

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第一部会第 25 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 9 月 19 日（金） 14:00～17:39

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（ジメテナミド、ダイアジノン及びプロスルホカルブ）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）

上路座長、相磯専門委員、赤池専門委員、田村専門委員、中澤専門委員、  
西川専門委員、平塚専門委員、山崎専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木専門委員

（食品安全委員会委員）

廣瀬委員、本間委員

（事務局）

北條評価課長、猿田評価調整官、  
都築課長補佐、高橋評価専門官、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 ジメテナミド農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 3 ダイアジノン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 4 プロスルホカルブ農薬評価書（案）（非公表）

## 6. 議事内容

### ○ 都築課長補佐

それでは、先生方おそろいのようなので、ちょっと早いですけれども、始めさせていただきます。

ただいまから第25回農薬専門調査会総合評価第一部会を開催いたします。本日は、総合評価第一部会の先生8名に御出席をいただいております。

また、確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されております。

また、食品安全委員会から廣瀬委員、本間委員に御出席いただいております。

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

### ○ 上路座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。今日の議題は3剤ございまして、ジメテナミド、ダイアジノン、プロスルホカルブです。その食品健康影響評価についてでございます。

本日、鈴木先生に御参加いただきましたので、是非御意見をいただきたいと思います。

開催通知で御連絡しましたが、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしくをお願いしたいと思います。

事務局から資料の確認等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「ジメテナミド農薬評価書（案）（非公開）」、資料3として「ダイアジノン農薬評価書（案）（非公開）」、資料4として「プロスルホカルブ農薬評価書（案）（非公開）」を配布しておりますので、御確認をお願いします。

### ○ 上路座長

皆さん、資料はよろしいでしょうか。それでは、資料番号順とは異なりますけれども、最初にプロスルホカルブの食品健康影響評価から始めたいと思います。

これは、既に総合評価第一部会で検討がされておりますので、説明は簡潔にさせていただいて、迅速な審議に御協力願いたいと思います。

お願いします。

### ○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料4、プロスルホカルブの評価書の方を使いまして説明させてい

ただきたいと思います。

本剤は除草剤でございます、農薬取締法に基づく新規登録申請がなされておりまして、2007年の8月21日付で厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

なお、登録申請されている作物は大麦及び小麦でございます。

本年3月開催の第20回総合評価第一部会の審議を踏まえまして、本年9月に追加資料が提出されております。今回は2回目の審議となります。

追加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。

評価書のたたき台につきましては、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。また、予備の生データのフルセットをこちらのテーブルの方に御用意しておりますので、必要なファイルがございましたらお申しつけください。

では、資料4の方に基づきまして、内容の説明をさせていただきます。

追加資料要求が3つが出されておりますので、その回答と、あと、ほかの先生方からいただいた修正案等を中心に説明をさせていただきます。

それでは、評価書の方の9ページを御覧になってください。

動物代謝の方でございます「(5)胆汁中排泄」の試験につきまして、平塚先生よりコメントをいただいております。

内容といたしましては、表5を御覧になりますと、おわかりになるかと思っておりますけれども、高用量群の雌雄の胆汁排泄率に性差があるということで、この点について、考察をしてほしいというようなコメントをいただいております。

11ページ、こちらでも平塚先生よりいただいたコメントでございます、こちらは農薬抄録の方の修正になるかと思っておりますが、2点ほどコメントをいただいております。

動物代謝の方につきましては、修正案を含めまして以上でございます、平塚先生の方からコメントをいただければと思います。

以上です。

○ 平塚専門委員

今、御説明をいただきましたが、大きくは3点になりますが、1つは先ほどの表5の高用量投与群の胆汁排泄率の性差はかなり顕著であるということもあまして考察を求めました。

続けてよろしいですか。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 平塚専門委員

それから、抄録の修正ということで、m-34、図 1. のラットにおける想定代謝経路についてでございます。

プロスルホカルブから左下、これはアリーノキサイドなのか、アレンオキサイドなのかということになりますが、おそらくこれはアレンオキサイドであろうと思いますので、この二重結合を取るということになるのかと思います。

そのアレンオキサイドを中間体、括弧で記載されておりますので単離されていないわけですが、想定代謝物が下の矢印の場合、これはオルト-カテコールになっているんですけども、その右側の代謝物 f が、ジヒドロジオールになっておりますので、このオルト-カテコールの二重結合も一重結合とするのが適切ではないかと思いました。

代謝物 h につきましては、今、矢印一本線で書いておりますけれども、ここで脱水素が起きてカテコールであるということですので、これは特に修正はいたしませんでした。

それから、矢印の位置として、ジヒドロジオールのすぐ下の化合物から、3種類の代謝物が生成しておりますが、代謝物 g ですけども、これは芳香化した代謝物であるとすれば、アレンオキサイドから生成したものであろうと思いますので、位置的には、f の上に移動し、アレンオキシドから g へ矢印を引いた方がよろしいと思います

カテコール生成については、どういう機序でできているのかというのは、甚だ疑問なんですけれども、やはり代謝物が同定されておりますので、構造の修正ということでお願いしたいという要望でございます。

もう一点でございますが、代謝分解物一覧表、ページ m-8 というところ、前の方になりますが、この中の F という代謝物ですが、実は化学名と構造式が不一致なのではないかと思います。この化学名から構造式を組み立てますと、記載されている構造式にはならないと思いますので、これは確認をしていただきたいと思います。

私の方からは、以上でございます。

○ 上路座長

事務局の方、今の指摘はわかりましたか。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 上路座長

それと、先ほどの 9 ページの「考察せよ」というところは、どのように考えられるかということだけであって、特別にそれ以上のことはないですね。

○ 平塚専門委員

そうでございます。ありません。

○ 上路座長

「考察せよ」ということの要望を出してくださいということです。

では、その次を続けてください。

○ 渡邊評価専門官

そうしますと、続いて植物代謝の方でございます。13 ページでございます。1 つ目の追加資料要求事項として上路座長の方からいただいたコメントがございます。

要は、これは、えんどうの分析部位についてどこなのかというのを明確にしないでというような内容のコメントかと思いますが、回答の中に書いてございますとおり、分析部位は子実であるということでございました。それに準じまして評価書の方も訂正をさせていただいております。

土壌中と水中の方に進みまして、何か所か小林先生と上路座長の方から修文案をいただいております。

16 ページ、2 つ目の要求事項が上路座長の方から出されております。

内容としては、水中光分解における半減期について、換算値、東京における春の太陽光下における換算値だけではなくて、試験結果から算出された推定半減期も明記しないというようなコメントになっているかと思いますが、こちらにつきましても、回答が出されておりました、それに準じまして評価書の方に反映させていただいております。

ここまでは、以上でございます。

○ 上路座長

私が出させていただいた意見についてきちんと修正されておりますので、結構です。

○ 渡邊評価専門官

それでは、先に進ませていただきます。

18 ページ、一般薬理試験の方でございますが、こちらは 19 ページの方で中澤先生より 3 点ほどコメントをいただいております、まず 1 つ目としては、一般状態における体重の変化についての記載でございまして、これはおそらく前の 18 ページにございます表 15 の方に体重の変化についても新たに項目として付け加えるべきではないかというようなコメントだと思います。

2 番目の方では、実験方法での記述と結果一覧表で、若干齟齬があるということを指摘するような内容のコメントになっているかと思いますが。

3 番目につきましては、中澤先生の方で、表 15 の方に、このコメントに準じまして、修

文をいただいております。

20 ページ、中澤先生より、1 点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。

○ 上路座長

それでは中澤先生、今、事務局の方から説明がありましたけれども、さらに追加されるあるいは解釈の仕方が違うよというようなことがありましたらお願いいたします。

○ 中澤専門委員

大体修正いただいたとおりでいいんですけれども、一番は、私も 24 時間で 5% 低下というのは、どういうふうに見るべきかよくわからなかったのも、一応平均値しか書いていないので、有意差がなかったというふうにはっきり書かれているのであれば別に気にしなくてもいいと思うんですけれども、ちょっとその点が疑問だなと思った程度で、無理に書き加えるべきだというそういう強い主張ではありません。

2 番目は、単純に誤記だと思うんですけれどもね。

○ 渡邊評価専門官

これは、確認しますか。

○ 中澤専門委員

お願いします。

3 番目は、少し細かいことですが、RR 間隔（心拍の間隔）というふうにしていただきたいと思います。括弧の前にも「間隔」という言葉を入れていただきたいと思います。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、抄録の確認も含めて、一応、中澤先生からの質問は解決したということによろしいですね。

それでは、その次のところに移ってください。

○ 渡邊評価専門官

それでは続きまして、24 ページ以降の生殖発生毒性試験の方に移らせていただきます。

(1) の 2 世代繁殖試験の方で、25 ページになりますが、高木先生と長尾先生より、3 つ目の追加資料要求事項のコメントがなされております。

内容といたしましては、表 25 にもございますとおり、親動物の F<sub>1</sub> 世代の雄の 100 ppm 投与群で認められた遠位尿管細管過形成について、これを毒性と判断しなかった理由について詳細に解説、説明しなさいというようなコメントをいただいております。

申請者からの回答は、以下に示してあるとおりでございます。結局このコメントに対

して申請者の方は、100 ppm で認められたこの所見についても検体投与の影響であるというような判断をしております、その理由については、回答の下の方に書いてございます、3つの理由が基になっているような内容となっております。

長尾先生の方からは、この回答に対しては御了承をいただいております。

それから、(3)のウサギの発生毒性試験の方でございますが、26 ページ、27 ページで、胎児の最高用量群で認められました生存胎児数の著しい減少というような所見の文章が書かれてございまして、この文章につきましては、前回の調査会で長尾先生からいただいた修正案を反映したものでございます。

それで、流産が多く見られたために生存胎児数が著しく減少したということなんですけれども、当調査会の共通認識といたしましては、発生毒性試験における流産というのは、母動物への影響に分類するというような考えで、これまで御審議をいただいておりますので、その共通認識に従いますと、この所見については、胎児毒性としては考えないということになるかと思っておりますので、こちらも後ほど御議論いただければと思います。

それから、遺伝毒性の方でございますが、27 ページでございます。

佐々木先生からコメントをいただいております、事務局原案のとおりで問題ないというようなコメントをちょうだいしております。

29 ページの方に進ませていただきます。29 ページに(4)の試験が書かれてございますが、この試験につきましては、こちらの事務側の不手際がございまして、前回の審議の際に、この試験についての記載をし忘れたというようなことで、今回新たに付け加えさせていただきます。

内容としては、回復期間を含む14日間の毒性試験ということで、SDラットを使いまして、原体を強制経口投与した毒性試験を実施しております、強制経口投与が終了した後14日間の回復期間を設けて試験が実施されているという内容となっております。

結果としては、14行目以降に書かれているとおりでございまして、コリン作動性反応を示す臨床症状が、全検体投与群で認められておりましたが、コリンエステラーゼ活性阻害については、最高用量群の雌に限られたものでございまして、回復期間終了時には認められなかったというような結果となっております。

各論につきましては、以上でございます。

#### ○ 上路座長

ありがとうございます。そうしますと、25 ページに戻っていただきまして、高木先生と長尾先生からいただいた2世代繁殖の結果です。親の100 ppm以上、このところを、果たして毒性ありと取っていいのかどうかということで、これは申請者に出した結果が、この

回答のところに出ているわけですね。100 ppm で取っていいよということなんですけれども、これについて何か御意見、ここは ADI に絡んでくるものですから、これでいいかどうかの確認です。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

~~コメントを出された先生は 2 人とも休みなので、少し具合が悪いなと思うのですが、最初の方の発生毒性試験の腎臓の組織病変について、質問された際に聞いていた感じでは、おそらくで何らかの形で否定をしてくる。ただ理由もちゃんとつけてくるだろうと考えていたのではないかと思うんですが、今回の回答書の最後の回答資料 3 の 1 に表が載っています。~~

それで、どこが問題なのかというと、雄、親動物の腎臓の所見で、基本的には、親の P、親の F<sub>1</sub> の真ん中のところの遠位曲尿細管、繊維化を伴う過形成というところで、親の F<sub>1</sub> のところで、100 ppm のところで有意差がついてしまったというところが問題になっているところになります。

この分だけを見ますと、メーカーが考察してきているように、これはなかなか捨て切れないというか、棄却できないんだけど、よく考えてみると、繁殖試験のところでの雄の話というのは、実は 6 カ月ぐらい経っているところの話でして、SD 系で行われております。

要するに、雌と交尾をさせるということだけが一般毒性と違う話でして、その辺を考えると、今、この実験だけでなく、同じ SD 系の長期的な毒性の問題と併せて見て考える必要があるんだと思います。

それからすると、まず、似たような話がないということ、もう一つ、言い忘れましたが、この病変のところが、対照群でも結構な数が出ておまして、それからすると大体 50% くらいの頻度で、P、F<sub>1</sub> のところから出るわけなんですけれども、確かに統計検定をやると、水準で 0.03、つまり 3% くらいの水準で有意差が付いてしまうんですけれども、この 100 のところというのは、今、言ったように、慢性毒性との比較で考えると、偶発性と考えてそんなに大きな問題はないのではないかと思っております。

元のような記載に、今のような考え方をに入れて、100 のところが NOAEL ではないかとは思っているんですけれども、若干、西川先生あるいは相磯先生、その辺のところのコメントいただいて。

○ 上路座長

お願いします。



○ 西川専門委員

同じような腎の病変が 1,000 ppm でも見られており、対照群と比較して統計学的に有意であるということです。私はこの際所見として取った方がいいのではないかと思います。

○ 上路座長

相磯先生、お願いします。

○ 相磯専門委員

私も西川先生に同感です。所見として取るべきだと思います。

○ 上路座長

鈴木先生。

○ 鈴木調査会座長

基本的には用量相関として、1,000 ppm のところが全例に出てきているという話があって、グレードのところも上がっているからという話になるんでしょうけれども、そのデータをよく見ますと、例えば F<sub>1</sub> のゼロのところ、グレード 3 というのが、25 分の 3 あるということからすると、これはおそらく偶然の問題というのを考えた方がよいのではないかというふうに私は思っているんですけども。

○ 上路座長

お願いします。

○ 西川専門委員

統計学的に有意であるという点をとらえて所見として取ってもいいのではないのでしょうか。最終評価には影響はないと思います。

○ 上路座長

ADI が少し厳しくなるんです。大したことはないですけども、鈴木先生、よろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

基本的にはメーカーの方もやむを得ないというか、実際に継代の影響であるかとか、偶発性であるかというようなところの判断が難しいと言っているのも、その点でここはやむを得ないのかなということ、了承することにいたします。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、100 ppm のところを入れると、わかりました。

渡邊さん、次の 26 ページの発生毒性の流産のところをどう考えるかという。

○ 渡邊評価専門官

そうです。これは特にコメントではないんですけれども、後で御審議いただくジメテナミドの方でも、同じようなコメントを長尾先生からいただいているので、併せて御議論いただければと思います。

○ 上路座長

これも鈴木先生の方でお考えを示して、堀本先生が今日はいらっしゃっていないものから。

○ 鈴木調査会座長

基本的に、事例によって大分違うとはいうものの、抄録の140ページの表のところに、いろいろ出てくるんですけれども、生存胎児数で各群を見ますと、実際上はそんなには動いていない。つまり、どこかで胎児の数が減っているように見えるというのは、実は流産動物の話を、ある意味で子どもが取れないので、胎児数ゼロみたいな形で計算すると減っているように見える。トータルで見ても減っているというふうに言っているだけのことで、これはやはり母動物側の影響と見て差し支えない問題。子どもの方の問題というふうに考える必要はないことだと思います。

大体一般論的に流産というような問題については、母動物の影響という形で見てほぼ間違いはない。個別に見なければならぬ事例がないわけではありませんけれども、この事例あるいはこの次に審議するものについては、母動物の影響と考えて差し支えないと思います。

○ 上路座長

流産の扱いについて、一応ここで確認をという意味で、今、御説明いただいたと思うんですけれども、それはよろしいでしょうか。

それでは、御意見がなかったと思います。それと、29ページの事務局の方から追加していただいたところ、ここはお気づきの点、何かございますでしょうか。回復期間を含む14日間の毒性試験、ラットです。なければこのまま続けさせていただきます。よろしいでしょうか。

