

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第一部会 第27回会合議事録

1. 日時 平成20年11月4日(火) 13:59～15:58

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)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、佐々木専門委員、田村専門委員、
中澤専門委員、西川専門委員、堀本専門委員、

(他部会からの出席委員)

鈴木調査会座長

(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)

栗本事務局長、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、
高橋評価専門官

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)

6. 議事内容

○ ○○

それでは、皆さんおそろいのようなので、ただいまから、第27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。

確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席しています。

食品安全委員会から、見上委員長、本間委員、長尾委員、廣瀬委員に御出席いただいて

おります。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事の方を進めたいと思います。本日は1剤のみで、ジメテナミドの食品健康影響評価についてでございます。

本日は、鈴木先生、親委員会の方から4名の先生方に御出席いただいておりますので、審議に是非御参加いただきますように、よろしくお願いいたしたいと思います。

開催通知等で御連絡いたしておりますとおり、本日の会議は非公開で行いますので、よろしくをお願いいたします。

それでは、事務局の方から、資料の確認をお願いいたします。

〇 〇〇

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿。

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)」を配付しております。

また、これ以外に申請者から回答が返ってきました。確認事項に対する回答といたしまして、ジメテナミド追加資料。それから、今朝になって追加でまた回答が来まして、それについては追加資料2という形で、やや薄めの紙をお配りしております。

事務局の手違いがございまして、こちらに差し替えというのがあるんですけども、ジメテナミドの評価書に申請者からの回答を織り込んで資料を作成するときに、書き込む資料を間違えて、2つの資料にそれぞれ書き込んでしまって、前半はこちらの差し替え版を使わせていただいて、一般薬理以降は、こちらの冊子の方で御説明をさせていただければと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、幾つか資料があっても見にくいですが、8～31ページまでが差し替え分を見るということになると思います。

事務局の方から御説明願えますか。

〇 〇〇

ジメテナミドなんですけれども、9月19日の25回の総合第一部会で、環境面まで審議が終了しております。本日はその続きの審議になりますが、動物代謝など、既に終わっている代謝の部分について、前回出されたコメントに申請者からの回答が返ってきております。代謝の部分についてはコメントの部分を中心に審議をさせていただくという形でやらせていただきたいと思います。

〇 〇〇

それでは、よろしく申し上げます。

それと本日、動物の方の先生がお二人とも御欠席ということですので、いろんな意見を出していただいたんですけども、それに対するコメントが十分でないということも出てきております。それは後から再度、どういう扱いをするかということも含めて検討していくということで御了承願いたいと思います。

それでは、動物代謝の方からお願いします。

○ ○○

差し替えの評価書の8ページを御覧ください。

動物代謝試験の最初のところにコメントがございます。○○の方から代謝の差を見るために *in vitro* での試験の必要があるということで、コメントが出されております。

回答としましては、再コメントを何回かやり取りしているんですけども、申請者の方としましては、今の試験で十分だという形で、今日の朝に提出された追加資料2の1ページが再回答という形になるんですけども、これでラセミ体とS体の差がないということを確認しているので今の試験で十分という形で、平行線の状態のやり取りとなっております。

動物代謝のコメントを説明させていただきます。差し替えの方の資料に戻りまして、14ページになります。ここの試験のタイトルについて、適切に直すということで○○の方からいただきましたコメントにつきましては、申請者の方で訂正をするということで、先生の方からも了承をいただいております。

このS-転移酵素の非酵素反応の詳細な条件等についてのコメントなんですけれども、回答では足りなかったということで再コメントをいただいております。ここにつきましては、メーカーの方からもう少し調べて、時間を使って後日回答したいということでコメントが返ってきております。

その次につきましても、マイクロゾームのGSHの代謝の関係なんですけれども、ここにつきましても1回目の回答の後、○○の方から再コメントをいただきまして、こちらにつきましても後日回答という形でメーカーの方から回答が出されております。

動物代謝のところのコメントにつきましては、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。今、説明をいただきましたけれども、申請者の方から、まだ科学的な考察をこれから出したいという答えがありました。一部は○○の方から、その回答に対して了承しますということだったんですけども、科学的な考察を準備しますということ。あるいは平行線になっているんですが、*in vitro* の試験というものに対して、○○は是非やるべきだという話なんですけれども、それは申請者の方から、現在の試験で十分であるということで、*in vitro* の光学異性体の代謝試験をやる予定はないという回答なんです。ここについては全体の毒性の結果、ラセミ体と光学異性体の毒性の違いと全体的に総合的に並べてみて、本当に *in vitro* の試験をしなくてはいけなくないのかということも再度、今日の最後にでも検討させていただくということにしたいと思います。

いずれにしても、〇〇から出されたものに対する回答については、不十分なところが残っていますので、これは再度もう一遍、回答を要求するということにしたいと思います。

以上ですけれども、何か動物の方について御質問はないでしょうか。一番厄介なのは、考察については、申請者がいろいろな検討をしてくださるんでしょうけれども、*in vitro*の試験をするかしないかというところは、先ほど私が説明した、毒性の結果から見て、ADIを決定する上で*in vitro*の試験を要求しなくてはいけないのか。*in vitro*の試験をやっておかなくてはいけないという御意見がありますでしょうか。よろしいですか。それでは、最後に毒性の結果を見てから判断したいと思います。

植物の方をお願いします。

〇 〇〇

差し替え資料の19ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。

ここにつきましては、最初のところに〇〇、〇〇の方から「光学異性体を用いた試験は実施していないのか」ということでコメントをいただいております。

回答としましては、P体で行った植物代謝試験はないということで、これは先生の方にお返ししなかったのが再コメントの形になっていないんですけれども、後ほどこの取扱いについての議論をお願いしたいと思います。

20ページになります。こちらで根を採取しているというような記述があったんですけれども、ここは間違いだったということで、抄録の訂正がされる予定でございます。

21ページになります。この代謝経路につきまして、トウモロコシと大豆で若干代謝経路に差があるということで、一度回答されたんですけれども、再度コメントをいただきまして、今日お配りした資料の5ページになります。てんさいのところの推定代謝経路なんですけど、再回答がございました。M6からM7への直接経路については、試験責任者の推定であったということから、直接的なデータがないので削除したいという回答が来ております。

差し替え資料の23ページになります。まず使用した剤につきましては、乳剤であるということで回答が来ております。

スルホン酸体のM27のナトリウム塩ということで、ここにつきましてはコメントをいただいているんですけれども、何回かやり取りをしまして、最終的に本日の回答が最終の回答になるんですけれども、5ページの確認事項6です。標準品についてスルホン酸ナトリウムを使用したということなんですけれども、M27については3ということで記載を訂正するという回答が来ております。

植物代謝のところは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。19ページに戻っていただきまして「2. 植物体内運命試験」からです。光学異性体を用いた試験を実施していないのかという問いに対しての答えですけれども、この回答に対して、〇〇の回答は了承しますということなんですか。

〇 〇〇

試験がないということでした。恐らく質的には一緒でしょうが、量的に一緒かどうかわからないので、私はやはり実際には、定量的に光学異性体とラセミを用いた場合に差があるかどうかを科学的根拠に基づいて示す必要はあるのだらうと思いますので、この場合一例くらいは試験を実施して、最も使われている作物のうちで実施した方がいいのではないかと思います。

○ ○○

私の方から、事務局の方に出した回答というのは、光学異性体とラセミ体を両方やるというのは望ましいんだけど、ラセミ体でやった試験がトウモロコシ、てんさい、大豆の3作物について、親化合物が残っていないということ。それと代謝物がすべて解毒の方へ進んでいっているものですから、そういうことであれば、光学異性体と両方やるということが望ましいんだけど、やらなくても ADI の決定には影響がないだらうという判断をしました。ですから、やらなくてもいいのではなかろうかという回答を出したつもりです。ということで御了承いただければと思います。

その次に、21 ページのところですね。M26 から M27 の経路ですけれども、これに対する回答が 4 ページですか。抄録の 26 から 27 の矢印を消しますという回答ですが、よろしいですか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

その次のナトリウム塩ですね。ここのところも酸として出すと。フリーですね。それで私もいいと思います。それで植物は全部終わりましたね。

では、次の環境のところをお願いします。

○ ○○

「3. 土壌中運命試験」になります。○○の方から修文をいただいている箇所は反映させていただいております。

26 ページ。嫌氣的土壌中運命試験ということで実施された試験なんですけれども、ここにつきまして、前段は好氣的条件でやっております、後に嫌氣的に条件を変えたという試験でございます。

