

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

評 価 第 二 部 会 第 2 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 22 年 9 月 3 日（金） 14：00～16：52

2. 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3. 議 事

- （１）農薬（エチクロゼート及びジメタメトリン）の食品健康影響評価について
- （２）その他

4. 出 席 者

（専門委員）

小澤座長、吉田副座長、泉専門委員、小林専門委員、長尾専門委員、根岸専門委員、
藤本専門委員、細川専門委員、松本専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、
高橋評価専門官、山下評価専門官、藤井係長、鈴木技術参与、根目沢技術参与

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 エチクロゼート農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 3 ジメタメトリン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 4 審議農薬の論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 2 回「農薬専門調査会評価第二部会」を開催いたします。

本日は評価第二部会の専門委員の先生方 9 名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは 5 名の先生方に御出席いただいております。

では、以後の進行を小澤座長、よろしくお願いいたします。

○小澤座長

ありがとうございます。それでは、議事を始めます。本日の議題は「（１）農薬（エチクロゼート及びジメタメトリン）の食品健康影響評価について」でございます。評価部会で審議する農薬はあらかじめ幹事会でその特徴などを踏まえまして、審議をお願いする評価部会を決めております。

８月４日の幹事会でこの２剤は評価第二部会での審議を依頼されました。また、評価部会では１回に１剤の審議を原則としておるわけですが、今回の２剤はいずれも旧総合評価部会あるいは旧確認評価部会で一度審議をされてございます。そして、審議に対応して追加資料要求が出されました。その申請者の回答を中心にして、今日は審議をさせていただきたいと思います。一度審議が終わった部分もございまして、今回の部会では２剤の審議ということをお願いしたいと考えております。どうかよろしくお願いいたします。

本日御出席の親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただきまして、御専門のお立場から御意見を賜りたいと思っております。

開催通知で御連絡しましたように、本日の会議は非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、まず事務局より資料の確認をお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、お手元の資料をお願いいたします。今日は参考資料、机上配付資料がほかにもございまして、結構な量になっております。

議事次第、座席表、専門委員の名簿になります。

資料１「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料２「エチクロゼート農薬評価書（案）」。１枚差替えが挟んであります。

資料３「ジメタメトリン農薬評価書（案）」。これも遺伝毒性の部分に追加のコメントがございましたので、１枚差替えが挟んであります。

資料４としまして、本日御審議いただきます２剤の論点整理ペーパーになります。

そのほかに参考資料といたしまして、ジメタメトリンに対するコメント別紙が１枚。

ジメタメトリン参考資料１、９０日間亜急性毒性試験の報告書。

ジメタメトリン参考資料２、オキシリニック酸の評価書。

ジメタメトリン参考資料３、オキシリニック酸農薬抄録の該当部分の抜粋が黒いクリップで挟んでまとめておいてあると思います。

ジメタメトリンの参考資料４、長尾専門委員からのコメント。

以上になります。資料に過不足がございましたら、事務局までお願いいたします。

○ 小澤座長

ジメタメトリンの資料３の御説明をいただいた後に、論点整理ペーパーとおっしゃっていましたが、それは一番最後にとじられているもののことですか。

○ 佐藤課長補佐

そうです。非常に薄いのですが、一番最後になります。座長と副座長には一番最

後に順序が書いてあります。

○ 小澤座長

わかりました。ほかの先生方は大丈夫でしょうか。

それでは、農薬エチクロゼートの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

まず経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

エチクロゼートは、資料 2 と評価書（案）差替えという 1 枚紙で御説明させていただきます。

資料 2 の 3 ページでございます。本剤の審議の経緯でございますが、エチクロゼートは 1972 年に登録された農薬でございます。2009 年 6 月に旧総合第二部会で一度審議をいただきまして、追加資料要求がございました。本年 6 月に追加資料が提出されましたので、本日の審議というふうな経緯となっております。

剤の概要でございますが、7 ページを御覧ください。

構造としましては 6 に示した構造でございまして、エステル部分は加水分解をしまして、後ほどよく出てきます代謝物 B になります。この代謝物 B は動物体中ではこの先ほとんど進まないという代謝になるのですけれども、植物環境中では B から更に進んだ代謝物が出てくるといような代謝経路を取る特徴を持っております。本剤でございますが、植物成長調整剤でございまして、熟期の促進等に用います。作用機序としましては、エチレンの生成を誘起するという機序に基づいております。

前回コメントをいただきました資料要求事項の回答、今回コメントをいただきました部分を中心に御説明したいと思います。

8 ページでございます。差替えの方を御覧いただければと思います。事前にコメントをいただいていたのですが、評価書をつくる段階で抜かしておりまして、小林先生の方から AUC の記載をした方がいいというような御指摘を受けまして、それぞれ 3 種類の値が手でありましたので、それを追記したものでございます。従前、農薬の場合は AUC を書いたり書かなかったという経緯がございますけれども、今回は抄録の方に値もありましたので、追記したところでございます。

本剤は、分布としましては腎臓に分布し、主要排泄経路は尿中でございます。

動物は以上でございまして、次に植物体内運命試験の関係でございます。

11 ページに小林先生から（1）と（2）で、従前は「みかん」というふうに出試作物になっていたのですけれども、「なつみかん」と「温州みかん」ということで正確に修正をいただきました。

14 ページに前回の資料要求事項 2 というコメントがございます。メロンで代謝物 I（メチル化体）が生成されているのですけれども、その生成機序についての考察を求めたものでございます。

申請者の回答としましては、こちらは葉の方では検出されて、果実では検出されないと

いうことから、アーティファクトの可能性は低いということをまず述べております。その後、本剤に類似したインドール酢酸の文献検索等によって検索をしております、植物の SABATH タンパクファミリーのメチルトランスフェラーゼが関与した機序だというような考察でございました。

16 ページの追加資料要求事項 1 でございます。かきの中で代謝物が大部分が植物成分との結合体云々で存在するということが示唆されたということについての説明を求めています。

こちらにつきましてもインドール酢酸の文献検索から説明がされておりました、RNA との結合、タンパク質への取組みといったような報告に基づき、本剤についても同じような機序を考察しております。

植物のところが以上でございまして、次からが環境中運命のところになります。

17 ページ。小林先生から自然中の暗所条件の追記をいただいております。

18 ページ。前回の資料要求事項 3 でございます。「6. 作物残留試験」でございますが、前回までに出されていた試験は作物残留を分析する際に、親化合物もアルカリ加水分解をして、代謝物 B に変換して測定行って、総エチクロゼートとしての分析値を出したものでございます。

植物代謝等で B が主要代謝物ということから、B を個別に測ったものがあれば提出することというふうにまとめていたものでございます。具体的な結果が 19 ページにございまして、これは社内で実施されたモデル試験に個別分析をしたものがあったということから提出されたものでございます。乳剤を鉢植えのみかん、温州みかんに散布して分析しておりますが、確かにこの代謝物 B が出てくるというような結果となっております。

ここまで以上でございます。

○ 小澤座長

動物体内運命試験のところで、小林先生から AUC を追記してはどうかというコメントをいただきまして、追記していただきました。

動物体内運命試験に関しては、特に私は問題を見出しませんが、細川先生からも問題はないよという御意見をいただいたかと思いますが、よろしいですか。

○ 細川専門委員

AUC に関しては、この委員会で AUC があるにもかかわらず出たり出なかったりするので、どこかで基準を決めて、AUC がもし抄録にあったら必ず出すとか決めておいた方がいいと思います。どういう理由で出ていないかがよくわからなかったのですけれども、出ている場合と出ていない場合で分かりますので、ここに書いてあったら出すというふうに決めていただければと思います。

○ 小澤座長

貴重な御意見をありがとうございます。幹事会マターとして一回話し合ってくださいという、そういうスキームでいいですか。では、そのようにさせていただきたいと思います。

それでは、植物体内運命試験に進ませていただいて、幾つか小林先生からコメントをいただいております。追加資料要求事項に関しても申請者からの回答がございますが、全般的にいかがでしょうか。小林先生、お願いします。

○ 小林専門委員

植物体内でやられているみかんですけれども、みかんにもいろいろ種類がありますので、みかんと書いて、1つは夏みかん、1つが温州みかんとしたらどうかしらと思いました。浸漬処理のところで分類するときに品名で分けるか、そこを迷ったものですから、種類で分けた方がよろしいかと思いました。

14 ページの資料追加要求事項 2 のところはメカニズムがわかりましたので、それで結構です。ありがとうございました。

16 ページの要求事項 1 も sRNA との結合とタンパク質の結合ということで納得しましたので、よろしいと思います。

17 ページの水中光分解のところでは河川水の暗所下で加水分解が起きている。16 行目の河川水の方の pH が 8.02 で、滅菌蒸留水の方が 6.02 です。加水分解試験で試験終了時に pH7 ですと 93.1% TAR が残っているのですが、pH9 では 1.4% TAR と低い。河川水の pH は 8.02 で、その間なので、河川水中の分解は pH の影響をかなり受けていると推察されるため、暗所条件下での分解を追記した方がよろしいと思いました。

18 ページの代謝物 B はできやすいことがわかりましたので、それで結構です。

私のところは以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。1つ教えていただきたいのですが、15 ページの追加資料要求事項 2 の申請者の回答ですけれども、メチルトランスフェラーゼ、メチル基転移酵素の SABATH ファミリーは植物に存在する有名な酵素があるのですか。

○ 小林専門委員

私もよくわからないですけれども、文献があります。

○ 小澤座長

文献があるのですね。2) ですね。動物でも L-メチオニンをメチル基を表体とするメチル基転移酵素は有名なものがいっぱいありますし、基質特異性は結構いろいろなメチルトランスフェラーゼがあるということで、ちょっとおもしろいなと思って伺いました。どうもありがとうございました。

それでは、動物、植物の体内運命試験についてはよろしいでしょうか。よろしければ、先に進めていただければと思いますが、よろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

毒性の関係でございます。21 ページに泉先生から表中、腹腔内投与試験の部分に修文をいただきました。

22 ページの吸入試験でございますが、洗顔動作で間違いないというのを申請者の方に確

認して修正いたしました。

24 ページ。こちらは事務局で有意差のあるものを改めて確認しましたところ、リン脂質、トリグリセリド、総コレステロールの増加が 250 mg/kg 体重/日の雌に入っていたのですが、用量が 1 つ上がるということを確認いたしましたので、修正いたしました。

