

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 第5回評価第三部会議事録

1. 日時 平成22年12月14日(火) 14:00～16:34

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

(1) 農薬(ピリダベン)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)

三枝座長、納屋副座長、石井専門委員、白井専門委員、川合専門委員

永田専門委員、八田専門委員、佐々木専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、見上委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、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、磯技術参与、藤井係長、工藤係長

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 ピリダベン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 ピリダベン論点整理ペーパー(非公表)

資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議について

資料5 農薬散布時に私用するマスクについて

## 6 . 議事内容

佐藤課長補佐

ただいまから第5回「農薬専門調査会評価第三部会」を開催いたします。

本日は評価第三部会の先生方8名に御出席いただいております。食品安全委員会からは4名の先生方に御出席いただいております。

以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

三枝座長

それでは、議事を進めたいと思います。本日の議題は農薬ピリダベンの食品健康影響評価についてです。各評価部会で審議する剤は、幹事会においてどの部会で評価するかということで、あらかじめ決められておりまして、本日の剤は10月20日の幹事会で御指名いただいたものです。

本日は親委員会から先生方に出席いただいておりますので、先生方も是非審議に加わ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。

それでは、佐藤さんから資料の確認等をお願いいたします。

佐藤課長補佐

では、お手元の資料をお願いいたします。

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（H22年12月13日現在）」。

資料2が本日御議論いただきますピリダベンの農薬評価書（案）。

資料3がピリダベンの論点整理ペーパー。

資料4「評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議について」。

資料5はタイトルが特についていないのですが、農薬散布時に使用するマスクについての参考資料を付けております。

そのほかにも別紙で臼井先生からいただいたコメントを配付しております。

以上でございます。

三枝座長

資料はよろしいでしょうか。資料はそろっているようですから、ピリダベンの食品健康影響評価について始めたいと思います。

では経緯を含めて高橋さんから説明をお願いいたします。

高橋評価専門官

資料2でございます。まず経緯でございますが、4ページでございます。1991年に初回

農薬登録されたものでございます。2010年2月に厚生労働省より食品健康影響評価について要請がございまして、本日の審議となっております。

剤の概要でございます。7ページがピリダベンの概要でございます。構造式は6に示しましたようなピリダジノン骨格を有する殺虫剤でございます。ミトコンドリア電子伝達系のComplexを阻害して呼吸系を攪乱することによって、ハダニ等の害虫に殺虫効果を示す剤でございます。

米国等48か国以上で登録されておりまして、つい最近、欧州の再評価が終了して官報のようなものに告示されたと聞いております。今回は農薬取締法に基づく適用拡大と暫定基準に係る諮問ということで、御審議いただくこととなります。

8ページ、今回は農薬抄録のほかに米国、カナダ、EUの資料を参考に評価書を整理しております。標識体としましては2種類のものが用いられました。

14行目から動物体内運命試験でございます。血中濃度推移の試験が3本実施されております。

1本目の試験でございますが、それぞれの標識体で低用量、高用量、低用量の反復投与によって試験が実施されました。血中濃度推移の表題を幹事会の方で、「薬物動態学的パラメータ」ということで言葉を確定いたしましたので、表1の表題を送付後に変えさせていただいております。結果は9ページの表1に示したとおりでございます。こちらは三枝先生から3mg/kg体重の雌雄の部分、ピリダジノン標識の $T_{max}$ につきましてのコメントをいただいております。全体としましては低用量の方で消失は二峰性を示しております。高用量、反復では血中濃度推移、血中放射濃度は低く、明確なピークは示されなかったという特徴でございました。

9ページ5行目は吸収率でございます。胆汁中排泄試験から推定しました吸収率は最大で56.7%であると算出されております。

「分布-1」でございます。単回もしくは反復の試料を使って試験が実施されております。放射能の分布は一部永田先生から修正いただいておりますが、10ページ表2でございます。 $T_{max}$ 付近では比較的消化管を中心に肝臓、腎臓等に分布が見られますけれども、低用量ですと168時間後にはほとんど検出されないという結果でございました。高用量の方でも168時間後には組織放射能が低いという結果でございます。

11ページの「分布-2」という試験は、永田先生からあえて必要ないというコメントをいただきまして、削除しているという修正でございます。ただ、こちらの結果は同じなんですけれども、若干見ているもの等が違いますので、その辺を先生からコメントをいただ

ければと思います。もしこちらの分布の試験を削除する場合、後ろの試験がこの試験を引用した形で文章を書いておりますので、一部修文等対応させていただきたいと思います。

12 ページ 8 行目からの「分布-3」の試験でございます。こちらボックスの下の方で永田先生からコメントをいただきまして、定量的なデータがないので必要ないというコメントをいただきましたので、削除の修正をいたしております。

19 行目から代謝物の同定、定量の試験でございます。代謝物の試験というのは 12 ページに、14 ページに、16 ページに ということで 3 本の試験がございます。永田先生から 14 ページのところコメントをいただきまして、まず物質収支を把握するような情報を入れてくださいということ、表 4~6 をまとめてくださいというコメントをいただきましたので、それらを受けまして 17 ページから ~ をまとめた表が、表番号が付いていないんですけれども、18 ページの中段以降の 2 ページに及ぶ試験、太い線で区切っているところがそれぞれ先ほどの試験の区切りとなっていて、1 つにまとめた表でございます。

18 ページ、表番号のない上の方の試験ですが、特に抽出残渣が多いということがわかるような情報ということで、こちらの表を追加させていただいております。

20 ページから排泄の試験でございます。まず糞尿中の排泄試験でございます。結果が 21 ページ表 7 でございます。糞中が主要排泄経路でございます。糞及び尿への排泄は 96 時間までにほぼ完了したという結果でございます。

21 ページに の糞尿中排泄試験がございます。こちら糞中排泄がメインということで結果は先ほどのものと同じ結果でございます。

22 ページに胆汁中排泄試験がございます。表 9 がその結果でございます。こちらの結果から胆汁を介した糞中が主要排泄経路ということが推定されております。

22 ページ 20 行目から、こちらがちょっとわかりにくい試験で、ドナーとレシピエントが準備されて試験されたということで抄録に記載されていたんですが、それぞれの使い方について、試験の中での位置づけがよくわからなかったので、メーカーの方に問い合わせたところ、ドナーの方は特に薬剤を投与せずに、レシピエントに対する胆汁の供給だけをする動物だったということが確認できまして、永田先生への御連絡等が前後してしまったんですけれども、普通の胆汁中排泄試験という形で、23 ページ 2 行目からの形で修文をさせていただいております。結果としましては先ほどの胆汁中排泄試験と同じように、胆汁への排泄がかなり多いという結果でございます。

24 ページは腸肝循環を見た胆汁中排泄試験でございます。こちらはドナーとレシピエントはこのとおり使って試験が実施されております。11 行目からございますとおり、全身

循環に移行した放射能のうち約 44% は、腸肝循環すると考えられたという結果でございます。

18 行目のラットの試験でございますが、こちらは EU の資料のみにあった試験でございます。メーカーの方に確認したところ、EU が吸収率の根拠として用いたものということなんですけれども、予備試験の位置づけということなので、すべて参考ということで書かせていただいております。こちらにつきましては 25 ページの一番上のボックスの一番下のところで永田先生から、胆汁中排泄試験-3 とほぼ同様の結果なので取ってくださいということです。こちらに 24 ページの関係のコメントを前後して書いてしまっているんですが、永田先生からコメントをいただいております。

ラット 1989 年、参考にするとと言ったデータの 2 行目からが血中濃度推移でございます。を三枝先生から修正をいただきました。T<sub>max</sub> が 8~10 時間程度でございました。分布としましては脂肪にやや高い分布がありましたが、それ以下はかなり低いという結果でございました。

代謝物につきましては親化合物が糞中に 12% 程度存在したということ、代謝物のプロファイルは雌雄差がなかったということでございます。排泄につきましては糞中が主要排泄経路という形で、前段と参考にしていないデータとほぼ同じような結果でございました。

14 行目からの胆汁中排泄試験でございますが、EU の資料のみに書かれていた資料でございます。事務局よりということで少し書かせていただいているんですけれども、そちらについて永田先生から参考データとして残すことは可能ですが、積極的には使えませんというコメントをいただきました。

27 ページからマウスの試験でございます。主要組織における放射能濃度が表 15 でございます。やはり同じく消化管に多く分布しております。72 時間後にはかなり全体の放射能濃度が低いという結果でございました。

糞尿中の排泄を 28 ページ表 16 に示してございますが、こちらもラットと同じく糞中排泄がメインという結果でございます。

28 ページはイヌを用いた試験でございます。こちらも排泄経路としましては糞中排泄が主要排泄経路、組織分布としては 168 時間後には組織ではほとんど検出されないという結果でございました。

29 ページから畜産動物、まずヤギの試験でございます。5 日間のカプセル投与をしまして、最終投与の 24 時間後には残留放射能はわずかという結果でございました。得られた代謝物を 12 行目から記載してございますが、ラットと同じようなものが検出されて

おります。同じく排泄経路としましては糞中がメインという結果でございます。

30 ページに永田先生から、この回収率に関するコメントをいただきました。

5 行目からニワトリの試験でございます。すみません、残留放射能濃度は原著が ng/g になっていまして、 $\mu\text{g/g}$  に直すときに逆に換算した数字にしてしまっておりますので、マーカーを付けている値の 100 万分の 1 が正しい数字になります。申し訳ございません、後ほどまた修正をさせていただきたいと思っております。代謝物としましてはラットと同じようなものが認められておりました。卵の放射能は 0.1% TAR 未満ということでございます。

31 ページから代謝物 Ac を用いたラットの試験でございます。一部永田先生から 32 ページにコメントをいただきまして、表 22 を取って表 1 を掲載するというのをいただきましたので、表 22 を削除しまして、表 22 として画分の放射能の分布がわかるような形の表に置き換えております。表 22 の内容は永田先生から本文に書いていただきまして、31 ページの 19 行目から、主要組織における残留放射能度はフェネル標識の Ac で  $0.04 \mu\text{g/g}$  以下。ピリダジノン標識で  $0.07 \mu\text{g/g}$  以下であったという修文をいただいております。

