのピリミジン環をラベルしたもの、ヒドラゾン結合の炭素をラベルしたものをを用いて実施しております。

「1. 動物体内運命試験」について、説明いたします。

「(1) 血中濃度推移」は、標識体を用いて低用量投与で試験が行われております。

全血中及び血漿中放射能推移は、表 1 に示しているとおりでございます。

ピリミジンラベルの雄を除き、放射能濃度は一度上昇し、一旦減少し、また 24 時間後にも上昇しているといった挙動をしております。

「(2) 排泄」は、低用量または高用量の単回経口投与、あるいは低用量で 7 日間連続経口投与して試験が行われております。

結果は7ページの表2に示しているとおりでございます。7日間では総投与放射能の95.5～98.7%が尿中と糞中に排泄されております。尿中と糞中の排泄率には大きな差はございませんでしたが、ヒドラゾンラベルのもの、または高用量側では尿中排泄が多くなる傾向がございました。

「(3) 胆汁中排泄」は、Wistar ラットを用いて低用量投与で試験が行われております。投与後24時間では、胆汁中に44.5%TARが排泄されております。

「(4) 体内分布」は、標識体を低用量または高用量で単回投与して試験が行われております。血液、肝臓、脾臓において、比較的高濃度の放射能が認められております。

「(5) 代謝物同定・定量」は、尿中の主要な代謝物としてD、また投与条件が若干違う方法ではJ、Kといったものが検出されております。

代謝物の同定・定量に関して、抄録の490ページに推定代謝経路が整理されております。代謝物のDにつきましては、フェリムゾンが真ん中の一番上にありますけれども、こちらが右下にいったDMPZといったものが更に代謝されて、DPZと書かれている。こちらが代謝物Dになります。

Jについては、経路が若干違うルートになるんですけども、DPZの下にあるグルクロニドといったものに相当いたします。

主要代謝経路ですが、C=N結合の開裂によるCの生成及び中間体(W)のアセチル化によるDの生成、並びにCのベンゼン環のメチル基の酸化を経てK及びグルクロン酸抱合によるJの生成であると考えられました。

「1. 動物体内運命試験」につきましては、與語先生から一部修文をいただいております。

以上です。

○ 柳井座長

それでは、順に審議していきたいと思っております。

まず「7. 開発の経緯」のところで、用語に関しまして「イネ病害防除剤」なのか「水稻用殺菌剤」なのかということで、與語先生から修正がありましたが、よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

これをお願いいたします。

○ 柳井座長

「1. 動物体内運命試験」の中で「(1) 血中濃度推移」「(2) 排泄」「(4) 体内分布」に関しては特に御指摘はないです。

あと「(5) 代謝物同定・定量」のところで、與語先生と小林先生からコメントがあったということなんですが、與語先生から説明をお願いします。

○ 與語専門委員

まず 24 行目と 25 行目の間に「事務局より」とありますけれども、私の確認間違いですので事務局の記載のままで結構です。

それ以外のところは、私の指摘した内容でよいと思います。

○ 柳井座長

小林専門委員からは、いかがでしょうか。

○ 小林専門委員

私は、事務局で直していただいたとおりで結構です。

○ 柳井座長

山崎専門委員から、この剤の代謝についての特徴などを概説していただけますか。

○ 山崎専門委員

吸収はいいようです。その後、排泄も緩やかですが、7 日間追跡しますと、ほぼ完全に体外に排泄するという特徴を持っているものだと思います。

そのほかにつきましては、説明のとおりだと思います。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

「1. 動物体内運命試験」のところで、ほかに御追加ありませんでしょうか。

なければ「2. 植物体内運命試験」について、説明をお願いします。

○ 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。こちらは作物としては、いずれも水稻が用いられておりまして (1) では葉身部塗布処理、(2) でも葉身部塗布処理、(3) では土壌混和処理して試験が行われております。

「(1) 水稻 (葉身部塗布処理①)」は、栽培期間が 21 日間となっております。

結論ですけれども、処理 21 日後の葉身部では、主要残留物として親化合物が 26.9%TRR、代謝物 B はフェリムゾンの幾何異性体の E 体になるんですけれども、こちらが 13.4%TRR 検出されております。

「(2) 水稻 (葉身部塗布処理②)」で、40 日間栽培して行われております。玄米中で認められました放射能はわずかでございました。

「(3) 水稻 (土壌混和処理)」ですけれども、処理 40 日後においては、29.8~33.7%TAR が植物体内に取り込まれていると考えられております。しかしながら、可食部である玄米で認められた放射能は、わずかでございました。

推定代謝経路ですが、水稻における経路としては、異性化による B の生成またヒドラゾン結合の開裂による C の生成等が考えられております。

「3. 土壌中運命試験」です。

「(1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験」が実施されております。

結果としては、推定半減期は 40～50 日となっております。土壌の抽出性放射能の主成分は親化合物と分解物 B でありました。

フェリムゾンの水田土壌中における主要分解経路ですが、異性化に伴う B の生成のほか、U、V、Q、T などの分解物を生成する経路が考えられました。

11 ページに移ります。

「(2) 土壌吸着試験」ですが、5 種類の国内土壌を用いて試験が実施されております。

有機炭素含有率により補正した吸着係数は、171～8,110 でした。

「(3) 土壌溶脱試験」は、5 種類の国内土壌を用いて行われております。溶出液中で認められました放射能はわずかでありまして、大部分は親化合物と分解物 B でありました。

「4. 水中運命試験」です。

「(1) 加水分解試験」については、pH1.2～9 の緩衝液と自然水を用いて行われております。

酸性条件下においてフェリムズンは速やかに分解し、推定半減期は表 4 に示しておりますけれども、pH1.2 の緩衝液では 25℃で 6.2 時間という結果になっております。主要分解物は B、C、W でありました。

「(2) 水中光分解試験」は、①として太陽光照射したものと、②として人工光照射したものがございます。

「① 太陽光照射」ですが、推定半減期は表 5 に示しているとおりでございます。フェリムズンは光照射によって速やかに異性化を受け、異性体比は 1 対 1 となり、その比を保持しながら減少したと考えられました。

「② 人工光照射」でも、フェリムズンは光照射によって速やかに異性化を受け、異性体比 1 対 1 を保持したまま減少しております。

「5. 土壌残留試験」は、フェリムズンと分解物 B を分析対象化合物として試験が行われております。容器内試験では 1 日といった推定半減期の結果もございましたが、ほ場試験に限りますと 2 日から 17 日という結果になっております。

「6. 作物等残留試験」です。

(1) として、水稻を用いた作物残留試験が実施されております。フェリムズンと代謝物 B を分析対象化合物としております。

玄米におけるフェリムゾン及び代謝物 B の最大残留値は、それぞれ 0.358 mg/kg 及び 0.881 mg/kg でありました。

(2) で魚介類における最大推定残留値を算出しております。

異性体を含むフェリムゾンの水産 PEC は 1.3 μ g/L、BCF は 63 ということから、魚介類における最大推定残留値は 0.41 mg/kg となりました。