25 ページ。こちらはまずコメントが前回出された試験でございます。26 ページの追加資料要求事項 4 でございます。15,000 ppm の雌で高い死亡率が認められた。その関係で考察を求めておりました。回答としましては、腎毒性に起因した死亡であるという考察がなされております。雄の方の用量は 12,500 ppm ということで、腎毒性の発現が低かった理由として、検体摂取量の差に基づくものという回答がされております。

これらを踏まえまして、まず 25 ページの 6 行目でございます。雌において死亡率が上昇したことから、その原因が腎毒性であることを追記いたしました。こちらの試験は雄と雌で用量を違えておりまして、前回までスラッシュで 1 個の行に雄雌を入れていたのですが、今回の検体摂取量の差というような回答もありますことから、雌雄で段違いにした方がわかりやすいということで、事務局の方で修正させていただきました。

26 ページの下。泉先生からコメントをいただいております。腎毒性があるのですが、クレアチニンの上昇が雌に見られた以外、特段の BUN ですとかの値が動いていないということで、確認のコメントをいただきました。恐らく抄録の方は対照群にして、有意差のあるものだけを書いてあるのですが、具体的な数字は 27 ページの方を申請者に確認いたしまして、生の数字として、こんな数字であったことを参考に掲載いたしました。

28 ページ。「(2) 発生毒性試験 (ラット)」につきまして、この試験は帝王切開群と自然分娩群がありますことから、長尾先生からその辺をわかりやすい記載にさせていただいております。それが先生方のコメントの (2) に該当するものでございます。

戻りますが、3 世代試験でございますが、これは特段、親動物、児動物とも毒性所見が認められておりませんが、新たな発生毒性と併せてハザードをつかまえられるということで、長尾先生からコメントをいただいております。

29 ページ。長尾先生から本分中の 5 行目を修文いただきました。

30 ページ。追加資料要求事項 5 でございます。こちらは有意水準の脚注にミスがあったということで、それは適正に修正をされております。

以上でございます。

○ 小澤座長

それでは、21 ページの「5. 急性毒性試験」に戻っていただきまして、21 ページに泉先生から修正をいただいておりますが、ここはよろしいですか。おっしゃられたとおりに直っておりますでしょうか。

○ 泉専門委員

結構です。

○ 小澤座長

その次は、松本先生から洗顔ですね。これも気が付きませんでした。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」は、これ以外で毒性の先生方を中心に何か追加等がございましたら、よろしいでしょうか。

そうしましたらこの辺はよろしくて、23 ページの「10. 亜急性毒性試験」から先です。

24 ページに表 15 の雌の所見で、これは有意差があるものを整理して書き直して下さったということでもあります。

事務局からの問いかけに対して、吉田先生から了解ですということですが、吉田先生からこの辺りで何か御追加があれば。

○ 吉田副座長

特にございません。

○ 小澤座長

それでは、24 ページ以降「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。これは追加資料要求事項も含まれますが、特に修文があるのが 25 ページの (2) です。これは腎毒性に起因するものと考えられたということですが、26 ページの追加資料要求事項の申請者回答等を踏まえて、事務局で追記をしてくださったということでもあります。この追加資料要求事項の申請者の回答に関して、吉田先生、泉先生からコメントをいただいておりますけれども、まず吉田先生、何か御追加などがあれば、よろしくお願いします。

○ 吉田副座長

本剤におきまして、最高用量の雌で死亡率が高かったのも、その死因との関連をもう一度明らかにしていただこうかなと思いました。確かに死亡率の状況も確認しましたし、それが主に腎乳頭壊死。腎乳頭壊死ですので、恐らくだんだん悪くなるのではなくて、起きたときはすんと固体は死んでしまうのかなと。ひょっとしたら、これは泉先生の御質問にも関連するのかもしれないですけれども、じわじわと障害が起きるわけではないので、虚血性だと恐らく思うので、クレアチニンとか BUN が上がってこないというのが、そういう原因なのかなと思いました。

ただ、1 点わからないのが、高用量群の体重増加抑制はそう激しいものではないです。せいぜい 10% です。そうなのですけれども、錯綜というような所見もありますので、10% で錯綜というような状態なのかなと、ここの回答については納得ができないのですが、これ以上求めるものではありません。

もう一つ付け加えさせていただくならば、亜急性毒性もそうですが、慢性毒性の 15,000 ppm という非常に高い用量での実験で、その下の 3,000 では全くそのような所見は認められていないということから、非常に高用量でのイベントであるのかなと思いました。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。続いて、泉先生からクレアチニンに関するコメントをいただいております。

○ 泉専門委員

クレアチニンの上昇もそんなに大したことはありませんし、BUNは上がっていないということがよくわかりましたので、今、吉田先生が言われたように慢性腎不全を起こすような状態ではないということが、これがよくわかりました。

○ 小澤座長

ありがとうございました。そうすると、この腎毒性に関しては納得できる回答を申請者からもらったということでよろしいかと思いますが、ほかの先生方から何か御追加あるいは御議論等がございましたらいただければと思いますが、よろしいでしょうか。

「(3) 94 週間発がん性試験 (マウス)」は問題ないでしょうか。

よろしければ、27～29 ページの生殖発生毒性試験に関して、長尾先生から 2 か所のコメントをいただいております。これに関して御説明あるいは御追加いただければと思います。よろしくお願いします。

○ 長尾専門委員

追加ということではないですが、繁殖試験の方は前回の部会の議事録等も拝見させていただいて、およそ私の意見も部会の先生方の意見と一致していましたので、特段問題はないと思います。

(2) に関しては、読み手がこの評価書を見たときに、すぐに試験の内容が理解された方がよいということで、原文にあります発生毒性試験群とか次世代交配試験群という言葉はあまり使わないで、その中身が何かという表現に変えたというだけです。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。そうしますと「13. 遺伝毒性試験」でございます。ここは申請者からは修正したということで、この剤は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないということでよろしいかと思います。

大体よろしいでしょうか。毒性一般で何かございますか。根岸先生もよろしいですか。

○ 根岸専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしましたら、31 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」に進ませていただきます。ここはまず小林先生から 1 点いただいております。ここはいかがでしょうか。

○ 小林専門委員

私は先ほどの追加要求のところで、代謝物 B についてということで、検出しているデータをいただきました。ここに書くのは一応それは社内分析なので、事務局からの方は参考データに基づいてということで親化合物と代謝物 B で参考に書いてくださっているのですが、作物残留は総エチクロゼートで測っていますので、そちらの方がよろしいかと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。総エチクロゼート、つまり加水分解して測ってしまっているということですね。

○ 小林専門委員

そうです。親と代謝物 B がすごく出ますので、その 2 つを対象としているのですけれども、分析は代謝物 B にして測っています。それを親換算に戻していますので、総エチクロゼートということによろしいと思います。

気になったのは「可食部における」と「可食部」を入れておいた方がいいですか。夏みかんはホールで測っていて、温州みかんは果肉と皮を見ているんですが、皮を可食物というのは。

○ 高橋評価専門官

今回の適用拡大申請がスパイスで、みかんの皮で来ております。

○ 小林専門委員

わかりました。

○ 小澤座長

そのことがあるので、こういう書き方にならざるを得ないんですね。参考データに基づいて、分析は総エチクロゼートとしていますので、10 行目は主要代謝物は B であったという書き方はいいわけですね。B は、かきにおいて最大 24.1% TRR が認められたとありますけれども、これはこれでよろしいわけですね。

○ 小林専門委員

ここはよろしいと思います。これは代謝試験の方ですね。18 行目からは作物残留の方に入ると思います。代謝試験を受けて代謝物 B を分析対象成分にしたということですから、総エチクロゼートということで、エチクロゼート及び代謝物 B を分析対象物質としたという書き方になっていますので、いいと思います。

○ 小澤座長

そうすると、この部分は小林先生から御修文でよろしいということになりますね。10.2 mg/kg であったということですね。

○ 小林専門委員

そうですね。残留がなかったのは、提出されているデータでも社内分析の方も、果肉においては親がなかったんですね。例えば 19 のところだと、真ん中に果皮、果肉と書いてあって、エチクロゼート（親）はないんです。ほとんど B になっているということですが、それは代謝のところ、残留のところは親と B。皮の方を測っているのもありますから、それをトータルとして測っていますよということさえわかればいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。あとはこの分析が申請者自身が行った社内データだということですね。そこをどうするか。社内データを食品健康影響評価に書いてしまってもいいかとい

う問題になるのではないかと思います。

○ 小林専門委員

作物残留がすべて親と代謝物を含めた分析になっていますので、私としては代謝物 B がどのくらい出ているのかということで聞いただけです。ですから、これはあくまで参考データだから、ここは最終的な評価のところですから、それは代謝物 B を測っていますよということがわかればいいことで、分けてやる必要はないと思います。

○ 小澤座長

記載の仕方はこのままでいいわけですね。

○ 小林専門委員

いいと思います。

○ 小澤座長

実は問題になるところは、社内データをこの本剤の総括である食品健康影響評価のところに書いてしまっているのかという問題があるわけです。その点は引っかかるところではありますので、ここで判断し切れるところではないですから、幹事会でこの問題は一度話をしていただいた方がいいのではないかと思いますけれども、佐藤さん、どう考えますか。

○ 佐藤課長補佐

確かに食品健康影響評価の部分の作物残留試験の結果につきましては、やはり社内分析というか、参考データ扱いのものを書いたのは今まではございませんでした。小林先生の方からは、総エチクロゼートの値があればいいのではないかとということが意見としてありましたが、小澤座長がおっしゃるまた別の問題につきましては、幹事会の方でも上路先生が中心になりまして、暴露評価対象物質のワーキンググループが動いておりますので、そういう問題があるということを上路先生にお伝えいたしまして、検討していただこうと思います。

○ 小澤座長

そうですね。そういう対応を取らせていただくということで、幹事会で改めて議論をさせていただくということにいたしましょう。

もう一つ、最後に腎乳頭壊死のところの記載方法に関して、これは吉田先生から御修文いただいておりますが、問題はないですか。

○ 吉田副座長

毒性の先生方に御同意をいただければ、この剤での非常に高用量で起きた毒性ではありますが、腎乳頭壊死という 2 年間では最高用量群ですけれども、動物が死亡しているような毒性変化なので、明らかな毒性プロファイルのものは書いた方がいいのではないかと考えたので、36 ページと 6 ページを腎乳頭壊死に変えていただけたらなと思って、書き直しました。