動物体内運命試験は以上でございます。

三枝座長

どうもありがとうございました。最初に永田先生にコメントをいただく前にお話させていただきましても、先生の方から動力学という提案をいただいております、幹事会の方で議論していただいたんですが、Xenobiotics ということで薬物動態が一番適切ではないかということでした。私の記憶では永田先生も一番最初に、薬物動態ですよとおっしゃったような記憶があるんですけども、そのときに農薬は薬かという話があったと思うんですが、幹事会の方から、やはりこれは薬物動態が一番適切ではないかということで、この言葉で御了承をいただきたいと思っております。よろしく申し上げます。

それでは、コメントの方をよろしく申し上げます。

永田専門委員

まず最初に全体的にはこの剤の動態についてお話しすると、今お話にありましたように、最終的には排泄が 72 時間あるいは 1 週間でほとんどなくなるということと、胆肝循環がある。要するに 1 回吸収されて胆汁中に排泄されたものが、かなりの率で吸収されるという点です。もう一点、非常に代謝産物が多い。その代謝産物も先ほどお話があったように個々の代謝産物、特にこれがたくさん代謝されるというものではなく、全体的に非常に量も少なく種類が非常に多い。更にこれに抱合体が絡んでいて、非常に水溶性の高い、いわゆる極性の高い代謝産物が出てきているというのが、この剤の非常に特徴的なところかと

思います。したがって、吸収された後に抱合体になる分が多いということから、胆汁の方に排泄されるものが多くなったと解釈すべきかと思いました。

もう一つ、今までいろいろ見てきた剤とちょっと違うのは、ベンゼン環ピリダジノン環でラベルしてありますが、どうも吸収された後は恐らくかなりの率で真ん中で切れて、別々に体の中をめぐっている。それが個々のラベルで見たときの消失速度に大きな違いがある。ベンゼン環の方は比較的早く体内から排泄される。大体 4~6 日、六十何時間だったと思いますけれども、ほとんど見られない。ところが、もう一つの方は比較的体内に長く残っていく。それでも 7 日ぐらい経つとほとんど排泄されるという結果です。

そこでトータルの考えますと、この結果から言うと動態的な問題としてこの剤に影響するのはそれほどないだろう。いわゆる Ac に関しては問題なく決めることができるのではないかと私は思いました。

全体的にそういう感じですがけれども、データが昔のデータから GLP 対象といろいろなデータで、同じようなデータがかなり何度も並んでいますので、本当はすっきりした方がいいかなという視点で、一方的に削ったらどうだというコメントをさせていただきましたけれども、私の理解の不十分なところがありまして、場合によっては私のコメントで削除の方がいいというのは、今からお話する中で載せていただくことになるものがありますので、そういうことでお話させていただきます。

吸収に関してはこのデータに関しては大きく問題はないと思っています。ただ、三枝先生から指摘のあるように  $T_{max}$  ですがけれども、3 mg/kg 体重のピリダベン標識体の間に非常に差がある。実際かなりの差だと思うんですが、私もこれをどうするべきかと思ったんですがけれども、ラットの N の数が 5 なんです。そういうところもあって、これはそのまま残すしかない。要するに、これ以上にほかに変えようがないというのがデータから見られるところで、これはそのまま残すしかないのではないかと思います。

そうすると、例えば AUC なんかも比較的ばらつきが確かにあるんですがけれども、これ大きな目で見ればそれほど影響はしないだろうと私も判断いたしました。したがって、このデータはそのまま載せて結構だと思います。

分布に関しては若干抜けたところを加えさせていただきました。「分布-2」は先ほど言いましたように、後のデータもこの内容を使っているところがありますので、私としてコメントはもう省略してもいいのではないかと申しましたが、今、言った理由からこれはそのまま残していただいた方がいいと思いますので、そうしていただきます。

「分布-3」はオートラジオグラフィーだけのデータなので、これは定量値もないし定

量値が前にありますので、これは要らないと判断いたしました。

次に、ここが一番非常に頭を悩ませたところですが、代謝産物の同定あるいは定量値です。実は先ほども事務局の方とお話をしたんですが、いわゆる吸収、分布、代謝、排泄という順番で載せられていると思うんですが、実は、もしよければ排泄の後ろにデータを載せていただいた方が理解しやすいのではないかと思います。

先に排泄の話をしていただきます。

排泄は 20 ページに尿中、糞中、体全体の分布も含めて書いてあります。先ほどから話がありますように糞中がメインである。糞中に 10～20% 前後排泄される。これも細かく言うと糞中、尿中で代謝産物はかなり異なっております。それは後でお話いたしますけれども、そうするとその下に同じようなデータがあって、22 ページに糞中プラス胆汁中排泄のデータが載っております。

結局私が先ほど代謝産物の話を後ろに持ってきた方がいいというのは物質収支、投与した剤の排泄を考えると、このデータはこれでいいんですけれども、代謝産物がどのくらいの割合であるのかということを考えますと、例えば糞中あるいは尿中、胆汁中というのが、先ほど言いました代謝のところ載っております。それでもう一度代謝の方に戻っていただきたいんですが、ここに 1989 年の GLP ではない実験が載っておりますが、これは各今、言いました尿、糞、胆汁それぞれの代謝産物と代謝量が載っております。ところが、これから見ると例えば糞中には 80～70% の代謝産物がある。胆汁中には 30% ぐらいあるのに、ここの代謝産物の収支では全然足りないんです。そうすると正確に化合物の評価を動態も含めてするには、やはり残りがどこにあるかというのをきちんとデータとして出す必要があるだろうということです。

私の事務局に対するコメントの仕方が非常にまずくて、ちょっといろいろ意思の不通がありましてうまくいきませんでした。実は原点のところ非常に放射能が残っています。特に胆汁中のものに関しては大体 20% ぐらい非常に放射能が原点に残っています。これは言い換えると恐らく非常に極性の高い抱合体であるということがわかりますので、その辺の内容を入れていただくことが必要ではないか。

そうしますと次の「代謝-2」、1994 年の GLP も、同じように GLP 対象でやっているデータですが、これも物質収支がわからないんです。お願いをして、「代謝-3」の後に、いわゆる糞中、尿中から抽出した場合の各抽出のフラクションに、どのぐらいの放射能があるかということ載せてもらいました。ここのところはいわゆる前の代謝産物あるいは未変化体の濃度プラス、残りのものがどこにあるのかというのをデータとしてきちんと残

すことが必要だろうと思ひまして、ここに抽出物の放射活性のデータを載せていただきました。

そこで見えていただくとわかりますけれども、尿中ではもともと排泄する量は 10% 前後ですので、それほどありませんが、糞中では胆汁排泄も含めてですけれども、いわゆる酢酸エチルの画分を最終的に TLC で分離して代謝産物を同定するという方法はとってあります。したがって、残りの分は結局抽出されない水溶性画分とか、残渣に残ってしまうということです。このところをやはりデータがありますので、きちんとここに載せて、残りの物質がどうなっているのかということで、データの表を載せてもらうようお願いしたという経緯であります。

そうすると今、言いましたように代謝産物の量と同時に物質収支を考えるならば、排泄の後ろに代謝の抽出あるいは代謝産物の量的な関係のデータを載せた方が、読む方としては理解しやすいのかなと考えまして、先ほどの提案をいたしました。

もう一つ、私の誤解もありまして、22 ページの「胆汁中排泄-2 (胆肝循環)」です。これはドナーとレシピエントと書いてありましたので、私はそこに追加した文章、いわゆるドナーから取った胆汁をレシピエントのラットの腸管に入れて再吸収を見たのかなと解釈をして、そういう修正をさせてもらったんですが、先ほどのコメントのようにそうではなかったということでありますので、これは訂正させていただきます。

むしろ私が 24 ページは要らない、「胆汁中排泄-3 (腸肝循環)」は省略してもいいのではないかと言いましたが、これが今、言ったドナーの胆汁をレシピエントに入れて胆汁循環を見たというデータなので、これは残しておいていただきたいと思ひます。

25 ページのラットのデータですが、データとしてきちんとしてありますけれども、何せ個体数 2 ですから参考データとして載せていただければ結構かと思ひました。

イヌも問題ないと思ひまして、ヤギは先ほどお話があったように 30 ページに排泄が書いてありますが、合計が 67.4%、45% と非常に低い。残りのものがどこに行っているかということなんですけれども、これは 5 時間後にとっていますので、今までのほかの動物から見ると消化管の内容物としてかなり残っていますので、この消化管の内容物の値がどうもおかしい。それは私の括弧の中のコメントに書いてありますが、抄録の 89 ページに記載されている表 3 の中では、消化管の内容物でかなり残留しているデータがあります。だからこれはもとのデータがこうなっていますので、これは変えることができませんけれども、恐らく少ないのはそういう結果ではないかと私は予測いたしました。

あとの「(10)代謝産物 Ac(ラット)」は別に問題ないかと思います。このままで結構かと思います。

以上です。

三枝座長

ありがとうございました。盛りだくさんなんですけれども、一番最初に代謝産物の項を排泄の後に持っていくということなんですけど、事務局に伺いたいんですけども、これは今までのやり方を変えることになると思うんですけど、それは可能ですか。

高橋評価専門官

補足をするなりして、この試験としてそういうことが必要だということを付した上で、逆にするなり少し考えてみたいと思います。

三枝座長

永田先生のお話を伺っていると、トータルとしてのものと個別の代謝ということで、その方がわかりやすいような気も私はするんですけども、その辺を検討していただけますでしょうか。あとは先生に修文していただいた文などは、それでお願いをしたいと思うんですけど、今、先生から御確認いただいたように11ページの記載は残す。は指示どおりなくしてもよい。24ページは残すという方向ですか。

永田専門委員

はい、そうです。

三枝座長

25ページの血中濃度推移は例数が少ないので参考データとする。大きなところはそれでよろしいでしょうか。

永田専門委員

はい。結構です。先ほどの代謝物のところの記載の方法ですけれども、後でお話して、もうちょっとコンパクトにできる方法で対処させていただきたいと思います。

三枝座長

ありがとうございます。永田先生と相談してコンパクトになるようにしていただきたいと思います。よろしくをお願いします。

それでは、植物体内運命試験以降に進みたいと思います。よろしくをお願いします。

高橋評価専門官

33ページから植物体内運命試験でございます。

「(1)かんきつ」、オレンジを用いた試験でございます。一部臼井先生から本文中と参

照ページの間違いがございまして、後ろの方まで含め修正をいただいております。

オレンジの試験でございますが、10行目にありますとおり、果実中の残留放射能は処理7日後に急速に減少したという結果でございます。残留放射能の大部分が果実表面に存在いたしました。洗浄液中はピリダベンが最も多く、ほかに代謝物はここに示したようなものが認められましたが、5% TRR以上の代謝物は認められなかったという結果でございます。