「7. 乳汁移行試験」が書かれておりますけれども、こちらは分析対象化合物として、フェリムゾン、代謝物 B、D、Q としております。

いずれも乳汁中の化合物は定量限界未満という結果になりました。

「7. 乳汁移行試験」までは、以上です。

○ 柳井座長

それでは「2. 植物体内運命試験」から、順に審議したいと思います。

(1) の水稲のところで、與語先生と小林専門委員からコメントをいただいております。

まず 9 ページの 8 行目と 9 行目の與語先生からの御指摘で、事務局で追加していただいておりますが、これについて、與語先生から説明をお願いします。

○ 與語専門委員

これに関しては、事務局が直したとおりでよいと思います。ほかの試験と違って、これは期間が短いこともあり、葉の表面をふき取ってそれだけ除去していますので、そこは正確に書いた方がよいということです。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

12 行目、13 行目の小林専門委員からのコメントで、処理量のどのくらいを占めるかを記載すべきというコメントなのですが、小林先生からお願いします。

○ 小林専門委員

処理量の親の方は 1.0 でしたか。16.0 だったような気がするんですけども、ちょっと違うかもしれないので確認しますが、これを入れていただいたので、結構です。フェリムゾンは親が 16.0 で、代謝物の方が 8.0 ではないかと思うんですけども、確認していただきたいと思います。

○ 柳井座長

事務局で、後で御確認をお願いします。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 柳井座長

続きまして (2)、(3) です。10 ページの 14 行目のところで、下線部について與語専門委員から修正をいただきましたということなのですが、幾つかの下線部がありますが、これは與語先生の方でよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

これでいいと思いますが、小林専門委員もこれでよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

結構です。

○ 柳井座長

今のところで、何か御意見、追加はありませんでしょうか。

○ 與語専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

なければ「3. 土壌中運命試験」に進みたいと思います。

「(1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験」のところで、與語先生からコメントをいただいています。19 行目と 20 行目のところで「茎葉処理であること、土壌 10 cm に均一に分布する可能性は極めて低いことから、削除する」というコメントをいただいているのですが、これについて説明をお願いします。

○ 與語専門委員

これは容器内試験だと思います。なおかつ、この薬剤は植物体に処理するという基本的なものがあることと、土壌に落ちるのは非常に表面のわずかなところですし、混和などの可能性も少ないので、先ほどの土壌 10 cm に均一に分布するというのは非常に可能性が低いのに、10 cm を想定したところで 1.25 倍とっているのです、それは最初から削除してしまった方がいいのではないかとこの提案です。

○ 柳井座長

わかりました。削除することにします。

引き続きまして「(2) 土壌吸着試験」「(3) 土壌溶脱試験」については、特に追加ありませんか。

○ 與語専門委員

特にございません。

○ 柳井座長

それでは「4. 水中運命試験」についてです。

「(1) 加水分解試験」のところで、幾つかの修文がございます。小林先生から修文がありまして、

12 ページの 2 行目のところで「一例として、分解状況を記入した」ということなのですが、この点について説明をお願いします。

○ 小林専門委員

親化合物でありますフェリムゾンが速やかに分解してと書いてあるんですけども、速やかという文章だけですとわかりづらい。ここは温度が 25℃と 37℃での条件下でやっているんですけども、例えば 25℃の方ですとそこに書き加えたような経過をとっておりますので、そのようにしていただきたらと思っておりますので、よろしくお願いします。

○ 柳井座長

修文どおりでよろしいということです。

引き続きまして「(2) 水中光分解試験」は、特にコメントがないんですが、よろしいですね。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

「5. 土壌残留試験」の表 6 で、幾つかの用語の訂正がありました。これもよろしいですか。

○ 與語専門委員

よろしいです。

○ 柳井座長

「6. 作物等残留試験」につきましては、14 ページの 10 行目 (2) のところでフェリムゾンの E 異性体を含むという追記がありますが、これについては、與語先生何かございますか。

○ 宇木評価専門官

すみません。これは事務局で確認して修正したものです。農水省からいただいているデータで、この水産 PEC などが E 異性体も含むものであることを確認いたしました。

○ 柳井座長

わかりました。

「7. 乳汁移行試験」についても、特にコメントはいただいているんですが、今までのところで追加あるいは修文等はありませんでしょうか。よろしいですか。

それでは「8. 一般薬理試験」から、説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「8. 一般薬理試験」について、説明いたします。ラット及びマウス等を用いて、各種試験が行われておりまして、結果は表 7 に示しているとおりでございます。中枢神経系の一般状態や自律神経系の試験、骨格筋の試験で死亡例が認められております。

「8. 急性毒性試験」は、フェリムゾンの原体と各種代謝物、また原体混在物を用いて試験が行われております。

原体の結果は、表 8 に示されております。特段強い毒性は見られないと思います。

表 9 に代謝物と原体混在物についての結果が整理されておりますが、被験物質としての C、I、J、R、W、AA、BB など、LD₅₀ が 300 を下回るような比較的強い毒性を示す結果も得られております。

18 ページに移ります。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」ですけれども、結果としまして、ウサギの眼に対しては、強度の刺激性が認められました。正常皮膚に対しては軽度の、擦過傷のある皮膚に対しては強度の刺激性が認められております。

モルモットを用いた皮膚感作性試験では、陰性という結果になっております。

9 の試験までは、以上です。

○ 柳井座長

それでは「8. 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」に関しまして、特にコメントはないんですが、藤本先生よろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

内容的には問題ないと思います。

非常にたくさんの代謝物、原体混在物が出されているので、もう少しまとめようがないのかという気はするんですが、私が考えてもしょうがない。いい考え方もないので、このままでよろしいかと思います。

○ 柳井座長

山崎先生、いかがでしょうか。

○ 山崎専門委員

特にありません。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 林専門委員

細かいことで申し訳ないんですけれども、16 ページに「8. 急性毒性試験」とありますけれども、これは 8 ではなくて 9 で、ここから番号が 1 つずつずれているみたいです。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

ほかにありませんでしょうか。

なければ「10. 亜急性毒性試験」から、説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「10. 亜急性毒性試験」について、説明いたします。こちらではラットを用いた試験とマウスを用いた試験、イヌについては28日間の試験、ほかに代謝物Bを用いた試験も実施されております。

「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」では、結論としましては、1,000 ppm以上の投与群で血液学的検査項目や血液生化学的検査項目で変化が認められましたので、無毒性量は250 ppmと考えられました。

4,000 ppm以上投与群では、雌雄とも小葉中心性肝細胞肥大が認められております。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」は、1,000 ppm以上投与群の雄で肝比重量増加、雌では4,000 ppm以上投与群で体重増加抑制や小葉中心性肝細胞肥大等が認められております。