それでは、ありがとうございました。初めの平塚先生から出された問題を申請者に確認していただくところと、あと、中澤先生から出されたところです。これも確認が必要ですか。

○ 渡邊評価専門官

1点だけ必要になるところがございます。

○ 上路座長

その確認をしていただくということを前提といたしまして、申請者の方へ要求をして

いきたいというふうに思います。

そういうことですので、ADI の設定について進めたいと思いますので。

○ 渡邊評価専門官

座長、その前に、先ほど発生毒性ウサギの試験で、要は流産が多く見られたために、生存胎児数が著しく減少したということについて鈴木座長の方から御説明いただいたんですけども、結局これについては、胎児毒性として取らないという考えでよろしいんですか。

○ 鈴木調査会座長

そうです。

○ 渡邊評価専門官

そうしますと、23 行目以降に形態検査、要は骨格変異だとか、その辺の所見が書かれているんですけども、いずれも投与に関連したものではないというような書きぶりとなっていますので、この時点では胎児では、特に毒性所見はないということになるかと思えますので、胎児についての NOAEL は 50 ではなくて 250 というような結論になろうかと思えます。27 ページの 4 行目から 5 行目にかけて NOAEL の設定が書かれているんですけども、ここは胎児については、1 ドーズ上がるという扱いでよろしいですか。

○ 上路座長

お願いします。そうしてください。

それでは、すみませんけれども、30 ページの食品健康影響評価についてお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、30 ページ食品健康影響評価でございます。

まず、ラットの動物体内におきましては、本剤は糞中、尿中の排泄率が高いものでございまして、胆汁中の排泄が有意な排泄経路であるということが示されております。

分布の方でございますが、腎臓や肝臓、血液といったところで比較的高い放射能が認められております。

また、植物代謝試験の方でございますが、本剤の残留性は低いということと、可食部への移行性は低いであろうというような結論がなされております。

毒性試験の結果から、プロスルホカルブの投与による影響は、主として肝臓や腎臓、血液といったところに認められております。

神経毒性、発がん性、繁殖能に対しての影響や催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。

農産物中の暴露評価対象物質をプロスルホカルブ、親化合物のみと設定しております。

ADI の設定でございますが、先ほど 2 世代繁殖試験で、親の雄動物の F<sub>1</sub> の方の腎臓の所見を毒性所見として取りましたので、NOAEL に若干の変化がございます。

表 28 の方に、変更点を反映して提示させていただいておりますが、この表から読み取りますと、最も小さい NOAEL としては、親動物の P 雄で得られました、0.48 というような値が、最も小さな値になりますので、この評価書の方のたたき台では、ADI の設定根拠としては 2 世代繁殖で得られた 0.48 という値を使って ADI を 0.0048 mg/kg 体重/日と設定させていただいております。

この ADI の設定につきましては、32 ページにございますとおり、西川先生よりコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 上路座長

それでは、最初に 32 ページの西川先生のコメントからお願いいたします。

○ 西川専門委員

これは確認のために出ささせていただきました。無毒性量と最小毒性量が 10 倍開いています。10 倍以上離れている場合は、ADI 設定のための NOAEL に別の試験を考慮するというようなルールがあったように思いますけれども、10 倍は入るのか入らないのかという点です。

○ 上路座長

そういう約束事というのはあったのでしょうか。

○ 都築課長補佐

今までそういう判断はしたことはなかったように思います。

○ 上路座長

ケース・バイ・ケースでやってきたと。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 西川専門委員

ですから、10 倍はどうなのでしょう。

○ 都築課長補佐

公比が 10 倍以上空いた場合に、すみません、先生、何ておっしゃいましたか。

○ 西川専門委員

開き過ぎではないかという考え方もあると思いますが。

○ 都築課長補佐

開き過ぎだとは思いますが。

○ 上路座長

もっとひどいのがありますね。次の剤の方もね。

鈴木先生の方から何かコメントありますか。

○ 鈴木調査会座長

次の剤のところで少し議論しようと思っていたんですが、10倍程度の話のことは、これまでも一応最も感受性の高い実験であるということで、大体は採用してきたと思います。何らかの合理的な理由、例えば毒性に係る作用機序みたいところが、種差がほとんどないというようなことであれば、種を超えていろんな比較をすることもできるだろうというような話も含めて、勘案しなければならない事例というのはあると思うんですが、今回の問題については、あまり勘案しなくてもよいのかなと。とりあえずここで一番低いところ使っておいても問題はなかろうと思っております。

○ 西川専門委員

どうしてこういうコメント出したかといいますと、ラットでほかにも試験がいろいろありますね。要するに、種を超えて考える必要はないということから、例えばある程度最小毒性量と無毒性量の開きがあれば、別の試験、例えば2年間の慢毒/発がん性試験でのNOELを採用する、そういうようなやり方をしていたと思います。それが10倍だったのか、もっと大きな開きだったのかを確認したいので、確認しました。

○ 鈴木調査会座長

實際上、今回の繁殖毒性のところのADI設定根拠になった話が、雄親のところでの影響だったということもあって、それからすると、先ほども少し説明したように、一般毒性の問題とそう大した違いがないんじゃないか、ということからすると、西川先生が言われるように、より長期の同じ種の中の実験を用いて、ADI設定のためのNOELを使う方がいいのではないのか。それは確かに合理的な理由だと私も思います。もう一度検討した方がいいかもしれません。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

○ 西川専門委員

別にこのままでも結構なのですが、どういうルールで他の試験を使うのかをもう少しクリアにしておいた方がいいんじゃないかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。常に何かの剤にぶつかると、どうだったかというのがあること

は事実ですね。

それでは、皆さんからの意見が出そろったということにしたいと思います。一部、先ほど申しましたように、申請者の方へ、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと今の話で。

○ 都築課長補佐

私も西川先生がおっしゃったのは、ごもつものような気がいたしました。

○ 鈴木調査会座長

ですから、西川先生が言われている話だと、候補になるのは2年間のラットの慢毒と、それから今の2世代繁殖試験の用量とを比較をした上で見直した方がよいということですね。

それを見ますと、LOAELの比較をまずやりますと、2世代繁殖試験では、雄が4.9ということになります。2年の慢毒では雄の17になって、NOAELの方が、2世代では0.48、これは10倍以上の開きがある。

あと、2年の慢毒の方は1.9ですから、そうすると低い方のLOAEL 4.9をLOAELとして考えると、高い方のNOAEL 1.9の方が、より真のNOAELに近いのではないかと。こういうことになるということですね。

どうでしょう。今のような考察を加えるというか、ト書きを加えた形で、ラットの2年間慢毒を設定根拠にしてADIを定めるという点に修正する。

事務局、それでいいですね。

○ 上路座長

今、西川先生のおっしゃったようなNOAELとLOAELの比較を最終的にやって、今、お話のあったような10のときはどうするのかという問題があるんですけども、10倍を超えていないということを経験にするということになります。

○ 鈴木調査会座長

そういうことではなくて。

○ 上路座長

そういうことじゃないですか。

○ 都築課長補佐

公比が10倍かどうかは、ともかくとして、確かに開き過ぎていて、真のNOAELと思われる数字から大幅に外れてしまっている場合に、同一系統の同一の動物種で、より真の値に近いと思われる長期試験があるということで、1.9を採用するというお話だったかと思

ますので、その旨を少し書き加えるようなことを考えたいと思います。

○ 上路座長

そういう考え方をに入れて、それで ADI は、やはり 1.9 というところに持っていくということになるわけですね。

西川先生、それでよろしいでしょうか。

○ 西川専門委員

そういう考えももちろんあると思います。

○ 鈴木調査会座長

若干、さらに言いますと、例えば繁殖毒性のところの LOAEL、NOAEL が繁殖に関わるような問題であるということになりますと、感受性の問題がエンドポイントとして違うところで設定されているので、無視するわけにはいかないということになるんですが、今回ののは、雄の親の問題で、慢性毒性のところとほぼ重なる問題である。

そのエンドポイントで見た場合に、より長期の問題のところ、NOAEL の設定がより高いところで担保されているのでないかという考え方ということになるかと思います。

最初は 10 倍という数のところだけで、話が進んでいるように感じたものですから、少し混乱した議論をしましたけれども、今のような議論ですと、従来のかこの委員会でそういう形のことをしてきましたので、全然原則からは外れていません。

○ 上路座長

わかりました。それでは、間違っただい方をしなければいいんですけども、今までのいろんな意見というものを、ADI のただし書きみたいな形で一応書いていただきまして、それを基にして、プロスルホカルブについての一日摂取許容量は、慢性毒性／発がん性併合試験の 1.9 mg/kg 体重/日、これを元に 0.019 mg/kg 体重/日と設定しますということ、農薬専門調査会の結果案として提示したいというふうに思いますけれども、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

すみません、少しがたがたしましたけれども、では、そういうことで決めさせていただきたいと思います。

それでは、この剤についての今後の進め方について御説明ください。

○ 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する予定です。

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て修正させていただきます。  
以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。それではこの剤についてはこれで終了したいと思います。  
その次ですけれども、次は、ダイアジノンの方から先にやらせてください。

○ 都築課長補佐

それでは、資料3に基づきましてダイアジノンの内容を説明させていただきます。

まず、評価書の4ページを開いていただきますでしょうか。審議の経緯がございます。  
もともとダイアジノンにつきましては清涼飲料水の関連で2003年の7月1日に、評価依頼の要請を受けているんですけれども、中身の審議をするのは今回が初めてでございます。2008年7月30日付けで農林水産省から厚生労働省に魚介類の基準設定依頼がなされております。

2008年8月18日付けで、厚生労働大臣より意見聴取をされております。本剤については、いわゆるポジティブリスト制度に基づく暫定基準が設定されているんですけれども、鳥取県の東郷池というところで、シジミからダイアジノンが検出されたということで、厚生労働省が急遽、魚介類の基準をダイアジノンについて設定したいということで、暫定基準の部分は、また後ほど別途申請をするということで、今回、魚介類のみについて諮問を受けております。

今回、急遽資料を用意いただきましたので、日本化薬から農薬抄録を出していただいているんですけれども、諸外国の評価書に比べて掲載されているデータが随分古いという状況もございます。ですので、次回暫定基準値を評価するときには、海外の評価書に載っているような新しいデータも含めて抄録に収載をしていただいて、そちらの資料を見ながら改めて評価をするということをお願いしております。今回はもう緊急事態ということで、シジミのことを踏まえた魚介類部分に基準値を設定するというので、とりあえず海外の評価書に載っているものを中心にしながら審議をしていただければと思います。

それでは、中身の御説明をさせていただきます。

○ 上路座長

皆さん、今のことでわかりましたか。非常に緊急なものですから、シジミの問題が起きたので、シジミの残留基準値を決めるためにADIを決める、ただし、そのADIについてはあくまでも暫定であって、また、きちんとしたデータを基にして、もう一遍評価させていただきます。

御覧いただきますと、非常に古いデータで、こんなので評価させるのかと、非常に不信



感は抱いているんですけども、そういう前提の下にこの評価書を見ていただきたいという事なんですけれども、よろしいですか。

それでは、お願いします。

○ 都築課長補佐

8 ページ、ダイアジノンには 6. のような構造をしております有機リン系の殺虫剤でございます。広く世界中で使用されている剤でございます。日本では 1960 年に登録されておりました。現在は日本化薬が登録を保有しております。

9 ページ、動物代謝試験のところを御説明させていただきます。試験に使用している標識化合物ですけども、ピリミジン環を標識したものを [pyr-2-<sup>14</sup>C]ダイアジノン、ピリミジン環の 4 位の炭素を標識したものを [pyr-4-<sup>14</sup>C]ダイアジノン、6 位の炭素を標識したものを [pyr-6-<sup>14</sup>C]ダイアジノン、エトキシ基の炭素を標識したものを [eth-<sup>14</sup>C]ダイアジノン、リンを標識したものを <sup>32</sup>P-ダイアジノンというふうに表記させていただいております。

まず、ラットを用いた動物体内運命試験でございます。1970 年に実施された試験でございます。ピリミジン環を標識したダイアジノンもしくはエトキシ基を標識したものをを用いて高用量で、それから 0.5 mg で 10 日間混餌投与した試験が行われております。

結果が表 1 にございまして、168 時間の間に排泄された量がパーセンテージで書いてあるんですけども、尿中排泄が主な排泄経路でございました。

ほぼ 168 時間の間に 100% 近い排泄が見られております。尿中の主要代謝物は M7、M8 でございました。糞中からも同じ代謝物が、尿中よりは低いパーセンテージなんですけれども認められております。

主な代謝経路はイソプロピル基の水酸化、それから、チオリン酸エステルの加水分解と考えられました。

この部分は、山崎先生から非常に古いけれどもどういうふうに扱おうかというコメントがついております。

マウスについて、ラットの時よりも高い用量で経口投与して、動物体内運命試験が行われております。48 時間の尿中から 5 種類の代謝物が認められています。

低用量では、M1、M2、M3、M4、M6、高用量群では、M1、M2、M4、M6 が検出されたということでございます。

主要な代謝経路は、オキソン体の生成、それからメチル基ですとか、イソプロピル基が水酸化されて脱水しているという経路が考えられました。

それから、畜産動物を用いた試験が 1957 年に行われております。微量ですけども乳汁中に移行しているというデータが出ております。主要な代謝経路はオキソン体ができる。

それから、チオリン酸エステルの加水分解ということで、マウスと同等であると言えるか  
と思います。

動物体内運命試験まで、以上でございます。

○ 上路座長

どういうふうにやったらいいんでしょうかね。動物代謝だけではなくて、ほかのところ  
もそうなんですけれども、データが古いから、今回の ADI を決めるにしたって、新しいデ  
ータを要求してもしょうがないわけですね。

○ 都築課長補佐

とりあえずお願いしたいのは、今回 ADI を設定することができるのかどうかという観点  
で見ていただいて、どうしても欠けているということであれば、そこは何とかデータを探  
したいと思いますが、ただ、次回暫定基準値のところをしっかりと評価するときには、動物  
代謝のデータはしっかりしたものをちゃんとそろえて抄録に入れていただくことにします  
ので、その段階ではもう少し細かいプロフィールも明らかにすることができると思います。

○ 上路座長

シジミに対しての残留基準値を決めるにしても、ADI は暫定にしたって基準値を決めな  
ければいけないわけでしょう。そのときに、基準値を決めるに当たってバックデータとし  
てこういうデータを基にして ADI を決めましたというのは食品安全委員会としては出て行  
くわけじゃないですか。それは非常に嫌ですね。そんなデータで評価したのかと言われる。  
それでいいんですか。

○ 都築課長補佐

先生が納得できないのであれば、ADI を設定しないという判断は十分あり得ると思いま  
す。

○ 上路座長

いかがでしょうか、皆さん、このデータで評価してやると言ってくれるのであればよ  
ろしいんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

毒性のプロフィール等々とも合わせながら、もちろん毒性のデータ自体も抄録のデータ  
がかなり古いことは承知しているんですけれども、どうも見ていると外国の抄録には新し  
いデータも含まれているようですし、確認評価部会の考え方でいけば、評価できそうだ  
という印象をも片方で持っているんです。

その意味で毒性のプロフィールを見ながら、抄録の方ではなくて、新しい方をとりあえ  
ず見ましょう。外国のデータはオリジナルデータまでというわけにはいきませんから、こ

の次に、本格的にポジリス関係のところで評価する際には、オリジナルデータも含めて抄録の話できちんと見るという形になるのかなと思っていましたが、それであれば、上路先生が言われるように、さほどデータギャップが著しくて、評価できないものを無理やり評価したということにはならないのではないかと思っています。

○ 上路座長

忘れないようにしておきたいと思います。

どうぞ。

○ 山崎専門委員

動物代謝ですが、マウスでは植物でも出てきている加水分解物を検出できていない、分析方法が有機溶媒で抽出するだけなので見られていないということなので、今はマウスを外しておいて、主要代謝は大きな加水分解である、それが毒性の方で問題がなければ、先生のお話のように、全体としてこうだという結論にさせていただければと思います。