以上です。

○ 小澤座長

毒性の先生方はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと追加資料要求事項に対する申請者の回答は一とおりました承されまして、ADIの設定に入ることができるかと思えますけれども、これは実は前回の審議で既にADIの候補の値は出されていますが、ここで確認をさせていただきたいと思えます。

33 ページに表 20 がございまして、各試験の無毒性量が載せられてございます。その中で各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はイヌの1年間慢性毒性試験における17 mg/kg 体重/日でございました。これを根拠といたしまして、安全係数を100で除しまして、0.17 mg/kg 体重/日を本剤の一日摂取許容量ADIと設定するということを審議結果案としたいと思えますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございます。追加の要求事項はもうありませんけれども、申請者の社内データに基づく知見を食品健康影響評価の中に書いてもいいかどうか。暴露評価対象物質に関して、上路先生を中心に幹事会で今、議論をしている途上であるということもありますので、その問題についてはまた幹事会に諮らせていただきたいと思います。この剤について、ほかに先生方から何かございますか。よろしいでしょうか。

○ 吉田副座長

この剤は今までの評価書評価、抄録だけではなくて、ほぼ生データにも必要に応じて戻れるような内容であったと思えます。一番最初のところですけども、抄録だけでいいのか、一部そういう追加要求をして、それもあったということを記載しておいた方がいいのか。事務局としてはいかがでしょうか。今までは全然立ち戻れないようなものも多かったと思えますけれども、今回は比較的すんなりと追加要求のデータが出てきたり、報告書を見ることができたりしたので、評価が速やかだったと思えます。

○ 高橋評価専門官

これまでも早めにコメントをいただいて、申請者がいて、生データを確認できるものは同じような状態にはなっていた場合が多いのですが、先日の幹事会で事務局の方に報告書を置いておいて、必要に応じて確認するというようなお話もあったことから、ここの書きぶりはまた検討させてください。

小澤座長、すみません。1日の幹事会で抄録のみを用いてやる国内申請者がいる評価に対して、評価書評価ではないけれども、今まで生データに戻れないストレスがあったということから、事務局の方に報告書をワンセット準備してもらえないかというような御意見がございまして、やり方等を今、調整しているところでございます。

○ 小澤座長

飲み込めました。ありがとうございます。

それでは、席替え等のマイナーな組替えもございまして、早いのでありますが、休憩時間をいただきたいと思います。2時50分から再開で次の剤に入らせていただきます。よ

ろしくお願いいたします。

(休 憩)

○ 小澤座長

それでは、時間となりましたので、「農薬（ジメタメトリン）の食品健康影響評価について」を開始したいと思います。

まず経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

資料 3 とこちらはいろいろと別紙があって恐縮ですけれども、コメントが別紙 2 枚、動物代謝のところでは細川先生と小澤先生からいただいたものと、本日は本間先生が急遽御欠席ということでいただいたコメントが 2 枚、後ほど御議論の中で参照していただきたい資料としまして、1～4 番まで置かせていただいております。

資料 3 の 3 ページ、審議の経緯でございます。本剤は 1975 年に初回農薬登録がされております。実際の審議としましては、2007 年 11 月に旧確認評価第三部会で 1 回審議をいただいております。追加資料要求事項が出されまして、その回答が 2010 年 3 月に提出されて、本日の審議に至るものでございます。

剤の概要でございます。構造式は 6 ページの 28 行目にお示したとおりの形をしております。トリアジン系の除草剤でございまして、光合成電子伝達性を阻害することで草を枯らすという作用でございます。今回は暫定基準と魚介類に関する諮問でございます。

7 ページでございます。前回の追加資料要求事項 2 としまして、こちらの不斉炭素があるということから、R 体と S 体の存在比を問いかけていたものでございます。回答がまいりまして、不斉炭素の位置とその割合は 1 : 1 ということが回答が出されております。

試験の概要は 8 ページからでございます。9 行目からアンダーラインで追記しました中身でございますが、このジメタメトリンに関しましては IBTL、Industrial BIO-TEST Lab. という、かつてデータ捏造があったということで、データが却下になったというようなラボでの試験が出されております。こちらにつきましては、恐らくアメリカ当局がある程度評価には用いられるという形で全く却下になっているデータではないですけれども、前回のこちらの評価でやはり信頼に値しないのではないかという結論が出まして、評価書からも削除しております。農薬抄録に載っていて、こちらの評価書に載っていない試験があることから、9～13 行目に「試験については評価の対象としなかった」ということを明記させていただきました。

28 行目の下から次のページでございますが、先ほどの剤と同じく AUC に関する記述のコメントをいただきまして、9 ページの表 1 に AUC の欄を追記いたしました。

剤としまして、 $T_{1/2}$ が非常に長い剤というのがジメタメトリンの特徴でございますが、その関連で 11 ページでございます。前回の追加資料要求事項 1 としまして、ラットの反

復投与試験を求めているコメントでございます。申請者の回答としましては、本剤は赤血球への結合性が示唆されるということ。その結合に関しては種特異性があって、ヒトでは結合能力が低いということ等のシミュレーションを行いまして、ヒトへの外挿性がないことも含め、データの提出はされておられません。

こちらに関しまして、別紙という紙で細川先生からのコメント、それに対しまして、小澤先生からのコメントです。少し長かったものですから、評価書中には盛り込まずに別紙の形で提示させていただいております。

植物体内運命試験、環境中運命試験、作残等は前回から特段のコメント、今回のコメントも出されておられません。

ここまでは以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。動物代謝のところですが、これは先ほど紹介いただきましたが、ジメタメトリンに対する別紙ですね。コメントということで、動物体内運命試験に関して、細川先生からコメントをいただいております。

実は本剤はいろいろな経緯がありまして、動物体内運命試験については、11 ページに追加資料要求事項ということで全専門委員から提出されています。要するに蓄積性を危惧しまして、ラットを用いた反復投与試験をするべきではないのかという疑問が投げかけられたということでもあります。

それに対して申請者はいろいろな検討をして、結果的にはラットとヒトの種差に言及をしております。ラットで見られた 200 時間という非常に長い半減期ということでもあります。この主原因は原体の反応性代謝物の血球への結合ということで、その結合の解離が非常に遅いために見かけ上、血中の半減期が長くなっているものだというのが申請者の回答の一つであります。

そのような血球への結合というのが、これはヘモグロビンと結合するということですが、ヒトとラットのヘモグロビンの結合するアミノ酸の違いがものすごく大きく種差に寄与しております。結論から言えば、ヒトでは結合しないアミノ酸に置換をしている。そのためにヒトでは半減期は非常に短い。したがって、ヒトへの外挿性はないので、ここで追加試験として反復投与試験をラットを用いてやる必要はないというのが申請者の回答でございます。

それだけではなくて、長い半減期というところ、ラットで求められたいろいろな薬物動態パラメーターを使いまして、追加資料というファイルが配られていると存じますけれども、薬物動態パラメーターから反復投与のシミュレーションをやってくれておるわけです。

全くの想像だけで考えてしまうと、反復投与をすればするだけ上がっていつてしまうのではないのかという想像をしてしまうわけでありまして、実は決してそんなことはなくて、資料 1 でも 2 でもよろしいのですが、2 用量でシミュレーションをしてくれとおりますが、200 時間という半減期になっていますから、共に半減期の 5 倍くらい経ちますと、

血中濃度はプラトーに達するのだというシミュレーション結果を出してくれております。私はこれを見て、非常にきっちりとしたシミュレーションであって納得できると思ったのですが、その理由を説明させていただきます。

評価書の 9 ページをお開けください。評価書の 9 ページとシミュレーションの図を見比べながら御説明をしたいと思います。まず 9 ページの表 1 でございます。低用量と高用量の用量比が 200 倍もの大きな用量比になってございます。ところが $T_{1/2}$ はほとんど高用量、低用量群で変化がないわけでありまして。高用量にしたら $T_{1/2}$ 、半減期が延長するというようなことはまずないということが 1 つ。

低用量群の雄だけ見ていただきますが、 C_{max} が 0.1 であるのに対して、高用量群は 17.8 と投与量比の 200 倍程度になっておるわけでありまして。0.1 を正確に 200 倍すれば 20 でございますが、20 と 17.8 は普通は無視できる。AUC でも同様のことが言えます。これはすなわち本剤の 100 mg/kg という投与量までは線形成が担保されているということでありまして。この線形成が担保されているという血中動態の場合に反復投与をするとどうなるかということ、薬物動態の理論を持ち出すことになりますけれども、プラトーになっていくということでありまして。

それを本当に簡単に説明させていただきたいのですが、絵を書きながら考えていただくのが一番いいので、XY グラフを書いていただくとすると、1 回の投与で血中濃度が 20 上がるというような場面を想像していただきたいわけですね。20 上がって 1 時間で半分になるというような状況を想像していただきたいわけですね。そうしますと最初の投与で 0 から 20 にぼんと上がります。経口投与ですから多少の時間はかかるのですけれども、非常に早く吸収されて、ぼんと上がってしまうところを御想像ください。1 時間経ったら 10 になるわけですね。

反復投与ということで、これを繰り返すわけですが、その次にどうなるかということ、同じ用量を血中濃度 10 になったときに投与すると 20 になるわけですから、次のピークは 30 になります。30 の 2 分の 1 ですから、その次の最低血中濃度は 15 になります。そこでまた 20 上がりますから、次のピークは 35 になります。20、30、40、50、60 と際限なく上がっていくわけではありません。35 になったらその次はどうなるかということ、次の半減期は 17.5 でございますから、それに 20 を足しますので、次のピークは 37.5 になります。このような計算をどんどん繰り返していくと限りなく、今の私の想定の場合には 40 に近づくということで、線形成が保たれている動態を示す場合には、際限なくリピーティッド・アドミニストレーションで血中濃度が上がるわけでは決してありません。ということ根拠にしまして、この申請者の回答は非常に妥当なものであると私は思ったわけでありまして。

というような論理で私は申請者の薬物動態と関連する反復投与の試験が必要ではないという申請者の論理構成に対して、これは認めたということでございます。そこに非常に頭を使っていたものですから、今般評価書を見ていただいて、細川先生から大変貴重なコメ

ントをいただいております。ラットの代謝物であるスルホキシドがヘモグロビンに結合しやすいということでありまして、この件は種差が大きいということなので、ヒトでは長い血中半減期が認められるということはありません。それは OK でありますということです。代謝物としてタンパク質と結合しやすい代謝物は、スルホキシドだけでいいのかどうかということに関しては疑問が残るということで、この点は少し議論をした方がいいのではないかと御意見をいただきまして、私も薬物代謝の研究する者として非常にうなずいたわけでございます。