こちらにつきましては、EPA のガイドラインに沿ってやったものということになるんですけれども、それぞれの条件で好氣的条件での DT_{50} が 52 日、その後の嫌氣的条件での DT_{50} が 72 日ということで算出されております。

この試験の記載としましては、○○の方から修文をいただきまして、好氣的及び嫌氣的土壌という形で少し試験名を変更した上で、この試験としての記載でどうかというような案をいただいております。

28 ページ。こちらにつきましては、暗所条件で実施されたということを確認しております。

29 ページ。こちらにつきましては、化合物 1 というのが特に分解物の名前を付していなかったんですけども、新たに M-PC1 ということで抄録に追記されたので、それを反映しまして、評価書の方も変更いたしました。

環境中運命試験は、以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。○○の方から、嫌氣的土壤の試験方法がおかしいのではないかという指摘に対してですけども、これは OECD のガイドラインを見ましたら、確かにそうなんです。EA 値を測定しなくてもいいということがちゃんと明示されているんです。ですから、こういう好氣的条件、嫌氣的条件を全部合わせて、嫌氣的土壤として表すということがテストガイドライン上載っているのので、そのままにしようと思いました。それで OK ということにしたいと思います。

ただし、反応条件自体が好氣的、嫌氣的と続くものですから真に嫌氣的な状態になっているとは言い難い。なお、好氣的及び嫌氣的土壤という書き方がほかの剤にありましたので、書き直させていただきました。いかがでしょうか。

○ ○○

今の○○の御指摘のとおりで結構だと思いますが、私もガイドラインがまずいとはっきり思います。科学的根拠に乏しいデータに基づいて半減期を出すというようなガイドライン自身が間違っていて、嫌氣度を示すデータを取るように改訂して欲しい。酸化還元をはかればいだけですので、本当はそんなに大した試験にならないんです。

○ ○○

OECD と EPA の両方ともガイドラインがそういう EA 値を測定しなくてもいいというガイドラインになっておりますので、それに従ったと言われると、それ以上のことはできません。一応日本のテストガイドラインは測定するというようになっておりますので、それに合わせるということにしたいと思います。試験方法をこういう書き方にさせていただきたいと思います。それでよろしいですね。

○ ○○

結構です。

○ ○○

それでは、環境のところまで全部終わったということにします。

毒性の方をお願いします。

○ ○○

資料 2 の方に戻って審議を継続したいと思います。こちらにつきましては、今回が初めての審議になりますので、毒性の内容等についても若干御説明させていただきたいと思います。

31 ページ。ラセミ体を用いた一般薬理試験でございます。表 21 に結果が示してございます。○○の方から詳細な訂正をいただきまして、その分を反映してございます。

円背位姿勢の訳文につきましては、訳ミスがあったということなので、抄録の方の訂正がされる予定でございます。

33 ページ、一般薬理試験。S 体とラセミ体は 1 用量のみで比較するような形の試験となっております。死亡が認められまして、広範囲な影響が見られていますが、ラセミ体、S 体は大きく違う結果ではないというような形で考えております。

3 番、4 番につきまして、〇〇の方からコメントをいただいております。

35 ページ、急性毒性試験になります。まずラセミ体を用いたものになるんですけども、これの経口試験の 2) というのが付いた値なんですけれども、これが若干小さい値になっております。これにつきましては、溶媒原体が液体の原体になるんですけども、それを希釈せずに投与したものが若干強い毒性が出ている結果となっております。表 24 が代謝物の 23、27 を用いた試験でございます。こちらは 5,000 以上ということで、弱い値となっております。

「(2) 急性毒性試験 (S 体)」になります。結果が表 25 になるんですけども、こちらは経口試験を無希釈のまま原体そのものを投与したということで、ラセミ体とほぼ同等の同じような値が出ております。経皮、経入につきましてもあまり大きな数字となっております。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。それぞれラセミ体、S 体で試験が実施されております。結果としましては、ほぼそれぞれ同等の結果ということになっております。

ここまで以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。それでは、〇〇、一般薬理の方から御説明いただきましたけれども、事務局の方でかなり直していただいております。それも含めて回答を了承するのかどうかをお願いします。

〇 〇〇

おおむねというか、ほぼこのような訂正で問題ないと思います。32 ページの用語のところで、何に従ったかという質問に対して、国立衛試の毒性試験用語集を参照したと書いてあって、これは私もびっくりしたんですけども、恐らく 20 年以上前のものだと思いますが、私もすっかりしてしまっていて、慌てて図書館に行ったら、現在ではこういったトキシコロジー用語辞典とかが新しく出ておりまして、それを参照にしても同じような訳語が出てまいります。

ただ、ここまで細かく書いていないのも現状でして、ここら辺の行動についての訳語をどのようにするかは、今後の検討課題として残るかなという気はいたします。いずれにしても、このたたき台に関しましては、私からはこれ以上言うことはありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

○ ○○

そのトキシコロジー用語辞典はどこから出されているものなんですか。

○ ○○

これはじほう社という出版社から出されておりました、編集委員長が現在、佐々木研究所におられます黒川雄二先生。元国立衛研のセンター長をされていた方です。ちなみにこちらにいらっしゃる○○も。

○ ○○

これは学会の仕事としてやったものです。トキシコロジー学会がやったんです。

○ ○○

是非これは事務局の方に用意していただいて、活用していただければと思います。

○ ○○

了解しました。

○ ○○

その用語集でも、これは問題ないですね。

○ ○○

この用語集でも矛盾するものではありませんが、この用語集を使っても、ここまで細かくは書いていないのが実情です。以上です。

○ ○○

それでは、○○のところは 35 ページまでですね。37 ページの皮膚感作性まで、ほかの先生方、何かお気づきの点はありますでしょうか。

なければ亜急性の方に移ってください。

○ ○○

37 ページ「10. 亜急性毒性試験」にまいります。

(1) は、ラセミ体を用いた 90 日間の亜急性毒性試験になります。混餌で 300 ppm を最高用量として試験が実施されております。結果は表 27 の方に出ているんですけども、主に肝臓に所見が見られております。その結果としまして、無毒性量は雌雄とも 500 ppm ということでございました。

(2) の S 体を用いたラットの 90 日間亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましても、3,000 ppm が最高用量としまして、試験が実施されております。○○から修文をいただいて、反映させていただいております。

結果の方は表 29 の方にありますけれども、こちらにつきましても肝臓の所見が主になっておます。○○の方からコメントをいただいておりました、やり取りが何回かされておりますので、後ほど先生の方から御説明をいただければと思います。

40 ページ。イヌを用いたラセミ体による 90 日間亜急性毒性試験でございます。こちらは 2,000 ppm まで混餌で試験が実施されております。結果は表 31 の方にありますけれども、こちらにつきましても肝臓の所見がメインでございます。

この結果から、無毒性量につきましては、雌雄とも 100 ppm であると考えられております。こちらにつきましても、〇〇の方から、40 ページの下のところからコメントをいただいております。

41 ページ。(4) と (5) がラセミ体のウサギの 21 日間亜急性経皮毒性試験になります。こちらは 1 本目の試験で、何も毒性が出なかったということで、用量を上げて試験が実施されております。

その結果としまして、一般毒性につきましては最高用量まで何も出ておりませんでした。皮膚の方につきましては、刺激等の反応が出ております。〇〇からは、局所と全身に分けて無毒性量を記載す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、局所の方の NOAEL について追記したいと考えております。

亜急性まで、以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。37 ページに戻っていただきまして、亜急性毒性のところです。38 ページの一番下から 39 ページのところ、〇〇、修文はこのとおりでよろしいですね。

〇 〇〇

随分前のことなのであまりよく覚えていませんが、これで間違いないと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。〇〇からの御質問に対する回答、コメント、再コメント等がありますけれども、御説明をいただいて、ここは納得がいけないということがありましたら、お願いいたします。

〇 〇〇

ラットの 90 日間亜急性毒性試験。P 体での肝臓所見、環状好酸球性封入体に対する説明というのが申請者の方に回答がありましたように、電子顕微鏡での観察、要は滑面小胞体の変化、層状膜形成を示して、滑面小胞体の機能低下を示す毒性所見ということです。これは今、私の方で論文を取り寄せ中ですが、とりあえず回答を了承しておきます。