○ 上路座長

そういうところもありますね。

○ 本間委員

ちょっと教えてください。このシジミは、ある特定地域だけなんですか、それとも全国的に。

○ 都築課長補佐

昨年シジミから農薬が検出される事例が相次いで、各地でいろいろ分析されたんですけども、そのときにはダイアジノンが大きく話題になっておりませんでした。

○ 上路座長

非常によく使われる薬剤ですから、やはり申請者としては、残留基準がちゃんと定められるということを要求しているんだと思います。

いいですか。では、山崎先生の方からは、先ほどの加水分解物が気になるねということだけで。

○ 山崎専門委員

ここでいくなれば、(2)の記載を一応は省略という形にさせていただければ、この薬物はラットもしくはウシで大きく2つに分かれるところは確認した。その後、毒性が問題なければ、進めていただければという気はいたします。

そのことによって、植物の主要代謝物は、一応動物でつかんでいるということだと思えます。

○ 上路座長

よろしいですか。平塚先生の方から何かありますか。

○ 平塚専門委員

結構です。

○ 上路座長

それでは、植物の方に移っていただけますか。

○ 都築課長補佐

それでは、11 ページ、植物体内運命試験です。まず、水稻について①と②の試験が行われております。①の試験の方は、田面水処理をしています。それで試験が行われております。

田面水処理をされたダイアジノンは、水稻の植物体の方に移行するということが確認できております。

それで、消失分はダイアジノンのまま蒸散したものと考えられたという表現が 22 行目にあって、蒸散の根拠が何も書いていないということで、上路先生から、この部分の根拠をしっかりと出してくれという御意見でございます。

代謝物は、水面処理と同様だったんですけども、微量の M1 が検出された。オキソン体でございます。

茎葉中の、親化合物は処理 8 日後で 12% 以下に減少して、代謝物はいずれも 10% 以下でしたということです。

②の試験は、粒剤または乳剤を土壌処理して、その上に水を入れて植物体内運命試験を行っております。植物体から検出されたものは、田面水中では、乳剤処理区より粒剤処理区で緩やかにダイアジノンが消失していきました。

植物体内では、葉鞘中より葉身中で高濃度を示す傾向にあったということで、一応ここも浸透移行性を確認しております。

主な代謝物は、処理 9 日後までに少量のオキソン体が検出されております。出穂期の葉身における水溶性代謝物の濃度は、M11、M10、M12 または M13 の順番に高かった。

それぞれ、葉身における水溶液中総放射能の 50.4、31.1 及び 7.2% を占めました。ここでは主に M11 が検出されまして、穂における水溶液中総放射能の 85.9% を占めたということでございます。

「事務局より」ということで、四角の中に書かせていただいております。

通常、処理に用いた剤型は書かないことにしているんですけども、この試験は、剤型による違いというのを特に試験しておりますので記載しております。

田村先生から、記載した方がいいということです。

それから、稲体中における水溶性代謝物の分布を入れた方がいいということで、それを記載しております。

上路先生からそのところを、玄米での親化合物の検出の有無に関するデータが示されていない。玄米を含めた稲体での代謝試験を検索してほしいというコメントいただいております。

それから、ほうれんそう、トマト、いんげんまめを用いた試験が行われております。

これでいきますと、ほうれんそうからは、主に親化合物が、それから代謝物として M1、M7 が検出されています。

いんげんまめからは親化合物が 3.86 mg/kg、代謝物としては M1 が検出されております。トマトからは親化合物のほかに、M7 が検出されております。処理 4 日後には親化合物は著しく減少していきまして、それ以外に M1 がほうれんそうで 0.34 mg/kg、トマトでは 0.005 mg/kg、いんげんまめからは検出されませんでした。

M7 は、ほうれんそうで 2.5 mg/kg 検出されたのみでした。田村先生から本文中に数字を入れないのであれば、表を入れたらどうかということで、本文中に数字を追加いたしました。

それから、ケールを用いた試験でございます。茎葉散布いたしまして、植物体内運命試験が実施されております。

こちら親化合物が時間の経過に伴って減少していくということがわかっております。代謝物としては M1、M2 が検出されております。

最後のまとめとして植物体内における主要な代謝経路ですけれども、オキソンの生成と加水分解による M11、M13 の生成、それから親化合物の加水分解による M7、M10、M12 の生成、親化合物の水酸化による M2、それからその後の加水分解による M8 の生成と考えられたというふうに田村先生から加筆をいただきました。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。田村先生の方から何かございますか。

○ 田村専門委員

特にございませぬ。

○ 上路座長

私の方からも意見を出しましたけれども、結局、データが古くて試験の方法が明確ではないということと、本来取らなければいけない可食部へのデータ、移行試験のデータがないということで、これももしかしたら新しい試験が行われていると、私は信じたいので、

次に出すときにはそういうものを要求してほしいという意味です。ですから、今回は結構です。

次をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、環境中運命の御説明させていただきます。

まず、土壌中運命、(1)畑条件でございます。シルト質土壌にダイアジノンを加えて推移を見ております。非滅菌土壌では、親化合物は推定半減期 21～25 日でございます。

分解物 M1 を用いた試験も行われておりまして、そちらは 33 行目でございますとおり、半減期 17 時間で直線的に消失したということでございます。

それから、14 ページ、湛水条件下での試験でございます。非滅菌それから滅菌土壌で推定半減期がそれぞれ 9 日と 18 日ございました。二酸化炭素の発生は非滅菌土壌では認められたんですけども、生成量は非常に少なかった。

続いて、土壌表面光分解試験でございます。キセノンランプを用いて、照射して実験が行われておりますが、結果といたしましては、分解率は乾燥土壌と含水土壌でそれぞれ 44 %と 51%でございます。含水土壌の方が高かったという試験でございます。

24 時間後の放射能は親化合物が 28%、M7 が 56%ということでございました。

土壌吸着試験が行われておりまして、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 205 から 2,520 でした。

水中運命試験でございます。まず、加水分解試験が pH 5、7、9 で行われております。

推定半減期はそれぞれ 7 日、93 日、65 日ということでございます。

それから、水中光分解試験が行われておりまして、自然水中では半減期が 4 日、滅菌蒸留水中では、約 40 日ございました。暗所対照区では、自然水では 12 日、滅菌蒸留水では 35 日ございました。

土壌残留試験が行われておりまして、結果が表 2 にございます。圃場試験では最高で 12 8 日、これはマイクロカプセルを使ったものでございますが、条件によっては 3 日とか 4 日で速やかに分解をしているということがわかります。

作物等残留試験が行われております。まず、作物残留試験でございます。結果は後ろの別紙 3 に示されておりました非常にとくさんの作物について行われております。残留の最高値はももの果皮を除くと、大根の葉っぱにおける 6.72 というのが一番高い数字でございます。

田村先生からももの果皮を除く理由はという御質問でございますが、ヒトが食べる部位というのを記載しようということで、ももの果皮は除いております。

ただ、みかんの皮を除いていると書いてあるんですが、みかんの皮は、これは可食部というカウントになりますので、事務局の説明のところ、みかんの皮は削除させていただきます。

それから、魚介類における最大推定残留値が計算されておりまして、水産 PEC は  $1.1 \mu\text{g/L}$ 、BCF はコイを用いた実測値で 78 ということでございまして、魚介類における最大推定残留値は、 $0.429 \text{ mg/kg}$  というふうに計算されます。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。田村先生の方からお願いします。

○ 田村専門委員

事務局から回答をいただいたので、結構でございます。

○ 上路座長

私の方も結構です。どうぞ。

○ 中澤専門委員

ももの皮は食べられないことはないと思うんですけども、私は食べた経験があります。

○ 都築課長補佐

すみません。ちょっと説明が悪かったかもしれません。ももの皮の部分だけを専ら食べるということになると、非常に高濃度になってしまうんですけども、多分ももの皮を食べるときには、もももいっしょに食べると思うんです。ももトータルの残留値は、また別に計算してありますので、そういった意味で除いてあります。

○ 上路座長

納得されましたか。

○ 中澤専門委員

結構です。その考えでいきますと、だいこんの葉っぱだけを食べることはあるということですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 中澤専門委員

わかりました。

○ 上路座長

でも、ももの皮というのは、完全に 1 枚きれいに取るのではなくて、ちゃんと包丁で切った皮なのだそうです。残留分析をするときに、そういうことを聞きました。ですから本

当の薄皮だけを分析するのではなく、やはり皮を包丁でむいて、何ミリかの部分を分析するそうです。ちょっと雑談までに。

次に一般薬理試験をお願いいたします。

○ 本間委員

1つ教えてください。15ページの(2)の水中光分解試験でございます。この中で滅菌水と自然水とで片や40日、片方は8日という開きがありますがけれども、この開きというのはやはり生物の分解が関与するという意味でよろしいですか。

○ 上路座長

そういうふうには考察できると思います。

それでは、お願いいたします。

○ 都築課長補佐

16ページ7.、一般薬理試験から御説明をさせていただきます。中澤先生から、表の修正を一部いただいております。結果が17ページの表3にございます。この剤は有機リン剤でございますので、有機リン剤で見られるような症状が主に出ているんですが、摘出回腸のところは、どういうわけか非常に低濃度のところではアセチルコリンによる収縮を増強する場合も認められたり、あるいは高濃度だと収縮を抑制したりということで、若干不思議な現象が起きているようです。

急性毒性試験も併せて御説明させていただきます。結果が表4にございます。

経口、皮下、腹腔内、経皮、吸入と行われております。この剤、劇物相当でございます。特にマウスのところでは非常に低い数字になっております。

表7に原体混在物の急性毒性試験が行われております。

D-IIIというものが、親化合物よりも強い毒性が出ております。ただ、原体中の混在率が、抄録を御覧いただきますと、農薬抄録のII-9ページというところがございます。混在物の⑨というものでございます。大体これぐらいのレンジに入っているということでございます。

⑨の構造式は、II-11ページのところに書いております。こういう形のものです。

それでは、続けて急性神経毒性試験のところも併せて御説明をさせていただきたいと思っております。まず、SDラットを用いて、一群雌雄各10匹で、500 mg/kg 体重/日までの強制経口投与で行われております。

結果といたしましては、高用量側で体重の低下、それから自発運動量等の低下が見られておりました。神経毒性に対する無毒性量は雌については100 mg、雄についてはNOAELが



取れていないということでございます。

急性神経毒性試験はもう一つ行われておりまして、1994年の試験、同じくSDラットを用いて試験が行われております。

こちらは、アセチルコリンの阻害を測定しておりまして、アセチルコリンの阻害のところから、アメリカでは血漿コリンエステラーゼが阻害されましたので、コリンエステラーゼ阻害に対する無毒性量 2.5 mg/kg 体重未満というふうにしております。

その下に「事務局より」ということで書かせていただいておりますが、アメリカの評価書では血漿コリンエステラーゼの活性阻害 20%以上を根拠に無毒性量を設定しているんですが、この本文中には、アメリカの記述どおりの結果を示しまして、その下に「事務局より」ということで、赤血球または脳のアセチルコリンのエステラーゼ活性阻害を根拠とした場合に、無毒性量はどの程度になるかというのを書かせていただいております。この試験については、無毒性量は 2.5 mg/kg 体重/日が赤血球アセチルコリンエステラーゼの阻害の無毒性量というふうに考えられます。

(4)急性神経毒性試験の3つ目でございます。これは補足試験として行われております。より低い用量で試験が行われております。2.5 mg/kg 体重/日と先ほどと用量は同じで行われておりまして、脳のところと、脳のコリンエステラーゼの阻害と臨床症状の比較等を行っております。

臨床症状は雌より雄の方がより高頻度に影響が見られております。血漿のコリンエステラーゼ及び赤血球のコリンエステラーゼ活性は全投与群で 20%以上の阻害が見られました。脳のアセチルコリンエステラーゼは、150 mg/kg 体重以上で 20%以上の阻害が見られました。

したがって、血漿コリンエステラーゼと赤血球のコリンエステラーゼの阻害に関しましては、NOAEL は 2.5 mg/kg 体重未満、脳に関しましては 2.5 mg/kg 体重というふうに考えられました。

これらのコリンエステラーゼ活性と臨床症状の発現には、限定的ではありますが、相関関係が認められました。

しかしながら、臨床症状が消失した投与 24 時間においてもコリンエステラーゼ活性は阻害されたままであります。

続いて、急性神経毒性試験 4 つ目の試験でございます。ダイアジノン投与によるコリンエステラーゼ、それからアセチルコリンエステラーゼ活性に対する影響についてさらに検討しております。

まず、行動に対する影響でございますが、SDラットを用いて強制経口投与で最高用量 5

00 mg/kg 体重まで行われています。

最高用量群で1例が死亡しました。250 mg のところで、縮瞳ですとか、自発運動の低下等が、観察されております。

それから、100 mg 投与群の雌で自発運動の低下が見られました。本試験において、無毒性量は 100 mg/kg 体重と考えられました。

この用量が閾値であると考えられたというところ、西川先生から修文をいただいております。

それから、②でコリンエステラーゼとアセチルコリンエステラーゼの阻害を確認しております。

この結果、500 mg/kg 体重投与群で脳のアセチルコリンの活性の阻害が見られております。100 mg/kg 体重以上で、赤血球のコリンエステラーゼの阻害、それから、10 mg/kg 体重以上のところで血漿の阻害が起きております。

雌に關しましては、25 mg/kg 体重投与群で脳、赤血球のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害、2.5 mg/kg 体重投与群で血漿の阻害が認められております。

急性遅発性神経毒性試験が3つ行われておまして、まず1つ目の試験でございますが、20 mg/kg 体重で投与いたしまして、PAM と硫酸アトロピンを使って試験が行われております。非常に高用量で、いろいろ臨床症状が出ているんですけども、急性遅発性神経毒性は認められなかったということなんですけど、軽度から中程度の軸索の膨化ですとか、好酸性物質の蓄積が観察されたということでございまして、急性遅発性神経毒性と関連したと判断するには疑わしいものであったと書いてあるんですけど、西川先生から明らかな急性遅発性神経毒性は認められなかったということで「明らかな」というところを追記いただいております。

2つ目の急性遅発性神経毒性試験が行われております。こちらでは、急性遅発性神経毒性は認められておりません。

1996年に、また急性遅発性神経毒性試験が行われております。この結果でございますが、30 mg/kg 体重投与群で29～64%、100 mg/kg 体重投与群で66～83%の脳のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害が認められました。

赤血球、血漿については20%以上の阻害が見られませんでした。急性遅発性神経毒性は認められませんでした。

続いて、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性でございます。結果といたしましては眼に対する刺激性はございませんでした。皮膚に対しては非常に弱い刺激性が認められました。Maximization法では、皮膚感作性は陽性でした。

その後を書いてあるものでは、24 ページの Buehler 法では、皮膚感作性は陰性だったということです。

○ 上路座長

ここで一度切らせていただきます。最初の方から、一般薬理の方に中澤先生の修正がありましたけれども、これはこれでよろしいでしょうか。表 3 に一部直しがあったと思います。

○ 中澤専門委員

私が指摘したとおりです。脳波のところの溶媒はおそらく同じものを使っていると思うんですけども、そういう記述が見られなかったので、一応抜いた方がいいと思ひまして、指摘いたしました。

以上です。

○ 上路座長

その次は、21 ページの行動まで行ってよろしいですか。

○ 都築課長補佐

急性毒性のところも何かコメントがあればお願いします。

○ 上路座長

急性毒性のところでも何かコメントはありますか。赤池先生、何かありますか。

○ 赤池専門委員

特にございませぬ。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 西川専門委員

細かい点ですけども、20 ページの表 8 に 500 mg/kg 体重/日の雌の群で自発運動低下があつて、300 mg/kg 体重日以上でもやはり自発運動量低下というのがあります。したがつて 500 のところは消した方がよろしいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

自発運動量低下のところは、500 のところは消す、ありがとうございます。

そうすると、21 ページ(5)①の行動に対する影響、西川先生の後の文章を切ると、ということ、よろしいですね。

どうぞ。

○ 中澤専門委員

質問ですが、西川先生のお考えでは、100 mg/kg が無毒性量であると判断することに関

しては問題ないということですね。

○ 西川専門委員

そのとおりです。閾値が云々というのはほかの試験にも全く書いていないので書く必要はないと思います。

○ 上路座長

なぜここだけが入ったのかというのが不思議ですけれども。

あと、次のページの(6)のところの急性遅発性神経毒性、その後ろの方は全然、7番目、8番目は認められなかったとすっきりと書いてあるんですが、このところだけは明らかな神経毒性は認められなかったと、「明らかな」という意図は、上の文章ですか、関連したと判断するには疑わしいものであったという文章があったから「明らかな」ということを入れた、そういう意図ですか。