ただ、この委員会の目的はヒトの健康影響評価でございますので、ラットの代謝物をあまり深く追求することは目的に合致したものではないのではないかと思います。メールは深く考えていなくて、お返事のところに、ラットで見られないのだけれども、ヒトでは何か問題になる代謝物が見られるというような議論をした方がいいのではないかと趣旨のところを書かせていただいたのですが、申請者からの上がってきた資料を読ませていただきますと、先ほど来申し上げましたように、ヘモグロビンへの結合能はヒトでは非常に低いのだということがございます。あまり追求をしなくてもいいのかなと思って、今日の会議に臨みました。

ただ、スルホキシド以外でどうなんだろうかという興味は非常にあるので、細川先生、何かお考えがあれば、構造あるいは代謝経路などを御覧になって、こういうものはどうだろうというお考えがあればお聞かせいただきたいのですが、いかがでしょうか。

○ 細川専門委員

構造からではなくて、薬物動態パラメーターから見ると、これは 200 倍変えて経緯が全く変わってなくて、線形成があります。ところが吸収速度がものすごく変化しているということは、吸収の時点でもう飽和に達しているということです。そういう化合物が代謝されて結合すると考えるよりは、このパラメーターから見ると化合物自身がラットのヘモグロビンまたは赤血球に吸着しやすいと考えた方がわかりやすいと思います。

もう一つ、イヌのデータがあれば簡単に解決すると思いますが、本当はもう一つデータが欲しかったんですけども、ラットの薬物動態パラメーターといろいろな評価から考えると、代謝物がくっ付いたというのは難しいのではないかと。直接この化合物そのものがくっ付いた方が話はわかりやすく、代謝されてくっ付くのであれば、もうちょっと飽和に達してもいいような気はします。

その点はスルホキシドはもともとできにくいのですね。そんなものがこんなにできて、半減期を延長させるほど代謝物ができるとはとても思えないです。これは直接化合物がラットの赤血球に結合しやすいものであれば、それは話が早いと思いますけれども、構造からいって結合するかというと、しにくいと思います。何らかの形で構造的ではなくて、化学的な変化で結合するのであれば、すごくわかりやすい。ただ、代謝されて結合すると、肝臓が 1 回代謝されて結合すると、こんな曲線は多分あり得ないと思うので、代謝ではないと考えています。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。メーカーから文献的考察がたくさん付いてきていると思いますけれども、それを御覧になったときに、これはたしかシステイン残基ですね。システイン残基の結合なので、そこはどのようにメカニスティックなところ、システイン残基の結合のプロセジャアーに関しては、どのように考えたらよろしいでしょうか。

○ 細川専門委員

本当に難しいのですが、この構造から直接くっ付くことはあり得ないので、この S が関連していると思いますけれども、この S のところが化学変化でシステイン結合しやすいことがあるかなと考えてみたのですが、申請者の言うようにスルホキシドに代謝されてから結合する方がわかるんです。これが自然に何かの形で酸化されることはあり得るのでしょうか。私はケミカルの方があまり強くないのでわからないですけれども。

○ 松本専門委員

私は代謝のことは全くわかりませんが、ラットの赤血球の寿命は 45 日です。そうすると今、御議論されていることは、何となく血球の入れ替わりの寿命と割合日数的にはうまく関係しているのかなと、全く門外漢ですけれども、そんなことを考えながら聞いていました。

○ 小澤座長

半減期が 200 時間ですから 10 日、赤血球自体は 45 日。

○ 松本専門委員

寿命が 45 日です。末梢に出て補足されるまでが 45 日。

○ 小澤座長

剤を 1 回投与されて、結合が起こって、それは寿命をまっとうするまで体内にいますと考えると考えやすいですね。ありがとうございます。

○ 細川専門委員

私は直接この文献を見ていないのですが、ヒトで結合しないのであれば、全く問題ないと思います。元文献をたどっていないのでわからないですけれども。

○ 小澤座長

青いファイルはございますか。非常に都合のいい棒グラフがたしかあったと思います。

○ 佐藤課長補佐

資料 4 の 583 ページの上です。

○ 小澤座長

Fig.4 が都合がいいですね。これも併せて見て、私は納得したんです。この著者らが書いているスキームは、私自身も見落としをしていたのかもしれませんが、スルホキシドは確かに代謝活性として測ったときに、ものすごくスピードが速いものではないと思いますが、できるそばから非常に反応性が高くて、この文献の 584 ページのようなスキームができて、半減期の方は先ほどの赤血球の寿命というもので説明できると考えるとすれば、評

価書の記述はあまりいじらなくてもいいのかなという気もするのですが、仮に ADI の決定は先に行っておいて、その部分を申請者に確認をするなり考察を求めるという手続の仕方もあり得ると思いますが、よろしいですか。

○ 細川専門委員

はい。

○ 小澤座長

ラットとヒトとの結合性の種差はものすごく大きなものがあって、ヒトで長い半減期があって蓄積性があるということは考えなくてもいいだろうという申請者の結論は認めていいだろうということなので、この追加資料要求事項 1 に関しては、この委員会でこの回答が認められないということにはならないということによろしいかと思います。長い議論になってしまって、すみません。

○ 細川専門委員

表 1 の AUC の単位が違っていますので、g を mL に直してください。

○ 小澤座長

ありがとうございます。フォローできましたか。9 ページの表 1 は、 AUC_{168} ($\mu g \cdot hr/mL$) です。抄録が間違っているんですか。

○ 高橋評価専門官

抄録の 9 の 12 ページの脚注で、AUC の単位が μg 親化合物換算 hr/g になっています。

○ 小澤座長

グラム血液のつもりでしょうか。こういう表記はあまり書きませんね。

○ 高橋評価専門官

確認いたします。

○ 小澤座長

細川先生、ありがとうございます。では、確認していただくということでよろしく願いします。

動物代謝はこれでよろしいかと思いますが、植物及び環境のところは、小林先生から何か御追加などはございますか。

○ 小林専門委員

特別ございません。ラセミ体のところだけ質問させていただきました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ラセミ体はメーカーに 1:1 ということで書かれておるわけがあります。

そうしましたら、急性毒性試験以下、進んでいただければと思います。

○ 高橋評価専門官

資料 3 の 17 ページから御説明いたします。急毒、刺激性のところは特に前回からはございません。

「10. 亜急性毒性試験」でございます。こちらは(1)～(7)まで記載しておりますが、「(7) 90日間亜急性神経毒性試験」を除いて、すべて参考資料と前回の議論でなっております。理由としましては、古い年代ということはさておき、病理所見に少し疑義がある部分があるのですが、それが今となってはラボ等に当たって、それを確認することができないということから参考資料とされた経緯でございます。

(3)と(6)につきましては、先ほど申し上げましたIBTLのデータでございまして、長期毒性の方は明確に削除ということで御指示をいただいたのですが、こちらは積み残しになってございまして、同じように削除かどうかを御検討いただきたいと思います。

18ページの参考となっております(1)の試験について、吉田先生からコメントをいただいております。この試験は匹数20匹ということですが、抄録の方を見ますと合計15匹、途中と殺で5匹、最終と殺で10匹ということで、5匹の行き場がよくわからないというデータとなっております。申請者の方に報告書を出してもらうようお願いしまして、追加で配りました参考資料1という厚めの1mmくらいの冊子です。マウス及びラットにおける急性経口並びに3か月经口亜急性毒性試験という報告書でございます。

こちらの12ページにどういうふうに動物を取り扱ったかという記載がございまして、1か月のところで5匹、3か月後に10匹ずつ無作為抽出して解剖をしたというような記載になってございます。この辺を踏まえて御議論をよろしくお願いいたします。

20ページでございます。泉先生から肝胆管線維化について削除の修文をいただいております。これは1例のみであったということを確認いたしました。

21ページの表10の一番下のカラムでございます。分母の一部修文を泉先生からいただきました。

22ページでございます。「12. 生殖発生毒性試験」の3世代繁殖試験が前回出されていたのですが、評価困難ということで再試験を求めておりました。新たに提出された試験が22ページの(1)として記載したものでございます。長尾先生から一部修文をいただきまして、23ページの表12、本文中を修文しております。

23ページの「(2) 発生毒性試験(ラット)」でございます。17行目でございますが、長尾先生から修文をいただきました。併せて250 mg/kg体重/日に最高用量がわかるように事務局で追加をしております。前回この16行目の催奇形性は認められなかった」を事務局の方で腰肋骨発生といったことから切っているのですが、その点に関しては24ページの2つ目のボックスに長尾先生から考察をいただきまして、こういった考察の修文をいただいたところでございます。

24ページ。追加資料要求事項4でございます。50 mg/kg体重/日の母動物で流産が3例見られたということで、今回はこれを毒性と取っていなかったのも、その理由を説明することというコメントでございます。

申請者の回答から、原報告書の方で流産は1ないし3例に見られたごく経度の影響と考えられる考察があるということでございました。その報告書の方で試験責任者は毒性とし

なかったということでございますが、申請者としましては弱い毒性ではあるけれども、検体投与に関連した症状ということで、母動物の無毒性量は申請者は 10 mg/kg 体重/日と判断したという回答でございます。

前回、代田先生から出されたコメントですけれども、事前に確認させていただきまして、御了承をいただいております。そちらはもともと本文の方には 11 行目、50 mg のところを影響と取ったという形で書いてございましたので、本文中これを受けての修文は特段ございません。

24 ページの「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。長尾先生からコメントをいただきまして、事務局の方のミスがございまして、前回の議論が十分反映できていなかったのですけれども、45 mg/kg 体重/日と 90 mg/kg 体重/日の摂餌量減少は毒性と取らないという結論になってございました。それを踏まえまして、長尾先生から修文をいただきまして、母動物の方は無毒性量が 90 mg/kg 体重/日という結論に変更いたしております。

25 ページの「13. 遺伝毒性試験」でございます。この本体で根岸先生から表 13 に修文をいただいております。合わせまして別紙 2 でお配りさせていただきました本間先生からコメントでございます。

こちらは本文 25 ページに当たります文章に修文をいただきました。本間先生からのコメントとしましては、問題に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。

26 ページでございます。追加資料要求事項 5 でした、こちらは誤記の訂正ということで、適切に修正が行われております。

ここまで以上でございます。

○ 小澤座長

その他の試験までということですね。17 ページの亜急性毒性試験のところからでございます。

順番から行きますと、17 ページの事務局からの問いかけに藤本先生から「削除でよいと思います」ということでございますけれども、これは何か御追加あるいは御説明いただけますでしょうか。