1,000 ppm以上投与群の雄での肝比重量増加ですが、1,000 ppmでは絶対重量には有意差のある変化はなく、肝比重量増加だけでしたので、柳井先生からは毒性とはしないというコメントをいただいております。

藤本先生からは、逆に毒性ととるべきではないかというコメントをいただいております。

このたたき台の結論として、無毒性量は雄で250 ppm、雌で1,000 ppmとしております。

「(3) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)」は、50 mg/kg体重/日以上以上の雄で体重増加抑制、雌では50 mg/kg体重/日以上で食餌効率の低下が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも25 mg/kg体重/日と考えられております。

なお、当初この試験につきましては、所見の雌雄の別が不明なものがございましたので、申請者に確認して整理し直しております。その結果、雌の所見なんですけれども、50 mg/kg体重/日投与群では、食餌効率の低下だけとなっております。こちらを毒性影響ととるかどうかにつきまして、御審議いただければと思います。

「(4) 90日間亜急性毒性試験(代謝物B、ラット)」が行われております。1,000 ppm以上投与群の雄で赤血球の減少等、雌で肝暗調化等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも250 ppmと考えられました。

表13につきましては、藤本先生から修正をいただいております。

「10. 亜急性毒性試験」につきましては、以上です。

○ 柳井座長

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、順番に審議したいと思います。

「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)」に関しまして、特にコメントはないんですが、藤本先生何か追加はありませんでしょうか。

○ 藤本専門委員

結構です。

○ 柳井座長

「(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」に関しましては、幾つかのコメントがありまして、その中で私と藤本先生からのコメントについて意見が分かれたということなんですが、19ページの12行目です。

概要につきましては、肝比重量の変動を毒性的な影響量ととるかどうかという点でございます。この部会の1つの共通認識としましては、肝臓において組織学的な変化がない場合に、実重量あるいは体重比の一方だけが動く場合は、一応毒性とはとらないと認識していますので、1,000 ppmに関しましては組織学的な変化がないものですから、毒性とはとらない方がいいのではないかというコメントをいたしました。

藤本先生からは、毒性の延長上であるということ、とるべきだという御意見をいただいておりますが、藤本先生いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

両方の絶対、比重量が動かなければ毒性ととらないという議論は前回もありまして、基本的にはそれでいいのかということですが、せめてもの抵抗ということで少し書かせていただきました。

私としては高濃度側で病理的な変化が起こっていて、かつ、その連続性の影響が比重量という形で出ているのではないかと。こういうデータを見ると、どうしてもそうとらえたいものから、一応そのようにコメントさせていただきました。

しかし、この部会としては、前回もお話がありましたように、比重量、絶対重量の両方が動くことを基準としてとっておりますので、とらないということで結構です。

○ 柳井座長

廣瀬委員からは、特にございますか。

○ 廣瀬委員

特にコメントはないです。

○ 柳井座長

そういうことで、一応 1,000 ppm は雌雄とも毒性所見なしということでお願いしたいと思います。

「(3) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」に関しましては、幾つかの修文があります。これは藤本先生の修文でしょうか。19 ページの 20 行目の食餌効率のところですか。

○ 藤本専門委員

これは事務局の方で見ていただいていますね。

○ 宇木評価専門官

はい。1 行目の「雌に食餌効率低下」というのは、毒性所見の雌雄別を整理した際に、併せて修正した部分です。

○ 柳井座長

そういうことで「(3) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」では、性別を明らかにしたところ、無影響量は 25 mg の雌雄ということで修文いただきました。よろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

先ほど事務局からお話いただいた摂食効率の低下のみを毒性ととるかどうかということに関してなんですけれども、これもまた同じような話で、高濃度側で体重増加抑制も含めた影響としてどうか、その一部として食餌影響が出ているということなので、これはやはり毒性ととっていいのではないかと考えます。

○ 柳井座長

ほかの専門委員の方は、いかがでしょうか。

鈴木調査会座長、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

これもまた微妙な話で、実際上の数値として見える話だと、その前にあるような体重増加抑制のところははっきりするんですけれども、食餌効率の話は、例えば餌 1 g が体重を増加させるのにどれだけ寄与したかという話のところ、よく考えてみると、やせの大食いみたいな話のところ、それを影響があったととるという話になっていくわけです。

ですから、そこら辺はもうちょっとトータルで表現系の変化といいますか、それを見た上で見ていかないとなかなか難しいという気がするんですけれども、イヌの場合も特に気になるような話が出てきていましたでしょうか。

○ 藤本専門委員

2 倍のところ、体重増加抑制、更に消瘦という表現がありますので、それなりに効いているという感じですか。

○ 本間委員

その場合、90 日間という期間で増加しているんですか。それとも後ろの方になって増加している

んですか。

○ 鈴木調査会座長

この実験はイヌの 28 日間なんです。

○ 本間委員

そうですか。非常に短期的ではないですか。例えば排泄が滞ったとかね。

○ 鈴木調査会座長

そこら辺はわかりません。

これも先ほどの肝臓の比重量から実重量といったところの問題とよく似た部分があって、心はそういう変化があったときに、果たしてどこで悪影響という線を引くかという話だと思うんですけども、高用量の側で体重が減って、なおかつ、やせ衰えてしまうぐらいまできているという話からすると、確かに連続的な変化のように見えます。当然その場合には、食餌効率などは下手するとネガティブになっているのかもしれないんだけど、その下のところは食餌効率が低いから、これをもって毒性としますかというときの判断はやはりもうちょっと全体的に見た上で判断すべきことではないかと思っています。

その意味で、表のところではエンドポイントを少しずつ見て、50 のところで何かまずいものがあれば毒性ととるけれどもという考え方でいかがでしょうか。

○ 柳井座長

鈴木調査会座長からの御提案なんですけれども、藤本先生いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

おっしゃるのは、今この表だけでは判断できない。抄録にはあまり詳しく出ていないんですか。そもそも雄雌の区別が出ていなかったというお話なんですけど、ここではとらないという単純なお話なんですか。

論理的には、勿論、もう少し、ほかのファクターが、もしないということであれば、それは非常に単純で、やはりとらないということは非常にわかりやすいわけなんですけれども、つまり、ここでは、この表だけでは判断できないということなのか、この表だけ見てどうかということに関して、どういうふうにするか。

○ 鈴木調査会座長

もともとこれは 1 群雌雄 2 匹でしかやっていない実験です。その意味でも、非常に判断しにくいところがあって、表のところを見ていったときに、133 ページに肉眼病的な所見がまとめられているんですけども、50 の雄では軟部組織と皮膚のところそれぞれ 1 例ずつ腸間膜ヘルニアというものと乳頭状腫瘤というものがあるんですけども、これはどう考えてもこの薬物に起因するも