もう一つ、この報告書の中で、これと同じ所見を環状好酸球性封入体という言葉を用いているところに引っかかりがあったんです。申請者の方は環状好酸性封入体と環状好酸球性封入体が同じものということで回答をしてくれていますけれども、好酸球性封入体というふうに記載しますと、好酸球という性格を持ったものがここに入ってくるような印象を受けるんですけれども、ここところは違和感があるというところなんです。

〇 〇〇

まずそのところからですが、〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

好酸球性というのは単純な間違いで、好酸性ということだと解釈すれば問題はないのではないですか。

○ ○○

そう思って、初めは軽い質問のつもりで書いたんですけども、申請者としては 10 ページのコメントの 2 回目の回答で、10 ページの項目 12 の一番最後のカラムですけども、回答の中で同じものとして言ってきていますので、このところはやはり納得がいかない。

○ ○○

全体として、この会社の回答の仕方が間が抜けているところが幾つかあって、○○の言われるように、同じことを言われると、何だそれはとなってしまうんですけども、それは実は所見としては好酸性変性ということで同じものを言っていて、好酸球変性というのは記載ミスですと言ってくれば非常にはっきりするんですけども、そう言っていないだけだと理解していいと。

○ ○○

まさに先生のおっしゃるとおりなんです。

○ ○○

それ以上、頑張りますか。

○ ○○

間違いであるならば間違いでいいんですけども、こう書かれて訂正なしとなると、ちょっと違和感があります。

○ ○○

こちらから、こういうことだと思うので、訂正しろと伝えればよいことではないかと思っています。

○ ○○

では、そのところを事務局の方から。それでよろしいですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

それでは、そのところは納得したということで、40 ページの病理組織所見は、確認しましたということでよろしいですね。

○○、41 ページのところの亜急性毒性の局所と全身に分けて無毒性量を書くべきではないかというところに対して、これは両方分けて求めるわけですか。

○ ○○

書こうと思います。

○ ○○

そういうことでよろしいですね。でも、先生はもともと要らないのではないかという。

○ ○○

経皮ですから経口投与ではないので、要るのかなという素朴な疑問がまず先にあって、もし無毒性量を書くとしたら、皮膚と全身の毒性はやはり分けて書くべきかなという疑問

です。

○ ○○

そういうことで、申請者の方へ求めていただければと思います。

それで亜急性の方は終わりました。次をお願いします。

○ ○○

続きまして、41 ページから「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」になります。

(1) ラセミ体を用いたイヌの1年間慢性毒性試験でございます。1,250 ppm までの混餌試験で実施されております。結果は表 33 に書いてあるとおりになんですけれども、主に肝臓の所見が見られております。無毒性量としましては、25 ppm であると考えられました。

○○の方から、42～44 ページにわたりまして、3 項目のコメントをいただきまして、やり取りがされております。

44 ページ。(2) ラットのラセミ体を用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。1,500 ppm まで混餌で試験が実施されております。こちらはまず腫瘍性病変としまして、1,500 ppm の雄で肝細胞腫瘍、雌で卵巣環状腺腫、700 ppm の雌で甲状腺ろ胞腺腫、100 ppm 投与群の雌で乳腺癌の発現頻度の増加が見られております。

いずれにしましても、検体投与の影響ではないということ。もしくは毒性学的に意義がないものということで考察がされておまして、その旨を評価書の方に反映しております。

結果としましては、47 ページの表 35 になります。○○からの修文を反映した形になっているんですけれども、主に肝臓にやはり所見が見られております。

無毒性量としましては、雌雄とも 100 ppm、発がん性につきましては、ペンディングになっております。この発がん性は評価できないということで修文しているんですけれども、ここに関連したコメントとしまして、○○の方から 46 ページの中段の(2)になります。

OECD のガイドラインに従いますと、対照群の生存率がまず 25% 以上あることで試験の成立をされていると判断しまして、発がん性のあるなしを判断するために生存率が 50% いるという記載がございます。日本のガイドラインの方では、対照群の生存率が 25% のみの記述になっておまして、ここは議論が必要かと思うんですけれども、先生からの御指摘ですと、対照群の生存率が OECD の規定する生存率を満たしていないということで、発がん性の評価ができないのではないかというコメントをいただいております。後ほど議論の方をお願いいたします。

49 ページになります。ラセミ体を用いましたマウスの 94 週間発がん性試験になります。3,000 ppm までの混餌で試験が実施されております。結果としましては表 37 の方に出ておまして、肝臓の所見が主になっております。

こちらにつきましても、50 ページの中段のところ、○○から、生存率と発がん性の評価についてということでコメントをいただいております。こちらにつきましても、やはり生存率が低いということで、発がん性の評価をどうするのかということ、後ほど議論をお願いしたいと思います。そのほか、○○の方から 52 ページまでコメントをいただいております。

おります。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。○○、すごくたくさんあるのであれですけども、1つずつ納得するような形で解決していければと思います。

まず最初に 42 ページのところですね。ラセミ体のイヌの 1 年間慢性毒性についてですけども、これは肺炎の情報が欲しいということですね。

○ ○○

そうです。この肺炎がかなり程度の強いものが多かったのかどうか知りたかったというところですね。全部ほとんど軽度なもので、まれに 2 プラスがあるんですけども、あまり試験自体には影響はないだろうと。

ただし、提出していただいた背景データから考えると、この試験はかなり肺炎が多いと。通常、背景データから考えると、この 4 匹中の 1 匹くらいが肺炎なんですけれども、今回は 3 匹くらい出ていますか。非常に試験の状態としては、あまりよろしくないと考えます。それ以外のコメントについては、回答を了承しました。

○ ○○

わかりました。一応そういうコメントはあるんですけども、肺炎についてはそのとおりでということに納得いただいたと。

その次に、43 ページの②の組織病理学的所見のところですね。この回答についてはいかがでしょうか。

○ ○○

オイルレッド 0 についても了承しました。

○ ○○

その次の 3 番目の 52 週間の慢性毒性のデータです。申請者の方から修正するという回答をいただいたのは、このところでしたか。その下でしたか。

○ ○○

43 ページの下のグリコーゲンの含有量のところのデータの回答の後、記述については訂正をしたいというような形です。

○ ○○

これについても回答を了承しております。

○ ○○

回答 OK ですね。44 ページの上の方のボックスは、病変の発現場所の記述。ここについては申請者の方は回答を修正するという意見ですね。

○ ○○

そうです。

○ ○○

それでいいですね。

はい。

その次の 45 ページ。飼料に関して、ここに対する回答です。

これは私のコメントを急遽取り下げたんです。

修正コメントがこちらの方ですね。

はい。これは実際にそのデータを見ますと、しっかりとした濃度がきっちり出ているということなんですけれども、このジメテナミド、ラセミ体の報告書の 3 なんですけど、この安定性試験のデータは、先ほどコメントで 1 回目に出したように、かなりクロスコンタミネーション。コントロールでもこの被験物質が検出されている。

投与群では半分近くまで下がっていて、30~50%くらいまで濃度が落ちているというようなことがあるんですけれども、実際の試験の飼料をはかってみると、きっちりデータが出ているんです。その辺のところは、どうやってこれほどまでに改善されたのかという説明が、方法論が出てきていない。その辺のところを示していただければ納得ができるんです。データとしてはきっちり出ているので、これは受け入れざるを得ない。実験上なぜここまで改善されたのか。これは本当に不思議なんです。

もう一回丁寧に御説明いただくようなことをお願いしたいと思います。

それは事務局で文章を考えていただけますか。

尋ねる文章は事務局の方で。

お願いします。その次は 46 ページの真ん中の生存率と発がん性の評価の関係のところです。

この試験が OECD のガイドラインに従ったとありますので、OECD のテストガイドラインは 453、これは発がん性試験 451 も同じなんですけれども、ネガティブデータを出す場合には対照群 50%が必要だと記載されていますので、それから考えると、この試験の対照群の生存率、雄 36%は低過ぎる。

そこでネガティブと言うには、要するに発がん性ありという分についてはいいんですけれども、なしというには少し敷居を高くしていると思うんです。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