○ 藤本専門委員

先ほど事務局の方から説明がありましたように、慢性毒性試験の方では IBTL の試験はここでは取らないということを出してございまして、特段こちらの亜急性毒性試験は使えるサポート的なデータではないので、同じように削除するのがいいのではないかとということです。

○ 小澤座長

これはほかの先生方、よろしいですね。

18 ページは重大な問題だと思います。「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」。1 群、雌雄各 20 匹とあるはずなのですがということで、これは吉田先生、よろしくお願

します。

○ 吉田副座長

データを見ていましたら 15 となっていたので、残りの 5 匹はどこに行ってしまったの
だろうかと思いました。事務局からデータを拝見して、今、高橋さんから御説明があった
ように、無作為にというのがありましたので、本来は GLP ですとこういうことはあり得
ないです。

試験したものはすべて調べるのが原則ですけれども、これは non-GLP ですので致し方
ないのですが、無作為でということを見て、都合のいいデータだけをピックアップしたこ
とがないということがわかるように記載していただいて、評価に使えるかなというように
思います。GLP ではあり得ないことですが、評価書評価は古いデータを使うという
ことで仕方がないところだと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ということは、無作為というキーワードを示しなさいということですね。ほかの先生方
から何か御意見があれば。

18 ページのその下には、先ほど藤本先生に御説明いただきました亜急性毒性試験の削除
のところがちゃんと削除されておるわけであります。

19 ページ。(6) も藤本先生に御説明いただいたとおりであります。

19 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」。表 8 は泉先生から御修文をいた
いております。泉先生、何か御追加などはございますでしょうか。

○ 泉専門委員

これでよければ、特にないです。

○ 小澤座長

これはほかの先生方はよろしいでしょうか。

それでは、21 ページの表 10 も泉先生からの御修文でございます。これはよろしいで
しょうか。

○ 泉専門委員

腩外分泌部のところと統一したら、こういうふうに書いた方がいいのかなと思っただけ
です。

○ 小澤座長

これはこれでよろしいですね。

「(3) 18 カ月間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）」も問題はないでしょうか。

そうすると、ここまでの慢性毒性／発がん性試験でございますけれども、特段の問題が
なければ、生殖発生毒性試験に進ませていただきたいと思います。

ここは先ほど事務局から御説明いただいたとおり、何か所か長尾先生から御修文等を
いただいております。追加資料要求事項 4 の回答。当時はこれは代田先生が出してくださ

ったものでございますが、それに関しても今回、長尾先生に見ていただきましたし、これは代田先生にも確認いただいたということですね。生殖発生毒性試験の項に関しまして、長尾先生、御説明あるいは御追加など、よろしくお願いいたします。

○ 長尾専門委員

まず 22 ページの 2 世代繁殖試験は前回ありませんでした。今回見直しをしたのですが、事務局の方で明らかに間違っている部分を直していただきましたので、23 ページのボックスの中の最初の部分はいいとして、2 つ目、農薬抄録の 129 ページに表がありまして、臓器重量に関する表 2 がありますけれども、有意差、用量に依存した変化ということで、肝臓以外にも幾つかの臓器で変化が認められているのですが、最終的に毒性として取ってよからうと思われるのはやはり肝臓ではないかと。

ただ、抄録の中で申請者が考察をしているのですが、あまり科学的な考察ではないので、どうかなということもありますが、結論として明らかに剤の影響だと思われるのは肝臓ということで、その表 12 には肝の絶対及び比重重量増加を取って、後の部分は取ってはいません。ただ、一般毒性学的なことは私もあまり専門ではありませんので、一般毒性の先生にここに関しては意見をいただいて、最終的に決めたいなと思っております。それがまず今回新たに出た 2 世代繁殖の感じたところです。

○ 小澤座長

ここではほかの毒性の先生方から御意見を伺います。今の長尾先生の御意見について、いかがでしょうか。

○ 吉田副座長

これは試験の実施は 2009 年ですね。重量の増加だけでヒストロジーも御覧になっていると思いますが、ヒストロジーには何もなかったということで、最高用量は発がん性投与でも低いですが、その下は中間用量、サブドーズにかかっていますので、ほぼ比較できるような状態だと思いますが、昔の 2 年のデータだといろいろ出ているのですけれども、今回は出ていないのですが、そう大きく違うものではないかと思います。2009 年で非常に新しい GLP 試験なので、データとしては信頼性があるのではないかと思います。

○ 小澤座長

ほかの先生方から特にございませんか。そうしましたら続けて、長尾先生からよろしくお願いいたします。

○ 長尾専門委員

次はラットの発生毒性試験で何を問題にしているかということですが、先に代田先生の方からのコメント。これはそこに修正していただいたように回答どおりではないかということで、私も了解しました。

今回、私が問題にしたのは腰肋骨に関するのですが、腰肋骨に関してはこれまで部会でいろいろ議論がなされてきたのだと思いますので、あえてここであまり議論をする必要はないかもしれませんし、前回の議事録を拝見したところ十分に評価されていますので、

評価としては大きく異なることではないのですが、発生毒性試験の中でも催奇形性試験ということで、親世代への影響ではなく次世代、胎児や新生児への影響ということで、しかも奇形という重篤な異常ですから、しっかりとあるいは慎重に丁寧に検討すべきかなということで、少し引っかかったので、あえて再度問題として取り上げました。

24 ページのボックスの中には、前回の議事録を読ませていただいて、これでよかろうと私も感じたので、前回から大きく逸れていませんが、今日お配りした参考資料 4 に追加のコメントということで挙げさせていただきました。

今回、腰肋骨の頻度が用量依存的に増加しているという現象がありますので、丁寧に慎重にもう一度チェックすべきだろうということで補足説明をさせていただきました。これは読んでいただければいいのですけれども、前回の評価で参考資料 4 の裏面の A、B、C と書いてありますが、A の試験実施期間における同系統ラットの背景データ。これは 2.6 ～10% 記載されているのですけれども、更に詳細な解析をすべきではないかと。この腰肋骨は背景データを収集したときの時期によってもかなり動くものであるということ。腹単位での頻度がどうなっているかという背景データの頻度をただ出せばいいというものではなくて、その中身が問題になるのではないかとということ。

それから、腹によっては偏りがあるということで、私は見ていないのですが、個別別表といいますか Appendix Table を更に解析をして、本当に用量依存的に増加をしているかどうかというものをもっと詳細に検討すべきかなと思っています。仮に腰肋骨が今、言ったような検討をした結果でも、やはりきれいに用量依存的に増加しているということであれば、次は丁寧な形態的な奇形の有無を見るべきだと。この試験では外表と内臓と骨格とそれぞれ丁寧に見ていますので、そこで異常が起きていないということで、結論としては催奇形性は 250 mg/kg 体重/日までは認められなかったと記載していいのではないかとということです。

今までの議論の中で腰肋骨あるいは波状肋骨とか頸肋骨とかいろいろありますけれども、こういうものが奇形ではないかということですが、例えばヒトでそれらが重篤な傷害であれば、これは当然奇形だと判断しても構わないと思います。ただ、今は便宜上、バリエーションといいますか、変異という形で取っていますけれども、これを異常として取るかどうかは、やはり個体にどういう障害を及ぼすかを把握して、その結果、例えばヒト胎児には重篤な影響を及ぼすということであれば、奇形として対応すべきかと思います。

冒頭に言いましたが、やはり奇形というのは非常に重篤な傷害ですので、親世代といいますか、区別すべきではないかもしれませんが、非常に慎重に扱うべきかなということで、今回このまま腰肋骨がきれいに用量依存的に増加しているにもかかわらず、議事録にも何も載っていないというのは非常にまずいことですし、私個人の考えとしても少し述べておいた方がいいかなと。

もう一つ、たたき台のところで私は「催奇形性はない」という文章を「最高用量の 250 mg/kg 体重/日までは催奇形性は認められない」という文章にしてくださいと言ったその大

きな理由は、例えば食塩水にしても高濃度であれば、奇形は当然起こすわけです。ですから、こういう催奇形性試験は何 **mg/kg** 体重/日までは奇形を起こさないということを調べるのでありますから、それをはっきりと **250** までは奇形を起こさないと。もっと高用量であれば、これは催奇形性物質かもしれないということで、その辺は評価をしたということで明記すべきではないかというつもりで、このたたき台の最後にそういう文章を加えた。

今日は参考資料ということで幾つか準備をしたのですが、時間がなくて皆さんに十分理解していただけるような資料はつくれなかったという、それだけは言い訳になりますけれども、そういう考えで今回コメントをさせていただきました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。**23** ページの **17** 行目に「**250 mg/kg** 体重/日（最高用量）までの投与量に催奇形性は認められなかった」とはっきりと書いていただくということで、この毒性には閾値を考えることができることを明確にしておくということだと思います。

ほかの先生方から何かございますでしょうか。よろしゅうございますか。

そうしますと「**13. 遺伝毒性試験**」。これは根岸先生によく見ていただいて、幾つかの修正その他がございますが、根岸先生、御説明をよろしくお願いいたします。

○ 根岸専門委員

評価自身は前回やられたので、生体において問題となる遺伝毒性はないものということだと思います。本間先生からもそういうふうに判断していただいております。私は表の中で一部、恐らく前回見落とされていたのだと思いますけれども、**26** ページの宿主経路による変異原性試験ですが、そちらで急性暴露と亜急性暴露で用量が違っておりましたので、そこを修正させていただきました。若栗先生からの追加資料要求時はちゃんと直っているということを確認いたしました。

遺伝毒性試験の文章を本間先生が修正していただいておりますけれども、これはもっと正確に書かれているので、こういうふうに書かれることで私としては異存はありませんので、よろしいと思います。

○ 小澤座長

本間先生の修文の件にも言及いただきまして、どうもありがとうございました。

○ 根岸専門委員

追加ですけれども、表の中に最初は試験年とか **GLP** であるかどうか書かれていなかったのですが、今この表には書いてあるんです。今までのを見ますと、書いてあったりなかったりということがあったので、今回入れられたということは入れる方向でいくということになったのでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

そうです。部会での審議のときは試験実施年、**GLP** に対応しているかどうか分かるように詳細の情報は入れることになっております。

○ 根岸専門委員

入れていただいた方がよくわかると思いますので、よろしくお願いします。

○ 小澤座長

結論は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないということでございます。これで事務局の説明いただいたところまで来たと思いますが、ここまでで先生方から何か御追加等はよろしいでしょうか。