のとは思われません。

28日間の投与のことですから、そういうところあるいは雌の方は口腔の組織で亢進の褐色層というものと、上の方に胃で粘膜の赤色層というものがあって、この胃のところはちょっとくさいという気がします。

いずれにしても、雌の話でもし食餌効率の話がどうというときに、関係ありそうなのは胃のところの話です。これを毒性と見ますか。28日間ということで90日の試験でもなくて、なおかつ、1群2匹でしかやっていないという限界はありますということで、難しい判断です。

○ 柳井座長

微妙な変化ということなんですが、先ほど鈴木調査会座長からの御説明で、短い試験であって、しかも、例数が少なかったことも考慮すると、とらない方がいいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

了解しました。

○ 柳井座長

大勢には影響ないと思います。無毒性量が変わるということではないと思います。

それでは「(4) 90日間亜急性毒性試験(代謝物B、ラット)」です。21ページの表13に關しまして、藤本先生から用語を含めた修文をいただきました。

まず肝細胞の「腫大」となっているものを「肥大」ととるべきだということで、これはそのとおりだと思います。

あと、雄の1,000 ppmでA/G比の増加、同じく雌1,000 ppmでA/Gの増加、そして、アルブミンの増加を削除するということなんですが、これはよろしいでしょうか。無毒性量については変化なしということです。よろしいということにいたします。

それでは、引き続き「11. 慢性毒性及び発がん性試験」の説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「11. 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) ですが、ビーグル犬を用いてカプセル経口投与により1年間の慢性毒性試験が実施されております。所見は表14に示されているとおりでございます。

30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で摂餌量減少、嘔吐が認められましたので、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg 体重/日と考えられました。

この試験につきましては、柳井先生から肝細胞肥大の所見はないのかという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)」ですが、こちらはWistarラットを用いて

混餌投与により行われております。

非腫瘍性病変は表 15、鼻腔原発上皮性腫瘍の発生頻度は表 16 に示しております。

結論としましては、500 ppm 以上投与群の雄、3,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雄で 50 ppm、雌で 500 ppm と考えられました。

腫瘍性病変についてですけれども、3,000 ppm 投与群の雌雄に鼻腔の扁平上皮癌の発生頻度が有意に増加しております。また 3,000 ppm 投与群の雄における高死亡率は、鼻腔部の腫瘍による死亡または切迫殺動物の増加に起因するものと考えられております。

表 16 につきましては、申請者に確認して、最終と殺動物に限って整理し直しております。

また統計検定が一部なされていないものがありましたので、そちらも記載させていただいております。

「(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」は、ICR マウスを用いて混餌投与により行われております。この試験では、検体投与により有意に増加した腫瘍性病変は認められておりません。

結論としまして、500 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

6 行目から 9 行目に、藤本先生から修文をいただいております。

また、柳井先生からもコメントをいただいております。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」につきましては、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」から審議したいと思います。

私から、イヌでは肝細胞肥大が全くないのかという疑問を書かせていただきました。この意図というのは、イヌとマウスではあまり肝細胞肥大という記載がないのですが、ラットでは肝細胞肥大がはっきり認められているということです。肝臓の毒性についての種差があるような印象を持ったものですから、特に要望ということではないんですが、気になったところということで記載させていただきました。

この点は、藤本先生いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

実際のデータでは、肝細胞については緑色色素沈着となっています。緑色色素というものは検体に由来する、検体またはその検体の代謝物に由来すると思われるというコメントになっておりまして、そういう変化が起こっております。

これは全然話は違いますけれども、鼻の方で、ラットでは起こっているけれども、マウスでは起

こっていないということもあって、その点でも種差があるような印象はあります。

○ 柳井座長

それでは、引き続き「(2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」に関しまして、審議したいんですが、これは先ほど言われましたように、鼻腔の扁平上皮癌の発生頻度が 3,000 ppm で有意に増加したという、非常に動かし難い現象が認められております。

特に 23 ページの 1 行目のところは、事務局から説明もありましたように、統計処理ではっきりと有意差が出てくる。雌雄とも 3,000 ppm で、最終と殺群で有意差がある。発生数の変更はあるんですけども、明らかに有意差があるということは、動かし難い記述であります。一応 Fischer の確率計算法ということですよ。

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

これは一般的にはまれだと言うけれども、本当はそれほどまれでもなくて、背景としては 1.5%～4.7%ぐらいあるんだということが書いてあります。最高濃度群だけですけれども、明確に 3,000 ppm で発がんが見られているということは、このとおりだと思います。

○ 柳井座長

あとは、遺伝毒性との結果を参考に、総合的に判断するというにいたしたいと思いますが、廣瀬委員から何かコメントありますでしょうか。

○ 廣瀬委員

とりあえず、今は発生頻度が増加したということだけで、たしか後でいろいろメカニズムなどがありましたので、またそのときに発言します。

○ 柳井座長

「(3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）」に関してですが、藤本専門委員から 23 ページの 8 行目、9 行目のところで、鼻部の分泌物や炎症は毒性ととらないとしても、本文には記載する必要があるというコメントいただいて、修文もいただいております。藤本先生から、説明をお願いします。

○ 藤本専門委員

今のラットの発がん試験の結果を受けまして、マウスの試験結果はネガティブだったわけですけども、鼻部の変化ということについて、これは後で行われた実験ですので、それを前提に精査したものだと思われま。

その結果が抄録の 157 ページに出ておりますけれども、鼻部について組織学的な検索をしております。最高濃度群、更に 1 つ低い濃度、この表はデータの的に有意なところがはっきりしないんですけども、高濃度群では非常に分泌物の増加とか、細胞碎片の増加などが有意に見られると思わ

れますので、その点は少し参考データとして記す必要があると思います。

○ 柳井座長

今のところで、ほかに追加はありませんでしょうか。

1点ほど、23ページの15行目の表17のところで、3,000 ppm 雄の所見ですが、肝臓の色調混濁、暗調化、結節及び腫瘤というものがあるんですけども、これはどういうふうに考えたらいいんでしょうか。がんが増えたということですか。自然発生ですか。

○ 藤本専門委員

これは私も見たんですけども、病的な記載は一切ない。当然これはとって見ているはずですから、それで何もなかったということだと思います。頻度にもよるんですが、頻度はありましたかね。

○ 鈴木調査会座長

156ページにあります。

○ 藤本専門委員

全例で見ると、腫瘤は有意差が全部ついているんですね。わからないですけども、少なくとも、その部分について記載すべき病理学的変化はなかったんだろうと思います。その記載は、病的な表には一切出てまいりませんので、そういうことなんだろう。私もこれは不思議に思っていました。

○ 柳井座長

表17のタイトルのところで、最後に「非腫瘍性病変」とありますが、結節と腫瘤が何かによってそれは削除すべきか、もし肝腫瘍だと非腫瘍性病変というわけにはいかないと思います。その辺を確認しますか。