その生存率が低いのは確かに気になるのですが、先ほどの事務局からの説明にあったように、我が国のガイドラインでは25%という数字を定めていますので、それに基づいて我々は評価していることから、これは評価に値すると考えるべきだと思います。

○ ○○

ありがとうございます。そうすると日本の方のガイドラインで、25%の生存率ということでもよろしいですね。

○ ○○

了解しました。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

解析の方法ですけれども、44ページの12行目にIARCの統計学的解析法で解析したと記載されています。更に45ページの3行目にも同様の記載があります。

これは何か調べてみたんですけれども、個別の解析法ではなくて、恐らく生存率を加味したPetoの検定に関する最初の記載がIARCのモノグラフにあるものですから、こういう記載をしたのではないかと思います。解析法自体は受け入れられるものであると思います。したがって、いろいろ書いてあるのですが、最終的に発がん性はないという評価でもないのではないかと思います。

ただ、この試験がGLPの試験であるにもかかわらず、特にコントロールの生存率が低いのは非常に気になるところで、場合によっては瀕死状態で解剖することもありますので、その辺の事情がもしわかれば、少し理解の助けになるのかなと思います。ほかにもまだ聞く項目があるようですから、その辺を聞いていただけるといいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。○○からの御意見を基にして、○○の意見はよろしいですね。

○ ○○

了承しています。

○ ○○

そうしますと45ページの発がん性について評価できなかったのではなくて、結論としては、発がん性は認められなかったという文章でいいということになりますね。

先ほどおっしゃられたような、いわゆるGLPでやっているのに対して試験方法に納得がないというようなところがあるので、それは実験方法、試験方法について確認をしてほしいということです。よろしいですね。

46ページに○○の方から、病理学的検査について、これは抄録記載の修正ですが、了承

しますということですか。何かコメントをされていますか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

わかりました。47 ページの方はいかがですか。

○ ○○

これは今のように○○のお話で、④はなくなりました。

○ ○○

わかりました。次の 48 ページです。

○ ○○

これについてなんですけれども、申請者からの回答で、この試験の肝細胞病変の診断がフォーカスとエリアとはっきり分けて診断している。肝細胞のアルタドフォーサイ、フォーカスというものは、前腫瘍性変化というものの中的一个でありまして、これはエリアとフォーカスを分けた場合には、フォーカスの方は小さいもの。大体一つの肝小葉の中にとどまるもの。エリアというのはそれよりも大きいもの。一小葉よりも大きいものを当時そういうふうに区分けしていたと思います。

今回質問した、境界明瞭な肝細胞の好酸性肝細胞の小増殖域。かなり広範囲な境界に明瞭な好酸性のエリアが出ているということととらえますと、これは今の診断基準では肝細胞の腺腫に相当するものは、かなり含まれるのではないかととれるんです。

これの発生率を見ますと、48 ページの囲んでいる中の一番下のところなんですけれども、境界明瞭な好酸性肝細胞小増殖域、主群、全動物での発生率を見ますと、雄が 0 ppm でコントロールで 2 匹、100 ppm で 2 匹、700 で 6 匹、1,500 で 10 匹。雄 1,500 ppm で統計学的に有意になっています。この辺のところを今の診断に持ってくるとうどうなのかなと。もしかしたら肝細胞腺腫に含まれるものがかかなり出てくるのではないか。その辺のところ懸念されているところです。

○ ○○

これは肝細胞腺腫の発生をどう考えるか。

○ ○○

今回の申請者からの 2 次回答につきましては、境界明瞭な好酸性細胞小増殖域は、本報告書では非腫瘍性病変に分類されており、腫瘍性病変の特徴である肝細胞索の厚さ、変異原部での正常肝細胞索との移行等の記載はありませんので、ミトコンドリアや滑面小胞体等の増加による好酸性が局所的に目立ったものであると考えますと。要求された写真につきましては、境界明瞭な好酸性肝細胞増殖域とした病理所見のスライド写真については提供すべく、試験施設と交渉しますという回答をいただいております。

今の回答を見ますと、肝細胞腺腫というのは周囲肝細胞との連続性がはっきり断たれるもの。増殖がはっきりしたものが多いものですから、これはここで回答にあるように、正

常肝細胞との移行等の記載はありませんと。これはやはり回答には納得できない部分もあります。

○ ○○

写真を提供するというんですけれども、その写真を見て評価できるのでしょうか。

○ ○○

全部のスライドを見直すわけにもいきませんが、こういったものを指して言っていられるのかなと思って、写真を提供していただくかと思ったんですが、ある程度は判断できると思います。

ただ、ここのところは発がん性に関する再評価というものは、この委員会ですか。あるいは申請者の方でもう一度やり直すのかというのは、この会議の方向としてはどういうふうにすればいいのか。

○ ○○

ケース・バイ・ケースになるんですけれども、先生が御覧になって、明らかにこれは腫瘍性病変であるということであれば、それは申請者の言っている見解と違う見解で、こちらの評価書に記載するということになることはあると思います。

○ ○○

○○、何かコメントはありますか。

○ ○○

実際に見て判断されるのが一番いいのではないかと思います。

○ ○○

では、申請者に写真を提供していただいて、それを見て判断するというにしたいと思います。

その次のところで、49 ページですか。

○○○

この囲みの中のアスタリスクを付けている部分ですけれども、背景データと比較しての話なんですけど、これはあくまでも背景データを超えるか超えないかという話なので、今回、申請者の方からはこの試験でのマルチドコントロールとの比較で、対照群の生存率が低かったために、この背景データをオーバーしたという旨の答えが返ってきているんですけれども、今回いただいた二次回答の 11 ページの④については、もう一度考え直していただきたいと思います。

○ ○○

検体投与による影響により増加したとは考えませんでしたという回答に対しては、これは受け入れられないということですか。

○ ○○

そうですね。これは背景データの蓄積範囲をわずかに超えているということを言っているわけです。これはあくまでも背景データとの比較なんです。これを今回の対照群の生存

率と比較する。対照群の生存率が低かったために背景データをオーバーしたというような考え方は、ちょっとおかしいのかなと思います。

もともとの回答書はここに書いてあるとおり、肝細胞腺腫の発生率は背景蓄積データの範囲をわずかに超えているが、これはこのわずかに超えているというのは、1,500 ppm 群、雄の生存率が対照群を上回っているためと考えられると。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

○○のおっしゃるとおりで、これを書く必要は全くないにもかかわらず、こういうことが書いてあるために誤解が生じると思いますので、この部分は削除したらどうでしょうか。背景データを引き合いに出さなくても、そもそも有意差はないわけですから。

○ ○○

それなら納得できます。

○ ○○

では、そのこのところは削除ということで、ありがとうございます。

その次の一番最後のところは、○○は了承しましたということによろしいですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

ここも毒性試験用語集に載っているんですね。これは違うんですか。国立衛生試験所安全性生物試験研究センター。これはまた別のものなんですか。

○ ○○

要するにこれは先ほどお話ししましたように、小さい領域、フォーカスとエリアとを分けて所見を取っているということだと思います。

○ ○○

国立衛生試験所というのは、約 20 年ほど前に現在の国立医薬品食品衛生研究所になりましたので、少なくとも 20 年以上前に出された本だと思われます。先ほどのもの同じものを使っています。その後、多分その後継としてつくられたのが、このトキシコロジー用語集だと思われます。

○ ○○

わかりました。その次は、49 ページから 50 ページに○○の囲みがあります。

○ ○○

50 ページの飼料のところは回答をいただいております。了承しています。

生存率については先ほど議論したとおり、日本での規定に従うということで了承します。

○ ○○

いいですね。そうすると 49 ページの一番下の (3) 94 週間発がん性試験の一番最後のと

ころの 14 行目ですけれども、発がん性については評価できなかったではなくて、認められなかったという文章になります。そこまでよろしいですか。

あと先生から出たもので残っているところはありますか。

○ ○○

あまりにも多いので混乱しているんですけども。

○ ○○

51 ページの「(2) 主群について」。

○ ○○

ここも了承します。

○ ○○

その次は、肝細胞肥大です。

○ ○○

これについても修正いただいています。

○ ○○

52 ページの③、表の 300 と 1,500 についての情報が欲しいというところです。

○ ○○

それも了承しました。

○ ○○

それで○○の方は全部終わりました。ほかに○○、全体を通して何かございますか。

○ ○○

特にありません。

○ ○○

それでは、52 ページのところまで終わったということにしたいと思います。

「12. 生殖発生毒性試験」をお願いします。

○ ○○

52 ページ「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

(1) ラセミ体を用いた 2 世代繁殖試験でございます。2,000 ppm まで混餌投与で試験が実施されておりまして、結果は表 39 に出ております。親の方で肝臓の所見、児動物の方で体重増加抑制等が見られております。