○ 高橋評価専門官

1点確認ですけれども、先ほどのラットの発生毒性試験で長尾先生から、この抄録に出てきている背景データのもう少し詳細な情報、収集の時期や腹単位の頻度、腰肋骨の個体別の解析をした上で腰肋骨のところは考察をすべきであれば、結論は変わらないかもしれないのですが、念のためのコメントを出した方がよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

いかがでしょうか。

○ 長尾専門委員

先ほど申しましたけれども、やはり奇形という非常に大きな問題ですので、そこは押さえておいた方かもしれません。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、AとBということで下線部を引いていただいたところの内容を確認するように、ADIは今後どういう結論になるかわからないですけれども、メーカーの方に求めたいと思います。

○ 小澤座長

まだどうなるかわからないわけですが、それは先ほどの代謝のところでも同じことでしたが、それでは「14. その他の試験」をよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

26 ページからの「4. その他の試験」でございます。

27 ページの 12 行目、吉田先生からイニシエーション検索試験で修文をいただきました。

28 ページの (3) の LH とテストストロンを測った試験でございますが、6 行目に修文、吉田先生と藤本先生からのコメントがございます。オキシソリニック酸の値がうまく出ていないのではないかとということで、それに関連しまして、このオキサリニック酸は既に食品安全委員会で評価をした剤でございますので、そちらの評価書を参考資料 2 として今回付けさせていただきました。

具体的には参考資料 2 の 44 ページから、このオキシソリニック酸の LH を測定したような試験が 49 ページくらいまで、測定したような試験の結果が出てございます。それと併せまして、参考資料 3 としまして、評価書の基となった抄録部分を抜粋してございます。この辺を含めて御検討いただければと思います。

30 ページの (4) の 6 行目のところで、藤本先生から修文をいただいております。

同じく修文でございますが、32 ページの 10 行目に吉田先生から修文をいただきました。

33 ページでございますが、追加資料要求事項 7 でございます。トリアジン系の化合物で脾臓への影響が明確に確認されている物質に関する文献調査を行い、メカニズムを再考察することという内容でございました。

回答としましては、脾腫瘍を誘発するトリアジン系化合物であると確認されている物質は見つからなかったという、文献的な検索の結果はそういうことでございました。併せまして、このジメタメトリンの脾臓の腫瘍メカニズムについての考察が前の方の試験を受けた形でメーカーがとりまとめてございます。脾分泌腺に対して弱いプロモーター作用を示すものの遺伝毒性がないということを述べた回答でございました。

これらの腫瘍に関する考察のとりまとめを 33 ページの 3 行目以降、吉田先生から修文の形で今回御追加いただきました。

以上でございます。

○ 小澤座長

26 ページから「14. その他の試験」でございます。

(1) の肝発がん中期イニシエーション試験に関しては、吉田先生から肝臓に対しイニシエーション作用を示さなかったと直していただきましたが、これでよろしいですか。

○ 吉田副座長

ちょっと戻っていただきたいのですが、このラットの脾臓で外分泌性細胞の腫瘍が増えたという基になる農薬抄録の表は 8 の 73 ページの表でよろしいですね。私がもし間違っているといけないので、確認させてください。

8 の 73、表の 5-5、全動物で、外分泌腺は雄で増えていますね。その 2 枚めくっていただきますと、最終と殺動物というのがありまして、まだこれは最終と殺群だけですが、その下から 5 行の段落のところで、これは頭細胞腺腫ですね。外分泌がここにあるということですね。この基にしてということですね。検査動物数がどうかなと思ったものですから、トータルの検査動物数は合っていますね。あとで事務局で御確認ください。

では、申し上げます。ジメタメトリンで脾臓については用量相関性はないのですけれども、250 ppm 以上で脾臓の外分泌細胞が増えたということで、メカニズム試験をしてくださっていますが、メカニズム試験全体で見ると用量変化が出たというのが表 26 で、BrdU のラベリングインデックスがわずかに上がった。コントロールを含め全くゼロだったのが、ジメタメトリンの一番最高用量、実際は 250 から発がん性試験では上がったのですが、2,500 ppm で 1.5 ですから、1 cm×1 cm で約 1 個か 2 個あったという程度のことでございます。もしプロモーター作用があっても非常に弱いという、32 ページの 15 行目の結論はよろしいのではないかと思います。

イニシエーション・アッセイもしてくださっているのですけれども、それにつきましては 27 ページ。これはイニシエーション・アッセイということで肝臓を使っているのですが、ネガティブな結果でしたので、肝臓に対しということを加えさせていただきました。

もう一つの腫瘍で精巣ですけれども、これも非常に弱いというか、程度としては高くないです。メカニズム試験で恐らくレッジが上がることを期待されたのでしょうけれども、要請対象として用いたオキシリン酸ですが、オキシリン酸は非常にメカニズム試験がかなりよくやられておりまして、その中でも特徴的なのは、これは恐らくドーパミンの活性化によって LH が上がって、LHRH が上がって LH が上がってという脳中のマイクロダイアリシスで、ドーパミンの量等も測っていたり、ハロペリドールが抑えられるかという、いろいろなことをしている実験だったと思います。

ですが、そもそもオキシリン酸で LH も全く上がっていないので、このメカニズム試験自体があまりうまくはいっていないのですけれども、これで言えることは少なくとも LH もテストステロンもあまり動いていないのではないかということです。メカニズムはわからなかったと言わざるを得ないのかなと。私から申し上げるのはそれだけです。

以上です。

○ 小澤座長

この部分は藤本先生からも御意見をいただいておりますので、御説明なり御追加なり、御意見をいただければと思います。よろしくお願いします。

○ 藤本専門委員

これは以前の専門調査会のときにもこのことが出て、陽性対照は動いていないのではないかということだったのですけれども、今、吉田先生がおっしゃったように、それは除いて、動物にこの検体を投与したときに LH は動かなかったということは少なくとも言えるという結論が出て、抄録では、それを目指したんだけれども、証拠は得られなかったという表現になっているかと思います。

ただ、ちょっと好奇心くらいのつもりで事務局にお願いしたら、えらくたくさん資料を準備していただいたのですけれども、実際にいただいた基データの方を見ると、100 ページの Fig.2 に LH の変化、Fig.3 はテストステロンの変化が出ていますが、この試験は 29 日のワンポイントだけでして、そうするとこのグラフでは一番最後の Fig.2 の一番最初の 4 週齢の辺りなので、これはデータの差は出ていなくても不思議はないということで、試験として何か問題があったというわけではなくて、そんなものだということがわかったのでよかったなというか、少なくとも実験がうまくいっていないのではないかということないと言えたのではないかと思います。

○ 小澤座長

どういう表現がいいのでしょうか。つじつまが合うというのでしょうか。ネガティブな所見なりにつじつまが合うデータを得たということで、これはこれでよろしいのではないかと思います。吉田先生も御解説くださったように、LH とテストステロンともに動いていないと、申請者もそのようなことを言っているということで、29 ページの 7～8 行目「本試験からは、ジメタメトリン投与により LH 上昇が誘発されて間細胞腫瘍が誘発されるという証拠は得られなかった」と、これ以外にどうしようもないということでございますね。

30 ページの（４）の腫瘍性病変という藤本先生の御修文はいかがでしょう。

○ 藤本専門委員

これは単に抜けているだけかと思って、入れました。

○ 小澤座長

31 ページの「（５）膵外分泌腺中期発がん性（発がんプロモーター）試験（ラット）」は、吉田先生の御修文をいただいておりますが、何か御追加等がありますでしょうか。

○ 吉田副座長

特にございません。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 廣瀬委員

膵臓の腫瘍のメカニズム試験で、26 ページの下に肝臓の中期イニシエーション検索試験がありますけれども、膵臓の発がんのメカニズムでどうしてこれがやられているのかが全然わかりません。もしこういう試験がやられているということになると、例えば肝臓に発がん性が見られて、かつ遺伝毒性の試験で疑わしい試験が出ているということになると、こういうイニシエーション・アッセイを行って、肝臓の発がんが遺伝毒性のメカニズムか非遺伝毒性メカニズムかを定める際にこういう試験を行うのですけれども、膵臓でやるという理由が全くわかりません。ですから、私はこれは削除した方が誤解を受けないのではないかと思いますけれども、どうですか。

○ 吉田副座長

実を言うと、私が「肝臓に対し」と入れさせていただいたのも誤解があるといけないと思って入れさせていただいたので、廣瀬先生からそれをサポートしていただけてありがたいのですが、抄録に記載されてしまっているので、なぜこれを使わなかったかという理由を付して削除しないといけなくなります。もし削除するならば、本アッセイは膵臓の遺伝毒性発がんメカニズムを検出するものではないので、参考資料としたとか削除したと。

○ 廣瀬委員

参考資料ならいいかなと思います。そういう理由を付けて参考資料にするということをしなとね。

○ 吉田副座長

そういたしましたら、私は今、御提案のあった廣瀬先生の御意見に賛成です。泉先生は私よりもその方面はお詳しいと思いますけれども。

○ 泉専門委員

私も要らないと思ったのですけれども、あえて言えば、標的臓器が肝臓であって、単細胞壊死があるということもあって、やったのかなと。よく解釈すれば、それくらいしか思い当たりません。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 藤本専門委員

抄録のⅧ-161に申請者が目的として言い訳を書いている、これは前回はなかったの、前回は同じことを廣瀬先生が御指摘されたと思うのですが、それを受けて少し書いてあるのかなと思って読みました。別にコンビンシングでも何でもないので、一応そういうことを書いているということだけ指摘させていただきます。

○ 小澤座長

ですから、よろしいではありませんか。委員は全然コンビンシングと認めないということなので、文章は専門の先生方にお考えいただくとしまして、こういう理由で参考資料としたというような一文を付けて書いていただくということでいかがでしょうか。

廣瀬先生、よろしいですか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 吉田副座長

メカニズム試験のところですけども、睪臓と精巣のメカニズム試験が混ざって書いてあるので、精巣は精巣、睪臓は睪臓という形でまとめていただいた方がいいと思います。今回は参考資料となってしまいましたけれども、睪臓と精巣が混ざるので。

○ 小澤座長

これは抄録の順番になってしまっているんですか。私もよくわかりませんが、そこは整理できれば、そのようにしていただければと思います。

「(5) 睪外分泌腺中期発がん性（発がんプロモーター）試験（ラット）」で陽性対照のソイビンフラワーでは BrdU の標識細胞の有意な増加は見られなかったという、これは吉田先生に御修文いただいております。表 26 のデータについては先ほど御評価いただいたとおりでありますけれども、ここに関してはこれ以上は問題はございませんでしょうか。