○ 藤本専門委員

ここは3,000 ppmで確かに有意差がついているので、そうでなければ、背景としても非常に出ておりますので、背景病変ととらえてもいいと思います。結節、腫瘤以外の色調混濁とか、暗調化に関しては、それでいいと思います。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

158ページに腫瘍性病変発生分布表というものがあるんですけども、良性の腫瘍で、2番目に肝臓の肝細胞腺腫というものが挙げられている項目があって、そこでは対照が16というところからすると、500 ppmの7に有意差がついて、3,000 ppmの23ではつかないという話が私にはよく理解できないと思っていました。

○ 藤本専門委員

7は低下です。低下でついているんです。

○ 鈴木調査会座長

それはあまり関係とすると、この所見とマクロの所見というのは、パラレルにはならないんですか。

○ 藤本専門委員

そういうふうにとれました。ですから、これは増えているとはとれないわけです。

○ 柳井座長

そういう意味では、一応有意差があった。マクロの所見ですが、組織学的に腫瘍の発生ではない。

○ 鈴木調査会座長

そういうふうに読めばいいわけですね。

○ 柳井座長

そうですね。しかしながら、残しておく必要があります。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。

○ 柳井座長

それでは、そのままお願いします。

○ 廣瀬委員

あくまでもこれは肉眼所見で、病理では腺腫とがんを入れても、トータルで16例と25例で、恐らく有意差はないと思います。ですから、このようにはっきり確認できていないものは、やはり削除しておいた方がいいと思います。これを入れておくと、発がん性があるのかどうかわからなくなってしまう。削除しておいた方がいいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

そういうことで、表17の3,000 ppmの雄の結節及び腫瘍については、明らかに肝細胞腫瘍の発生はなかったということですから、誤解を招くということで削除させていただきます。

ほかになれば「12. 生殖発生毒性試験」について、説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「12. 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)」は、SDラットを用いて混餌投与により行われております。

所見ですが、表18に示しているとおりでございます。

一部、代田先生から修文をいただいております。

また、親動物の雌 600 ppm 以上投与群で、飲水量増加が認められております。所見としましては、この用量では飲水量増加だけでして、抄録ではこれを根拠に無毒性量を 200 ppm と判断してはいたんですけれども、これを毒性影響ととるのかどうかについて、事務局から問わせていただいております。

代田先生からは、毒性所見にはならない。

柳井先生からも、根拠が薄いと思われまますというコメントをいただいております。

結論としまして、親動物では 600 ppm 以上投与群の P 雄、1,800 ppm 投与群の P 雌及び F₁ 雌雄に摂餌量減少、1,800 ppm 投与群の P 雌及び F₁ 雌雄に体重増加抑制等が認められております。児動物では、600 ppm 以上投与群の F₁ 及び F₂ 児動物に低体重が認められておりますので、無毒性量は親動物の雄で 200 ppm、雌で 600 ppm、児動物では 200 ppm と考えられました。繁殖能に対する影響認められておりません。

当初、事務局から送付させていただいております評価書では、P 雄で認められます摂餌量減少については、1,800 ppm での所見として整理してございました。代田先生から、600 ppm 以上ということで修正をいただいておりますが、その結果、雄動物の無毒性量が下がってしまうんですけれども、摂餌量減少は体重増加抑制をこの用量では伴っておりませんので、NOAEL について、どう扱うか御審議いただければと思います。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」は、SD ラットを用いて強制経口投与により行われております。

本試験において、54 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制、また胎児にはいずれの投与群にも投与の影響は認められませんでしたので、無毒性量は母動物で 18 mg/kg 体重/日、胎児で 54 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

すみません。説明が遅くなりましたが、代田先生から体重増加抑制等について、有意差の有無を申請者に確認するよう御指摘いただいております、その回答を本日別紙で配付させていただいております。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」では、母動物の体重増加量には 54 mg/kg 体重/日のところで有意差は認められておりますが、54 のところでは、摂餌量の減少の有意な変化は認められておりません。それを反映させますと、25 ページの 1 行目の「及び摂餌量減少」は削除、また母動物の無毒性量は 18 になるかと思われまます。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」は、ニュージーランドホワイトウサギを用いて、強制経口投与により行われております。

この試験につきましても、代田先生からのコメントを受け確認しましたところ、母動物の 75

mg/kg 体重/日の体重増加抑制につきましては、有意差のある変化であることが確認できました。

また、胎児の 25 mg/kg 体重/日以上投与群での着床後胚・胎児死亡数のところにつきまして、代田先生から死亡数と死亡率のどちらに有意差があるのかという問い合わせをいただいておりますが、確認しましたところ、両方とも有意な変化であることが確認できました。

結論ですが、本試験において 75 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制等、25 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児には着床後胚・胎児死亡数の増加が認められましたので、無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 8 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

「(4) 発生毒性試験 (代謝物 B、ラット)」が実施されております。

本試験におきましては、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に自発運動の低下、運動失調等、胎児には低体重等が認められましたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 3 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

24 行目、25 行目の下線を引いた箇所について、有意差の有無を申請者に確認いたしました。さらにも本日の別紙に書かせていただいておりますが、抄録では 10 mg 以上から体重増加抑制と摂餌量減少が認められると判断してございましたけれども、有意差は 30 から認められております。

また、化骨遅延と骨格変異につきましては、胸骨分節の未化骨は 10 mg/kg 以上で、肋骨の弯曲につきましては、30 mg/kg で有意差が認められております。

「12. 生殖発生毒性試験」につきましては、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」から、順に検討したいと思います。いろんな修文がありまして、非常に混乱しやすいところなのですが、代田先生から修文の確認と、もう一点は飲水量の増加に関して、毒性所見にはならないということで、その辺も含めて説明をお願いします。

○ 代田専門委員

飲水量の増加につきましては有意差もありませんし、そこにも書いておりますように、関連した所見もないので、毒性所見ではないと判断いたしました。

摂餌量の減少が P 雄にありまして、600 ppm 以上の投与群で認められたわけですが、御指摘のように、確かにこの所見は体重増加抑制は伴っておりませんでしたので、これを単独でとる必要はないのではないかと考えます。したがって、ここはもう一度直していただきたいと思っております。

それに併せて、本文の方も直していただきたいと思っております。私は摂餌量の減少があったということをも前提に修文をしてしまいましたものですから、これはとらないということで、直していただき

たいと思います。

○ 柳井座長

今の御説明のところで、よろしいでしょうか。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」についても、幾つかの修文がありますので、代田先生から説明をお願いします。

○ 代田専門委員

影響として幾つかのポイントがとられていましたけれども、軽度な脱毛というのは、同じ系統のラットを使っています (1) の 2 世代繁殖試験でも認められていて、そちらでも対照群に出ているような変化ですし、軽度なものなのでとる必要はないと考えて削除いたしました。

あとは有意差のところを調べていただきましたので、有意差のあったものに従ってここは評価していくべきではないかと考えております。したがって、摂餌量の減少は有意差が認められていないので、削除してよろしいと思います。