○ 西川専門委員

そうですね。軸索膨化という組織所見が、軽度から中等度に見られていますので、こういう表現にした方がいいのかなと、クエスチョンマークを付けていますけれども。

○ 上路座長

クエスチョンマークが付いていますけれども、これはいかがでしょうか。よろしいですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 上路座長

では、そうしてください。「明らかな」を入れてください。

そこまで、24ページの上のところの亜急性毒性のところの前まで、何かお気づきの点はございますか。

よろしいですね。それでは24ページの亜急性毒性のところをお願いします。

○ 都築課長補佐

亜急性毒性試験以降を御説明させていただきます。

まず、42日間の亜急性毒性試験が全部で3つ行われております。若干日数が短いということで、参考データということで書かせていただいているんですが、いずれもアセチルコリンエステラーゼの阻害を観察しております。

まず、アメリカの方は、(1)では、血漿のコリンエステラーゼの阻害が認められたということで、無毒性量0.5 ppmということにしているんですけれども、農薬抄録の方は、赤血球アセチルコリンエステラーゼの活性阻害が認められたので、無毒性量は2 ppmというふ

うにしております。

(2)、これは米国の評価書に載っている試験でございますけれども、血漿のコリンエステラーゼの阻害が認められたので、無毒性量は 0.5 ppm としております。

「事務局より」ということで書かせていただきましたが、赤血球のアセチルコリンエステラーゼの阻害を根拠にすると、無毒性量は 2 ppm と考えられますとしております。

(3)でございますが、こちらも米国の評価書に掲載されている試験でございますけれども、無毒性量は 0.5 ppm、しかしながら赤血球のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害を根拠にすると、無毒性量は 2 ppm と考えられます。

続いて(4)90日間の亜急性毒性試験がラットを用いて行われております。こちらもコリンエステラーゼの活性阻害を測定しております、米国では無毒性量は 0.5 ppm としておりますが、赤血球または脳のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害を根拠にいたしますと無毒性量は雌雄とも 5 ppm と考えられます。

(5)28日間のイヌを用いた亜急性毒性試験が行われております。こちらも参考データということで書かせていただいております。

こちらは、アメリカでは、血漿のコリンエステラーゼの活性阻害を根拠にいたしまして、無毒性量を 0.5 ppm 未満としております。

赤血球または脳のアセチルコリンエステラーゼを根拠にいたしますと、雌雄とも 20 ppm ということになるかと思えます。

(6)90日間亜急性毒性試験が行われております、こちらはアメリカの方では、血漿のコリンエステラーゼを根拠に無毒性量を 0.1 ppm としております。

「事務局より」ということで書かせていただいているんですが、赤血球または脳のアセチルコリンエステラーゼを根拠にいたしますと、雌雄とも 0.5 ppm が NOAEL ということになるかと思えます。アメリカでは参考試験として、これは使われているようです。

(7)経皮試験がウサギを用いて行われておりますが、擦過群と非擦過群というのを設けておまして、擦過群は、皮膚に擦過傷を付けておいて、そこにダイアジノン塗るという形で試験が行われております。

1 mg/kg 体重/日投与群、雄の擦過群において、赤血球コリンエステラーゼの有意な低下が見られたんですけれども、同群雌の非擦過群同様の変化が見られなかったので、検体投与に関連した変化ではないと考えられたというふうに書いております。

本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の雄、それから 100 mg/kg 体重/日投与群の雌で赤血球コリンエステラーゼの活性阻害が認められたので、無毒性量は雄で 1 mg/kg 体重/日、雌で 10 mg/kg 体重/日と考えられたと書いております。

抄録の中で、コリンエステラーゼ活性の文章と表に不一致がありましたので、確認いたしましたところ、この報告書に記載されていた考察が追加されましたので、評価書についてもアンダーラインの部分を追記してあります。

(8)21日間の経皮毒性試験のウサギでございます。高用量群では雄5匹が死亡しているということです。

最後の7日間は雌雄とも50 mg/kg体重/日に減じて投与されました。これで赤血球のコリンエステラーゼ阻害等を指標といたしまして、無毒性量は1 mg/kg体重/日、アメリカの方は血漿のコリンエステラーゼ阻害を指標といたしまして、無毒性量が取れないという結論をしております。

赤血球または脳のコリンエステラーゼ阻害を根拠にいたしますと5 mg/kg体重/日がNOAELなるかと思えます。

それから、(9)吸入試験が行われておりまして、米国の評価書に掲載されております。アメリカでは血漿のコリンエステラーゼ阻害を根拠に無毒性量0.1 μg/L未満としております。

血球または脳のアセチルコリンエステラーゼ阻害を根拠にいたしますと、NOAELは雄で0.1 μg/L未満、雌で0.1 μg/Lと考えられます。

(10)90日間亜急性神経毒性試験でございます。こちらでもコリンエステラーゼの活性を測定しておりまして、一番低い用量でも赤血球のコリンエステラーゼの阻害が認められたので、無毒性量が取れないというふうに考えられます。

それから、(11)90日間亜急性神経毒性試験、1994年の試験でございますが、混餌投与で行われておりまして、こちらでもコリンエステラーゼの阻害を見まして、無毒性量は神経毒性に対して300 ppm、コリンエステラーゼ活性に対して0.3 ppmと考えられます。

それから、(12)ラットを用いて28日間の亜急性神経毒性試験が行われております。

この結果、経時的に変化を見ていたと思うんですけども、脳の部位を分けて、それぞれコリンエステラーゼの阻害を見ております。300 ppm以上投与群で脳のアセチルコリンの活性阻害が起きておりまして4週目に雌で全領域、雄では小脳のみが阻害をされている。

30 ppm以上投与群の雌雄で、血漿、赤血球の活性阻害が見られました。血漿、赤血球及び脳の活性阻害の程度は2週目に最大に達しまして、実質的に同じレベルで4週目まで維持されたということでございます。

この試験で、2週目でほぼ活性阻害がプラトーに達するというような傾向が見えたということかと思えます。

本試験について、無毒性量は脳のアセチルコリンエステラーゼに関しましては30 ppm、

血漿及び赤血球のアセチルコリンエステラーゼに対しては 0.3 ppm が NOAEL になるというふうには考えられました。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。たくさんの亜急性毒性試験が行われています。ここに関して、赤池先生から何かコメントございますでしょうか。

○ 赤池専門委員

いや、ございません。

○ 上路座長

よろしいですか。事務局からいろんな形でコメントが入っていますが、それについても考え方として妥当であるという理解ですか。

○ 赤池専門委員

一応、この委員会としては、赤血球と脳のアセチルコリンエステラーゼあるいはコリンエステラーゼ阻害ということで見るということになっていまして、血漿のコリンエステラーゼ阻害については毒性とは見ないという方針で、そのとおりに書かれておりますので、これで結構だと思います。

○ 上路座長

わかりました。あと何か、この亜急性のところでお気づきのところはございますか。ありませんか。OK ということで、次に進んでください。

○ 都築課長補佐

29 ページ、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず(1)の6カ月の試験でございますが、これは、農薬抄録ですと、亜急性毒性試験というふうに分類されているんですけれども、食品安全委員会が発行している用語集では、6カ月以上を慢性毒性試験というふうに定義をしておりますので、この評価書の中では慢性毒性試験というふうに分類をさせていただきました。

結果でございますが、Wistar のラットを用いて、500 ppm までの混餌投与を6カ月間行いましたところ、500 ppm 投与群で腎臓への影響が出ておりました、25 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球アセチルコリンエステラーゼの活性阻害が認められております。

検査時期で比較をいたしますと長期化になるほど活性阻害の程度が軽度になったということでございます。

本試験において 25 ppm 以上投与群の雌雄でアセチルコリンエステラーゼの活性阻害が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm と考えられました。

検体摂取量は WHO 方式による換算値を使っているということでございます。

それから、申請者がベンチマークドーズのようなものを計算しておりまして、それによると無毒性量は雌雄とも 0.6 mg/kg 体重/日であったとしております。

30 ページにまいりまして、(2)98 週間慢性毒性試験が行われております。これは米国の評価書に記載されているんですが、血漿コリンエステラーゼの活性阻害を指標に、無毒性量 0.1 ppm としております。

赤血球または脳のアセチルコリンエステラーゼの阻害を根拠にいたしますと、無毒性量は雌雄とも 1.5 ppm というふうになるかと思えます。

それから、8 カ月間のイヌの慢性毒性試験でございます。ビーグル犬を用いまして、一群 3 匹で行われております。カプセル経口投与です。

こちらも、一応慢性毒性試験に整理をさせていただきました。それで、結果でございますけれども、20 mg 投与群で雌雄各 1 例が切迫と殺、さらに残りの雄に 2 例及び 10 mg 投与群の雄 1 例が死亡いたしました。

これらの動物では、摂餌量の低下のほか、嘔吐、下痢、筋攣縮等のコリン作動性所見、骨髄球増加等が見られました。

20 mg/kg 体重/日投与群で見られた所見を列挙しているんですけれども、繊維状浸潤、肝細胞解離というのが農薬抄録に見られたんですけれども、所見がよくわからないというコメントをいただきました。

それで報告書の用語を確認いたしまして、31 ページのところに書かせていただいております。繊維状浸潤は、「fibrous infiltration」、それから肝細胞解離は、「hepatic cell dissociation」というのが元の言葉だそうです。

続いて、(4)1 年間の慢性毒性試験、イヌを用いた試験でございます。一群 4 匹で、最高 300 ppm まで投与をしております。混餌投与で行っております。

結果といたしましては、0.5 ppm 以上投与群の雌で血漿のコリンエステラーゼ阻害が認められたということで、無毒性量は 0.1 ppm というふうにしております。

赤血球または脳のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害を根拠にいたしますと、無毒性量は 0.5 ppm と考えられます。

それから、(5)2 年間慢性毒性発がん性併合試験、ラットを用いて行っております。混餌投与でございます。

結果といたしましては、1.5 mg/kg 体重/日以上雌雄で、赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性が認められましたので、無毒性量は雌雄で 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられました。発がん性は認められませんでした。



認められた主な毒性所見が表にございまして、高用量側では脳のアセチルコリンエステラーゼ阻害のほか、甲状腺等への影響も見られております。

この試験についても申請者がベンチマークドーズのようなものを計算しておりまして、それによると、無毒性量は雌雄とも 0.4 mg であったというふうにしております。

(6)ラットを用いた 2 年間の発がん性試験が行われております。一群 25 匹から 50 匹の混餌投与で行われております。

800 ppm 投与群の雄で腫瘍が出たと。400 ppm 投与群以上の雄でもまた頻呼吸等、それから雌で頻呼吸、腫瘍、腹部膨満等が見られたということでございまして、無毒性量は 400 ppm 未満、発がん性は認められなかった。コリンエステラーゼ活性は測定されておられません。

腫瘍について西川先生から部位を特定すべきということ。それから病理組織学的に、被験物質による腫瘍発生が増加はないと確認されているので、削除してもいいのではないかというコメントもいただいております。

米国の方では、検体の純度等から、この試験はアメリカの評価書 11 ページ、12 ページに載っている試験と同じだというふうに思われるんですが、アメリカの方では無毒性量は 40 mg/kg 体重/日超、発がん性は認められなかったという若干違う結論になっております。

それから、(7)マウスを用いた 2 年間の発がん試験が行われております。投与群は 50 匹、対照群は 25 匹で試験が行われております。300 ppm 投与群の雄、それから 400 ppm 投与群の雌で、体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm と考えられました。発がん性は認められませんでした。コリンエステラーゼ活性は測定されておられません。

(8)の 1979 年に行われました 2 年間発がん性試験がもう一つございまして、一群雌雄各 25 匹から 50 匹で混餌投与で行われております。

100 ppm 以上投与群の雌雄で活動性の亢進、雌で体重低下が認められたので、無毒性量は 100 ppm というようになっております。

米国では、原体の純度、投与量、動物種、匹数等から、この試験と同じだと思うんですが、一般状態に関する記述は特になくて、無毒性量は 29 mg/kg 体重/日超、発がん性は認められなかったとしております。

慢性毒性のところまで、以上です。

#### ○ 上路座長

ありがとうございます。それでは慢性毒性について、(3)の 8 カ月慢性毒性、ここの繊維状浸潤、ここの表現ですか、初めに、ここで西川先生と相磯先生からコメントが入ってき

ておりますけれども、どうぞ。

○ 相磯専門委員

事務局の方で確認していただきまして、線維状浸潤、これについては、fibrous infiltration、用語としては線維化でいいのではないかと思います。

あと、細胞解離、これは壊死だとか、あるいはいろんなものの二次的な変化によって、artifactとして出てきている可能性も強いので、あまり重要な所見ではないということで、所見から外しても構わないのではないかと考えています。

○ 上路座長

西川先生、外してもいいですか。

○ 西川専門委員

肝細胞解離は、もちろん外した方がいいと思います。

それから、線維状浸潤についても聞いたことはないですね。おそらく線維化のようなものだと思うのですが、参考データですし、無用な議論を起こさないためにも、これも含めて取ってしまって、「など」みたいな表現にしたらどうでしょうか。

○ 上路座長

非常におおらかなコメントいただきましてありがとうございます。では外していただくということにしましょう。

次は、32 ページの(6)、腫瘍のところ、西川先生と相磯先生からのコメントが入っておりますけれども、西川先生の方から部位を特定すべきというコメントが入っています。これはどうしましょうか。

○ 西川専門委員

これも、相磯先生と同じ意見で、削除した方がすっきりするのではないかと思います。

○ 上路座長

では、ここの項目のところは外すということですね。

○ 西川専門委員

腫瘍という言葉削除すればいいと思います。

○ 上路座長

そうすると 800 ppm 投与群の雄というのが、何も症状が出てこない。

○ 都築課長補佐

400 ppm 以上で出ておりますので。

○ 上路座長

ではそれで、相磯先生はよろしいですか。

○ 相磯専門委員

これは部位を特定するにしてもいろんなところに腫瘍は出てきますので、表記が非常に煩雑になってくる。それでもって組織の方で、腫瘍発生がないということで、削除していいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それと、コリンエステラーゼの活性阻害というものを根拠にするということが書いてあるんですけども、赤池先生の方で何かコメントするところがありますか。6カ月慢性毒性試験。

○ 赤池専門委員

どこの部分でしょうか。

○ 上路座長

29 ページです。6カ月慢性毒性試験のラットのところで、「本試験において、25 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 AChE の活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は」という一行が入っているんですけども。

○ 赤池専門委員

これはこのままで結構だと思います。

○ 上路座長

20%以上の阻害活性が認められたということでもいいですね。

あと、11.の慢性毒性及び発がん性試験のところで、何かお気づきの点はありますか。よろしいですか。

それでは、その次の 33 ページ以降の生殖発生毒性のところから、説明してください。

○ 都築課長補佐

生殖発生毒性試験は 2 回行われておりまして、まず 1 つ目の試験、(1)の試験でございますが、少し問題がございまして、対照群を含めた全群において唾液腺、涙腺炎、SDA ウイルス感染症が認められたということで、これについて堀本先生、長尾先生から、これが妥当な試験なのかどうかということについて疑義をいただいております。

それから、長尾先生からはさらに用量設定が適切なのかどうかということかと思うんですけども、最高用量 10 mg/kg 体重/日でも影響が出ていないという用量設定でいいのかということかと思っております。

(2)に 2 世代繁殖試験でございまして、最高用量 500 ppm までの投与で行われております。

500 ppm 投与群の雌雄で交尾率、妊娠率の低下が見られております。それから一般的な所見としては 100 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が見られております。

児動物については、500 ppm 投与群で同腹児数、生存児数の低下、100 ppm 投与群で死亡ですとか、体重増加抑制等が見られております。

無毒性量でございますけれども、繁殖能に関しましては 500 ppm で交尾率の低下等がございましたので、無毒性量は 100 ppm、それから一般毒性に関しましては、10 ppm というふうに考えております。

(3) 発生毒性試験が行われております。まずラットの試験でございまして、一群 30 匹で試験を行っているんですけども、実際、胎児検査に寄与した母獣は 20 匹なので、ここは 20 匹にしてはどうかというふうにコメントをいただいております。