○ 吉田副座長

はい。

○ 小澤座長

以上をもちまして、33 ページの追加資料要求事項 7 に対して回答して、種々のメカニズム試験を総合し、33 ページの一番下の吉田先生に御修文いただいたところの結論になっているということでありますが、吉田先生あるいはほかの先生方、これでまとめとしてはよろしいですか。

○ 前田評価調整官

事務局からで申し訳ございません。14 の (5) の試験の 32 ページの 15～16 行目で「ジメタメトリンは睪外分泌腺に対して弱い発がんプロモーター作用を示すことが明らかとな

った」という表現と、本日、吉田先生に修文をいただいております 33 ページの 5～6 行目の「腓臓にプロモーターが作用している可能性が示唆された」ということで、32 ページの方が若干強いプロモーター作用がありそうな印象を受けるのですが、こちらは 33 ページの方に表現を合わせるのか、どちらがいいのかなと思って質問させていただきました。

○ 吉田副座長

「明らかとなった」というのをむしろ変えていただいた方がいいのかもしれないと思います。陽性対照でも有意差が出なかったのですが、その上の表 25 では陽性対照では上がっているが、ジメタメトリンでは有意な差は出ておりませんし、弱いプロモーター作用を示す可能性が示唆されたという、私はその程度のものではないかと思っています。

この病変は老齢のラットで非常によく認められる病変ですので、そのことも考え併せますと、いつも出ないものが出てきたわけではないと考えております。

○ 小澤座長

よろしいですか。それでは、そのように「示すことが明らかとなった」というのは表現を変えて「示唆された」としていただくということで、34 ページの食品健康影響評価をよろしくをお願いします。

○ 高橋評価専門官

34 ページでございます。最初のところは、先ほどの亜急性毒性試験がすべて参照となっておりますことから、データギャップが生じているという結果になっております。それは総合的に評価できるということで、追加資料要求されなかったという理解でおりますので、こういった長期試験の中間と殺等を勘案して評価が可能であるという旨を明記いたしました。記載内容等を御検討いただければと思います。

前回から間が開きましたことから、最近の評価書に記載しているものを追記した修文が下線部のものがございます。14 行目から代謝物の量を追記しております。植物体内運命試験のことが前回書かれておりませんでしたので、そこも追加いたしました。

25 行目からの下線部は、最近ですと標的臓器に加えて代表的な病理所見等を記載しているということから、下線部の所見を追記しております。

28～29 行目でございますが、藤本先生から修文をいただいております。

こちらはコメントが残っている状況なのかもしれませんが、31 行目からラットの先ほどの骨格変異について、ウサギを併せた総合的な考察を追記しているところでございます。

前回の評価書は最近書いてある暴露評価対象化合物が明記されておりましたので、今回の基準を置く作物の産物及び魚介類中への暴露評価対象物質は、ジメタメトリン親化合物のみと設定したという部分を追記しております。

○ 小澤座長

今まとめていただきまして、食品健康影響評価のデータギャップにかかる御説明で、これは重要なポイントだと思います。これは事務局からの問いかけに対して、吉田先生よりこの記載でよろしいという御回答をいただいているようでございますが、よろしいですか。

○ 吉田副座長

より長期がありますので。

○ 廣瀬委員

食品健康影響評価の 3 行目「試験[10.の (1) ～ (6)]は病理試験名が不適切と思われるものがあること等から」ですけれども、抄録を確認しても病理所見名が不適切であるというところが出てこないのですが、これは基の資料をたどると不適切な名称が出てくるといふことでしょうか。

○ 吉田副座長

その前に私は審査したわけではないですけれども、それよりもむしろ IBTL の資料であるということもあります。それと古いとか。評価書の 8 ページの 9～13 行目に書かれていることをもう一回書いていただく方がいいですか。それとは違いますか。

○ 高橋評価専門官

これは IBTL で完全に削除してしまった試験を信頼性という観点から書いておりまして、こちらは参考資料にはしていて、その理由は過去の議論の中で、病理をもうちょっと確認したいのだけれども、確認もできないから参考にしましょうといったものです。

○ 吉田副座長

この前に検討された部会でこのような議論になって、参考データにされたんですね。私も生データに沿えないし、前の部会の先生方がそう判断されたということを尊重して、そういうようにしたのですけれども、そのときの議論に参加していないので、生かせるものは生かしたいというのが私の持論ですが、その部会の先生方がそうされていないというならば、今までの参考資料としたいものが生きとなって、そうすればデータギャップはないということになります。

○ 小澤座長

これは ADI には関わらないですね。これは評価は旧確認評価第三部会ですか。しかし、抄録を用いてはいる。

○ 吉田副座長

N 数もそこそこあります。

○ 小澤座長

要約に同じことが書いてあるわけですね。評価書の 5 ページ。「ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1) ～ (6)]は、病理所見名が不適切と思われるものがあること等から、評価に用いることは出来ないと判断し参考資料とした」。これは当時の部会の判断ということになります。

廣瀬先生、恐れ入りますが、当時の議事録が出てまいりまして、廣瀬先生の御発言で「所見を見ると、まず糸球体の浮腫様腫脹という所見名が、今まで見たことのないような所見名ですし、肝の細胞浸潤にしても、どういう細胞が浸潤してくるのか全く書かれておりませんし、精巢の過精子症という所見もおかしいですね」、「ですから、これは参考的な試

験として見ておいた方がいいのではないかと考えています」という御発言をいただいております。

○ 廣瀬委員

これは農薬抄録を見て言ったのかな。それとも基のオリジナルのデータを見て言ったのか、全然覚えていないですけども、もうちょっと別の書きぶりを考えて、病理所見が不適切と思われるというのはこれくらいで、あとはほかの試験を見ても、そんなにおかしいというのはないですね。ただ、所見は全体にあまり書かれていないというのは気になります。

○ 吉田副座長

個別に申し上げさせていただければ、恐らくチバ社で行った試験は比較的しっかり書かれていて、日本で行われた試験が例えば先ほど申し上げたように、最初は N を 20 で使ったけれども、実際は 15 しか使っていないというのがマウスでもラットでも行われていて、GLP 前で、それに参考資料ですから仕方ないですねということは思ったんですけども、もし生かすとするならば、一緒に消してしまった 19 ページの (6) と (3) が生きになるのでしょうか。恐らく (1) と (4) は同じ施設で行われていて、N 数がどうもアトランダムに用いたとしても危ういところがあるということです、これを参考資料にしたとしてもデータギャップとしては出てこないと思います。ただ、両方とも長期がございますので、評価は十分可能であると私は思います。

○ 小澤座長

全体的な評価は可能ということなのでしょうが、当時の議事録を見ますと、先ほどの廣瀬先生の御発言を受けて、座長が「長期の試験もそうなんですが、はっきり言いまして、非 GLP の信頼性に劣るような試験を幾つも並べてもらっても、我々としては審議できない」ということをおっしゃっています。

「時間の無駄なので、是非絞っていただいて、この中で一番信頼できるものを取りあえず 1 つでもいいから上げていただくというようなことを要望したい」。

それを受けて、林専門委員が「今、座長がおっしゃったようなことをどこかに明記しておく必要があるのではないですか。要するに、これらの試験は実施年代も古く、Non-GLP での試験であり、内容的に見ても信頼性に欠けるものがあるので、評価においては単なる参考資料として扱った」。こういうことをはっきり言っておられるわけです。

ですから、このような結論は非常にエキスパートのそろわれた部会の考え方として、私は尊重すべきものではないかと思うのですが、廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬先生

病理所見云々というよりも、Non-GLP であって、今のような説明を加えていただいた方が納得できると思います。

○ 小澤座長

吉田先生、どうですか。

○ 吉田副座長

ロングタームは全部 GLP ですね。1 点確認させていただきたいのですが、ある意味では暫定基準からのポジリスの評価ということになりますと、Non-GLP であっても使えるものは使う。でも、今回みたいに部会の評価で、これはちょっと難しいといったもののみを参考資料とするという考え方でよろしいでしょうか。GLP で一挙両断にしてしまうと、これからは使えないものも出てきてしまいます。

○ 小澤座長

確かに私も今、Non-GLP であるから切り捨てるということを言いたかったのではなくて、その次の文章の「内容的に見ても信頼性に欠けるものがある」という部会の判断を強調させていただきたかったわけです。

それはそれとして、全体に評価はできるわけですから、ADI の設定は可能であるということですね。

○ 吉田副座長

はい。

○ 小澤座長

そうしましたら、毒性の先生を始め、各委員の先生方から特別な御異論がなければ、ADI の設定の作業をさせていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

○ 吉田副座長

元に戻って恐縮です。34 ページの影響評価の文章ですが、藤本先生からの御修文で「発がん性が」と書いてあるのですが、これはある意味では総合的なものなので、今までは腺腫及びがん、精巣間細胞腫が増加したがというような表現で書かせていただいていた。発がん性というヒトに対するということも誤解を招くといけないので、そこについては踏み込んでおりませんので、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

私も精巣間細胞腫が抜けているのを付け加えたというつもりだったのですが、よくないことを書いてしまったみたいで、すみません。

○ 小澤座長

では、発がん性という言葉は用いないということですね。

○ 佐藤課長補佐

座長、すみません。34 ページの 7～8 行目の文章ですが、抄録を見ますとマウスの併合試験の方は中間と殺は行っておりませんでしたので、ここの文章を直したいと思います。

○ 小澤座長

こちらは中間と殺を行っていないわけですね。ここには「中間と殺の所見を勘案すれば」と書いてしまっているため、それは直すということですね。ありがとうございます。ADI の設定の作業に移らせていただきたいと思います。それが押さえられればよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

それは要約のところも同じですね。ちょっと気になるのですけれども、5 ページの 14 行目ですが、私はわからないので質問させていただきたいのですが、この亜急性毒性と書いてあるのは今、言っていることの亜急性毒性のことですか。90 日間亜急性毒性試験のことを言っていますか。「評価に供された試験成績は」というところです。これはここに入れておくのであれば、この 5 行目からの理由づけは後ろに来た方が読みやすいかなと思います。いきなりここにラット、マウス及びイヌと出てくるんです。食品健康影響評価のところはよろしいと思いますけれども、要約のところは唐突のような気がします。