33ページの下のところには石井先生からコメントをいただいております。通常処理区を標準として評価すべきですというコメントをいただいているんですが、表24は高濃度処理区を記載しているんですけれども、それではよろしいかどうか後ほどコメントをいただければと思っております。

34ページ、「(2)りんご」の試験でございます。こちら80%程度が果皮に存在して、果皮から果肉への移行は少ないという結果でございます。ピリダベンが主要残留物で、その他の代謝物は最大で5.1% TRRという結果でございます。処理方法等を表25、それぞれの代謝物を表26に示してございます。

35ページから「(3)トマト」の試験でございます。こちら残留放射能のほとんどが果実と茎葉表面に存在したということ、残留物の大部分がピリダベンということ、代謝物は最大でも1% TRRであったということで、ほぼ同じような植物の中で影響等をとっていると思います。トマトにおける代謝反応としまして、酸化及び光分解的に進むと考えられたということに関連して、事務局の方から質問をさせていただいております。そちらを石井先生と臼井先生からコメントをいただきました。代謝経路に関しまして15~17行目に臼井先生から追加をいただき、代謝経路を詳しく記載いただいているところでございます。

36~38ページのデータはいずれも塗布試験等で実施されておまして、絶対処理量が不明ということで、抄録の方でも参照データということで扱われておりましたので、そういう形で評価書の方も提案させていただいております。「(4)夏だいたい」の試験でございますが、水耕液に処理したもの、土壌表面に処理したもの、塗布したものといろいろな試験が実施されているんですけれども、残留放射能はいずれもわずかであったという結果でございます。植物体への移行もわずかであるという結果でございます。こちらに関しまして石井先生、臼井先生から参考扱いでよいということでコメントをいただいております。

「(5)温州みかん」につきましても塗布処理で実施されておまして、果皮にほとんどが存在するという結果でございます。代謝物としてAcが最大で1.8%程度、そのほか20種以上の代謝物が認められたという結果でございます。37ページにこの試験に関しま

して石井先生からコメントをいただいております。可食部への移行は極めて少ないということ、Acの関係で参考になるデータだということでコメントをいただきました。

7行目から「(6)りんご」、こちらも参考データでございます。塗布処理で実施しておりますが大部分が果皮に存在した。主要な成分としましてピリダベンとAc、Adというものが認められております。こちらにつきましても37ページの下のところでは石井先生からコメントをいただいております。蒸散の関係を少し補足説明いただいているコメントをいただきました。

38ページの「(7)なす」も参考データで、やはり80%が表面洗浄液に存在したという結果でございます。

「(8)りんご」の試験は一部石井先生から修文をいただいておりますが、やはり表面洗浄液中に大半が存在したということと、ピリダベンが主要な残留化合物でございました。27行目にあるとおり代謝物が認められております。

39ページから「3. 土壌中運命試験」でございます。まず「(1)好氣的土壌中運命試験」でございますが、と書いているんですけども、好氣的土壌中運命試験は1種類でございます。ピリダベンは壤土中で速やかに分解されました。CO<sub>2</sub>の発生がございます。推定半減期としましては12~19といった結果でございました。主要分解物C、E、Fといったものが認められまして、分解は土壌微生物によるものと考えられたという結果でございます。

「(2)嫌氣的土壌中運命試験」でございます。この試験方法につきまして石井先生、白井先生から修文をいただきまして、表現が異なっていたことから併記させていただいておりますので、後ほどコメントをいただければと思っております。その後ろの部分も湛水条件では緩やかに分解された。主要分解物としてC、E、Fといったものが認められております。窒素での嫌気条件にしたものについては、処理後90日でピリダベンが少し増加するという結果でございました。石井先生から試験の0日がいつかというコメントをいただきまして、メーカーの方に確認させていただきました。いずれの試験も畑地状態の好気条件で7ないし10日予備培養しておりますので、その後、窒素封入で嫌気状態または淡水で嫌気状態にして、嫌気状態にしたところを0日ということでカウントしているということでございます。その関係で40ページに、それ以外にも石井先生からコメントをいただきました。

40ページ12行目から「(3)土壌表面光分解試験」でございます。推定半減期4~6日でございました。分解物としてC、V、Acといったものから、Cが最大で8% TAR認めら

れております。半減期につきまして臼井先生から修文いただきまして、10.9日と算出されております。

21～22行目の記載でございますが、EPAの評価書のみにあった試験でございます。詳細はわからなかったんですけれども、参考として記載してよろしいと思いますということでコメントをいただきましたので、このような形で書かせていただいております。

41ページは「(4)カラムリーチング試験」でございます。石井先生から修文をいただきまして修正させていただいております。砂壌土中のピリダベン処理直後から徐々に分解して、30日で最大で67.2%認められたという結果でございます。代謝物としましてC、Eが最大で4.1%でございます。溶出液中のところを追記いただきまして、TLCでは原点にとどまったことから高極性物質と考えられるということでございます。2,4-Dを用いたことに関して事務局の方から書かせていただいたことに関して、石井先生、臼井先生からコメントをいただいております。

41ページから「(5)土壌吸脱着試験」でございます。吸着係数が非常に大きくて脱着率は最大で5%程度ということで、土壌に吸着しやすく移動性は小さいと考えられたという結果でございます。

42ページの1行目、5行目は海外評価書からの引用でございます。7行目からのボックスの下のところに臼井先生からコメントをいただきまして、その詳細を別紙で配らせていただいております。EUのEFSAの記載を臼井先生から別紙2枚紙の下から訳をいただきました。そちらを基に3ページから評価書の形に起こさせていただきました。それぞれの箇所に必要に応じて挿入していきたいと思っております。内容を御確認いただき必要なものを御指示いただければと思っております。

こちらは水と土壌と一緒に書いてございますが、42ページからは「4.水中運命試験」でございます。10行目から「(1)加水分解試験」でございます。ピリダベンは加水分解はほとんどないと考えられました。

17行目から「(2)水中光分解試験」でございます。処理60日後には光照射後9.3% TARとなりました。主要分解物としましてWが認められました。Cのパーセントを臼井先生から修文をいただきまして、18.7% TARということでございます。暗所ではほとんど分解しなく、60分後にはまだ94.3%存在しておりました。

光分解試験をとりまとめた表を43ページの表29に、それぞれ半減期を記載してございます。同じく4行目から「(3)水中光分解試験」でございます。こちらと同じく分解物A、Wといったものが認められております。ピリダベン、それぞれの代謝物の半減期は表

30 に示したような結果でございました。

17 行目から、4 行目からの試験の回収率が低かったことを考察するために実施された試験でございます。結果としまして 23 行目からございますとおり、CO<sub>2</sub> が 10% 以上生成し、容器中の残存率が最大で 6% であったこと等が、低回収率の原因であると考えられたという考察でございます。

26 行目から「(5) 水中光分解試験」、自然水を用いた試験でございます。ピリダベン は光照射によって速やかに分解し、代謝物としまして先ほどと同じく Ag が認められております。推定半減期は表 31 に示したとおりでございます。

44 ページ 13 行目の(6)、(7)につきましては、抄録の方でも参照とされていた関係で評価書の方もそのような扱いにさせていただいております。加水分解はほとんどないという結果、光があると非常に短時間に分解するという、前述と同じような試験結果でございました。

45 ページは「5. 土壌残留試験」でございます。ピリダベンと分解物 C を測っておりますが、ピリダベン、分解物 C 合わせましても圃場で最大で 20 日程度でございました。

10 行目から「6. 作物残留試験」でございます。この可食部の最高値ということでキウイフルーツの皮を書いてしまいました。訂正させていただきたいんですけども、後ろのとりまとめの表から読み直しまして、最大値は荒茶の 4.28 mg/kg ということで修正させていただきます。

以上でございます。

三枝座長

ありがとうございました。それでは、石井先生からコメント、解説をお願いいたします。

石井専門委員

作物残留については全般的には作物の表面に残留していて、可食部に浸透することはあまりない。それがこの剤の特徴であるということです。

かんきつにつきましてはコメントを書きましたのは、表に書いてあるのは通常の処理区よりも高い濃度で処理してありますので、この数字が現実の圃場で使われる数字ではないんですけども、夏みかんの作物残留試験なんかを見ると全体でやっていて、やはり同じぐらいのレベルで残留していますので、通常処理区の方がむしろ植物代謝の実験で低過ぎたのかもしれないなと思って、そういうコメントを出したんですが、どうも通常処理区では低過ぎて数字が出てこないの、高濃度処理区の方を載せましたということだったので、それはそれで通常処理区はどうだったかだけ一言付け加えれば、これでよろしいかなと思

います。

りんごにつきましても同じでして、表面にほとんど止まっているということ。トマトについても同じことが言えると思います。ただ、表面の残留物の中には光分解物と思われるようなものもあるので、事務局からそういう質問もありましたので、光分解物と同じものがやはりありますので、この剤そのものは表面にとどまって洗い流されたり光分解されたりして分解を受けていく。中にはあまり入らないという特徴を持っております。

参考データというのは GLP でないから参考データになっているんですか。

高橋評価専門官

塗布処理ということで比較ができなかったんです。

石井専門委員

以前は試験しやすいために塗ったんです。今はあまり塗るようなことはしないでスプレーすることが多いようですけれども、それはそれで代謝物を同定するという意味では十分に役に立つので、定量的に考えずに定性的にどういうものができるかを見るのには、収支をとるのにやりやすいものですからこういうことをやるんですけれども、一応ガイドラインにも 0.05 ppm 以上残留しているもので残留放射能が 10% 以上あるものは、必ず同定しろなんて要求されているものですから、メーカーさんもやる方もやりやすいような高濃度処理をやってみたりするわけです。だから参考データではありますが、これはこれで別に通常のほかの試験と相反するようなデータが出ているわけではありませんので、十分参考になると思います。

例えば 37 ページにりんごが参考データになっているんですけれども、りんごではこの剤そのものは圃場試験のデータを見ると、そんなに急速には減っていないんですが、この試験では最初の 7 日間でぐんと減っているようで、温室内の試験ですので野外とは大分感じが違うので、そこらは注意して見なければいけないなとは思っております。ただ、一応どういうものができるか、どういう挙動をするかということは、これでも十分わかると思います。