本試験においていずれも毒性所見は見られませんでしたので、無毒性量は 4 mg と考えられます。催奇形性は認められませんでした。

事務局から、申請者注として用量設定試験の 1.25 及び 2.5 投与群で脳のコリンエステラーゼ活性の低下が認められており、4 mg では毒性影響の認められる濃度と考えて試験を行ったということでございます。

これについて堀本先生から、中毒量が得られなかったことから、この試験で 4 mg というのをやったのは問題ないんだということではないんですかということだと思います。

長尾先生から、催奇形性試験というふうにタイトルが付いてはいますが、出生児の生後の行動ですとか学習、繁殖性についても検査しているので、いわゆる一般的な催奇形性試験というよりは、ラットにおける器官形成期投与試験というような若干違う名前にしてもいいのではないかという御提案をいただいております。

投与量の設定根拠について、長尾先生からやや投与量の設定根拠があいまいではないかという御指摘をいただいております。

生存胎児、内臓検査に用いた胎児の肝臓、腎臓、心臓の病理組織学的検査を実施した理由を述べてくださいということです。

繁殖機能試験に関する指数といたしまして、用語に不適切などころがある。

一部、残り児動物は殺処分というような言葉が使われているんですが、不適切な表現ではないかと。観察をしたのであれば剖検などの用語を使うのが望ましいと書いていただいております。

(4) で発生毒性試験がもう一つ行われておりまして、こちらは最高用量 100 mg/kg 体重/日投与群で行われております。

母動物では 100 mg/kg 体重/日のところで体重増加抑制が見られました。胎児では 100

mg/kg 体重/日投与群で、生存児数のわずかな低下、胚損失等が見られましたが、これは有意差が認められませんでした。

本試験において、母動物は NOAEL が 20 mg/kg 体重/日、胎児は 100 mg/kg 体重/日というふうに考えております。催奇形性は認められませんでした。

それから、(5)でウサギを用いた試験がいくつか行われています。まず1つ目の試験でございしますが、最高用量 40 mg/kg 体重/日まででございます。

母動物では 40 mg/kg 体重/日のところで、ふらつき、振戦、異常行動等が見られました。胎児では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められました。

したがって、無毒性量が母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 2.5 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められませんでした。

これにつきまして、堀本先生から、健康状態不良による死亡あるいは切迫と殺が多かった、投与期間中『健康な動物における死亡あるいは切迫と殺動物は』について、『』の部分の表現を見直してほしい、また、これらの死亡が検体投与によるものではないという根拠を明確に記述してほしいということでございます。

それから、事務局への確認についてということで、若干、胎児体重の低下が認められたんですけれども、これは検定投与による変化というよりは生存児数が増えたことによって1匹当たりの体重が減ったと考える方が妥当と記載されているんですけれども、評価書では 10 mg/kg 体重/日の胎児の低体重を毒性所見として記載されています、この点について、申請者側から何かコメントがあったんでしょうか、評価書と判断が違うということでございます。これにつきましては申請者からコメントがあったわけではございませんけれども、事務局の方で毒性というふうに判断をしてこのような記載にしております。ただ、先生方の御指示があれば、その部分は修正させていただきたいと思っております。

続いて長尾先生から、40ではなく50 mg/kg 体重/日投与群ではないかと数字の間違えの御指摘。

それから、死亡が多いんですけれども死因は何か。多分投与したときの手技の問題かなと私は思うんですが。

3番目の指摘として、骨格異常の頻度が 27.6%と対照群で極めて高く見られている。これは所見の取り方に問題があったんじゃないか、異常として分類することが妥当な型かどうかというのを御指摘いただいております。

(6)発生毒性試験がウサギでもう一つ行われております。最高用量群で死亡、振戦、痙攣等が見られております。胎児ではいずれの投与群でも毒性所見は見られませんでした。無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇

形性は認められませんでした。

堀本先生から最高用量で影響が見られなかったときに、無毒性量を 100 mg/kg 体重/日とするのか。それとも 100 mg/kg 体重/日以上というふうにするのかということで、長尾先生は 100 mg/kg 体重/日あるいはそれ以上というふうに書いてはどうかということなのですが、これまでは 100 mg/kg 体重/日、トップドーズをそのまま無毒性量として記載をしております。

生殖発生毒性試験については、以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。たくさんコメントをいただいていますんですけども、堀本先生も、長尾先生も今日は御欠席です。

それで、ここは鈴木先生にまとめていただかなければいけないと思いますけれども、先生方からいただいたコメントに対して、申請者に答えを出してもらわなければいけないところと、評価書で修正していいものと、先生方からのコメントは、このまま聞いておけばいいというような御判断も含めて解説をお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

大変悩ましい話です。今の座長からの話を念頭に置いて、ADI が設定できる、要するに NOAEL として取れるものがあって、ADI が設定できるという話のところになるべく集中して話をしてみようと思っています。

ただ、昨日まで少し忙しくしていたので十分に資料を検討する時間がなくて、今、ぎょっとする話がありまして、(3)発生毒性試験の 1979 年でしょうか。もしかすると一部コンサルタント的に、私自身が絡んでいたかもしれないと思うので、その辺のところをどうしようかと思っているんですけども、何かわかりますでしょうか。実際、動物繁殖研究所でやられた仕事です。

○ 都築課長補佐

先生自身が、この試験に関与していたということですか。

○ 鈴木調査会座長

可能性がないわけではない。はっきりしない。仕事自体は自分でやっているわけではないんですけども、相談を受けたというような形で、多少関係があるかもしれません。あまりはっきりしない部分もあるので、その辺のところは悩ましいと思っているんですが。

○ 都築課長補佐

この場合は、上路座長の御判断になるんですけども、ここの部分について専門的な立場からコメントをいただくことは問題ないと思うんですが。

○ 上路座長

そういう立場で、堀本先生と長尾先生からコメントいただいたんですけども、それに対して、この委員会としてこのコメントに対し、どういう考え方があるのかという視点でお願いしたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。では、そういうことで話をしたいと思います。一つずつやっていきます。

まず(1)の2世代繁殖試験で、1世代目のときに、sialodacryoadnitis (SDA ウイルス)という涙腺炎症というウイルス感染があったという話がありまして、両委員とも若干指摘しているように、確かに影響が、例えば体重が低下するとか、眼にかさぶたができるというような形で出ているんだけど、一見、繁殖成績にはそんなに大きな影響はないようだというふうに見えるんです。

ところが、Fischer系ラットを使っておりまして、 $F_1$ を取ったときの成績について若干子どもが全群で少ないかなというようなことがあって、このウイルスは胎児にも、やはり致死作用を持っているものですから、その意味で本当にこれでいいのかなというところは、若干疑問には思うんですけども、トータルで統計処理をしたときに影響はないということがあるので、これもいいのかと思うんですが、お二人の委員が言われるように、これを使っていいのかどうかということを1回問い合わせをした方がいいかもしれません。

ただ、実際上は、この試験を使わなくても、2つ目の試験がございますので、繁殖試験の方は評価ができると思います。基本的に、繁殖毒性はないという形で見てよいのではないかと思います。繁殖毒性がないと言い切っていいかどうかは疑問かもしれないですね。

○ 上路座長

一応この試験は採用していいということですね。

○ 鈴木調査会座長

(1)は、ちょっとわからないところなんです。ですから参考程度にしておいた方がよいのかなと思います。これはなくても、次の(2)の試験で繁殖能に関する影響が評価できます。

○ 上路座長

では、参考データに格下げというか。

○ 鈴木調査会座長

一応、ここで2人の委員が意見を言っていますから、このコメントをメーカーに提示して、何らかの形の答えが返ってくればその時点で考えてもいいんですけども、今回はこれを抜いておいて構わないだろう。(2)の試験が使えるという話をしました。若干交尾率とか妊娠率の低下があったので、500 ppmで、繁殖能に関する無毒性量が100 ppmだという

話でよい。

それから、無毒性量としては 10 ppm という形でよいのではないかと思います。

それから、(3)発生毒性 1979 年の話のところですが、これは先ほど少しお話ししましたが、普通のやり方と若干異なっておりまして、いわゆる催奇形性の問題で、妊娠末期に殺す群を 20 匹、それから生後発育を見るというので分娩させた群が 10 匹いるという形の、ちょっと変わったプロトコールで仕事をしています。

さらに、ポジティブの化合物として、エチレンチオウレアを用いて、催奇形性の話の陽性対象としているというところがあります。

名前等々をどうするかという話のところはありますけれども、試験の全体として催奇性の部分のところを見るということであれば、試験は成立しているのではないかと思います。

それから、いくつか委員から細かい質問が出てきております。その点については、問い合わせをするしかないだろうというのと、用量の話のところ、4 mg/kg 体重/日を最高用量にしているんですが、その前にやっている試験から、アセチルコリンエステラーゼの阻害を見ていて、1.25 及び 2.5 mg/kg 体重/日で相当抑制されている。このアセチルコリンエステラーゼが、どの血漿だったのか、血球だったのか、脳だったのかというのはわかりますか。

○ 都築課長補佐

脳です。書いてあります。

○ 鈴木調査会座長

調べたんですか、こういうところを覚えていないということは私は試験に関与していないということですね。いずれにしても、脳の話で 60%とか結構強く抑制されているので、当然それを超える用量であれば、アセチルコリンエステラーゼは、相当影響されるんだろうということなんですが、この試験では、多分、アセチルコリンエステラーゼについては測定していなかったのではないですか。

ですから、これはこれでとりあえず影響があるだろうという話にしていんですが、1.45 mg/kg 体重/日というのもどうなのという話になると、当然、アセチルコリンエステラーゼに関しては、影響があった可能性は高いと考えられると思います。

そういう影響があるところで、催奇形性があったのか、なかったのかという判断になるんだというふうに考えればよいのかと思います。

それから、言葉の問題で、殺処分というのは不適切であるという形なんです、これは多分英語でいう discard というふうなことになるのかなと思っているんですが、問い合わせをしてみないと、どの程度観察していたのかということがわかりませんから、どうい



言葉がいいのでしょうか。とりあえず、剖検という形にしておいて、後で直しますか。

○ 都築課長補佐

今回、評価書には関係ないので。

○ 鈴木調査会座長

抄録ですからね。ですから一応問い合わせをするということで、試験は成り立っているのではないかと考えております。

(4)については、長尾先生の修文で済んでいると思います。

(5)の発生毒性試験のところなんですけれども、これも堀本委員から言葉の問題、表現の問題というふうに考えられるところで、健康な動物における死亡あるいは切迫という話がいかに矛盾した表現に見えるというので、おそらく対照群のとか、そういう形にすれば意味合いが取れるのかなと思います。いずれにしても、この試験自体が成立しているのかなと考えているのですけれども、胎児体重低下の評価については、152 ページのところに表がありまして、10 と 40 mg/kg 体重/日のところで体重が対照群と比べると有意差をもって低いという話があります。そのときの生存胎児数というのが、その上の欄のところにありまして、対照が 7.8 に対して 10 mg/kg 体重/日が 9.4、40 mg/kg 体重/日が 8.1、それに対して体重は対照群で 45 ぐらい、10 mg/kg 体重/日のところが 40、40 mg/kg 体重/日のところも 41 ぐらいということで、どうもこの数値からすると、胎児の数が多かった話で体重が低下しているようにも見えないような気がします。

ですから、ここでは評価書の問題としては、それを採用していますから、有意差があって、特に胎児の数が多かったので増えた、薬物の影響ではないという形のことは考えなくていい、ここは平たく評価書のようにとっていいと思います。

いくつか聞いてくれというところがありますから、これはお聞きになってよいのではないかと思います。特に長尾先生の方から、親動物の死亡率が高いという話は、確かに気になるところではあるんですが、手技の問題その他もありそうな気もするので、1回聞いた方がよいと思います。

そうは言っても、一応評価はできますし、GLPの話でもありますし、評価書の評価でいいのではないかと思います。

(6)については、多分、都築さんが説明してくれたと思うんですが、従来、最高用量のところで影響が見られなかった場合、NOAELを最高用量以上というふうには記載しておりませんで、最高用量を使うという形になっていますから、この形にさせてもらってよいのではないかと思います。

若干、不足があったかもしれませんが、以上です。

○ 上路座長

非常にたくさんあるコメントに対して回答いただきまして、ありがとうございました。

ほかの先生から疑問あるいはコメント等、今の鈴木先生の御説明でよろしいですか。いくつか申請者の方へ問い合わせさせてくれということです。試験自体が ADI を決定する上で、大きな問題になるわけではなさそうだということです。

それでは、もう時間も迫っていますので、遺伝毒性の方、お願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、遺伝毒性、37 ページから御説明させていただきます。遺伝毒性試験が行われておりまして、結果が表 10 にございます。

佐々木先生から、最初の枯草菌と大腸菌を使った試験ですけれども、大腸菌の方を DNA 損傷試験ということで分けていたんですが、枯草菌とまとめて DNA 修復試験としてよろしいということで、このように表を直しております。

処理濃度、枯草菌の方はわからなかったんですけれども、申請者に確認をいたしまして、用量を入れさせていただきました。

結果ですけれども、大腸菌を用いた DNA 修復試験で、一部陽性が出ているんですけれども、これについて佐々木先生の方から、DNA 損傷性をエンドポイントとするラットの初代培養肝細胞を用いた UDS 試験で陰性が出ていること。それから、*in vivo* の小核試験を含めて陰性であるということで、ダイアジノンには生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられるというコメントをいただいております。

アメリカの方の評価が表 11 にございます。こちらもすべて陰性でございます。

原体混在物を用いた復帰突然変異試験が行われておりまして、40 ページの表 12 に結果があるんですけれども、いずれも陰性でございました。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。それでは、ここの遺伝毒性については、佐々木先生のコメントに対して、事務局としての回答が出てきました。何かお気づきの点があれば、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 上路座長

それでは、追加資料を要求するということを前提にしながら、41 ページの健康影響評価の方をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、食品健康影響評価について御説明させていただきます。もう既に説明しております。動物体内運命試験、植物体内運命試験については割愛させていただきますが、植物体内運命試験のところでは、親化合物の 10%を超えるような代謝物はなかったということだったかと思います。各種毒性試験から、ダイアジノン投与による影響は、主に赤血球と脳のアセチルコリンエステラーゼの活性阻害でした。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められませんでした。

以上を踏まえて、食品中の暴露評価対象化合物をダイアジノン、親化合物のみと設定いたしました。

各試験における無毒性量を表 13 にまとめておりまして、今日お配りしているグラフ、プロットしたものを御覧いただきたいんですけども、亜急性毒性試験と慢性毒性試験で、コリンエステラーゼの活性阻害を指標に NOAEL を取ったものです。それぞれについて NOAEL と LOAEL をプロットいたしまして、このように結びました。参考データとなっているような、投与期間が短いものについては点線で書いております。

西川先生から、無毒性量と最小毒性量が 300 倍開いていて、このままでは問題があるんじゃないかと。確かに単純に一番低い数字を取りますと、イヌの 0.015 mg/kg 体重/日というのが根拠になるんですが、公比が 300 倍開いてしまっている。

アメリカはどうしているかということなんですけれども、評価書の 44 ページを御覧いただきますと、ADI 設定根拠資料というところで、7 種類の混餌投与による試験から総合的に判断ということで、ラットとイヌのそれぞれの試験のデータを、総合的に見て NOAEL を 0.02 mg/kg 体重/日としている。それぞれの個別の試験でいきますと、例えばイヌの 1 年間慢性毒性試験とか、血漿コリンエステラーゼの阻害を基に、0.0037 mg/kg 体重/日というのを NOAEL にしているんですが、それよりも大分高いところに ADI 設定根拠とする NOAEL を取っているということでございます。

できましたら、このグラフも活用していただきながら、ADI のところを検討していただければと思います。

以上です。

○ 上路座長

LOAEL と NOAEL の比較をしていくと、イヌの 1 年間慢性毒性試験の 0.015 mg/kg 体重/日が一番小さい。だけれども、西川先生からお話があったように、無毒性量で 300 倍開いているので、これは問題ですということに対して、事務局の方から、NOAEL と LOAEL の比較をしたら、こんなふうになっているというデータを出していただきました。