結果としましては、親動物では雌雄とも 100 ppm、児動物でも 500 ppm が NOAEL と考えられております。繁殖に対する影響は認められておりませんでした。○○の方から、肝臓の比重量の所見の取り方についてのコメントをいただいております。

54 ページの (2) ラセミ体を用いたラットの発生毒性試験でございます。425 mg/kg 体重/日まで強制経口投与で試験が実施されておりまして、215mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に流涎、腹部、被毛の汚れ、体重増加抑制、肝の絶対及び比重量の増加が認められております。児動物の方は 425mg/kg 体重/日で早期吸収胚の増加が認められました。したが

いまして、母動物で 50mg/kg 体重/日、胎児で 215mg/kg 体重/日 を無毒性量と設定いたしました。催奇形性は認められておりません。

S 体を用いましたラットの発生毒性試験でございます。結果は表 40 の方に記載してございます。修文を反映させていただいておりますが、結果としましては、無毒性量としましては、母動物で 150mg/kg 体重/日、胎児の方で骨化遅延が認められたということで、25 mg/kg 体重/日 を無毒性量と設定しております。催奇形性は認められておりませんでした。

〇〇の方から、用量設定についてのコメントをいただいております。体重の影響の取り方について、〇〇からコメント、再コメント等をいただいております。

58 ページ、ラセミ体のウサギを用いた発生毒性試験になります。150 mg/kg 体重/日までを経口投与で実施しております。250 mg/kg 体重/日 で母動物に流早産と摂餌量の減少が認められております。胎児の方へは影響は認められませんでした。

したがって、無毒性量としましては、母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg 体重/日 であると考えられております。

LOAEL の取り方は、抄録と評価書の方で若干取り方が違ったので、そこに対するコメントをいただきました。回答が出されております。

60 ページ。〇〇の方から、検体摂取量の表示についてコメントをいただいているんですけども、総合評価の剤につきましては、こちらのよう検体摂取量を本文中に、ポジティブリストの剤につきましては各国の比較もしやすいということで、表の方という形で記載させていただいております。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。52 ページからの「12. 生殖発生毒性試験」です。〇〇からコメントが出されていますけれども、その回答について御了承いただけますか。

〇 〇〇

了承します。

〇 〇〇

54 ページの方の〇〇のコメントですが、訂正しましたということでよろしいですね。

〇 〇〇

了承します。

〇 〇〇

その次は、今日は〇〇がいらっしゃっていませんけれども、1 番目のところは了承しましたという回答をいただいております。

②について、〇〇が質問の意味がよくわかっていないのではないかと、これ以上やっても平行線だからもうやめたというような回答だったと思います。だけれども、再度考察をしてくださいということに対しての回答ですね。これに関しては、〇〇は御承知おきいただいているんですか。

○ ○○

最終的な判断は、○○と○○で検討していただければという、この場で決めてくださいということですか。

○ ○○

○○の方からどうぞ。

○ ○○

確かにこれは回答のところで引っかかるけれども、さらっと回答すればよかったのに、逆にそうでないということを否定する回答をしているので、○○の言われるように、読むと逆にひっかかって、これを毒性の変化に見るのが本当は妥当かなと。ぎりぎりなところだと思っんですけども、想像するに申請者側としては、回答からすれば、多分 NOAEL がなくなってしまうので非常にこだわっているのかなというようなこともとれるんです。確かに実際に困っているなという感じが私はします。

○ ○○

○○の方から。

○ ○○

先ほどの○○のときにもお話ししたんですけども、回答の仕方が極めて下手ですね。何だか返って自分たちではまってしまっているようなところがあって、客観的にデータだけ見て単純に割り切れれば、もう少し話がしやすいのではないかなと思うんですが、基本的にはこの体重増加量のところは、投与期間のところで用量相関的な減少は見られているので、これは後で回復するとは言っても、一応影響は影響だろうと見れば、25のところからは影響がないと言ってくれば、それで済んだのではないですか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

だから、メーカーを指導するという形でいいのではないかと思います。

○ ○○

わかりました。事務局の方で念を押すとともに、また変な回答が来るかもしれませんが、そこら辺はうまく表現してください。

○ ○○

どのみち抄録は直さなければいけないから、その辺のところでは介入できると思うんです。事務局から連絡が付くと思います。

○ ○○

わかりました。58 ページの発生毒性試験のウサギのところは、事務局の方から何か。御検討をお願いしますと書いてありますが、○○はこのところはいかがですか。

○ ○○

これは回答の方で明確に無毒性量を変更するという形で書いてきていますので、これを

反映させた形にすれば、委員会の評価どおりの形になると思います。

○ ○○

ありがとうございます。その次に、また○○から出ていることは何でしょうか。

○ ○○

これについては、○○はやはり任せると言っているんですか。②でしょう。死亡胎児率のところは基本的には影響ではないということを行っているんだと思うんですけども、それでいいのではないですか。

○ ○○

統計学的有意差は認められないということでもいいですね。

○ ○○

そう思います。

○ ○○

これは抄録を直すということも何もないわけですか。抄録はどうなっているんですか。

○ ○○

抄録も勿論直さなければいけないんだろうと思います。評価書の方は影響がないところに送るので。

○ ○○

いいですね。○○、ここら辺はほかにいいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

60 ページの○○から事務局への確認は、御了承いただけますでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ここまで来ました。60 ページの遺伝毒性のところです。

○○○

ちょっと戻って、59 ページの下のところ、流早産の取り方について児動物に取るのか母動物に取るのかというところで、○○からの方から、60 ページの線の切れ目の下のところに、胚・胎児に対する毒性影響とした方がよいと考えるというコメントをいただいています。従前、この委員会で流産を母動物と取っている関係から、評価書の方はそういう形で記載しているんですけども、そのところはいかがでしょうか。

○ ○○

抄録の 138 ページですか。

○ ○○

168 ページです。

○ ○○

165 ページの表ですね。どう読まれますか。

○ ○○

○○、どうぞ。

○ ○○

165 ページの表の成績から見ますと、特に胚毒性というよりは、ウサギの場合は非常に難しいんだと思いますが、この値を見ると通常の流早産は母体の方で、この場合はとてもいいのかなと私は思います。

○ ○○

私も大体似たような読み方で、流早産が 150 mg/kg で 2 例いるという話のところ、これでおなかの中にいた子どもが随分流れてしまっていたりするんでしょうから、それをどうとらえるかという話の数が吸収胚の見られた母動物数というところに来るんですけども、これはこの 7 の中には入っていませんし、そちらの方で見ると対照群との間に差がないところを見ますと、その下に更に全胚吸収の母動物数というのが 37.5 で 2 匹いて、あとのところにはないということからすると、これは胎児毒性はあまり考えなくていいのではないかと考えられます。ですから、そこまで心配する必要はないと思います。従来の考え方で、流産のところは主として母動物の影響であるという形で考えてよいと思います。

○ ○○

事務局の方はいいですね。

○ ○○

確認なんですけれども、流早産は全部母体毒性と一概にくくるのではなくて、今のよう
に丁寧に見ていった結果として、場合によっては胎児による影響という可能性もあり得る
ということですか。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

わかりました。

○ ○○

それでは、遺伝毒性の方をお願いします。

○ ○○

60 ページ「13. 遺伝毒性試験」でございます。

(1) がラセミ体を用いた遺伝毒性試験でございます。種々の試験が実施されてお
りまして、結果は表 41 の方に記載しております。UDS 試験の中段のところ、*in vitro* の UDS 試験
で陽性の結果が 1 例見られております。しかしながら、*in vivo* の UDS 試験は陰性である
こと。小核、優性致死等を含め、その他の試験ではすべて陰性であったことから、ジメテ
ナミドは生体において問題になる遺伝毒性はないものと考えられております。