38 ページのりんごのところでは修文を書いたんですが、足すのが面倒だから書きながら数字を挙げていったんです。例えば 28 行目のところに 3.65 とか 1.69 とか 0.01、0.40 とありますけれども、これは完全に分け切れていないので合算をした部分なんですけど、これが正しいかどうかまいち抄録を見ながら自信がないんですけれども、確認をしてもらいたいんです。合計したものが本当に正しいのかどうか、代謝物ごとにトータルで最終的にどうなったかというまとめ方をしていないものですから、見ながら足し算をしていかないと、

結局は 10% を超えるものについては必ず同定しなさいなんていう規定がしてあるものだから、10% を超えると困るなという意識も働いているかもしれませんが、10% というのは目安でして、10% 超えなかったからこれ以上やらなくてもいいというのではなくて、作物残留試験では実際の圃場で試験をやりますと、代謝試験で 10% に満たなくても実際にやってみたら超えるなんてことはありますので、かなりその辺は幅広く解釈して、10% に満たなくてもきちんとやっておく必要があると思います。後でやれと言われても大変です。

土壌残留については、特に嫌氣的な試験のやり方がちょっと変わった試験というんでしょうか、湛水状態の試験なんかは普通湛水状態で一応インキュベーションを 1 週間ぐらいやって、そこへ薬剤を添加してということが普通やられております。ところが、これはどうも畑状態で最初に置いておいて、それから加えているとか、通常のやり方と違うものだから、ではゼロは一体いつからだったんだろうという質問をしたのは実はそういうことなんです。これがだめということではなくて、こういう条件で試験をやりましたということだけ書いておくべきだろうと思います。

窒素気流中の試験も同じなんです。普通は窒素気流中で試験をやる時は、窒素でも空気でもそうですけれども、普通は流しながら出てきたものをトラップして、それも同定するというやり方をするんですが、これはゴム栓をして封をしたという書き方がしてありますので、これも通常の試験とは異なるので、どういう条件でやってこうなったということを書いておく必要があると思います。

全般的に EPA とか EU の結果をどうしようかということが、ところどころ質問があったんですけども、こちらにデータがなければそういうものも見なければいけません、こちらに通常のデータがあれば、それはあくまで参考程度にとどめればいかなと思っています。

41 ページのところでは 2,4-D が何で試験してあったんだという御質問があったんですけども、自分たちのやった試験がきちんとできているかどうか検証する必要、いわゆる陽性対照区のために必ず動くとわかっている剤と一緒に試験して、自分たちの試験がきちんとやられていることを検証するために、こういうものを使っているんだと思います。必ずしも使う必要はないのです。

この剤そのものは加水分解に対しては安定だということ、光に対しては比較的分解されやすいという性質を幾つかの試験で示しております。特にこちらの方はあまり申し上げることはないと思います。

以上でございます。

三枝座長

ありがとうございます。それでは、臼井先生の御意見を伺ってから総合的な議論をしたいと思います。よろしく申し上げます。

臼井専門委員

植物体内運命試験につきましては、先ほど石井先生が言われたような特徴があると私も思います。トマトの試験まで GLP で、その後に主な代謝経路というので最後の食品健康影響評価にかなり詳しくありましたので、ここにもそれに近いことを書いた方がよろしいかなと思って書かせていただいたんですが、先ほど石井先生から指摘がありましたように、代謝そのものはそんな多くないんです。しかも植物体内で行われているか、むしろ組織の表面での光酸化が多いのではないかと思いましたが、一応書かせていただきました。

先ほど石井先生から蒸散しやすいとかいう表現がありました。確かにこの化合物はほかの剤と比べて蒸気圧が高いようなんです。そういうものも影響しているのではないかと思いましたが。

土壌中の運命試験ですけれども、GLP でされているところはよろしいんですが、1989年辺りのは GLP でないもので、EU で詳細が不明なんですけれども、一応記載がありましたので、大体ここに載っているものとあまり違わなく、抄録から評価書（案）に載っているものとほぼ同様というか、その範囲内ではないかと思いましたが、参考として載せていただいているのではないかと考えて追加させていただきました。事務局の方で判断していただければ結構だと思います。

先ほども石井先生から言われましたけれども、嫌氣的土壌中運命試験とカラムリーチング試験は、これは私の考えなんです、決まった試験法なのかどうかもわからないんですけれども、最初は好氣的にしておいて分解をある程度させて、嫌氣的ではほとんど分解しないようなんですが、好氣的状態だと分解するものですから、分解させておいて分解物と一緒にどう変化するかというのを見ようとしたのではないかという感じです。リーチングで溶出されてくるのは水溶性と書いているように思うんですけれども、ですからピリダベン自身は動かなくて表層にとどまるが、もともとそうやって好氣的状態で分解させた分解物、特に水溶性化合物が溶出してくると言おうとしたのではないかという気がします。

水中光分解試験については GLP でされておりまして、もしかしたら EU の結果は参考でも記載しなくてもよろしいかなと思いましたが、これも事務局の方で御判断をお願いします。

土壌吸着試験で前回のグリホサートですごく大きな値が出ておりましたけれども、ここ

で参照 8 の数値、私が追加した表をちょっと見ていただくとよろしいんですが、大部分その中にあるんですけども、埴壤土については吸着係数が 6,659 とかあるんですが、 $K_{foc}$  というのが計算されていないんです。これは特殊な粘土による吸着のために数値があまりにも大きいので計算しなかったといえますか、出さなかったという表現があって、本当は 41 ページに 20 万とかありますが、最大値が 1 けた半ぐらい大きい数字になっているのではないかと感じました。

以上です。

三枝座長

ありがとうございました。石井先生と臼井先生とほぼ同じような御意見だと思うんですけども、順繰りにいきまして、臼井先生に修文していただいたのはそのままでもよろしいと思うんですが、35 ページにまとめるようなこれは追加ということでもよろしいですか。

臼井専門委員

私は結構かと思うんですが。

三枝座長

では、そういう文言を入れていただくようにしたいと思います。

先ほど石井先生からりんごの塗布試験などは参考データではなくて、普通のデータとして扱ってもいいのではないかと御意見だったんですけども、どちらがよろしいでしょうか。

石井専門委員

こういう試験は以前は一般的に行われていたものですから、参考というか載せておけばいいかと。参考は参考でも構いませんけれども、これは代謝物を見つけるという目的でやっている試験ですので、どういう分類で参考にするのか問題ですけども、私は別に参考でも参考でなくても載せてあればそれはそれで結構だと思います。

三枝座長

ではこのままということでもよろしいでしょうか。

38 ページの先ほど石井先生からコメントいただきました数字、足し算になっていますけれども、これは和を記入すればよろしいですか。

石井専門委員

これは確認してもらいたいです。この数字は幾つもの表の中から拾ってきたものを足して書いてあるんですけども、事務局が最初に見られたときは 3.65 という数字が書いてあったんですが、これは既に足してある数字が 3.65 だったのか、幾つかの場所に F と V

のものがあると書いてあったので、そこが本当に正しかったのかなと今、改めて見ながら思っておりますので、確認をいただければと思うんです。原データがあれば一番いいんですけども、抄録でまとめられてしまっているものですから、これが正しかったかどうかがいまいち自信がないんです。

三枝座長

そうしましたら事務局の方でこの数値をもう一度確認していただいて、石井先生の修文に従ってまとめていただきたいと思います。

39 ページで石井先生と臼井先生から 2 つの修文をいただいていますけれども、内容的には似ているんですが、どちらにいたしましょうか。

石井専門委員

ガイドラインと必ずしも合っていないというところがあるものですから、どういう実験をしたかということだけ書いていただければよろしいので、別に長々書く必要はありません。

三枝座長

臼井先生、いかがですか。

臼井専門委員

私の方はとにかく予備インキュベーションの状態を、薬剤を入れた後も 15 日間保ったということがわかればよろしいのではないかとということで、石井先生の方が詳しくてよろしいのではないかと思います。

石井専門委員

結局いつの時点でピリダベンを添加したか、それさえはっきりすれば、要するにこの試験は最初に畑状態で添加しておいて、しばらくしてから水を加え、あるいは窒素をやった。そういうふうになんか変わったやり方をしているものですから、そこさえわかればよろしいと思います。私の書き方もそこがあまりいまいちはっきりしていないので、水を加えてシリコン栓をしたというのは、多少通気があるという意味でのシリコン栓なのか、そこがよくわかりません。

臼井専門委員

窒素を入れた方はシリコン栓で、湛水にした方はシリコンフォームと書いてあるんです。ですから好氣的培養の可能性がります。

石井専門委員

どの程度密閉したのかが、ないような気がしました。

三枝座長

それでは、石井先生の文章のところで0日ということをはっきりさせるために、「15日静置して引き続き」という臼井先生の言葉をいただいて、文章としてまとめていただくのはいかがでしょうか。そうすると0日というのが具体的になると思います。

石井専門委員

はい。

三枝座長

では、そのように修文していただくようお願いします。

あとは臼井先生から資料を添付していただきまして、それを基に事務局でつくりました2枚つづりの文があるんですけども、臼井先生、これでよろしいでしょうか。

臼井専門委員

当初は英文を訳しただけで、一部省略したところもあるんですけども、うまく事務局の方でまとめていただければよろしいと思いましたが、かなりうまくまとまっているように思いますので、私はこれでよろしいかと思えます。

三枝座長

ありがとうございます。それでは、これを並べ替えて臼井先生に確認していただくということで、最終的な文にさせていただきたいと思えます。よろしく願いいたします。

あとは細かいことですが、40ページの6行目、「窒素雰囲気下」というのは「嫌気下」ですね。これは「雰囲気下」でいいんですか。

石井専門委員

窒素を封入しているんです。だから窒素の雰囲気という意味で書いたんですが、気流を流しているわけではないので気流ではないです。

三枝座長

封入ですか。

石井専門委員

雰囲気という言葉はちょっと。

納屋副座長

今の雰囲気という用語なんですけど、生物系の人間はあまりなじみがないんですけども、産業技術総合研究所は工学系の人間が圧倒的に多くて、工学系の人たちは雰囲気という言葉が当然のようにお使いなので、恐らくそれぞれの専門領域でこの言葉はそれで成り立っているのではないかなと、私は産総研で勉強してそんなことを感じました。ですからこの