さて、どの値をもって ADI の根拠にするかということなんですけれども、西川先生、何

か御意見いただけますか。

○ 西川専門委員

300倍離れているので、低く設定し過ぎるのではないかという心配があるわけです。それに代わる試験はどれかという、イヌの試験においては90日試験にしても同様の用量を設定しており、それも使えない。そうすると、他の動物種、ラットなどのデータを使っていかとなりますと、その前提はおそらく動物種間に代謝の差がないとかのデータがあればいいのですが、ない場合は非常に判断が難しいと思います。

明快なコメントではありませんが、とりあえずそんなふう考えております。

○ 上路座長

そうしますと、今、平塚先生と山崎先生、動物代謝のところ、ほかの動物種で代謝物の比較をした場合に、それほど大きな差はなかったように思うんですが、いかがでしょうか。

○ 山崎専門委員

ラットとウシは大きく加水分解するという点で出ているだけで、イヌの情報はありません。

○ 上路座長

ないんですか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

問題は、細かい代謝の話もあるんだけど、毒性のメカニズムがどうなのかというところが問題になるんだろうと思っておりまして、この剤の毒性のメカニズムということになりますと、アセチルコリンエステラーゼの阻害という形でいいのだろうと思います。

そうだとすると、選択性というのはあまり強くないので、種を超えて、ほぼ同様な形で影響が見られる。イヌの問題がなかなか見にくいんだけど、毒性のデータが一応あるから、今日お配りしたようなところで見ても、大ざっぱに言えば1と10 mg/kg 体重/日の間、1つ短いので高いところにLOAELが設定されているものがありますけれども、でもこれは下が0.8 mg/kg 体重/日ですから、この間のところにLOAELが来ても不思議はない。そうすると、大体1と10 mg/kg 体重/日の間に来ているということとか。

ラットとマウスの話のところも、急性毒性で見ると、若干マウスの方が弱いといいますが、低い用量でLD<sub>50</sub>が出てくる傾向はあるんですけども、そうはいってもほぼ毒性学的に見れば、同じような用量レベルだろうということを考えますと、種を超えてLOAELとNOAELの話と比較してよいのかということを感じているんですけども、その辺について若干御議論いただければと思います。

○ 上路座長

それは、赤池先生、アセチルコリンエステラーゼの阻害ということに関して、生物種間での感受性の差というんですか、そういうもの、あるいはそこから派生した毒性評価というときに、どの程度関係を見なければいけないんですか。

○ 赤池専門委員

organophosphate の場合に、哺乳類同士であれば、それほど大きな違いはないと考えてよろしいかとは思いますが。ただ、問題は全身投与で投与していった場合に、単純に target molecular であるコリンエステラーゼ阻害に至るまでに、代謝・分布等の問題が入ってきますので、つまりコリンエステラーゼ阻害という様式に関しては、おそらくイヌとラットでそれほど大きな違いはないだろうと思えますけれども、用量ということを考えた場合に、ラットとイヌで本当に差がないかということになったときには、代謝の問題でどうなのかというデータはイヌに関してはないわけですね。ですから、そこはなかなか悩ましい問題だろうと思えます。

ただ、表でまとめていただいているので、非常にわかりやすくなっていますけれども、これで見るとは、あまりイヌとラットとで、ある意味で薬理効果ということにもなると思えますけれども、それほど大きな差はないと思えますし、そうすると投与量の設定がイヌの場合雑過ぎるので、なかなか難しいんですけれども、この場合にラットのデータを参考にして決めるということは、それほど大きな問題は、薬理的な立場から見ればないと考えます。

○ 上路座長

ありがとうございます。ほかの先生方、何かコメントありますか。私は非常に単純に、ラットの6カ月慢性毒性がNOAEL 0.25 mg/kg体重/日とLOAEL 1.25 mg/kg体重/日だから、これだったら試験的にも十分だから、このデータを使ってしまういいのではないかと思ったりするんですけれども、そんな安直な考えではいけないんですか。鈴木先生。

ADIを求めるとしたら、どういう生物で、どの試験で、どの影響を見たというのを必ず書かないといけないわけですね。そうすると、このデータからいったら6カ月の慢性毒性が0.25 mg/kg体重/日と1.25 mg/kg体重/日というのがあるじゃないですか。これぐらいしか採用できない、まだあるかもしれませんけれども、比較的長いものだと。

○ 鈴木調査会座長

書き方とか、今の赤池先生の説明で、ここに出されてきているデータを考えて、必ずしもイヌのデータを使わなくても、いろいろ勘案してもよいだろうということなので、ではどれを使うかという議論に行くんだと思うんですけれども、多分、先ほど都築補佐が説明

してくれた、アメリカの決め方、7種類の試験を総合的に勘案してということで、細かい話はわかりませんが、おそらく今ここで図で示したようなことをにらんで決めた。ただ、彼らの場合は、血漿中のアセチルコリンエステラーゼの阻害といったようなことを、NOAELの問題では使っているようなところがあるので、決して同一のことをやっているとは思いません。

もしラットの試験とイヌの試験で考えるとすれば、このグラフ上、点線で書いてある部分は、どちらかといえば短期間の試験なので、それは使わないとすると、実線で残されたものの中のどれを取るかという判断になるんだと思います。

そうすると、上路先生が結論的に言われたように、最も低い LOAEL で、最も高い NOAEL、それを考えると、一番真の NOAEL に近いと言えるのではないか。こういう提案になると思うんですけども、赤池先生、その辺のところはいかがでしょう。

○ 赤池専門委員

私もそのとおりだと思います。ただ、いずれにしてもイヌの用量設定があまりにもひどすぎるので、あくまで暫定的ということにしかできないと思います。

○ 上路座長

98 週というのはあれですね。

○ 都築課長補佐

約 2 年です。

○ 上路座長

では、それの方が長い。

○ 都築課長補佐

ただ、評価書の中にも書いてありましたけれども、より投与が長期化すると、症状がひどくなるとばかりは言えなくて、コリンエステラーゼ活性についてはだんだん阻害活性が弱くなったというデータもございましたので、2 週間で最高に達して、より長期に投与を続けると下がっていくということですから、6 カ月と 98 週間というのは、多分コリンエステラーゼの活性阻害に関しては、大きな差はないと思います。

○ 鈴木調査会座長

もう一つ加えると、どうやら遅発性の神経毒性というのはないように見えるんです。ですから、その辺のところも、今の補佐の長期間あるいは短期間の問題をどう考えるかというところの裏づけにはなると思います。

○ 上路座長

いろいろ御検討いただきましたけれども、イヌでは用量設定もよくないし、ちょっと無

理だなというのが皆さんの御意見だと思います。

そうすると、その次にラットのどの試験結果を使うのが一番妥当かということなんですけれども、皆さん、御意見をお聞かせください。

どうぞ。

○ 赤池専門委員

鈴木先生が御指摘されて、私が勘違いして伺ってない限りは、やはり6カ月慢性毒性試験、これがLOAELが一番低くて、NOAELが一番高い、間も狭くなっていますし、このLOAELがほかのもの比べても一番低い値になっていますので、この6カ月慢性毒性試験の値を取るのが妥当ではないかと考えますけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

ほかの先生は、西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

表を見ているとそうと思いますが、この試験は29ページにありますように、1972年の古い試験です。44ページの表の下に、米国での評価では、7つの試験を総合的に判断したとあるのですが、その中には入っていません。

ですから、やはり何か問題があると思います。

○ 上路座長

そうすると、その次は98週間の慢性毒性試験。これはGLPは取ってないんですか。でも、この時期だったらGLPをとってもおかしくない。

○ 都築課長補佐

アメリカの評価書に記載がなかったのも、書いてないんですけれども、おそらくGLP対応でやられていると思います。

○ 上路座長

それは確認していただかなければいけないんですけれども、相磯先生、どれがいいですか。非常に変な聞き方をしますけれども。

○ 相磯専門委員

先生方のおっしゃることはもともとで、確かに上路先生が推薦なさった、LOAELが1.25 mg/kg 体重/日、NOAELが0.25 mg/kg 体重/日、これが一番いいと思うんですけれども、やはりちょっと、西川先生がおっしゃるように。そうすると、やはり(2)の98週間の慢性毒性試験を採用せざるを得ないのかなと思います。

○ 上路座長

それは、西川先生が御指摘になったように、すごく比率が大きいですね。

○ 都築課長補佐

2年間の慢性毒性／発がん性併合試験でしたら、GLPで行われていますし。

○ 上路座長

どれですか。0.1 mg/kg 体重/日と 1.5 mg/kg 体重/日というものですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 上路座長

31 ページの(5)ですね。これが GLP で、これは日本のものですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 上路座長

2年間慢性毒性／発がん性併合試験の NOAEL が 0.1 mg/kg 体重/日と LOAEL が 1.5 mg/kg 体重/日。そうすると、無毒性量が 0.1 mg/kg 体重/日、これが妥当ですかね。ほかにお気づきのデータはありませんでしょうか。

皆さんからの御意見を基にしますと、各試験の無毒性量の最小値が、ラットを用いた 2年間の慢性毒性／発がん性併合試験の 0.1 mg/kg 体重/日、そうするとこれを根拠として 0.001 mg/kg 体重/日を ADI と設定するというので、審議結果（案）として提示したいと思いますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 西川専門委員

そもそも暫定 ADI を設定するということでしたが、通常、暫定の場合は厳しめに取るのではなかったですか。

○ 上路座長

そうですね。すごく心配なのは、この剤は物すごく使用範囲が広いと思うんです。そうすると、低い設定をすると現場が農薬を使えなくなる。そんな心配はしてはいけないのかもしれないんですけども、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

安全性第一で。

○ 上路座長

もちろんそうですけれども。でも、特別に緩くしているわけではないと思います。無毒性量 0.1 mg/kg 体重/日で ADI を 0.001 mg/kg 体重/日ということで結論にしたいんですけども、よろしいでしょうか。



どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

西川先生の言われる、暫定だから厳しめに付けた方がいいんじゃないかという話で、この評価書のところで、実は ADI のところを NOAEL 0.1 mg/kg 体重/日を取っているわけですが、実は抄録の記載なんです、これはベンチマークドーズの方からすると、メーカーの方は同じ試験を使って 0.4 mg/kg 体重/日と言っているんですね。その 0.4 mg/kg 体重/日は、我々としては今のところ認められないということからすると、0.1 mg/kg 体重/日というのはわずかに厳しめかなということで、もし納得いただければということですが、いかがでしょうか。

○ 西川専門委員

いいと思います。

○ 上路座長

それでは、非常に難しいお話になってしまいましたが、御協力ありがとうございました。ADI を 0.001 mg/kg 体重/日ということで案を出したいと思います。

それでは、その次の事務局としての扱いについて、お願いします。

○ 都築課長補佐

本日いろいろと御指摘の事項をいただきましたので、それを踏まえて評価書の修正をしたいと思います。また、抄録の記載等を確認するところについては、申請者に伝えたいと思います。

とりあえず、本日いただきました 0.001 mg/kg 体重/日という ADI を幹事会に報告させていただきます。

○ 上路座長

あとついでながら、これはあくまでも暫定ですので、きちんとしたものを出すときには、いろんな指摘がありますので、それを前提にしていろんなデータを整備していただきたいというお願いをしたいと思います。

ありがとうございました。すごく時間を食ってしまったんですけども、次のところはとても最後まで行けないと思うんですけども、次の剤のジメテナミドの考え方とか、そういうものについて御説明をいただくことが第一ですね。

○ 都築課長補佐

できましたら時間いっぱい、5時半までやらせていただいて、今回終わらないでしょうから、できるところまでやって、次回継続でまた審議をさせていただくという形でいかがでしょうか。

○ 上路座長

わかりました。それでは、40分まで休憩とします。

(休憩)

○ 上路座長

それでは、よろしく願いいたします。ジメテナミドということで、光学異性体と両方ありますけれども、前提条件もお話いただいてということで、最初に高橋さんの方からお願いします。

○ 高橋評価専門官

まず、資料2の4ページを御覧ください。ここに審議の経緯が書いてございますけれども、ジメテナミドは除草剤として、ラセミ体の方が1997年に初回の登録をされております。いわゆるポジティブリスト制度に伴う暫定基準が設定されております。

次に、S体を主の有効成分とするジメテナミドPというものが新規申請されまして、2008年6月2日付けで、厚生労働大臣より意見聴取されております。

化合物の構造につきまして、7ページを御覧ください。ここに構造があるんですけども、まずラセミ体がジメテナミドという左の方になりまして、S体とR体が1対1で入っているものです。ジメテナミドPというのがS体のみを、かなりの割合で高めたものとなっております。S体の方が殺草、草を枯らす効果が高いということから、S体の純度を高めることによって総ジメテナミドの投下薬量を環境中に放出する量が減るということで、そういうメリットがあるような剤でございます。

作用機序としましては、非ホルモン型の吸収移行型の除草剤で、雑草の超長鎖脂肪酸の生合成を阻害し、枯死させるものでございます。

資料のセットが複雑でございますので、概略を説明させていただきます。本日のデータセットにつきましては、ラセミ体またはS体を被験物質とする試験が含まれております。ジメテナミドPの抄録の最初のページを開いていただきたいと思いますけれども、ここに安全性の考察というものがございまして、まず1番のところに化学的同等性というのが書いてございます。まず、ラセミ体とジメテナミドPについては、化学的に異性体の比が異なる以外、混在物は質的に同等だということが、ここに説明してございます。

異性体の比から考えますと、ラセミ体の試験では、P体の試験に比べてS体の投与量が2分の1しかないということになるんですけども、4ページに結論があるんですけども、毒性や代謝動態についても差がないという申請者の考察が出てきております。

具体的にそういうことに基づいて、P体のデータは大半がラセミ体のデータで代替された形になっております。具体的には、動物代謝はフルの試験をラセミ体で行ってしまして、P体については *in vitro* の試験で代謝物のプロファイルが同じことを確認しているという結果になっています。

植物代謝につきましては、ラセミ体のみで行われております。

環境動態につきましては、一部を除いて、ラセミ体とP体で比較するような形でデータセットができています。

薬理、急性毒性試験、刺激感作は、ラセミ体、P体それぞれで実施されて、おのこの結果が比較できるような形になっております。

長期試験につきましては、ラットを用いた亜急性毒性が、ラセミ体とP体で実施されておりまして、その他の慢性毒性／発がん性試験は、ラセミ体のみというセットになっております。

発生毒性につきましては、繁殖毒性はラセミ体のみ、ラットの催奇形性試験はラセミ体とP体で実施されてしまして、ウサギの方はラセミ体のみという形になっています。

遺伝毒性の方は、ラセミ体とP体でおのおの実施されております。

こういったデータセットで評価をお願いするんですけれども、そもそもこのラセミ体とP体の動態や毒性が同等と評価できるのかどうかといった点、またP体の試験省略が妥当かどうかという点、それを同等だと判断していただいたら、最終的にはADIを総ジメテナミドとして提案することでよいのかどうかという、ちょっとイレギュラーな形での御評価をお願いすることになると思います。

以上です。

#### ○ 上路座長

ありがとうございました。今、御紹介いただきましたけれども、最初にこのペーパーの内容について、一番下の4行、このところを共通認識として、どういう形でできるのかということをもまず考えて、その上で評価書の方へ入っていくことにしたいと思います。

最初に、ラセミ体とP体、申請者の方から出ているものには、動態と毒性が同等であるという書き方がしてあるんですけれども、本当にそれはそういうものなのでしょうかということですが、皆さん、どう思われますでしょうか。

私も光学異性体をやったことがあります。でもそれは殺虫剤でやったので、そのときはR、Sで、いわゆる虫に強いものは酵素活性も違うしという感じはしていました。ただし、あまり代謝自体は変わりがなかったという記憶をしています。

ただ、今回の場合、作用点が除草剤ですから、そういう面でいったら、あまり毒性的に、

いわゆるヒトへの健康影響というところではあまり関係ないのかなという気もするんですけども、いかがなものでしょうか。先生方の今までの御経験も含めて、同一であるとしていいかどうか。

○ 高橋評価専門官

先生、説明しながら、その箇所、箇所で、またそういったコメントも出していただきながら進めますか。

○ 上路座長

それも当然やっていただかなければいけないんですけども、こういうものを出されたときに、一体でいいんだと、言われたとおりの考え方でいいんだということがあれば、もうそれでいってしまうのかなと思ったりするんですけども、いかがですか。