〇〇の方からも、その旨コメントをいただいております。用量に関するコメントに対して回答が返されております。

62 ページの方、代謝物の 23、27 を用いた Ames 試験、前進突然変異試験、小核試験が実施されておりました、結果はすべて陰性でございました。

63 ページ、S 体を用いた遺伝毒性試験でございます。こちらにつきましては、結果は表 43 ページにあるんですけれども、一番上の Ames 試験の TA100 を用いた -S9 の試験で陽性の結果が見られておりますけれども、その他の試験で陰性の結果であるということ等を勘案しまして、その他の試験はすべて陰性でありました。

済みません。いつものような最終的な結論が抜けているんですけれども、最終的な考察を追記したいと考えております。

〇〇の方からは、問題となる遺伝毒性はないということでコメントをいただいております。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。では、〇〇の方から、回答をいただいておりますけれども、何か。

〇 〇〇

ラセミ体の *in vitro* の UDS ですか。これは非常に疑問に思ったんですけれども、単位がおかしいなと思ったのでコメントを付けたんです。nL/mL という単位なんです。しかもこれは報告書を見ますと、予備試験では μg なんです。途中から単位ががらっと変わるんです。間違いかなと思って、こういうコメントを付けたんですけれども、どうも正しいということで訂正されています。ですけれども、報告書が nL ですから、別に訂正する必要はないと思うんです。ですから、nL が正しいのであれば、nL でいけばいいと思うんです。

むしろそれよりも、これは素朴な疑問なんですけれども、nL は本当に測れるんでしょうか。それから、もし 100nL/mL を換算しますと、ここに提示されていますが $0.187\mu\text{g/mL}$ なんです。ですから、もし抄録を訂正されるのであれば、表 41 の Wistar ラットの UDS1~100nL/mL を 0.00187 から $0.187\mu\text{g/mL}$ に直さないといけません。ですけれども、そこで並べてみて初めて気が付いたんですけれども、Wistar ラットの初代培養の UDS ですが、これが最大 0.187 です。これはほかの下の試験に比べると異常に用量が低いんです。

そうすると、これは nL ということで、最初これを見たときには陰性の再現性があるかなと思ったんですが、これだけ用量が違うと再現性とは見れないのではないかという気がするんです。でも、陰性だから問題ないかという感じはしますけれども、積極的に陽性ではあるという気はないみたいですから問題ないと思います。本当に nL が正しいとしても、本当に正しいのであれば μg に訂正する必要は私はないと思います。

ですから、申請者の方で訂正したいというのであれば別に止めませんけれども、その場合は表 41 の処理濃度を μg に訂正してください。

あと表 43 の S 体の方ですけれども、これは TA100 だけが陽性です。TA100 は御承知のとおり、塩基対置換型を検出する菌なのですが、同じように 1535 もエンドポイントが同じです。ですけれども、100 は感度が上がるような細工がしてありますから、感度が高いものだけで陽性になっていると。だから、仮に Ames のこの結果から見れば、確かにジメテナミド自体は S9 が不在条件下で塩基対置換型の遺伝毒性はあると見ざるを得ないんですけれども、その程度は非常に弱い。つまり 1535 では検出できない程度という非常に弱い。だからというわけではないですけれども、ほかの試験系は全部陰性ですから、問題となるような遺伝毒性はないと考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。申請者の方も報告書を基にきちんと書いてきたと思うから、もしもこれを問い合わせても、また同じ答えが出てくると思いますね。

○ ○○

ですから、あえて訂正する必要はないと思います。nL で正しいのであればです。私はその確認だけのつもりだったんです。

○ ○○

確認だけしてくださいということでお願いします。

○ ○○

ですから、この回答では生データまでさかのぼって正しいと言っているんだから、別にいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。その他の試験だけ残っていますけれども、ここをお願いします。

○ ○○

64 ページ「14. その他の試験」でございます。

ラットにおける肝薬物代謝酵素誘導の検討をラセミ体で行っております。SD ラットに 4 日間の強制経口投与をしまして、肝酵素の誘導について検討しております。その結果、肝重量の増加と肝薬物代謝酵素の用量相関性のある誘導が確認され、休薬により回復傾向が見られたことから、これらの変化は可逆的なものであると考えられたとなっております。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。一とおり全部終わりましたけれども、何か御質問等がありましたら。全体を通しましてわかりにくいというようなことがありますか。

○ ○○

先ほど、○○から飼料の調製法について疑問であるという話があったんですけれども、ちょっとだけ解説をしておきますが、この剤の物理化学的性状を調べると、本当に原体は液体です。それで蒸気圧が 10 の -3 乗パスカルくらいのオーダーなんです。ということは

かなり蒸発します。それで近くにものを置くと混ざってしまうよということは十分にある。恐らくその辺を十分な隔離距離を置いたために、後にはコンタミはなくなったというようなことは考えられますね。

〇〇の nL は測れるのかという話なんですけれども、これは水の溶解度を見ると 1.6g/L ということになっているので、溶解させた上ではかっている可能性はありますね。

〇 〇〇

普通そういう場合は g で測るので、変な感じがするんです。

〇 〇〇

ここの回答の比重から換算した値の計算が合っているか、どなたか確認なさいましたか。今、計算をしてみたら違っているような気がします。

〇 〇〇

何ページですか。

〇 〇〇

62 ページの nL を μg に換算する方法なんですけれども、 $1.187\text{g}/\text{cm}^3$ だから g/mL ですね。これを μg にすると、 $1.187 \times 10^6 \mu\text{g}/\text{mL}$ で、これを $\mu\text{g}/\text{nL}$ に換算すると、 μ から n だから、6 乗だから $1.187 \mu\text{g}/\text{nL}$ 。ここまで合っていますでしょうか。

そうだとすれば、 $1\text{nL}/\text{mL}$ は $1.187 \mu\text{g}/\text{mL}$ になるんだと思うんです。

〇 〇〇

他の換算も間違っていますね。

〇 〇〇

全部 3 けた上がるんです。

〇 〇〇

ちなみに農薬抄録では、この密度が 1.191 になっています。大体測定の方法によってそのくらいずれるでしょうから。

〇 〇〇

ですから、そんな間違いがあるくらいであれば nL で。現に報告書はそうになっていますからね。

〇 〇〇

それで元に戻してもらって。そういうところが間違っているとは思わないということですね。

それで今日どうするか。先生、何かまだ。

〇〇〇

今、〇〇からお話があったんですけれども、まさにそのとおりで、この物質の飼料調製は揮発しやすいものなので、ペレットにするときの乾燥工程で揮発したと言っているんです。それはもう幾らやったって出てしまうものは出てしまう。このデータを受け入れるというのはいいんですけれども、なぜこういうふうになったのか、できたのかというのが、

疑問に思っているのではなくて、知りたいなど。疑っているというよりも、どうしてこうできたのか。

○ ○○

いろんなレベルでのことを考えなければならないので、ややこしいんですけども、一応やったというからには仕方がないところはあって、実際は飼料中の残存率がかなり低くなっていたというのが後で判明して、実際の検体摂取量を係数をかけてだすという形で報告書が上がってきて、農薬抄録にもその旨あって、それらを認めざるを得ないという形の試験も見てはいます。今回も実際は聞いてみないとわからないんですけどもね。

○ ○○

こういったものを聞いてみて、回答は来るものでしょうか。

○ ○○

来ることは来るんでしょうけれども、どこまで追求できるか。そのときに、試験として認められませんかとなるのか。でも、多分それはしないような気がするので、聞くだけしかほかの手がない。

○ ○○

この回答の出し方から見て、聞いたことによって、かえってお互いが平行線になる可能性が疑われるんですけども、大丈夫ですか。

○ ○○

私は今の○○の疑問のところからすると、そうはならないのではないかと思っているんですけども、先生どうですか。

○ ○○

これはもう受け入れるつもりではいるんですけども、実際に GLP 試験できっちりデータが出ています。どうしてこういうふうに工夫したらできたのかなという、ただそれだけが知りたいというだけなんです。

○ ○○

聞いておく価値はあると思いますから、お聞きになっておくのはいいと思います。

○ ○○

いろんな飼料の調製法についても、先ほどの症状のところでは写真を見せてほしいとか、あるいは○○からの要求事項でも、まだ回答が科学的な根拠を示したいとか、いろいろな問題がまだ残っていますので。