無毒性量のところは、私は最初有意差の有無がわからなかったものですから、高いドーズの 54 というものを書いて、18 を括弧にしておきましたけれども、高いドーズで体重増加抑制に有意差があったということです、元通りの 18 で結構です。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

それでは、引き続き「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」について、2 か所ほど修文があるんですけども、これについての説明をお願いします。

○ 代田専門委員

体重増加抑制は 11 行目になります。これは有意差があったので、このとおりでお願いいたします。

12 行目の着床後胚・胎児死亡数というところは、25 mg/kg 体重/日以上のところでは有意差があったのは、率のようですので「数」を「率」と直していただきたいと思います。

以上です。

○ 柳井座長

わかりました。

それでは、引き続き「(4) 発生毒性試験 (代謝物 B、ラット)」について、お願いします。

○ 代田専門委員

ただいま御説明がございましたように、10 mg では有意差がないということでしたので、最初の 23 行目のところは 30 mg 以上でとっていただいて、30 に直していただきたいと思います。

それから、25 行目に書いてあります骨格変異のところも 30 mg 以上の投与群で有意差が認められているという話でしたので、ここは 30 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたという形に直していただきたいと思います。

以上です。

○ 柳井座長

ただいまのところ追加、御意見はありませんでしょうか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

確認しないといけないんだけど（4）の化骨遅延は、10 mg/kg 体重/日以上と聞いたんだけど、違いますか。

○ 代田専門委員

すみません。化骨遅延は 10 mg/kg 体重/日以上です。親動物の方が 30 mg/kg 体重/日です。

○ 鈴木調査会座長

骨格変異が 30 mg だけですわね。

○ 代田専門委員

そのとおりです。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。ほかにありませんでしょうか。

なければ「13. 遺伝毒性試験」の説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」について、説明いたします。

まずフェリムゾンの原体を用いた各種試験が実施されておりまして、結果は表 19 に示されております。いずれも結果は陰性でありましたので、フェリムゾンに問題となる遺伝毒性はないものと考えられました。

代謝物及び原体混在物についても多数試験が行われております。結果は表 20 に示されておりまして、29 ページまで及びますが、代謝物 I につきましては、*in vitro* で一部陽性という結果が得られました。しかしながら、*in vivo* での小核試験では陰性となっております。

26 ページの 10 行目以降は、若栗先生からの修文を反映しております。

結果としては、代謝物 I については生体において問題となる遺伝毒性を示すことは考えにくいというコメントをいただいております。

その他の代謝物及び原体混在物については、結果はすべて陰性でありました。

反映が間に合わなかったんですけども、その後、若栗先生からまた御連絡いただきまして、17

行目の「代謝物 I は原体の推定代謝経路中で中間代謝物であること」については、削除をお願いしますという連絡をいただいております。

「13. 遺伝毒性試験」につきましては、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

若栗先生から、コメントをお願いします。

○ 若栗専門委員

今、事務局から御説明いただいたとおりでありますけれども、代謝物 I につきましては、まず水稲の方の土壌混和处理で葉身部に認められておりますが、可食部においては全く認められておりませんので、こちらについては考える必要がないと思います。

代謝試験でラットの尿中から検出されておりますが、単回の処理につきましては、高濃度でも同定はされておられません。尿中の主要代謝物の分離、同定用に 21 日間連続投与したときに、初めて同定されている物質であります。

原体についていろいろな動物の試験を行っておりますので、そちらを見ましたときに、ラットの尿中で検出されたことから、ラットの 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験の腎と膀胱における腫瘍性の病変所見を見ましたけれども、それは認められていない。

また、原体のラットを用いた 2 世代繁殖試験では、繁殖能に異常はなく、ラットにおける発生毒性試験でも催奇形性は認められておりません。原体を用いた遺伝毒性試験においては、すべて陰性でありましたので、代謝物 I は生体において問題となるような遺伝毒性を示すことは考えにくいという結論にしております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

30 ページの 1 行目抄録修正要求事項がございますが、これはどのような形にしますか。

○ 若栗専門委員

こちらにつきましても、30 ページの 3 行目を読んでいただければわかると思うんですけども「溶媒対照の 2 倍以上の値であった」というところがあるんですが、溶媒対照 106 に対して、TA100 の代謝活性化法で最高で 199 となっております、2 倍になっていないので、ちょっと勘違いされたか、数字の記載間違えか何かだと思うので、見ていただけるとありがたいと思います。その程度です。

○ 柳井座長

抄録修正要求ということで、よろしいですね。

○ 若栗専門委員

数字を確認していただきたいということです。

○ 柳井座長

林専門委員、何かございますか。

○ 林専門委員

今の説明でいいと思います。

ただ、つけ加えていただければ、これらの試験はすべて GLP 試験ですので、どこかに GLP 試験と書かれていた方がいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ほかにありませんでしょうか。

ほかになければ「14. その他の試験」について、説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「14. その他の試験」について、説明いたします。ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で、高用量で鼻腔扁平上皮癌の発生頻度が増加しましたので、検討試験が実施されております。

「(1) ラット鼻粘膜に対する 90 日間連続暴露試験①」は、鼻腔内に点鼻投与して試験が行われております。

結果ですが、起炎症性は認められず、腫瘍性変化も示されなかったとなっております。

(2) につきましては、先ほどより高用量で、30 μ L/匹で試験が行われております。

顕著な起炎症性は認められませんでした。初期的な炎症性の変化が観察されました。腫瘍性変化は示されませんでした。

「(3) ラット鼻腔発がんに及ぼす修飾作用試験」ということで、1,4-ジニトロソピペラジンというものをイニシエーション処置として用いて、鼻腔 2 段階発がん性試験が実施されております。

イニシエーション処置群では、鼻前庭の扁平上皮過形成の発生頻度が用量依存的に増加しております。鼻腔上皮過形成は、特に鼻前庭部に発現したことから、その促進作用機序はフェリムゾンの鼻粘膜に対する直接接触による可能性が示唆されております。

「(4) ラット皮膚に対する発がん性試験」は、Wistar ラットの背部皮膚に 30 週間連続経皮投与して試験が行われております。

結果ですが、ラット皮膚に対する発がん性は陰性であると考えられました。

「(5) マウス皮膚に対する発がん性試験」は、ICR マウスを用いて、同じく 30 週間連続経皮投

与して試験が行われております。

この試験でも、マウス皮膚に対する発がん性は陰性であると考えられました。

「(6) マウス皮膚に対する 2 段階発がん性試験」は、ICR マウスを用いてイニシエーション処置として DMBA を塗布したもの、またはフェリムゾン塗布して 1 週間処置した後、プロモーション処置としてフェリムゾン塗布し、TPA を投与して、2 段階発がん性試験が実施されております。