○ 小澤座長

評価に供したことは間違いのないわけですから。

○ 小林専門委員

そうしたら、この上の文は中間に入ってきた方がいいと思います。それで試験結果はと行っても構わないと思うので。

○ 小澤座長

要約として始まって、トリアジン系除草剤であるジメタメトリンについて、食品健康影響評価を実施した。そこから次はもう「評価に供された試験成績は」ですか。

○ 吉田副座長

やはり何を用いて評価したかは最初に記載する必要があると思うので、もし書くとしたら、農薬抄録に記載された試験成績のうち、というような書き方にしたらいかがでしょうか。

○ 小林専門委員

私もそれの方がいいと思います。評価したのだけれども、この 90 日間の方はこういう理由づけがあったとした方がいいと思います。

○ 小澤座長

この書きぶりはこれまでの経緯もありますので、慎重に見たいなという気もします。確かにこのままだと、先ほどのマウスのことは 10 行目に中間と殺が書いてありますので、それは直さないといけないわけです。

それはそれとして、記載する順番についてはどうですか。吉田先生、評価は可能であると判断したというアンダーラインの文章はここにあってもいいのか、どうするか。あまりこういうケースもなかったから。

○ 吉田副座長

でも、これからきつとこういうのが出てくると思うんです。何をターゲットとして評価したかということを最初に記載した方が私はわかりやすいのではないかなと思うので、私案ですけれども、「農薬抄録に記載された試験成績等のうち」というような前文を付けて、そのうちラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間云々とするのはいかがでしょうか。

○ 小澤座長

農業抄録に記載された試験成績のうちというような言葉が 5 行目の頭に来るわけですね。それで不適切なものがあると。この表現の方法なども含めて、幹事会で議論をした方がいいのではないのでしょうか。

○ 吉田副座長

何回も同じことですけれども、何を用いた評価したかは最初に書いた方がいいので、幹事会では勿論、ほかの部会でも書いていただきたいと思うので、確認はした方がいいと思いますけれども、これは必ずこの要約のどこかに書かないといけない文章だと思います。

○ 小林専門委員

私がこれを最初に読んだとき、一番最初に評価されたものはどんな試験成績が出てきているのか。そのうち、これはこういう理由で参考資料として、それを踏まえて試験結果はという方が道順としてはわかりやすいかなと思ったので、今の質問をさせていただきました。

○ 小澤座長

データギャップがなければ、このアンダーラインはないわけですね。小林先生がおっしゃるように、評価に供された試験成績はということで、小林先生がおっしゃられたようなことが並ぶわけです。だから、今まではそれでよかったわけですし、全く違和感はなかったのですが、今回に関してはデータギャップという問題が出てきて、その挿入位置に関して、ちょっとどうかなという御意見をいただいたということです。

○ 小林専門委員

それで私が考えたのは、この「評価に供された」というのは上に持ってきて、ここのうち、この試験についてはという書き方がわかりやすいかなと思ったので、検討していただければ結構です。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田副座長

すみません。しつこいのですが、それを書くとなると、例えば亜急性のラットとかは評価はしなかったわけですね。それを最初から省かないと、データギャップがあるという次の文章には続かないので、そこは記載するというので私も記載さえしていただければいいのですが、試験に供されたとなると、試験の対象としたという意味になってしまうので。

○ 小林専門委員

ですから、ここの亜急性はこちらの意味ですかという質問をしたんです。

○ 吉田副座長

亜急性は省いていないと本来はおかしいですね。小林先生がおっしゃるのはわかりました。それで亜急性を除いてしまっ、その次に 5 行目から入れてもらうというのもいいかもしれないです。

○ 小林専門委員

ただ、その亜急性のうち 1 項目だけ、10 の (7) のラットを扱っていますね。

○ 小澤座長

亜急性神経毒性試験ですか。

○ 吉田副座長

亜急性神経毒性は使えないです。

○ 小澤座長

これは対象にならないんですね。

○ 小林専門委員

ならないです。そうしたら、ここは省かないと。

○ 小澤座長

佐藤補佐、何か意見はありますか。

○ 佐藤課長補佐

残った (7) は確かに 90 日ですけれども、亜急性神経毒性試験のラットだけですので、要約の部分は亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）の部分を削除だと思います。すみませんでした。

○ 小澤座長

そうですね。それでいいのかな。

○ 高橋評価専門官

亜急性神経毒性試験は一般毒性も見えていて、神経的な観察もしているので、どうなんですかね。

○ 吉田副座長

全部見ていましたか。普通は見えていないと思うので、これで亜急性を判定することではできないのではないかと思いますけれども、どうですか。

○ 佐藤課長補佐

36 ページの毒性試験のとりまとめ表の中には、ラットの亜急性神経毒性試験は入っているのですが、ラットの部分だけ残しておいてもいいのかなと。その表との整合性を測るのであればということですが。

○ 高橋評価専門官

病理検査は終了後に脳と脊髄ですね。死亡動物についてだけの病理です。

○ 吉田副座長

ですから、評価には使えませんので、もし書くとしたら急性毒性のラット、マウス、イヌを省いてしまって、その代わりに亜急性神経毒性（ラット）を入れるということです。これでデータギャップはまだあるということ。

○ 小澤座長

今、吉田先生がおっしゃられたことを入れていただければ、表 27 と整合性は取れるのではないのでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

そうです。

○ 小澤座長

それでいったらいいのではないのでしょうか。どうもありがとうございました。

そうしましたら、いよいよ表 27 を見ていただいてよろしいかと思うのですが、各試験におけます無毒性量を表 27 に示していただいております。各試験の毒性量のうちの最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 0.94 mg/kg 体重/日でございます。

これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除して、0.0094 mg/kg 体重/日を ADI と本農薬専門調査会は ADI の案と設定したということでございます。よろしいでしょうか。

○ 前田評価調整官

36 ページですけれども、表の題名が「各試験における無毒性量及び最小毒性量」となっておりますので、「及び最小毒性量」を削除していただければと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。いつもそう載っていましたので、そのまま残ってしまったのではないかと思います。

この作業はよろしいのだと思いますけれども、申請者に確認をしていただく必要があることが残りました。それがまずは動物体内運命試験のところであります。細川先生の御指摘並びに議論に基づいて、書きぶりが悩ましいのですけれども、ラットにおけるヘモグロビンの結合様式について説明を求めますとしますか。説明が必要ですので、細川先生と文案を練らせていただけますか。

結合様式と投げてしまうと、メーカーは何を聞かれているかわからないという、この議論を踏まえないとそこまで読めないのも、要するにスルホキシドが肝細胞によってできて、それがシステインに結合するというような図式で果たして本当にいいのかという疑義が発生していますし、もう一つは赤血球の寿命という問題もあるわけですね。ラットのヘモグロビンに対する結合は大変強固であって、簡単に外れるものではない。見かけの長い半減期は赤血球の寿命ということに期せられるのではないかと思います。

私も確かにその代謝物の排泄と結合したタンパク質が解離して排泄されるわけですから、それを込みで結果として 200 時間というような長い半減期が出てきたというような解釈をしていたのですけれども、必ずしも本当にそれで説明できるかどうかは、そこに文献的にはスルホキシドが関与を介するという説明になるんだと思いますが、その一連のイベントを説明してくださいということになるので、追加資料はとても要求することではないですから、メーカーに ADI は設定できたんだけれども、その辺は議論が出たので説明してくれませんかという形で投げていただきたいと思います。

後でまた事務局と細川先生を交えて御相談させてください。よろしくお願いいたします。場合によっては松本先生の御意見も伺うかもしれませんが、よろしくお願いいたします。

が 1 点出てきたことです。

もう一つは、ラットの発生毒性試験のところですか。ここは長尾先生、どういう書きぶりで聞きましょうか。

○ 長尾専門委員

今日お渡しした参考資料 4 の 1 枚目の裏側に A、B、C とありますが、A と B はよく考えてみると同じようなものなんです。アンダーラインを引いている部分ですね。ここで背景データ収集の時期、腹単位の頻度と書いてあるので、少なくともこの 2 点について、もう少し詳細に知りたいなど。それぞれどうしてこのデータが必要かというのは、表に書いてありますので、それを付けていただければ、向こうもその理由がわかって書きやすいだろうと思います。

○ 小澤座長

そういう問い合わせの事項が 2 点あるということをお願いいただければと思います。

吉田先生、それでよかったですか。もうないですね。

○ 吉田副座長

はい。

○ 小澤座長

では、メーカーに対する照会事項付きで ADI の設定の作業をさせていただいたということで、2 剤の審議を終了ということにさせていただきたいと思います。

事務局から何かありましたら、連絡等をよろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

今いただいた照会事項は回答が出次第、こちらにもう一度諮るということ、もしくは出された先生の了解が得られればといたしますか。

○ 小澤座長

後者で長尾先生、動物代謝の私たち 2 人の了承が得られれば、それで OK と考えますけれども、よろしいですね。長尾先生もよろしいでしょうか。

○ 長尾専門委員

はい。

○ 小澤座長

では、そういう対応を取っていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

事務局から何かほかにございますでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

今後の会議の日程です。本部会につきましては、次回 10 月 1 日金曜日の開催を予定しております。

幹事会は 10 月 20 日水曜日の開催を予定しております。

以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ほかに何かございますでしょうか。

○ 吉田副座長

一昨日の幹事会で、評価第二で評価することになった剤のことはよろしいですか。私が引き受けてしまったので、とても責任を感じています。

○ 佐藤課長補佐

一昨日、小澤座長が欠席されたのですが、剤の振り分けを2剤、幹事会の先生方に御審議いただきました。1つがアバメクチンです。これは旧総合評価第二部会で追加資料要求事項が出されて、その回答案の審議ということになりますので、継続性の観点からこの部会に審議をお願いすることになっております。

もう一つがスピロジクロフェンという初めて審議を行う剤です。この剤につきまして、幹事会の先生方で議論がございました。1つ目が肝臓、精巣といったものに腫瘍的な影響がありますので、評価第二に振るのか、評価第三に振るのか、もしくは遺伝毒性の観点からということも踏まえて第四に振るのかということで意見がございました。

評価第二部会の方にかかなりの剤の審議がお願いされているということもありましたが、吉田先生の方から評価第二部会の方で審議をしたいということで、評価第二部会の方に審議をお願いするということになっております。

以上でございます。

○ 小澤座長

わかりました。私が欠席するのが悪いので、どうもありがとうございました。

吉田先生がもうよろしければ、これで閉会ということで、どうもありがとうございました。