○ 田村専門委員

これまでに、こういった事例があるかどうか、まず教えていただきたいと思います。例えば、ピレスロイドのときも光学異性体で、最初はラセミで出ていると思うんです。その後、分けてS体が出ています。

そういうときに、こういう代謝物とか、特に上路先生がおっしゃった、我々が関係する植物代謝とかに対しては、同等であったかどうかというのは、もう既にデータとしては報告されているのではないかと思います。光学異性体のものとラセミの同等性、いろんな毒性も含めてだと思えますけれども、その点については、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

過去、うちの農薬専門調査会で審議した光学異性体とラセミ体との比較でいいますと、インドキサカルブとインドキサカルブ M というもの、これは殺虫剤ですけども、この比較をしたことがございます。これは、短期の試験だと若干毒性の違いが出ているんですけども、長期の投与になりますと、一番毒性的に効いてくるのが特定の代謝物であって、それはインドキサカルブでもインドキサカルブ M でも同じものができるということで、長期試験についてはラセミ体の試験で代替することができるだろうということを申請者が申しまして、大体その考えでほぼ受け入れられたんですけども、若干申請者の資料の作りが悪くて、完全に置き換えという結論には至らなかったんです。毒性の本体が共通であるというところについては、先生方は御了解されておりました。

もう一つがメタラキシルとメタラキシル M です。メフェノキサムは商品名でございます。この剤については、完全にラセミとメタラキシル M の方で毒性が同等であるということで、これは亜急性毒性試験までの比較をして、同等性を確認した上で、慢性毒性試験についてはラセミ体のデータで置き換えるということでやっております。そういった事例はござい

ます。

○ 上路座長

意外にピルスロイドが今まであまり出てきてないんですね。

○ 都築課長補佐

出てきてないですね。

○ 田村専門委員

ありがとうございました。

○ 上路座長

ほかの先生方から、この光学異性体の考え方。動物代謝の方は、どんなふうになっているんですか。

○ 平塚専門委員

光学異性体は、生体内のキラルなタンパク質との間で、キラル・キラルインターアクションというのが当然あるので、差がないということは厳密には言えないと思うんです。ただ、どこまでその差を差として見るかということで、やはりそれぞれの毒性を評価するときの活性、例えば毒性活性本体の生成に代謝の立体選択性が関係してくる。そういった場合には、やはり問題になると思うので、それぞれ各ステップの代謝で、立体異性体間で違いを見ていかないと、なかなかわからないのかなと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

毒性の方では、特別に光学異性体という感覚はあるんですか。

○ 相磯専門委員

今までそういうことは初めてなんですけれども、抄録の5ページ～10ページにP体とラセミ体を並べた結果が出ていますね。これが、果たしてこの表に書いてある毒性データ、これからいろいろ審議していくと思うんですけれども、ここで訂正があればそれを書き入れて、横に並べてみて、差があるかどうかを見ていく必要があると思います。

○ 上路座長

わかりました。本当に同等性があるという、申請者の言っていることに対して、きちんとここを見直ししながら、意識しながら見ていきたいと思いますということで進めましょうか。

どうぞ。

○ 田村専門委員

今、平塚先生がおっしゃったように、キラル・キラルインターアクションですから、代謝物のプロファイリングはいっしょだと思うんですが、量が変わってくる可能性があるとは

思います。だから、植物代謝の場合は、ラセミだけのデータですが、代謝物はいっしょであつても、その残留量がいっしょかどうかというのは、これはやってみないとわからない。おそらく減ってくるか、全くなくなるかもしれませんが、この場合はSですから、S体を代謝しなかったら親がずっと残るとか、そこが非常に気になるところです。

○ 上路座長

そうですね。そうやっていくと、この化合物の作用点が一体何なのか。選択毒性をやるときに、その代謝の差で選択性を持って行くことが除草剤の場合にあるものですから、そこを確認して、作用点が一体何なのかということを見ていただければ、大体の想定はできるのではないかと思います。

それでは、本論に入ってください。お願いします。

○ 高橋評価専門官

それでは、8ページから説明いたします。まず、代謝試験に用いた標識化合物ですけれども、チオフェン環の3位の炭素を標識したもの、5位の炭素を標識したもの、ジメテナミドPの3位の炭素を標識したものをを用いております。

まず、1.動物体内運命試験でございます。ラセミ体を用いて、血中濃度推移が測定されております。3位のを標識した標識体を用いまして、単回投与、静脈内投与、高用量の単回投与で試験が実施されております。

結果は表1に示されていますけれども、血中濃度は雄より雌で高く、すべてのラットで $C_{max}$ への到達は遅かったという結果になっております。

静脈内等につきましては、投与後72時間、ほぼ一定の濃度で推移しております。

高用量の単回投与では、160時間後まで血中濃度推移に明らかな低下が見られず、 $T_{1/2}$ は算出できなかったとなっております。

いずれの投与群におきましても、投与68時間後の血中濃度推移が高い値を示したことから、放射能は何らかの血液成分に結合していることが考えられたということで、これに関しては後ろの方でメカニズム試験が実施されております。

続きまして、排泄試験でございます。Wistarラットを用いまして、3位の標識体で、低用量で単回経口または静脈内投与、高用量で単回経口投与、低用量の反復試験が実施されております。

排泄率は表2に示してございます。168時間で総投与放射能の86~97%が排泄されました。低用量投与群における尿中排泄率は、31~53%で、その4分の3が投与後24時間で排泄されております。尿中排泄率は、雄より雌の方が高く、糞中排泄率は雌より雄の方が高いという結果でございました。高用量につきましては、雌、雄とも尿中への排泄が有意で

ございました。

胆汁中排泄試験でございます。結果は表 3 に示されているとおりで、168 時間における胆汁中への排泄は、雄で 82%、雌で 75%、胆汁排泄の少なくとも 90% は、投与後 24 時間で起こり、肝クリアランスが早いという結果になっております。

ここから計算されました吸収率は、雄で 94.5%、雌で 92.8% ございました。

体内分布試験でございます。主要臓器における放射濃度は、表 4 に示してございます。

投与 1 時間後に最高に達した後、減少しております。

各臓器に比較的高く分布しておりまして、血液、脾臓では、投与 68 時間後まで高い濃度が持続しております。

代謝物の同定・定量でございます。結果は表 5 に示してございますが、動物の性別に関係なく、ジメテナミドはグルタチオン抱合を初発反応としまして、それに続く酸化、水酸化等が生じる経路、また二量体の形成、閉環等、広範囲に代謝されると考えられております。

すべての投与群で、同じ代謝物が検出されております。

続きまして、12 ページのジメテナミド光学異性体との *in vitro* 代謝の比較試験でございます。Wistar の肝切片を用いまして、ジメテナミドまたは P とともに培養して、*in vitro* 代謝の比較が行われております。

結果は表 6 に示されております。*in vitro* 試験での代謝率は、ラセミ体で 56.8~96.5%、P 体で 46.0~76.5% であり、有意差は認められておりません。主要代謝物の相対量はラセミ体と P 体で同様であり、*in vitro* 試験でラセミ体と P 体の代謝は質的にも、量的にも同等であると考えられたという結論になっております。

続きまして、ラットにおける植物代謝物の検索ということで、ラセミ体の試験が行われております。植物代謝物である M27、M31、M32 がラットで生成するかどうかを確認した試験でございます。

その結果、尿中に M27、M31、糞中で M27 が確認されております。M32 は確認されておりました。

続きまして、*in vitro* の肝・腎の代謝の定量的検討をラセミ体で行っております。*in vitro* におきまして、ラットの肝・腎酵素により、ジメテナミドは急速かつ広範囲に代謝され、M2 からここに掲げるような代謝物が検出されております。代謝経路としましては、第 1 段階としてグルタチオン抱合、その後硫黄を含む代謝物が、肝と腎の連続的な酵素反応によって生成されていくというふうに考えられております。

続きまして、ジメテナミドとその誘導体のラット及びヒトヘモグロビンとの共有結合能

に関する研究が行われております。本試験は、先ほどラットの血中濃度推移試験で、168時間後でも血中濃度が高かったことから実施された試験でございます。

まず、メトヘモグロビンの測定をしております。Wistar ラットを用いまして、非標識のジメテナミドを、最高投与量 400 mg/kg 体重/日の用量で、4日間連続経口投与で試験が実施されております。血液を採取してメトヘモグロビンが測定されておりますが、増加は認められなかったという結果になっております。

続きまして、アガロースゲルでのヘモグロビンの電気泳動試験が実施されております。ラット及びヒトの透析溶血液と、非標識のジメテナミドまたは3位標識のジメテナミドを使って、電気泳動による分析が行われております。

ジメテナミドを溶血ラット赤血球に反応された場合は、共有結合を示唆するラットヘモグロビンとの強力な結合を示し、溶解したヘモグロビンへの放射能の取り込みが認められました。一方、溶血ヒト赤血球に反応させても電気泳動パターンに変化はありませんでした。

続きまして、ヘモグロビン鎖への結合試験が行われております。ラット血液との相互作用を特定し、ヒトに外挿するために行われた試験でございます。

ラット及びヒトヘモグロビンのいずれのヘム分画にも放射能はほとんど検出されなかったが、ラットではグロビンに大部分の放射能が含まれ、ヒトのグロビンには極めて少量の放射能しか検出されておりました。

以上の結果から、ジメテナミドはラットヘモグロビンとの相互作用は、種特異的な反応であり、ヒトの血液とは結合しないということが示されました。

平塚先生の方から、用語の修正をいただいております。

引き続きまして、15 ページの方でございます。マウスにおけるスルホン酸体の検出試験でございます。マウスを用いまして、代謝物の検出同定が行われております。尿中・糞中の排泄率は表7に示してありまして、代謝物は表8の方に示してございます。

排泄率は、雌雄で同等でございまして、高用量で尿中排泄が増加したという結果になっております。

マウスにおきまして、ジメテナミドは代謝されて、スルホン酸体の M27、M31 を生成することが確認されました。ラットにおける経皮吸収試験が行われております。ラセミ体及びP体を用いて試験が実施されております。結果は表9に示されております。Frontier 6.0 という媒体を用いたラセミ体の経皮吸収率は約18%に限定され、皮膚浸透性の飽和が示されておりますが、P体の吸収量は最大で27%、用量相関的に増加して、飽和が示されていないという結果になりました。



ただ、このラセミ体とP体に見られた皮膚浸透の違いは、製剤媒体の違いによるもので、同じ媒体を用いた場合には同等であるという考察がされております。

同じく *in vitro* の皮膚への浸透性試験が実施されております。この結果、0～8時間で、浸透した検体はヒト及びラットとも暴露量の1%未満であり、皮膚のバリアー機能が確認されております。0～24時間におきましては、ヒト及びラットでそれぞれ2.9%、2.4%でございました。

もう一本の *in vitro* の浸透性の試験が実施されておまして、ラット及びヒトの皮膚を用いて実施されております。24時間の暴露で、ラットは用量に関係なく、暴露量の40%が皮膚に浸透し、ヒトでは皮膚洗浄液から最も多くの放射能が検出され、ヒトでの皮膚への浸透は低用量で最大で26%あるという結果となっております。

ここまで、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。それでは、平塚先生、全体を通しまして、何かございますか。用語の使い方が修正されていますけれども、そのほかにもいかがでしょうか。

○ 平塚専門委員

先ほどのラセミ体とS体の純度の高いものとの代謝の差異というのは、非常に重要な点かと思うんですが、それぞれ御説明いただきましたような申請者からの結論でいきますと、種差などは認められている。尿や糞中への排泄率の差とか、そういったところは見られるんですが、特にこの中で大きな問題はないと思いますが、先ほどのラセミ体とS体の代謝の差異を見るときに、例えば *in vitro* の実験で、その主代謝経路はグルタチオン抱合反応が主代謝経路だというふうに前から言っているわけですが、7ページの構造式、ジメテナミドとジメテナミドP、このSとRのエナンチオマーを分別して測ることができるとすれば、ラセミ体を使って *in vitro* である一定時間代謝させたときの初発反応のエナンチオマー間の差というのは見ることができます。つまり残存する原体を経時的に測ることによって、ラセミ体中のS体の方がかなり速く代謝されれば、当然S体がなくなってくると続いてR体が代謝されるという反応になっていきますから、ラセミ体を使った初発反応のSとRの代謝の差異というのは見ることができると思うんです。ここで見ているのは、すべて代謝物を見ているので、異性体間の差を見るというのは、とても難しいことだと思うんです。

そういった実験も *in vitro* の中で入れていただくと、トータルではわかりませんが、原体の代謝酵素の光学異性体間での代謝速度の差というのは、かなりはっきり見ることができると思います。

もう一つですが、抄録の 314 ページに、ラセミ体と S 光学異性体間の代謝率の比較という実験がされているわけですが、私も光学異性体間の代謝というのは随分やってみて、抄録の結果を見る限り差があると思います。ただ、それが毒性とどう関係するかというところですので、先ほど冒頭上路先生から意見を求められたときに、S と R それぞれ単独に見ていかないと毒性と代謝というのは、非常に判断が難しい。トータルではなかなか見えないだろうという感じがしております。取りとめのない話になってしまいましたけれども。

○ 上路座長

HPLC で光学異性体のカラムを使えばできるわけですね。多分そうですね。

○ 平塚専門委員

おっしゃるとおりです。

○ 上路座長

だから、ラセミで、1 対 1 で入れておいても、時間が経つことによって代謝反応させたことによって、どれだけの量が減るかというのはすぐにわかりますね。

○ 平塚専門委員

わかります。

○ 上路座長

だから、簡単にできると思いますけれどもね。

○ 平塚専門委員

ですから、本来ですと S 体と R 体を別々に使って評価すれば、それも疑う余地はないわけですが、ラセミ体と片方のエナンチオマーを使っての研究ということになると、代謝ということだけを考えた場合には、ラセミ体の代謝の光学異性体間の差というのは、*in vitro* でポイントだけを見ておくというのは、やはり重要かと思います。

○ 上路座長

それほど大変な仕事ではないはずですね。

○ 平塚専門委員

そう思います。

○ 上路座長

どうぞ。

○ 山崎専門委員

たたき台の 13 ページの 8 行目～11 行目にわたって、*in vitro* でラセミと P の代謝の違いを書いているところなんです、今の案ではラセミ体が 56.8～95.0、この平均値が 84

と出ているんです。光学活性の方は 46~75 で、平均が 63 とあります。傾向は、光学活性の方が代謝が遅い。ただ、この中では有意差がないということで、そういう表現が抄録の方に入っているんですけども、データを見ますとラセミ体の平均値より低い値は 2 つしかなくて、かなり早いように見えています。この 56.8 というのはやけに低くて、これが平均を下げています。全般に非常に早いように見えています。ですから、懸案としては、同等というよりは差が検出できてない。N が 10 個ありまして、10 個のうち光学活性の方は均等にばらついているんですが、ラセミ体は非常に低いのが足を引っ張って、見かけ上差が出てないように見えておりますので、この範囲においては平均値を書いていただいて、傾向はあるけれども有意差はないとしていただいた方が、今後の議論にいいのではないかと思います。

ですから、どうも差が出ているような感じであります。

84 という数字と 63 という数字、それぞれの標準偏差を 12 と 11 という数字がありますが、中身の様子がちょっと違うところがあります。

以上です。

○ 上路座長

でも、それはもう試験をやっているから、考察の仕方だけですね。

○ 山崎専門委員

そうですね。質的、量的に同様とはっきり言い切れるのは、少し抵抗がありまして、傾向はラセミの方が早いようだけれども、調べた範囲では有意差はなかったと申請者は考えていて、抄録 314 ページに出ている表現を持って来ていただいて、傾向はある、しかし、有意差はないというのが、この後の議論になると思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。いずれにしても動物代謝のところ、ラセミ体と P 体との同等性があるのか、差があるのか、あるいは代謝物のでき方についてなのか、代謝物一つひとつなのか、そここのところの考察は、どこかで加えていただかないと困りますということをお願いします。それでいいですね。