結果ですが、フェリムゾンは DMBA によるイニシエーション処置で、皮膚発がんのプロモーション作用は示しませんでした。また TPA によるプロモーション処置でもイニシエーション作用を示さなかったとなっております。

「14. その他の試験」につきましては、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

その他の発がん性のメカニズムの解明の試験に関しまして、6 つの試験がなされました。これについて、藤本先生コメントをお願いします。

○ 藤本専門委員

メカニズム試験ということで、まず最初に起炎症性を見て、ラットについて若干認められたということで、次に 2 段階の発がん性試験をしておりまして、DMBA でイニシエーション処置して、実際に発がんを促進することが示されまして、プロモーター作用が示されたということでもあります。

あとは、皮膚の試験ということになっておりまして、単独では発がん性を示さずにプロモーター作用を示された。

扁平上皮癌ということで皮膚についても見ておりまして、ラット、マウスについて、やはり同様の試験を行っておりまして、皮膚癌については、プロモーター作用もイニシエーション作用も示さなかったという結論となっております。

そういうことで、実際に 2 年間の発がん性試験で見られた鼻腔の扁平上皮癌については、この剤のプロモーター作用によるものであると結論できると思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

ほかにございますか。山崎専門委員から、何か追加コメントはございますか。

○ 山崎専門委員

結構です。

○ 柳井座長

どうもありがとうございます。

よろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

この後、全体の話ですね。

○ 柳井座長

そうです。

○ 鈴木調査会座長

その前で気になるところがあって、先ほど肝臓についての反応の種差みたいなことを言われていたんだけど、評価書（案）の 21 ページの慢毒のイヌの試験で、肝臓に高用量のところは 100 mg/kg 体重/日で緑色の色素が沈着しているというのがあって、抄録でいうと 164 ページに、先ほど藤本専門委員が説明してくださったように、肝細胞及びクッパー細胞に検体あるいはその代謝物と思われる緑色から緑灰色の色素沈着が認められたとあるんですけども、私は一体物が何なんだろうというのが気になるんです。本当に検体あるいは代謝物の中で、緑色、帯緑色の物質があるんだろうか。調べていくと、原体はどうも白い色だ。そうすると、これは違うのではないか。多分「思われる」という表現が非常に微妙で、これは確かめていないのではないかと思います。

ここは聞いてもらえませんか。もしかして、ビリルビン系の代謝物だと緑色になるものがありますね。肝細胞、クッパー細胞でいうところもくさいというのもあって、ちょっとわからなくて悩んでいました。よろしくをお願いします。

○ 柳井座長

わかりました。

ほかにありませんでしょうか。どうぞ。

○ 廣瀬委員

30 ページの「14. その他の試験」に戻るんですけども、まず（1）の最後に「腫瘍性変化も示されなかった」と書いてありますけれども、90 日間では腫瘍性変化まで出るはずがないので、炎症性変化は認められなかったということで十分だと思います。

それから（2）ですけども、これも 90 日間の連続暴露試験で、18 行目に「催腫瘍性について検討された」と書いてありますけれども、実際、申請の書類にはこういうことが書いてあるんでしょうか。恐らく催腫瘍性に関するメカニズム試験として行われたということだと思うので、催腫瘍性まではこの試験では検討されるはずがないと思います。ですから「催腫瘍性について検討された」というところと、最後の行の「腫瘍性変化も示されなかった」というところは、削除した方がいいのではないかと思います。

31 ページの（6）の一番下の 3 行目ですけども、TPA のことが書いてありますが「TPA による

プロモーション処置でイニシエーション作用を示さなかった」という言葉が全然理解できないんです。TPA というのはプロモーターですから、DMBA でイニシエーションした後は、皮膚発がんのプロモーションを起こしているはずなんです。TPA は恐らくポジティブコントロールとして使ったと思うので、ここの書き方はもう一度チェックした方がいいと思います。

結局、発がんのメカニズムとしては、ラットではないんですけれども、ウサギでは皮膚に対して刺激性があったり、また 2 年間の混餌投与で鼻炎が起こったり、前胃にはびらんや潰瘍が起こることがありますので、恐らくこの剤の刺激性によって引き起こされたものではないかと思いません。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○ 藤本専門委員

最後の言葉については、抄録自体の修正をお願いした方がいいかもしれないんですけれども、今のことは腫瘍性変化について検索するとか、腫瘍性変化について検討したとか、そういう表現になっています。

最後の(6)の点ですけれども、TPA は実際にプロモーターとして使っていて、イニシエーションとしてフェリムゾンを使ったという実験に対しての話です。

○ 廣瀬委員

そういうことですか。これはイニシエーション作用を調べているんですか。

○ 藤本専門委員

そうです。DMBA を投与してフェリムゾンを与えるというプロモーター作用を見るものと、両方しているということです。

○ 廣瀬委員

わかりました。

○ 柳井座長

(1)(2)に関しましては、抄録の修正を要請するという事でお願いしたいと思います。

今までの議論を踏まえまして、この剤につきまして、ADI 設定を含めた食品健康影響評価ができるかということなんですが、ラットの発がん性試験の 3,000 ppm において鼻腔に扁平上皮癌ができるということが現象として認められたのですが、遺伝毒性はないことからしますと、ADI 設定は可能であると考えますが、この点については、御了承いただきたいと思えます。

これから「Ⅲ．食品健康影響評価」の説明を事務局からしていただくのですが、1つの問題点として、安全係数の件につきまして、特に議論をしていただきたいと思います。

「Ⅲ．食品健康影響評価」についての説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「Ⅲ．食品健康影響評価」について、説明いたします。

動物体内運命試験の結果ですけれども、ラットに経口投与されたフェリムゾンの吸収及び排泄は速やかでありました。糞尿中に親化合物は認められませんでした。各種の代謝物が認められています。

水稻を用いた植物体内運命試験では、可食部である玄米への移行はわずかと考えられました。葉身部塗布処理では、親化合物や異性体である代謝物Bなどが認められています。

各種毒性試験結果から、フェリムゾン投与による影響は主に肝臓に認められました。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められませんでした。発がん性試験では、雌雄ラットに鼻腔扁平上皮癌の発生頻度増加が認められました。その作用機序は明確ではございませんでしたが、本剤の鼻粘膜に対する長期暴露により炎症性変化が誘発され、細胞が損傷、修復を繰り返し、持続的な細胞増殖の亢進及び化生へと進んだ結果と考えられました。

各種メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、ラットにおいて認められました腫瘍の発生機序は、遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられました。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をフェリムゾン及び代謝物Bと設定しました。