○ ○○

○○の話を知って思い出したんですけども、○○が *in vitro* の代謝を要求されているので、確かにそのデータがあれば同等性等に関して、結構きれいな科学的な裏づけになるというのは私もそのとおりだと思うんですけども、現実には植物代謝のところの考察で示されたようなことを考えていきますと、どうも毒性試験を含めた全体として見たときに、ラセミ体と光学異性体の話のところのデータに、そんなにものすごく大きな差があるように

は見えないですね。そのところでもう一度、〇〇に伺って、本当にデータは必要なんだろうかとこのところを確認した上で仕事を進めた方がいいのかなと思っています。

〇 〇〇

そのとおりだと思います。今、〇〇から御説明いただきましたけれども、〇〇の方は *in vitro* のラセミと光学異性体をちゃんと *in vitro* の試験をするよという注文が付いていますが、今日御検討いただきました毒性の方で、それほど毒性的にラセミと光学異性体間で異なった値がないということで、そういうデータを基にして、本当にこの部会で、*in vitro* のデータを要求するかどうか。

まずそこを決めて、それを基にしながら、〇〇にお尋ねするという形になるのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。どうしても動物の *in vitro* をやってほしいということを要求すべきかなんですけれども、いかがでしょうか。

ジメテナミドは全部光学異性体も親のジメテナミドも1本でADIを決めるわけですね。

〇 〇〇

そうですね。両方同じADIになると思います。

〇 〇〇

ということなんですけれども、何かございますか。〇〇。

〇 〇〇

実は標的が肝臓ですね。毒性所見が出ているところがある。そういう意味では、やはり〇〇がおっしゃっているように、*in vitro* でも肝臓でのデータを抑えておかれた方がいいのではないかと思います。

もう一つは、〇〇の再コメント等を拝読させていただくと、酵素的か非酵素的かというところがあいまいだという御指摘をなさっていますね。どうしてこういう代謝物が出てくるんだろうというところも、まだはっきりしていないように感じます。

しかも、*in vitro* で出てきている化合物が植物代謝で出ているが、動物の *in vivo* では出ていない代謝物だと。だから、*in vitro* の試験等を使って、植物代謝で出てきた化合物が出てきますよということを申請者はおっしゃっております。ところがその機序がはっきりしないというコメントをお書きになっているんだと思います。

〇 〇〇

その光学異性体とラセミ体との同等性をやるためには、両方のちゃんとした *in vitro* のデータがほしいというのは当然なんです。だけれども、ADIを決定する上で、本当にそのデータが必要かどうかという観点で、それは勿論、酵素科学的にいろんな、まだわからない、あるいは代謝物として量的にも質的にも求めたいという気持ちは十分あるわけです。求めたいという気持ちは十分あるんですけれども、ADIを決定する上でそれが必要かどうかという判断ですけれども、いかがでしょうか。

〇 〇〇

ADIを決める上では、毒性はちゃんととれるというふうには思います。

○ ○○

○○、何かコメントはありますか。

○ ○○

特にはないです。

○ ○○

そうすると、あとはコメントを出していただいた○○が、今の議論を基にして、どう御判断されるかということだと思います。

というようなことで、今のことと先ほどの○○の飼料の問題、科学的なデータをもう少し追加しなくてはいけないとか、写真を追加するとか、いろんな問題が残りましたので、それは事務局の方でまとめていただきまして、関係する先生方に見ていただきまして、申請者の方に問い合わせをしていただきたいと思います。

そういうことで、まだ本来ですと、ここで ADI を決めてしまいたいというところですけども、もう少し時間をいただいた方がよさそうなので、ADI を決めないで、このまま再度検討するというにしたいと思うんですけども、いかがでしょうか。

事務局の方から。

○ ○○

いずれにせよ、写真を見ていただいてというところもございまして、ここで ADI を決めたとしても、幹事会で結論を出すまでに相当の時間がかかると思いますので、ここであまり急いでも意味がないと考えております。それよりは、しっかりとこちらの部会で皆さんが納得した上で、○○にもちゃんとコメントをいただいた上で、部会としての結論を出した方がいいのかなと思いますので、ここは焦って ADI を決めなくてもいいのかなと、事務局としては考えております。

○ ○○

どうもありがとうございました。

○ ○○

そうすると、またいつになるかわからないので、ほとんど忘れてしまっている状態になる可能性が高いと思われます。そういうのはあまりメリットがないので、ADI を設定できるだけのデータがあれば、とりあえず ADI を決めておくという手もあると思います。

○ ○○

今までこの部会で ADI だけ決めておいて、あと要求事項に対して回答をしてもらいましょうねという形で進めてきたんですね。それがいいのかなどうか。

○ ○○

先生方の方から ADI を決めていただけるというお申し出があれば、事務局からは何もございませんので。

○ ○○

どうでしょうか。幹事会でよく言われるのは、とにかく専門部会で十分に検討してき

たんだから、専門部会の意見を尊重しますということがよく言われるんです。だから、あまり焦って出す必要もなさそうに思えるんです。

○ ○○

勿論そうでしょうが、ADIを決められるだけのデータがもし既にそろっているとしたら、やってしまうという手もあると思います。再度のコメントがADIの評価にどのくらい影響するかだと思います。

○ ○○

大きいものでは2つくらい残ってしまっているんですね。○○の *in vitro* の代謝実験の話のところ、○○からもADIにはあまり関係なさそうですねということをお願いにはいただいたんですが、もしそれでもやらないとだめですということと言われた場合は、これは無視できないので、それはデータを見た上でということになると、これは実際に実験をやらなければならないですね。そんなに時間がかからないにしても、*in vitro* ですから、これをそのまま先送りしてADIだけ決めてしまっというわけにもいかないかなと。

病理の方の所見のところは、どうもイヌの慢毒の肝臓のいわゆる好酸性のフォーサイダカエリアだか、そこのところが腫瘍性の変化に聞こえるような表現が書いてあるんだけど、それと急毒の方で言っている好酸性の封入体との関係などもあるので、写真などをみないとわからないと言われていたと思うんですけども、その辺がかなり微妙だなと。恐らく用量反応関係のところからすると、多分低用量の方しか出ていないんですね。

ADIは、ある意味で決めようと思えば決められるのかもしれない。でも、多少がんが絡むよとなると、あながちここで決まってしまうといいかどうかがよくわからないというところがあって、その辺のところは○○と○○で御議論いただきたいと思います。

○ ○○

写真を見て決めたいと思うのは、病理をやっている人は当然そうなのでしょうが、所見で問題となるのは、「境界明瞭な」という部分だけなんです。境界明瞭でなかったとなれば、それで議論は終わりということになります。その辺は○○がご判断ください。

○ ○○

もう一つは、今回出せなかったんですが、マルチクロスティーとの問題なども出てくるかもしれないんですけども、これは写真を見てどうなのか。

あと、また何か月か後にもう一度やり直しになりますと、もう全部忘れてるんです。この資料をもう一度見直すというのは結構大変なので、その辺の課題のところだけは後に残して、決められるところだけ決めてしまった方がどうなのでしょう。

○ ○○

私はADIを決めたいんですけども、やはり先生方のいろいろな意見をきちんとある程度解決した形を取りたいなと思っているんです。

○ ○○

手続上の問題として、昔の確認部会と総合部会という系で抄録に基づいてデータを見て

ADIを決めていくというのと、書類審査だけで決めるのとあって、今回やっているのは抄録あるいはデータに基づいて決めましょうという話のところなんです。

それだと一応コメントが出されて、その対応をきちんと全部終わった上でADIを決めましょうというやり方をしています。書類審査だけの場合のところというのは、一部もこれ以上は無理ということもあるので、権威があるところの評価を見た上でADIを決めましょうと。特に問題になる部分というのがADI設定には関係ないですねという判断がされれば、そういうやり方も取っていたと。

2つやり方が違う部分があるので、今回のはどちらかということ、やはりコメント対応をきっかりやってからでないと、普通はできないよという話にはなっているんです。

ですから、もうちょっと議論を詰めていただいて、今、問題になっている点が本当にADI設定に対して、あまり大きな問題とは考えられないという合意が得られれば、ADIを決めても悪くはないと思うんです。