どうぞ。

○ 平塚専門委員

あともう一点、13 ページの(4)の *in vitro* の肝及び腎代謝の定量的検討(ラセミ体)というところですが、抄録でいうと 282 ページ~284 ページに、条件と結果が記載されておるんですが、まず *in vitro* の条件設定というところで、結果との整合性が取れているのかという感じがいたします。

例えばどういうことかと申しますと、申請者は肝の細胞質画分、サイトゾールを用いた系、283 ページの(1)です。(2)としては、肝ミクロソームを用いたインキュベーション系、(3)では、その(1)と(2)を混ぜた、肝ミクロソームとサイトゾール、腎 S9 を用いたインキュベーション、最後に(4)肝ミクロソーム及びサイトゾールを用いたインキュベーションということで、各細胞画分と補酵素要求性と生成されてくる代謝物とを分析している内容になっていると思うんですが、例えば(1)のところ肝サイトゾールを用いて、NADPH 及び GSH を存在させて反応をかけているわけです。a、b というのを詳細に見ていくとわかるんですが、生成してくる代謝物というのは、M24 というのがグルタチオン抱合体になります。それと、少量の M25、これはシステイン抱合体になります。つまりサイトゾールを用いてグルタチオン抱合反応を触媒する酵素、グルタチオン S トランスフェラーゼという酵素ですが、その主要分布画分を用いて抱合反応を見ているわけですが、そのときに GSH 抱合体だけではなくて、M17 というのは N アセチル化されたシステインですけれども、M25 システイン抱合体ができていて、こういったものを調べているわけです。

実は、彼らが分析している代謝物の中に、硫酸抱合体も出てきています。硫酸抱合体の硫酸のドナーが一体何なのかというのが、非常に不明確です。というのは、通常は PAPS が補酵素になりますけれども、ここではグルタチオン抱合反応の補酵素は入れています、硫酸抱合のための補酵素は入れてないといったようなところもありますし、また肝ミクロソームを用いての反応も行っているわけですが、そこから生成してくる代謝物が、本当にミクロソーム画分の酵素によって触媒されてできてくる代謝物であるのかどうかというのが非常に紛らわしいんです。

非常にわかりづらい言い方をしているかもしれませんが、細胞質画分とミクロソーム画分を使い、いくつかの補酵素を添加して検討しているということは、それぞれ関与している酵素系を想定し実証することが目的だと思うんですが、彼らが分析している代謝物というのが必ずしも想定される、いわゆる教科書的に言われている代謝物だけではなくて、それ以外の、ちょっと理解できないような代謝物もできている。そういう結果が記載されているんです。

その辺についての整合性というか、この実験をやる意義というのが、もう一つ明らかではないというコメントがあります。

○ 上路座長

今、お話されたことを、もう一遍確認して申請者の方へ問い合わせる、そして、平塚先生にもう一遍確認していただいて。

○ 平塚専門委員

代謝物が多いので、こんな説明になってしまいましたけれども、疑問点がいくつかありますので。

○ 上路座長

酵素反応ですから、大体こんなものができてくるというのは、大体想定できますからね。ほかに動物代謝のところ、山崎先生、大丈夫ですか。

○ 山崎専門委員

大丈夫です。

○ 上路座長

植物代謝にいきます。

○ 高橋評価専門官

16 ページ、植物代謝でございます。とうもろこし、だいず、てんさいを用いて試験が実施されています。まず、とうもろこしなんですけれども、実使用濃度と過剰薬量で、土壌表面に発芽前処理をして、試験が実施されております。分布は表 10、代謝物が表 11 に示してございます。処理 50 日後に採取した試料において、最大 0.7% TAR でありました。茎葉部から穂、穀粒への放射能の移行は小さく、90% TRR 以上が茎葉部に存在しました。

代謝物は、7 行目に掲げられているようなものができているんですけれども、いずれも 10% TRR 未満でございました。そのほかに、未同定代謝物が 30 以上ありましたが、そちらも 10% TRR 未満でございました。穀粒につきましては、総残留放射能は少なかったために、代謝物の同定ができておりません。

ジメテナミドのとうもろこしにおける推定代謝経路は、塩素と水酸基の置換反応、その後の水酸基の酸化による M23 の生成、チオグリコール酸抱合体 M32 及びスルホキシド体 M31 を経由したスルホン酸体 M27 の生成、3 番目としましてチオ乳酸抱合体 M26 及びスルホキシド体 M30 または M31 を経由した M27 の生成と考えられ、田村先生の方から修文をいただいております。

引き続きまして、だいずの方でございます。こちらも通常使用量と過剰薬量を土壌表面に発芽前処理しまして試験が実施されております。だいずは土壌よりジメテナミドを吸収し、総残留放射能は処理量と比例して増加しております。ただし、吸収された放射能のほとんどが根及び茎葉部にとどまることが示されております。

いずれの時期においても、子実において親化合物は検出されておりました。

ここに示すような代謝経路がだいずにおいても想定されております。

田村先生からコメントをいただきまして、①については、このような形で削除するという対応を取らせていただきました。

②については、申請者の方に確認したいと考えております。

引き続きまして、てんさいの方ですけれども、てんさいの子葉展開後に、実使用濃度で3回、高薬量で4回で、植物体全体に散布するという試験が実施されております。結果は、表14に示されております。

茎葉部及び根のいずれにおいても、親化合物は検出されなかった。主要代謝物としましては、根部では23、27、28、29、茎葉部では27、29、30と同定されておりますので、いずれも10%TRR未満という結果になっております。

そのほか、50種以上の未同定代謝物が検出されました。

植物における代謝経路のまとめが、20ページに記載してございますけれども、代謝経路につきましては、植物体間で大きな差は見られず、グルタチオン抱合による24の生成、その加水分解による25の生成、25の脱アミノ化によるM26、M32の生成、またマロン酸との反応によってM29、次いで酸化でM28、M30、M31の生成、 $\beta$ -リアーゼ開裂及び酸化によってM27の生成と考えられました。

M23につきましては、一部は土壌からの吸収も推定されております。

こちらにつきましては、田村先生の方から、確認事項のコメントをいただいております。植物につきましては、以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。田村先生、何かコメントございますか。

○ 田村専門委員

修文は御連絡したとおり直っておりますので、あと申請者の方にいくつか確認していただきたいと思っております。ただ、先ほど申し上げましたラセミ体処理とS体処理で、代謝に差があるかどうかということですが、いずれも親化合物が検出されていないということで、例えばラセミ体のうち的一方だけを分解しているのであれば、親化合物が残ってもいいと思われれます。親化合物が残っていないということは、ラセミ体ですね。R、S両方とも分解しているんだろうと思っております。

したがって、代謝のプロファイルとしては、P体とラセミ体は同様であろうと思っておりますが、先ほど申しましたように、量が本当にいっしょかというところは、まだ気になるところです。

○ 上路座長

そうですね。それはありますね。本当にというのは失礼な言い方なんですけれども、本当に光学異性体のデータがないんですかね。普通やると思うんですけれどもね。私もやったことがあるので、ちょっと確認をしてください。

○ 高橋評価専門官

確認事項があるので、量のことについて考察してもらうとともに、試験があるかどうか。

○ 上路座長

そうですね。かなり長い間、50日とか100日の間で、親化合物を追いかけていますから、親化合物がなくなってしまうということも想定されますが、代謝を追いかけることができないかと思うんです。ちょっと調べていただいて、どうもろこし、えだまめ、みんな長いですね。

質問事項がいっぱいありますから、そのときにいっしょに聞いてください。お願いします。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 上路座長

あと環境のところ、お願いします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、20ページの土壤中運命試験になります。好氣的土壤中運命試験がラセミ体で実施されております。残留放射能は表15、主要成分は表16に示しております。

結果としましては、好氣的土壤におけるジメテナミドの分解には、微生物が関与していることが示唆されております。ジメテナミドは経時的に分解し、処理365日後には2.2% TARまで減少しております。主要代謝物は、M23と二酸化炭素でありました。

そのほかの未同定代謝物につきましては、いずれも10%未満、推定半減期38日ございました。

続きまして、好氣的土壤中運命試験のP体、ラセミ体の比較試験が実施されております。埴壤土を用いまして、各標識体を処理して試験が実施されております。そのほかに、5倍の過剰量処理区で分解物の同定試験が実施されております。

結果は表17に示してございます。分解物としては、ここの31行目に示してあるようなものが同定されておりますが、いずれも10% TAR未満でございました。

主要分解物の約30%は二酸化炭素で、両化合物とも半減期は10日でありました。両化合物間には、好氣的土壤中における挙動及び分解に差はないものと考えられております。

続きまして、嫌氣的土壤中運命試験になります。ラセミ体を用いて実施されております。

結果は表18の方に示してございますが、嫌氣的土壤中ジメテナミドは経時的に分解し、93日後には63.2%まで減少しております。主要代謝物は23で、半減期53.8日ございました。

田村先生の方からコメントをいただいております。ここもメーカーの方に考察させる必要があるかと思っております。

続きまして、土壌表面光分解比較試験が実施されております。P体、ラセミ体を用いて試験が実施されまして、いずれも緩やかな分解を示し、23日後にはそれぞれ57.6及び64.3% TARの親化合物が残存しておりました。主要分解物は二酸化炭素であり、推定半減期としましては、それぞれラセミ体で40日、P体で56.8日、土壌表面の分解における挙動及び分解にP体、ラセミ体の差はないと考えられております。

土壌吸着試験につきましては、ラセミ体の方で、有機炭素含量によって補正した係数としまして32~87、P体の方では表19に示してあるような結果となっております。P体の方が若干吸着率が高くなっております。

水中運命試験でございます。加水分解試験がラセミ体を用いて実施されております。pH4~9のいずれの緩衝液中でも、ジメテナミドの分解は認められておりません。この試験条件については、確認したいと考えております。

加水分解試験がP体を用いて実施されております。試験期間中、P体も同じく安定でありまして、加水分解は環境中での分解要因ではないと考えられております。

水中光分解試験がラセミ体で実施されております。親化合物は徐々に減少し、19日後には42.7%まで減少しております。主要分解物としましては二酸化炭素、19日後に7.8%が生成しております。そのほかの分解物として、化合物1を追加した方がいいということで、上路先生からコメントいただいております。そのほかM3、9、11といったものが生成されておまして、推定半減期は太陽光換算で23.9%でございました。

水中光分解試験で、滅菌蒸留水と自然水を用いて、ラセミ体で実施されております。滅菌蒸留水では、推定半減期が333時間、自然水では約36時間ございました。

水中光分解試験で、滅菌自然水を用いて、ラセミ体、P体それぞれで実施しております。親化合物は徐々に分解して、17日後には24.4、29.8%までそれぞれ減少しております。主要分解物は、二酸化炭素でございました。

この比較試験の結果から、26ページの方に、滅菌自然水中光分解における、P体、ラセミ体の挙動及び分解に差はないものと考えられております。

水中光分解試験がP体を用いて実施されております。こちらも主要分解物は二酸化炭素であり、16日後には6.5%生成しております。分解物としましては、化合物I、M3、M9、M11というものが同定されておまして、挙動はラセミ体と同様であると考えられました。

土壌残留試験につきましては、表20の方に結果が示されております。M23につきましては、いずれの時点においても定量限界未満でありまして、親化合物の方につきましても、



圃場で最大 20 日程度の推定半減期となっております。

27 ページ、作物残留試験が、とうもろこし、だいず、キャベツ、えだまめを用いて実施されております。ジメテナミドと M23、M27 を分析対象として作物残留試験が実施されておりました、結果は別紙 3 に示してございますけれども、いずれも定量限界未満という結果でございました。

いずれも定量限界未満であったため、食品中より摂取される推定摂取量の算定はしておりません。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。田村先生、御質問のところは、申請者の方へ問いただすということになるんですけども、それ以外に何かございますか。

○ 田村専門委員

特にございません。

○ 上路座長

私の方からもございません。

そういうことで、ちょうど 5 時半になりました。ここまでで終わらせていただいてよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと私、素人なものだから、わけがわからなくてあれしているんだけど、ラセミ体と今回の R、S で S 体が出てきているわけですね。同等性をという話で、今いろいろ代謝に関わる話を聞かせてもらっていたんだけど、生物活性というところでの同等性を毒性の方でも見ていくことになるわけでしょう。そのときに、どうも S 体が活性の本体だという話になっていて、ラセミ体が 1 対 1 で含まれているという話なんだけど、その間の関係がどうなるのかよくわからないんですね。わかりやすく教えてもらえませんか。

ラセミ体の話だったら、有効成分の話からすれば半分しかないわけだから、そういうふうになるかと思って見ていくと、後ろの方では必ずしもなってないですからね。その辺りをラセミ体で R 体、S 体、両方とも入っているときと、S 体だけのときとで、どこがどういうふうに違っているのかが、今日の話の中で全然ちんぷんかんぷんだったんです。

○ 上路座長

今、どういうのが一般的なんでしょうか。

○ 山崎専門委員

先ほど *in vitro* のところで少し差がありそうだと申し上げるのは、S 体の方が分解されにくく、R 体の分解の方が早いように見える。もし薬効、毒性が違えば、単純な足し算ではなくて差が出るのではないかということを感じてお話しさせていただきました。

では、R 体が全く関係ないのかどうかというのは、場合によっては R 体が分解を抑制している可能性もある、ないということも出てくるわけですし、代謝によっては生体の変換が起こるかもしれない。ですから、医薬品では確実に分けてやられるということなので、今回は R と S の比較ではなくて、混合物と S の比較をしてくださいということで、出てくる範囲では有意差はないようですが、どうも差が出るのではないかという感じで、代謝の目からは見ているところです。

○ 上路座長

私も光学異性体をやっていたことがあるんですけども、R、S でやっていて、例えばすごく殺虫効果が高いから、では毒性的に物すごく差があるかということ、そうでもなかったり、必ずしも活性と代謝の差がパラレルにはいかないこともあるんですね。その説明は、今でもよくわからないんです。必ずしも光学異性体が強い方に引っ張られるとは限らないんじゃないですか。毒性的に。

どうぞ。

○ 平塚専門委員

単純に S 体と R 体というのは、酵素反応を考えるとときに別物ですから、相手方がそれを認識しているか、してないかという差だけなんです。ということは、相手方が特定されない、あるいは相手方が S と R に対しての親和性、 $K_m$  とかですね。それが特定されない限り、やはりわからないですね。

○ 鈴木調査会座長

そうすると、とりあえずは概括的な反応として、毒性なり何なりの話にしても、 $LD_{50}$  ぐらいの、ある幅のところに乗れば同等だという判断をせざるを得ないということになるわけですかね。細かい話だと、もっとややこしい話になると思っているんですけども。

○ 平塚専門委員

ただ、先ほど山崎先生がおっしゃられたように、R が S を阻害することもあります。その場合、R は毒性が低いということもありますから、S の本来の毒性がマスクされてしまうことだって、理論的にはあり得るんだと思うんです。

ですから、やはり S と R を別々にやることが一番シンプルで、代謝ということを考えた場合には説得力がある。

○ 鈴木調査会座長

少しわかってきました。もう少し考えさせていただきたいと思います。勉強したいと思  
います。どうもありがとうございました。

○ 上路座長

長時間にわたりまして、どうもありがとうございました。そうすると、次の委員会はこ  
の剤から始まるわけですね。

○ 都築課長補佐

はい。そうしたいと思います。

○ 高橋評価専門官

動物の毒性の方でいっぱいコメントいただいていますので、次回までにできるだけ解消  
した形で審議していただくようにしたいと考えております。申請者の方にも、先に投げて、  
コメントをもらってかけられるような形にしたいと思います。

○ 上路座長

わかりました。それでは、事務局から何かございましたら、どうぞ。

○ 都築課長補佐

今後のスケジュールだけ御紹介いたします。

この後、9月30日に、第43回幹事会を開催。

10月3日に、確認評価第二部会を開催。

10月8日に、総合評価第一部会を開催。

10月15日に、第44回幹事会を開催。

10月17日に、総合評価第二部会を開催。

10月22日に、確認評価第一部会を開催。

以上を予定しております。

なお、この総合評価第一部会につきましては、次回の10月8日以降、11月4日、12月  
2日の開催を予定しております。また、先生方にはeメールで後ほどスケジュールを御紹  
介させていただこうと思います。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

ほかに何かありますでしょうか。

なければ、長時間にわたりまして、ありがとうございました。御苦勞様でした。