各試験における無毒性量等は、表21に示しているとおりでございます。

本日、審議いただいた結果、NOAELの変更が3か所ございます。

ラットの2世代繁殖試験の親動物のP雄が15.1に修正していただいておりますが、こちらが136に変更となります。ほかの箇所は修正していただいたとおりです。

マウスの90日間亜急性毒性試験の雄の無毒性量が30.6から124に変更になります。

イヌの28日間亜急性毒性試験について、雌の無毒性量が25から50に変更になります。

しかしながら、全体を見ましても、ラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験で得られました1.94 mg/kgが最小の無毒性量となります。こちらをADIの根拠としまして、安全係数を100としますと0.019になるんですけれども、食品安全委員会で評価する以前では、安全係数を300として、ADIは0.0064と判断されております。安全係数について御議論をお願いしたいと思います。

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。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

最後に非常に重要な議論となりました。安全係数は 300 という事なんですが、いかがでしょうか。300 に決められた経緯を御存じの先生いらっしゃいますか。鈴木先生、御存じでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

私は安評に参加したのは 1997 年からだったんです。これを決めているのは 1993 年なんです。気になって薬食審とかホームページをいろいろ探してみたんですけども、詳しい記載がなくて、何で 300 になったのかわからないんです。1990 年、1991 年の段階で既にメカニズムの話等々もやっていますから、これもついても審議にはなったはずだと思います。ですから、安評のところで、どうしてそうなったのか。あるいは安評で 100 だったものが、薬食審で突然 300 に変わることも昔ありました。私が知っているのは 1 回だけですけれども、その間の事情は全くわかりません。

少なくとも、我々が今の目で見るときに、この形のことで催奇形性はない、繁殖毒性もない。それから、発がん性については、ラットの鼻でがんはあるけれども、プロモーション作用であろうと推測される、遺伝毒性はないという話からすると、安全係数を 300 に上げなければならないという根拠はないと見えます。

事務局でもし把握していることがあれば、お願いします。

○ 宇木評価専門官

鈴木先生に御発言いただいた以上の情報は、持ち合わせていないです。

ただ、これまでの判断の基準から考えますと、安全係数は 100 でいいのではないかと考えます。

○ 柳井座長

その辺について、藤本先生はいかがお考えでしょうか。

○ 藤本専門委員

今、事務局からもありましたように、これまでとの整合性からすると 100 になるかと思います。

○ 柳井座長

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

それで問題ないと思います。ただ、本剤のラット鼻腔発がんの促進作用を考慮して、安全係数を 300 とすると書いてあるので、これがネックになったのでしょうか。

例えばプロモーション作用の閾値が低いからそういうふうにしたとか、そういうことぐらいしか考えられないのですけれども、今では発がん性があっても、それが非遺伝毒性のメカニズムであれ

ば、安全係数を 100 にしていますので、これは 100 で問題ないと思います。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

若干つけ加えますと、抄録の最初にフェリムゾンの安全性考察という結構長い文章が載っています。昭和 63 年 10 月 26 日の発行日で、実は改訂が昨年 8 月 28 日です。

17 ページを見ていただくと、5 行目に、したがって、ADI 算出のための安全係数は 300 とすることが適当と判断しとメーカーの方たちが書いているんだけど、これは昔の話を踏襲しているからこう書いているんだと思うんですけども、こう書く以上メーカーに問い合わせすれば、理由は何だったのかというのはわかるのではないかと思いますから、念のため、こっそり問い合わせするのは悪くないと思います。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 都築課長補佐

すみません。鈴木先生からの御指摘もございましたので、メーカーに問い合わせるとともに、当時の経緯がどうだったのかということに関係省に問い合わせをして、もし必要があれば、また幹事会のときにでも先生方に御判断いただきたいと思います。

○ 柳井座長

そうですね。この場としては、ほかに大きな原因がなければ 100 で提案するという一方で、もし大きな理由がある、隠された理由があるということでしたら、もう一回検討することにします。

したがって、安全係数 100 で除しますと、0.019 というのが現時点での提案すべき ADI かと考えますが、親委員会の先生方はよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

もう一つ、32 ページの 22 行目から 24 行目に、本剤の発がんのメカニズムが書いてありますがけれども、この記載はほかのところに書いてないと思います。突然ここに出てきてしまうので、どこかの発がんメカニズムのところに、この辺りのサマリーを書いておいた方がいいのではないかと思います。

それと「化生へと進んだ」ということ、扁平上皮化成という言葉が鼻涙管では出てきますけれども、鼻腔で扁平上皮化成が発生したということは書いてありませんので、その辺りも確認して修正するならばの方がいいと思います。

○ 柳井座長

これは「14. その他の試験」のところに反映するというので、お願いします。

化生がどこからきているかというのは、事務局で確認をお願いします。

そのほか、要望として幾つかのことが挙げられました。

まず抄録の修正なのですが、30 ページの 1 行目、若栗先生からの抄録修正要求ということで、御提案いただいたところです。「被験物質 I について、抄録 351 頁の試験結果には『大腸菌の代謝活性系を添加しなかった場合を除いて、塩基対置換型菌株のすべての場合において、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の 2 倍以上の値であった。』とあるが、352 頁の TA100 における代謝活性化法では溶媒対照 106 に対して最高 199 と 2 倍になっていない」ということについて、確認と修正ですけれども、この辺はまた事務局と詰めていただけますか。

○ 若栗専門委員

はい。

○ 柳井座長

あとは、イヌの肝細胞における褐色及びクッパー細胞における褐色色素の本体は何であるかという質問です。

「14. その他の試験」の (1) と (2) のところで、催腫瘍性について検討されたというのは、いかにもおかしいということで訂正するということです。抄録の訂正もです。

ADI の設定の安全係数の 300 の理由について、確認するということです。

発がんメカニズムのところ、炎症から化生になったということなんですけれども、この辺については、どういう取扱いになりますでしょうか。事務局で確認していただけますか。化生というのがどこからきたかということなんです。

○ 宇木評価専門官

抄録の修正要求また確認事項として整理する際に、御相談いたします。

○ 柳井座長

そういうことで、要望あるいは修正要求ということでお願いしたいと思います。

この剤につきましては、以上のような審議結果なのですが、何か追加、コメントがありましたら、お願いします。

○ 代田専門委員

すみません。訂正をさせていただきたいのですが、先ほど 2 世代繁殖試験のところ、無毒性量は P 雄のところだけに変更というお話でしたが、34 ページに書いてあります無毒性量の F₁ 雄も 62.9 に変更になるかと思しますので、お願いいたします。

○ 柳井座長

よろしく申し上げます。

以上でございますが、よろしいでしょうか。

「(2) その他」のところで、事務局申し上げます。

○ 都築課長補佐

それでは、今後の農薬専門調査会の開催予定だけ御紹介させていただきます。

今年度は残り1つございまして、3月31日に第38回幹事会及び第20回総合評価第二部会を予定しております。

また、次回の農薬専門調査会は、年度が明けまして4月22日を予定しております。

本部会につきましては、これが今年度最後の開催でございます。先生方、2年間の任期の間、本
当にありがとうございました。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

全体を通じて、何かありませんでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきたいと思えます。どうもありがとうございました。