○ ○○

○○。

○ ○○

どうなんですかね。○○、この好酸性の増殖巢の境界明瞭というのは、腫瘍性変化を考えることはないと。

○ ○○

私は恐らくないと思います。仮に腫瘍が増えた、すなわち発がん性があるとしても、遺伝毒性がないので評価できることになっています。ですから、評価はできるのではないかと考えたわけです。

○ ○○

その辺については私も同じです。発がん性ありとしたとしても、遺伝毒性はなしと。

○ ○○

今のところで○○の問題は少し解決したと思いますけれども、○○の*in vitro*の試験については、ADIが決まった後に*in vitro*の試験をやってくださいということは言えないと思うんです。そのところですね。○○がどうしても*in vitro*の試験が必要だということをおっしゃられると、ちょっと困る。

○ ○○

それでは、○○がいらっしゃらない中ではありますけれども、こちらにいらっしゃる先生方が毒性的にはS体もラセミ体でそれほど差がないだろうと合意に達したということでADIの案を決めていただいて、もし問題があるようでしたら、12月2日にまた総合評価第一部会がございますので、そこでまた○○にお話をいたくなりをして、その場で決着を付けると。もし12月2日の前に、○○から御了解をいただけましたら、もう自動的に幹事会の方に進ませていただくという感じで取扱いをさせていただければと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

確認ですけれども、発がん性の有無がはっきりしないまま幹事会に上がってくるわけですか。その前に発がん性の有無は写真を見るなりして、決着を付けるということになるのでしょうか。

○ ○○

望ましいのは、○○のコメントと同時に○○のところについても写真を見て、白黒はっきり付けて解決をした上で幹事会に進むということです。もしその部分で悩みがあるようでしたら、また12月2日の総合評価第一部会で、ほかの先生方にも併せてコメントをいただくような形で対応を取りたいと思います。

○ ○○

○○、それでよろしいですか。一応ADIを決定しているけれども、残された問題が全部解決した上で幹事会に出すということです。

○ ○○

よろしくをお願いします。

○ ○○

それでは、要求事項がいっぱいございますけれども、65ページの食品健康影響評価に移りたいと思います。

○ ○○

65ページ「III. 食品健康影響評価」でございます。

代謝の方の復習もありますので、若干読み上げさせていただきたいと思います。

動物代謝試験の方では、低用量では雌が尿中排泄、雄では糞中排泄が優位でございました。高用量につきましては雌雄とも尿中排泄が優位でありました。

血液と脾臓に若干残るということで、これはジメテナミドのラット、ヘモグロビンとの共有結合を示唆する強力な結合によるものということの実験がされているんですけども、ヒトの血液とは結合しないことが示されておりまして、ジメテナミドはグルタチオン抱合を初発反応として、広範囲に代謝されると考えられました。

植物代謝試験におきましては、穀粒、種子への移行は少なく、主要代謝物としましてM23、27、30、31といったものが認められました。植物代謝の主要代謝経路案の1と案の2になっているんですけども、若干後ほど御議論いただいて、どちらかに決めていただければと思います。

作物残留試験としましては、ジメテナミドと代謝物23、27を分析対象としまして実施されておりまして、いずれも定量限界未満でございました。

各種毒性試験の結果から、ジメテナミド投与による影響は主に肝臓に認められました。発がん性は若干ペンディングになっております。繁殖に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。ここも若干ペンディングでございますが、

ラセミ体及びS体の試験の結果から、両者の動態及び代謝は同等であり、毒性の程度もほぼ同定であると考えられた。

各種試験の結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジメテナミド（親化合物のみ）と設定しました。

各種無毒性量が表 44 に示されてございます。この中で最も小さいものがマウスを用いた発がん性試験の雄の 3.8 が最も小さい無毒性量となっております。

それを受けまして、67 ページ。マウスの発がん性試験の 3.8 mg/kg 体重/日を無毒性慮としまして、安全係数 100 で除した 0.038 mg/kg 体重/日を ADI と設定いたしました。〇〇の方から、この無毒性量と最小毒性量の開きが 10 倍あるということでコメントをいただいております。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。まず食品健康影響評価の植物のところの代謝経路については、上の方に動物の代謝経路があつて、すごく簡単に書いてありますので、こういう形に合わせた方がいいのではないかと思います。私はコメントを出したんですけども、ここでは採用されていません。これは動物の方で記載された酸化とか加水分解とか、こういう形に直して、詳細は評価書中に書いてありますので、総合評価では動物代謝と同じような様式に持っていけばいいのではないかと思います。

ですから、そこは見ていただいて、それは〇〇にも見ていただければと思います。いかがでしょうか。

〇 〇〇

動物の方と合わせるというのは賛成ですが、ここに植物の方でβ-リアーゼ開裂とか書いてあつて、酵素の名前が入っていますね。そういうのはどこにも根拠がない。化合物から推定しているだけだということで、ただ事実を科学的な反応のスキームをこう書いたということです。

〇 〇〇

ということですので、それは見てください。

もう一つ、〇〇の方から、無毒性量と最小毒性量は 10 倍開いているけれども、これでいいかという御提案ですけれども、それでなかったらどの値をもって。

〇 〇〇

これは 1 つの注意喚起のような形でコメントを出させていただいたんです。マウスのがん原生試験は血液の生化学検査はやっていないので、そういう試験に基づいて ADI を決めていいのかなと前々から思っていたものですから。更に無毒性量と最小毒性量が 10 倍開いている。

それで生化学検査をやればもっと下がる可能性も勿論あるのですが、例えばラットの 2 年間のがん原性試験を見ますと、最小毒性量と無毒性量がマウスのそれにすっぽりはまっ

てしまいますね。動物種をまたいでこういうことをしていいのか疑問があるのですが、議論をしていただければと思います。

○ ○○

どれをもって無毒性量を採用するかなんですけれども、○○はいかがですか。

○ ○○

いろんな考え方があると思うんですけれども、一応ある程度の長期的な投与期間で行われたデータを評価書案の66ページの表44で見ますと、ラットの2年からマウスの94週、イヌの1年でしょうか。その辺りで見ると、LOAELがほぼ似たようなところに来ています。

それでNOAELのところは、どれを見ても一けたのところにはほぼ来るのかな。イヌの1年は10とか近いところに来てはいますけれども、それからするとこの際、LOAELだけについて見れば、比較的種差も少ないように見えるし、それも本当にこれが真のLOAELかどうかの議論はあるとしても、そういうようなところですから、マウスの試験が確かにエンドポイントが不十分だということがあるにしても、種差の中で一番低いNOAELが担保されているのがマウスだから、ここはマウスで決めてもよいのではないのかと個人的には思っています。

○ ○○

ありがとうございます。○○、何かございますか。

○ ○○

私も同じ意見です。

○ ○○

ほかの先生方、マウスの一番低い値ということですのでけれども、○○。

○ ○○

結構です。

○ ○○

よろしいでしょうか。それでは、10倍の開きがありますけれども、これにしたいと思えます。

ほかに全体を通しまして何もなければ、このADIということなんですけれども、今までの審議について、いろいろな問題点が幾つか残りましたが、それは追加資料要求事項として申請者に出していただくと。それを基にして、また先生方に見ていただきたいということにしたいと思えます。

そういうことを前提にしながらも、ジメテナミドの1日摂取許容量というものについて、マウスの発がん性試験での3.8 mg/kg体重/日という無毒性量に安全係数として100で除しまして、ADIを0.038ということで、農薬専門調査会の審議結果案としたいと思えます。それでよろしいでしょうか。

先ほども言いましたように、すべてのいろいろな質問事項に対して、きちんと回答が出されたということを受けて、幹事会の方へ出していただきたいということをお願いしたいと

思います。

事務局の方で何かございますか。

○ ○○

ありがとうございました。申請者から回答がございましたら、すぐに先生方に御覧いただくようにしたいと思います。

今後の予定だけ最後に御紹介させていただきます。11月12日に第17回確認評価第二部会、18日に第45回幹事会、28日に第25回総合評価第二部会を予定しております。

本部会につきましては、次回は12月2日、来年は1月にはございませんで、2月13日、3月24日の開催を予定しております。またeメール等で御連絡をさせていただきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

○ ○○

それでは、今日は1剤でしたので早く終わりました。御協力いただきまして、ありがとうございます。

ADIが決まったということで、本当に御協力をありがとうございました。この剤につきましては、また御意見をいただくということになりますので、よろしくお願いいたしますと思っております。ありがとうございました。