言葉はこの言葉でもよろしいのではないかと思います。

三枝座長

ありがとうございます。非常に力強いお言葉をいただきましたので、このままでいきたいと思います。よろしくをお願いします。

それでは、次に進みたいと思います。一般薬理試験からお願いします。

高橋評価専門官

それでは、46～48ページまで一般薬理試験でございます。中枢神経系の試験で最大無作用量がラットの試験ではとれないという結果でございました。

48ページの高木先生からのコメントですけれども、47ページの摘出回腸の試験に関するエタノールの作用のことに關してのコメントでございますが、対照群のエタノール量と検体添加群のエタノール量が同じであれば、検体の影響を見ることは可能であり、エタノールの作用を持ち出して影響を否定しようとするのは問題であるというコメントでございます。

49ページ、表34は原体を用いた旧性毒性試験の結果でございます。マウスの経口毒性の205 mg/kg体重という結果から、医薬用外劇物に指定されている農薬でございます。49ページの下のところ三枝先生から吸入毒性は強いということで、労安上の配慮が必要ということでコメントをいただいております。後ほどの川合先生からのコメントにも関連するんですけれども、抄録69ページの使用時安全上の注意事項及び解毒方法ということで、こちらがそれぞれの農薬の製剤がラベルに書かれている使用上の注意事項でございます。共通的に(1)に医薬用外劇物と書いてありまして、(3)ないし2番に防護マスクをつけなさいということが、ある程度吸入毒性に対する配慮の注意事項でございます。

防護マスクというものなんですけれども、別に配りました資料5を見ていただければと思うんですが、4枚程度の資料でございます。防護マスクという実際のものを書いたのが140ページです。両側にろ過材がついたようなものでございまして、138ページにある使い捨ての防塵マスクよりはもう少ししっかり顔に密着するようなタイプのもので、毒性の強さによって使い分け、ガス状のものですと140ページの下にあるような防毒マスク、吸収缶付きのものを使うような形で、使用上の注意事項も毒性に応じて配慮がされております。

50ページは代謝物の急性毒性試験の結果でございますが、いずれも原体よりは低い値となっております。

7行目から急性神経毒性の結果でございます。最高用量のところ体重増加抑制、FOB

で活動性の低下等が認められました。病理検査は特段の影響は認められておりません。無毒性量としましては雌雄で 100 mg/kg 体重であると考えられました。神経毒性は認められないという結果でございます。

51 ページから若干米国、EU で結果のとり方が違っておりました、ここに示したとおり米国は 100 mg で自発運動量の低下等をとっておりまして、無毒性量が 1 つ低い値となっております。EU の方も同じく 100 mg の活動性の低下等をとっておりまして、抄録を基にしたたたき台の案よりは低い値となっております。

川合先生、三枝先生からコメントをいただいております。三枝先生、高木先生から 50 mg/kg 体重の方の NOAEL の指示をいただいております。

18 行目から刺激性と感作性に関する試験でございます。原体を用いたものでございますと、眼に対しては軽度の刺激性、皮膚に対しては刺激性はなかったという結果でございます。皮膚感作性につきましても原体では陰性の結果でございます。

52 ページ、川合先生から水和剤の Maximization 法の結果が陽性ということでコメントをいただいております。先ほどの抄録 69 ページをもう一度見ていただけるとよろしいのですが、こちらに水和剤それぞれの注意事項があるんですけれども、例えばかぶれに関するものとピリダベン 20% 水和剤の (3) 不浸透性の防除衣を着てくださいとか、作業後直ちに洗い流してください、衣服を交換すること、衣服を他の衣類と分けて洗濯することというもの、かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意することといったかぶれに対する注意喚起をこういった形でしています。

急性、刺激性等は以上でございます。

三枝座長

ありがとうございます。それでは、川合先生、コメントをお願いいたします。

川合専門委員

コメントを出させていただいたとおりでございます、急性神経毒性に関しましてはやはり抄録、米国ともに同じような考え方ですから、やはりこれは 50 mg/kg 体重でいくべきであると思います。この点は多分専門の先生で御意見が分かれることはないだろうと思います。

Maximization テストの話に関しましては、この剤の使う言葉で考えてみると、ここまで我々は注意を払っていくべきだろうというのが私の意見でございます。そんなところです。

三枝座長

ありがとうございます。薬理試験の中で高木先生からエタノールが作用して検体の影響を否定しようとしているという意見が出されていますが、これはいかがでしょうか。

川合専門委員

詳しいデータがないから、高木先生に対する答えを私は持ち合わせることはできませんでした。高木先生の御意見は確かにそうだろうと思いますけれども、やはり細かい試験を見てみないと、これについては判断が難しいだろうと思います。

三枝座長

では、こういう意見があったということで議事録にとどめるだけにしたいと思います。よろしくをお願いします。

納屋副座長

すみません、私の専門外なんですけれども、高木先生のコメントを見ておまして、振り返って高木先生が御指摘になられた試験は摘出輸精管の実験だったので抄録を拝見いたしましたら、評価書のセレトニンによる収縮抑制というのは間違えだということに気がつきました。これはノルアドレナリンによる収縮を阻害したと書いてあったので、1つ前の摘出平滑筋標本の文章をコピー&ペーストで持ってきたときに、そのまま残っていたのではないかと思いますので、もう一度ここを確認していただいて、ノルアドレナリンの方が正しいと思いますので訂正していただければと思います。

高木先生のコメントなんですけど、ここの実験は30  $\mu$ M という非常に高濃度のところからは99.5%というエタノールの影響が出ているということなので、それよりも低いところではエタノールの影響のない変化で化合物の影響が出ていないということも確認できておりますので、高濃度だと確かに媒体の影響が出ているということは事実のようです。そのぐらいのことしかお答えにはできません。

川合専門委員

一応評価可能であろうということですね。原案に近いところでまとめていけばいいと思います。

三枝座長

どうもありがとうございました。では、この原案どおりということでおさめたいと思います。

先ほど高橋さんからもお話があったんですけども、46ページの中樞神経系の作用を見ているときに、SDラットで無作用量が得られていない。これは後でまた毒性を考えると参考になりますので、これを一応考慮して次の話に進みたいと思います。よろしくお

願います。

それでは、亜急性毒性の方に進んでいただきます。よろしく願います。

高橋評価専門官

戻って恐縮なんですけど、50ページの急性神経毒性は100 mg/kg体重の雄の体重増加抑制をとって、無毒性量としては雌雄とも50 mg/kg体重という結論になりますか。

三枝座長

川合先生も高木先生も私も同様なんですけれども、これは50 mg/kg体重の方がいいだろうということで、50 mg/kg体重に訂正していただきたいと思います。

川合専門委員

実際に農薬抄録の方もそういう表現になっていると思います。むしろ評価書(案)の方が少しニュアンスが違うかなという感じを私は持っていました。

三枝座長

その辺も確認していただいて50 mg/kg体重ということで願います。

高橋評価専門官

そうしましたら、52ページから亜急性毒性試験でございます。

ラットを用いた90日間の亜急性毒性試験でございます。表中のBUNにUREを全部修正させていただいております。高木先生からも表中の修正をしております。具体的な毒性としましては雄の155 ppm、雌の65 ppmで体重増加抑制が認められましたので、おのおの無毒性量の下ということでとれています。

高木先生からAlb減少の追加の理由としまして、背景データを上回っていたということで、そういう記載に基づいて加えていただいたというコメントでございます。

53ページ、マウスの90日間亜急性毒性試験でございます。こちらにもBUNに修正させていただきました。それぞれ雄の90 ppm、雌の270 ppmで体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量はそれぞれその下ということでございます。米国の方は90 ppmの体重増加抑制を雌雄ともとっておりまして、無毒性量は雌雄とも30 ppmという結果でございました。それぞれ川合先生、三枝先生、高木先生からコメントをいただいております。三枝先生から有意差はないが、毒性学的意義はあるということでコメントをいただきました。高木先生も三枝先生に同意しますというコメントでございます。

54ページ、イヌの亜急性毒性試験の結果でございます。4 mg/kg体重/日以上で食餌様嘔吐と流涎が認められ、雄の方で体重増加抑制が認められたということで、無毒性量は雌雄とも1 mg/kg体重/日であると考えられました。三枝先生からコメントをいただきまして、

食餌様嘔吐というのが未消化のまま嘔吐したのかというコメントでございます。メーカーの方に確認をしまして、この所見のとり方としまして食餌様嘔吐物と泡様嘔吐物にそれぞれ分けてとっておりまして、泡様の方は特にこの試験では頻度の増加がなかったということで、固形物を含んだものの嘔吐が増加したということでございます。

12行目からは海外の評価書のみにあった試験でございます。若干詳細不明ということで参考とさせていただいておりますが、脂肪の減少が認められたということで、これが恐らく最低用量で無毒性量がとれなかったという結果でございます。

18行目から4週間の亜急性吸入毒性試験が実施されております。全身暴露で実施された試験でございます。3 mg/m<sup>3</sup>で鼻に影響が認められております。Alb減少が認められました。無毒性量は1 mg/m<sup>3</sup>であると考えられました。

55ページ、米国でSGPTの減少をこの試験で影響としているんですけども、いずれも先生から異議なしということでコメントをいただきました。

4行目からラットの90日間亜急性神経毒性試験でございます。最高用量で雌雄とも体重増加抑制が認められておりますが、神経学的な検査につきましては検体投与の影響は認められなかったということでございます。一般毒性の無毒性量としまして100 ppmであると考えられました。一部ボックスの中でございますが、米国の資料では有意差がなかったり一時的な変化であるということで、影響としているものがございましたのでボックスの中に書いております。抄録中ではこれらの変化は毒性学的に有意差がない、もしくは一時的な変化であったということから、毒性学的な意義がないという考察を評価書に反映させていただいております。各先生から事務局案で結構ですというコメントをいただきました。

15行目から21日間の経皮毒性試験の結果でございます。川合先生から詳細な記述の指示をいただきまして、メーカーのとおり修正をさせていただきました。最高用量で摂餌量の低下、体重増加抑制等が認められました。体重増加抑制は300 mg/kg 体重/日、その下の用量まで雌の方で認められております。皮膚に関する重層扁平上皮の過形成等が認められました。一般毒性の無毒性量としましては雄で300 mg/kg 体重/日、雌で100 mg/kg 体重/日であると考えられました。川合先生、三枝先生から参照4の記載の御指示をいただきましたところでは。

亜急性毒性は以上でございます。

三枝座長

ありがとうございます。川合先生、コメントをお願いいたします。

川合専門委員

最初の表 32 の 90 日間はラットに関しては特に私はコメントはございません。ただ、この短い試験の 2 つでは気持ち悪いのではないかという気もしましたが、長期の方ではあまり全面に出てきていないから、これはこのままにしておこうかなと思います。

少しコメントを訂正しなければいけないんですが、(2) のマウスの試験のところでも事務局案でいいと書いたんですけども、よくよく考えてみますと三枝先生の御意見を反映して取り扱うべきだろうと思います。

三枝座長

ありがとうございます。そうしますと(2)の90日間のマウスの実験では1つ下げて。

川合専門委員

そうですね。それが妥当だと思います。

三枝座長

そういうことでよろしくお願いします。

川合専門委員

もう一つ質問してもいいですか。次のところの吸入の試験なんですけれども、これで三枝先生が大変いい言葉を書いているんです。55 ページに労働安全衛生的な見地からすると大変大事だよというコメントをされているんですが、では具体的にこの場合いわゆる吸入に関係したものをどのようにリスクアセスメントできますか。反映してこのレポートのまとめに生かしたらいいの。逆に気になってしまいました。確かにおっしゃるとおりなんですけれども、それをお教え願いたいと思います。

三枝座長

なぜ吸入したかというのは多分前のデータからのことだと思うんですけども、それが先ほど高橋さんがおっしゃったような 69 ページの使用者に対する注意ということで出てくると思うんです。ただ、食品安全という意味ではあまりこれは。ほかのデータからすると食べてもほとんど影響はないんです。ただ、吸入という形になるとかなり怖い剤であるということで、この実験の意義はあるのではないかと考えたわけです。

川合専門委員

では先生の御意見からしてみると、吸入の影響による所見というのは若干ありますね。これをこの試験の影響評価でどう扱ったらいいの。私は少々悩んで今日ここにお教え願いたいなと思って来たんです。

三枝座長

納屋先生が今おっしゃったように、食品安全という意味では参考データになると思うん

ですけれども、使用者に注意を喚起するという意味では重要なデータであるという扱いでいかがでしょうか。

川合専門委員

はい。

三枝座長

そのほかのことはいろいろ先生方からコメントをいただいていますけれども、皆さん同じような意見なのでそれを反映していただければと思います。

食餌様嘔吐というのはちょっと私が知りたかっただけです、このままで結構だと思います。

それでは、慢性試験の方に進んでいただけますでしょうか。

高橋評価専門官

56 ページからイヌの試験でございます。こちら と と試験がございまして、最初それぞれの下に米国の結果等書いていったんですけれども、わかりにくかったので全部消して、海外の評価書は 58 ページにとりまとめた形で記載させていただいております。

抄録ベースに書きました 56 ページのイヌの慢性毒性試験 の試験でございます。32 mg/kg の用量で消瘦、行動不活発等が認められました。4 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制の抑制傾向が認められております。全群で流涎、嘔吐、軟便、下痢が認められておりますが、それにつきましては最高用量を除いて回復性があったということで、13 日以降も継続した 32 のみ流涎、嘔吐、軟便、下痢等を投与の影響と判断しております。

無毒性量につきましては 1 mg/kg 体重/日ということで、抄録ベースに書かせていただいております。

57 ページ、2 本目の試験でございます。こちらは抄録を反映していないんですけれども、1 mg/kg 体重/日で軽微な体重増加抑制、一過性の嘔吐等が認められたということで、その確認の試験でございます。0 と 0.5 mg/kg 体重/日で試験が実施されておまして、やはり 0.5 mg/kg 体重/日で流涎、嘔吐が認められております。その所見につきましては個体変動が大きいという結果でございました。抄録ベースでございますと、無毒性量としましては 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられました。今、御説明した 、 の試験で総合的に無毒性量を考察しておまして、雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日ということで書いてございます。

一方、58 ページが米国の試験でございます。評価書からの記載でございます。こちらの 1 本目の試験で 1.0 mg/kg 体重/日の体重増加抑制、雌の方を影響としてとっております。無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日未満ということで結論が出ております。追加の試験で

ございますが、こちら 0.5 mg/kg 体重/日で雌の体重増加抑制を影響としてとっておりまして、こちら 結論としましては 0.5 mg/kg 体重/日未満という結論でございます。米国の総合評価でございますが、こちら 2 本を総合したもので、0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄と書いているんですけども、もう一度評価書を確認しまして、雌でということと訂正させていただきますたいんですが、雌で流涎、嘔吐、軟便、体重増加抑制が認められたということで、無毒性量は総合的に 0.5 mg/kg 体重/日未満という結論でございます。ただし、0.5 mg の影響は非常にわずかであると判断されたということでございました。

18 行目から EU、これは総合評価のみでございますが、書かれておりますものを記載してございます。0.5 mg/kg 体重/日以上で流涎、嘔吐、雌で体重増加抑制が認められたということですけども、体重増加抑制は投与の影響では考えられなかったということで、EU の方は無毒性量が雌雄とも 1 mg/kg 体重/日ということでとっております。それぞれ各国で総合的な無毒性量が違うという結果でございます。

こちらにつきましてコメントが前後してしまっているんですけども、無毒性量に関するコメントが 57 ページの上のボックスになります。川合先生が事務局案の見解ということ、三枝先生、高木先生から EPA 案を支持しますというのが、この全体に対するコメントでございます。

57 ページで川合先生から少しわかりにくかったようでございまして、今、御説明したような形で少し評価書の方を書き換えさせていただきました。

EPA の評価書の読み方について 59 ページに三枝先生から影響でないと判断しているというようなコメントをいただいております。

別途の所見としまして高木先生からコメントをいただいております、76 と 104 週での雌 120 ppm 群の白血球の減少は、一般状態悪化に関連した変化で検体に直接的作用ではないと考察しているが、一般状態悪化と白血球減少の関連を示した文献を提示した上で、一般状態と白血球数の個体ごとの対応表を示すべきであるというコメントをいただいております。

59 ページからラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。EU のところは表でまとめておりますが、三枝先生から削除ということでコメントをいただいております。所見としましては本文中でございますが、6 行目から 80 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が認められたということ。腫瘍性病変では検体投与による影響は認められなかったという結論で、試験の無毒性量としましては上が雄の体重増加抑制だけになっていて、無毒性量が雌雄とも 28 になっていますが、ここは確認が要るのかもしれないんですけども、

28のところを無毒性量と記載させていただいております。発がん性は認められておりません。

60ページ、マウスの発がん性試験でございますが、こちらにも腫瘍性病変に検体投与の影響は認められなかったということでございます。25 ppmの雄で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は雄で8 ppm、雌は80 ppmという結論でございます。

61ページに米国の結論が書いてありますが、米国は80 ppmの体重増加抑制のみをとっておりまして、無毒性量25 ppmという結論でございました。

事務局よりのコメントにつきましては、比重量のみ病理のなかったものは抄録のとおりの方とさせていただいております。そういった御説明をさせていただいたところでございますが、三枝先生からは抄録の見解を支持しますということでございます。高木先生から抄録では雄最高用量群のアミロイド増加を全臓器合わせて統計処理すると、有意差がないから偶発的であると考察しているが、アミロイドの沈着のしやすさは臓器ごとに異なるはずなので、この考察には同意できないというコメントをいただいております。

長期毒性試験は以上でございます。

三枝座長

ありがとうございます。川合先生、コメントをお願いいたします。

川合専門委員 これは確認だけです。慢性毒性の(1)イヌの試験は今の配付プリントでは米国のところに線が引っ張ってあります。これは消去するんですね。結論的には24~25行くらいのところが結論的な本抄録の評価結果ですね。

高橋評価専門官

こちらは抄録に基づきました総合評価としましては57ページ13~15行目に、体重をとるとらないがございまして、雌雄とも0.5 mg/kg体重/日がイヌの無毒性量というのが抄録ベースの結論でございます。

川合専門委員

ということは、EPAの結果も踏まえも大丈夫ですか。

高橋評価専門官

そちらはまた1 mg/kg体重/日のところをどうするかというのを、御議論いただいた結論を最終的にまとめたいと思います。

三枝座長

川合先生の御意見は、なぜここで米国の記載を消したかということだと思ふんですけれども。

高橋評価専門官

それは米国の記載を、 でばらばらに記載してしまって、総合評価が離れてしまってわからなかったので、そこは単純に消して 58 ページに書き換えさせていただいたということで、58 ページで御議論いただければと考えております。申し訳ございません。

川合専門委員

少しこの部分はややこしいから、実際に会議の後につくり直しをされるときに整理をしていただければ幸いです。基本的には EPA の考え方を入れた評価結果ということですね。

三枝座長

その結果はいかがですか。抄録の 1 mg/kg 体重/日とするか、EPA の 1 mg/kg 体重/日未満とするか。

川合専門委員

私は三枝先生の御意見をよく考えてみたんですけども、やはり三枝先生の御見解で最終的にはいいのではないかと思います。

三枝座長

確認ですけども、体重増加抑制ということを考えれば EPA の考え方に従うということによろしいですか。

川合専門委員

この場合は体重抑制というのは無視できないだろうということが、私の最終的な見解です。

三枝座長

ありがとうございます。そうすると話が半分進んでしまったんですけども、高木先生も 0.5 mg/kg 体重/日以下とか、そちらの方でいいのではないかという意見がありますので、そうしますと米国の総合評価を受け入れるという形によろしいですか。これは後で ADI にも絡まってくるんですが、そうしますと慢性試験、イヌの試験の評価としては総合的に 0.5 mg/kg 体重/日ということによろしいでしょうか。

ラットの試験で、これは私の方で EU の判断が統計的意義なしとか毒性的意義なしとか、そういうものを言っているんですけども、それを表にする必要はないのではないかと考えたんですが、この点、川合先生はいかがでしょうか。

川合専門委員

EU の結果自体が少しトリッキーな感じがするので、相当念入りにつくらないとかえっ

て誤解を生むんだらうと思いますが、私はなくてコメントだけでも構わないかなとは思いますが。

三枝座長

あるいは事務局で EU のこういう考え方というか、ボックスの中に書いてあることを参考データ的に入れるという手もあると思うんですけども、その辺はいかがでしょうか。

川合専門委員

EU の結果は端的に述べるにとどめるくらいの方が、むしろ自然だらうと思います。原著を読んでいませんけれども、多分そんなに詳しく考察したものではないだらうという感じがいたします。

三枝座長

そうしますと、EU の結果は削除でよろしいですか。

川合専門委員

ミニマムにする方法を考えていただければと思います。

三枝座長

それでは、事務局の方で EU の報告というかデータをミニマムな表現で、2~3 行でまとめていただければと思うんですけども。

高橋評価専門官

どれをとるか検討をいたしまして、また御相談させてください。

三枝座長

それは相談しながらやっていきたいと思います。よろしく願いいたします。

あともう一点川合先生に伺いたいんですけども、マウスの試験でアミロイドが出てきたことに対して高木先生から意見が出されていますが、この考察には同意できないとありますけれども、これに関してはいかがでしょうか。

川合専門委員

大変申し訳ございませんけれども、このアミロイドの件に関しましてはあまり十分フォローしていませんので、私のコメントとしては差し控えさせてもらいたいと思います。ちょっと理解しにくい内容であると思います。

三枝座長

先生御経験あると思うんですけども、ICR マウスの場合は比較的バックグラウンドデータとしてアミロイドが出てきます。ですからアミロイド症だとわかっていれば、それほど取り立ててコメントする必要もないように思いますけれども、その辺はいかがでしょう

か。

川合専門委員

確かに背景病変の範疇かもしれません。それは重々承知の上なんですけれども、それが何らかの形でトキシックなもので、少し拡大していくということもあるかもしれないという余地は残していると思いますが、基本的なディスカッションにしなくてもいいだろうというのは、そう思います。

三枝座長

ありがとうございました。高木先生御欠席なので、この辺は直接お話をした方がいいと思うんですけれども、一応議事録にこういうことが討論されたということにとどめたいと思います。よろしくをお願いします。

それでは、生殖発生毒性試験に進みたいと思います。よろしくをお願いします。

高橋評価専門官

イヌのところフォローできなかったのを確認させていただきたいんですけれども、まず -57 ページにイヌの 1 本目の試験の体重変化 0~52 週が示されているんですが、最低用量 1 mg/kg 体重/日で雄が対照群に比して 77%、雌が 68%で、こちらは両方とも体重増加抑制を有意差は減少傾向だということで、影響ととってよろしいんでしょうか。

三枝座長

それを毒性としてとるということでお願いします。

高橋評価専門官

でございますが、こちら -61 ページでございますけれども、0~52 週の増加量で雄の方が有意差が上向きについておりますので、雌の方だけ 64%ということをとって、最終的に雄 0.5、雌 0.5 未満という結論で、その上で EPA どおり 0.5 の影響はわずかという形でよろしいでしょうか。

三枝座長

それでいいと思いますけれども、川合先生、確認ですが、それでよろしいですか。

川合専門委員

はい。

三枝座長

それでお願いいたします。

高橋評価専門官

61 ページから生殖発生毒性試験でございます。

8 行目から 2 世代繁殖試験でございます。結果は 62 ページの表 39 でございますが、納屋先生から修文をいただいております。親動物 80 ppm で体重増加抑制等が認められて、無毒性量 28 ppm。児動物も同じく 80 ppm で低体重が認められまして、無毒性量 28 ppm という結果でございます。

62 ページ 4 行目からラットの発生毒性試験でございます。母動物最高用量で体重増加抑制、その下の用量で摂餌量低下が認められております。胎児では最高用量で低体重、骨化遅延等が認められております。一部納屋先生から修文をいただきました。無毒性量としましては母動物で 5.7 mg/kg 体重/日、胎児で 13 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められなかったという結論でございます。

米国の方は母動物の体重増加抑制を 1 つ下の用量までとっております。こちらにしまして納屋先生から、微妙な変動なのでということでコメントをいただいております。

63 ページは米国、EU の母動物の無毒性量が若干数字が抄録と異なっておりまして、たき台にも抄録ベースに書かせていただいております。

2 行目からウサギの発生毒性試験の結果でございます。母動物最高用量 15 mg/kg 体重/日で流産、排糞量減少、5 mg/kg 体重/日で体重増加抑制が認められました。胎児では検体投与による影響は認められないという結果でございます。無毒性量としましては母動物で 1.5 mg/kg 体重/日、胎児が最高用量という結論でございます。催奇形性は認められなかったとしております。

米国の方でございますが、母動物の体重増加抑制を 1.5 mg/kg 体重/日のところでとっておりますので、母動物の無毒性量はとれないという結論でございます。

もう一つ試験がございます。米国の試験が参照 4 の 29 ページとこちらの 34 ページで若干とり方が違っておりまして、34～35 ページの表でございますと、母動物の方は 15 mg/kg 体重/日のところの体重増加抑制しかとっていないという結論でございます。それぞれがうまく確認できない結果なんです、こういった記載でございました。

EU の方は母動物の 15 mg/kg 体重/日のところの体重増加抑制に影響としてとっております。納屋先生から 64 ページに、1.5 mg/kg 体重/日の体重増加抑制は抄録からは読み取れないということでコメントをいただいております。

それぞれの表記の箇所、EPA の表記が違う箇所の御説明をさせていただきたいと思うんですが、まず薄いグレーの海外の文献をまとめた資料の参照 4、29/105 ページの一番下がウサギの試験でございます。こちらは母動物の NOAEL がとれないという結果が記載されております。

参照 5 の資料、55763 というページの表の 3 つ目のところが non rodents の発生毒性試験でございます。こちらですと母動物の NOAEL が 5 ということで記載されているということで、アメリカの評価書でございますが、年度も同じ 2005 年ではあるんですけども、結論が違うという結果でございます。これ以上のことがわからない状況なんですけど、こういった記載がございました。

評価書に戻りまして 64 ページ 2 行目からラットの発達神経毒性でございます。母動物 50 ppm で体重増加抑制、児動物では 100 ppm で低体重が認められ、その後、回復したという結果でございます。無毒性量は母動物で 25 ppm、児動物で 50 ppm と考えられました。発達神経毒性は認められなかったという結論でございます。

以上でございます。

三枝座長

ありがとうございます。納屋先生、コメントをお願いいたします。

納屋副座長

説明できる場所と説明できない場所がございます。まず 2 世代繁殖試験につきましては特に問題はございませんので、コメントは必要ないと思います。

表 39 で所見を外させていただいたのは、比重量だけの変化であったりしたもの、卵巣については増えているんです。恐らく本当は増えているのではなくて、体重が下がっているから増えているように見えているだけかなと思いましたが、卵巣毒性があるとは私は考えませんでした。そういった所見もほかに特にありませんので、ここは外させていただいて、体重増加抑制あるいは摂餌量の低下ということだけ書いてあれば、毒性の特徴がわかるかなということで、ここは削除させていただいております。

ラットの発生毒性試験につきましては小さい胎児、多分矮小児なんだろうとは思いますが、「小形」と書いておくだけでいいのかなと。もう一つ「型」というのがありますね。どちらを使おうかなと思ったんですが、生殖の世界でよく使われているのは「形」を使われているようでしたので、こちらにさせていただいております。もっといい表現があるかもしれませんので、ここは八田先生にも御意見を伺いたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

ボックスの中で体重増加抑制につきましては事務局の判断でもいいですよ、非常に微妙なところですよ、どちらにとってもいいですよ、そんなにこだわりはありませんということでコメントをさせていただいております。ここもまた八田先生の御意見を伺えればと思います。

ウサギなのですが、ウサギは事務局の御判断、評価でよろしいかと思いました。2005年の米国の資料が2つあって、参照4の中では1つの評価資料の中で無毒性量のとり方が違って、理由はわかりません。私にも説明できません。参照5というのも同じ年度なのですが、Federal Registerなんです。同じ年の中ですけれども、いろいろなプロセスを経て評価をして、最終的にはFederal Registerに書いたものが最終化された結論なんだろうということで、ここの結論を評価書の中に紹介するとすれば、Federal Registerの結論を評価していただくのがいいのではないかと感じております。

以上です。どうぞ八田先生よろしくお願いいたします。

三枝座長

八田先生、よろしくお願いいたします。

八田専門委員

まずラットの2世代の繁殖試験ですが、これは今、納屋先生がおっしゃったように比重量の増加を恐らく体重減少によるものだろうということで、外すということに私も同意いたします。ただ、1つ説明がつかないのが卵巣については絶対重量が増えているんです。これはどう説明していいのかわからなくて、何か水腫でも起こしているのかななんて思ったりもするんですが、何の情報もありませんので理解ができないといいますが、説明ができないので、外すということでもいいのではないかなと考えました。

ほとんど納屋先生が指摘されたところが私も気になったところで、大体一致しているんですけれども、小形胎児が抄録の方を見てもそうですし、実際の数字を見ても低体重児の胎児で小さい胎児が増えたという書き方をしてあって、客観的に何をもって小さいと言ったのかが全然わからないんです。私たちは発生関連の仕事をしていますけれども、CRL (Crown Rump Length) という指標を普通は多分使うのではないかと思うんです。生まれてきて随分大きくなってくると、これだと出生直前ですので体重と2つの指標で話を多分していくと思います。時期が早いと恐らく体重よりも各器官の発達というのが一致してきますので、ただ、そういう物差しがないと小さい子が増えたという表現が、では何%かと実際は書いていないです。

この薬剤の影響をざっと今まで詳しくいろいろお聞きしていて、これを読んで感じたのは摂餌量が減ってお母さんの体重が増えなくなっていく。これは薬剤の影響もそうなんですけれども、カロリー制限で起きてくる胎児の発育障害とよく似ているパターンだと思うんです。そうすると、それで一番問題になるのは恐らく体重で、ヒトですと今、問題になっているのは低出生体重児という低く生まれてくる体重。それに相当しているのかなとちょっ

と感じました。ただ、これは根拠がございませんので、言葉としてはどうなのでしょう。結論が出せませんので小形胎児としか言えないけれども、それが客観的には裏づけるものがない言葉であることをこちらで知った上で使われるということであればいいのかもしれないし、それがなくても体重が小さい胎児が増えたということで、それでもほとんど同義ではないかと感じました。

62 ページのボックスのところ、21 行以下ですが、30 mg/kg 体重/日が影響があるという事務局の判断でよろしいのではないかと思います。

これも納屋先生から詳しい説明をしていただいたんですが、一番最後の 1.5 mg/kg 体重/日の件、2 つずれているというのは、私も Federal Register の低い方に合わせるのが妥当かなと考えました。

ここではないんですけども、非常につまらないことで今日お話を聞いていて気がついたのは、間違いではないかなと思うんですが、51 ページ 6 行目「振戦は部分的な目瞼の閉鎖」ですか。眼瞼閉鎖とか眼瞼開裂とか、眼瞼という言葉は使うんですけども、あまり使わない言葉ではないかと思うのですが、眼瞼だと思うんですけども、違いますか。これはもしかしたら正しい言葉なのかなと思って広辞苑で調べたんですが、瞼と出てくるんですけども、眼球の「眼」の間違いではないかと思います。EU の 1 行目にも出てきています。

三枝座長

この眼瞼かどうかというのは事務局の方で確認していただきたいと思います。

高橋評価専門官

原著の言葉は確認しまして、また御紹介させていただきます。

前田評価調整官

今、確認しましたら closed eyes という言葉でした。「閉眼」ですかね。

三枝座長

では、そのように訂正してください。閉眼ということでよろしく申し上げます。

八田専門委員

以上です。

三枝座長

ありがとうございました。納屋先生、どうぞ。

納屋副座長

八田先生に今、御指摘いただきましたので、小胎児とか小形胎児という言葉は低体重児

を示しているということなので、その1つ前に低体重と書いてございますので、ここの初見は小形胎児数増加というこの文章を削除していただいても中身は一緒だと思いますので、そのようにしたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

三枝座長

確認ですけれども、低体重児増加ですか。

八田専門委員

もとの表に胎児の数が出ていないんです。だから低体重の数が例えば何%と出ていたら増加になると思うんですけれども、体重の平均値しか出ていませんので、納屋先生のおっしゃるように低体重になるのではないかと思います。

三枝座長

ありがとうございます。それでは、ここにあります小形胎児数増加というものを削除していただきたいと思います。よろしくお願ひします。

では、遺伝毒性に進みたいと思います。よろしくお願ひいたします。

高橋評価専門官

64ページから遺伝毒性試験でございます。前半が65ページの表40、原体の試験でございます。*in vitro*でDNA修復、復帰突然変異、遺伝子突然変異、染色体異常試験いずれも陰性の結果でございます。*in vivo*で小核をやっておりまして陰性でございました。

65～66ページにかけまして代謝物のDNA修復試験と復帰突然変異試験、1番の小核試験が実施されておりますが、いずれも陰性の結果でございました。

以上でございます。

三枝座長

ありがとうございました。佐々木先生、全部陰性なのであれなんですけれども、コメントをよろしくお願ひいたします。

佐々木専門委員

全部陰性なのでコメントのしようがないんですけれども、これでよろしいかと思います。

三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは、その他の試験に移りたいと思います。よろしくお願ひします。

高橋評価専門官

66ページの4行目から、イヌで認められた流涎の確認を行った試験でございます。流涎が上部消化管に対する局所刺激によるものか、全身影響によるものかを考察するため、ビ

ーグル犬に胃溶性のゼラチンカプセルと、腸溶性のゼラチンカプセルを用いて試験が実施されております。いずれの群においても流涎は認められなかったということで、抄録から引用しております考察としましては、流涎は偶発的な所見であると考えられたというものでございます。

高木先生からコメントをいただきまして、流涎が偶発的所見であるとの結論部分が変わる。この実験は流涎の原因が全身影響や胃の刺激によるものではないということを証明している。味覚や口腔内での刺激の可能性については否定されていないというコメントをいただきました。

以上でございます。

三枝座長

ありがとうございます。高木先生のコメントは、こちらの方が私はいいと思うんです。なぜかと言いますと、直接胃の方に入っているので全身影響や胃の刺激ではないということとはわかるんですけども、そのほかは根拠がない。ですから、この言い回しは偶発的初見であるというよりは、高木先生がおっしゃるように全身影響や胃の刺激によるものではないという結論の方がいいと思うんですが、川合先生、いかがでしょうか。

川合専門委員

特段意見を持ち合わせていませんけれども、今、座長がまとめられた方向で考えればい

いだろうと思います。

三枝座長

ありがとうございます。ほかに御意見はございませんでしょうか。

それでは、食品健康影響評価に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

高橋評価専門官

68 ページ、食品健康影響評価でございます。まず動物体内運命試験の結果から、ラットから吸収率 49.2～56.7%であったということ。主要排泄経路は胆汁を介する糞中排泄ということでした。腸管循環が認められ再吸収率が約 44%であったということ。組織残留性は認められなかったという結論でございます。一部永田先生から修文をいただいておりますが、多数の代謝物が検出され、その多くは抱合体を受けていたということでございます。畜産物の方も 15 行目から記載してございます。親化合物と多数の代謝物が認められたが、組織残留放射能は低く、代謝物の定量は実施できなかったという結論でございます。

18 行目から植物体内運命試験の結果でございますが、ほとんどが処理表面にとどまり、

果肉等への移行はわずかであったということでございます。いずれの代謝物も 10% を超えるものがなかったということで、りんごを代表して代謝物のことを記載しております。代謝経路としまして光による分解、スルフィド等があると考えられたとまとめてございます。

24 行目から作残試験の結果でございますが、こちらは荒茶の 4.28 ということで修正させていただきますと思います。

各種毒性試験の結果から、ピリダベン投与による影響として体重増加抑制が認められた。発がん性、生殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったという結論でございます。暴露評価対象物質はピリダベンと設定しております。

表 42 でございますが、64 ページのイヌの 1 年間慢性毒性試験の無毒性量が、先ほどの結論ですと 0.5 mg/kg 体重/日未満という形になるかと思えます。そうしますと当初イヌを 1 でとっておりましたので、最小値マウスの 63 ページの 78 週発がん性の 0.81 mg/kg 体重/日で提案させていただいておりましたが、0.5 mg/kg 体重/日未満ということでございますので、追加の安全係数の必要性の有無と、どの値で ADI を設定するかという点を御議論いただきたいと思います。よろしく願いいたします。

三枝座長

確認なんですけれども、先ほどのイヌの試験では総合的に NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日とするという結論だったと思うんですが、EPA の考え方は川合先生も御同意していただけだと思うんです。ですから、イヌの 1 年間の試験から NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日とする。それで安全係数の必要はないというところで、それを結論としたいと思うんですけれども、それでよろしかったですか。

廣瀬委員

1 つ確認なんですけれども、0.5 mg/kg 体重/日未満で、結局影響がわずかであるから 0.5 mg/kg 体重/日にするということですか。どういうことでしょうか。ちょっとよくわかりません。

三枝座長

基本的には 0.5 mg/kg 体重/日未満であるけれども、その毒性は軽微であるので総合的に 0.5 を mg/kg 体重/日根拠にして ADI を決めるという考え方です。

廣瀬委員

その考え方としては、毒性が軽微だから NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日にするというならまだ話はわかるんですけれども、0.5 mg/kg 体重/日未満にしながら毒性が軽微だから 0.5

mg/kg 体重/日というのは、ちょっとわからないんです。

三枝座長

私の言い方が間違っていたと思います。0.5 mg/kg 体重/日で見られた毒性は軽微であるので、総合的に NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日とするという考え方です。

廣瀬委員

そういうことならわかります。

三枝座長

それを根拠として ADI は 0.005 mg/kg 体重/日としたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。先生方、御意見はございますか。

坂本評価課長

すみません、確認でございますが、58 ページを開いていただければと思うんですけども、今、座長が御説明していただいたところは米国の 10 行目にある総合評価だと思うのですが、13 行目からは無毒性量は未満であると考えられたとしておいて、EPA では影響は非常にわずかであると判断されたということなので、一応 NOAEL か LOAEL かということていくと、0.5 mg/kg 体重/日は LOAEL としてセーフティーファクターの方での議論になるかと思うので、そこは頭を整理しておいた方がよろしいかと思うんですが。

納屋副座長

米国の判断は 0.5 mg/kg 体重/日を LOAEL と判断しているということで、そこに対して我々が口を挟む必要はないですね。我々は 57 ページでこの試験に対して 2 つの試験を総合的に判断して、イヌにおいては 0.5 mg/kg 体重/日が無毒性量であるという判断を書いておく。米国、EPA では 0.5 mg/kg 体重/日は LOAEL と判断しているということを紹介するというのであって、米国の考え方を我々の考え方に置きかえることはしておりませんので、ここは整合性がとれていると思います。

坂本評価課長

わかりました。無毒性量を 0.5 mg/kg 体重/日にする。いわゆるそこで無毒性量について未満と言わないということであれば理解できました。

三枝座長

今、納屋先生がまとめてくれたんですけども、それでよろしいでしょうか。

では、本委員会としましては ADI はイヌの 0.5 mg/kg 体重/日を根拠として 0.005 mg/kg 体重/日としたいと思います。よろしく願いいたします。

それでは、本日の審議はこれで終わりますけれども、事務局の方から何かございますで

しょうか。

永田専門委員

すみません、1点だけいいですか。先ほど私が訂正したところで余分なものが付いています。「その多くは抱合体」の「体」を取ってください。文章がおかしいので「抱合を受けていた」あるいは「抱合体であった」のどちらかでいいと思うんですけども、「体」をとっていただければいいかと思います。

三枝座長

では「抱合を受けていた」ということでお願いします。

それでは、事務局の方からお願いいたします。

佐藤課長補佐

資料4をお願いいたします。各評価部会の方から幹事会に検討を依頼された案件で、幹事会で審議が行われたものについての報告になります。

まず最初に本日三枝先生からも御紹介がありましたように、血液中放射能濃度推移の表のタイトルを変えるということで、この間の幹事会で審議を受けております。

2つ目が動物体内運命試験でAUC、消失速度に関する情報があれば、それを評価書に盛り込んでいくということも審議されております。

あとの部分は時間がなくて幹事会でまだ議論されておられませんので、以上でございます。

三枝座長

以上で終わりますけれども、何か補足の御発言があればと思うんですが、ないでしょうか。

佐藤課長補佐

今後の会議の予定です。本部会につきましては年が明けての2月18日金曜日を予定しております。幹事会につきましては明日15日、2月1日を予定しております。

以上でございます。

三枝座長

どうもありがとうございました。ほかにございませんでしょうか。ないようでしたら本日の審議を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。