

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

評 価 第 四 部 会 第 5 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 2 月 4 日（金） 14：00～16：42

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（エトフメセート）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）

西川座長、川口専門委員、玉井専門委員、津田専門委員、根本専門委員、
山手専門委員、與語専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員、

（事務局）

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
高橋評価専門官、磯技術参与、工藤係長、藤井係長

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 エトフメセート農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 3 エトフメセート論点整理ペーパー（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

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから「農薬専門調査会評価第四部会（第 5 回）」を開催いたします。

まず初めに、私は 1 月 4 日付けで佐藤の後任として参りました堀部と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

本日は評価第四部会の 7 名の先生方にお見えいただいているところでございます。食品

安全委員会から5名の先生方から御出席されております。

○ 前田評価調整官

それでは、議事に入ります前に、事務局から食品安全委員会及び事務局の人事異動について御報告がございます。

食品安全委員会におきましては、見上委員が退任されまして、その後任といたしまして、熊谷進委員が1月7日付けで任命されまして、1月13日の第362回食品安全委員会会合におきまして、委員長代理に指名されましたので、まず御報告を申し上げます。

○ 熊谷委員

熊谷です。よろしくお願いします。

○ 前田評価調整官

次に食品安全委員会事務局におきましては、1月11日付けで大谷次長から中島次長に異動がございましたので、お知らせいたします。

○ 中島事務局次長

中島でございます。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を西川先生にお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。本日の議題は「(1) 農薬(エトフメセート)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つつ、審議をお願いする評価部会を決めています。12月15日の幹事会で本剤は、この評価第四部会での審議を依頼されました。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、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元には、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿の1枚ずつの紙が3枚。

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「エトフメセート農薬評価書(案)(非公表)」。厚いものです。

資料3「エトフメセート論点整理ペーパー(非公表)」。薄いものです。

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」。1枚紙です。

更に本日お手元に机上配付資料といたしまして、エトフメセートの毒性に関する追加のデータをお配りしております。これは後ほど審議に関係してくるところでございますので、抜粋してお配りしております。

以上でございます。不足等がございましたら、事務局にお知らせいただけますでしょう

か。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。それでは、「(1) 農薬(エトフメセート)の食品健康影響評価について」を始めたいと思います。経緯も含めて事務局より御説明いただけますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

それでは、資料2を説明いたします。資料3の方をポイントペーパーということで作成しておりますので、経緯を少し御説明させていただきます。

資料3の2枚つづりの紙の「事務局より」というところでございます。これは2007年4月に一度評価をいただいております。当時、参照国となっていた豪州が未評価のまま審議をいただいたようでして、改めてこういった不足している資料を入手次第、審議するということで、審議が止まっております。今般、依然として豪州の資料は入手できないものもございましたが、日本の方に農薬登録申請の新規の申請が出されまして、フルデータのセットも合わせた形で提出されましたので、そちらの試験成績の報告書をもって評価いただくということで、本日の審議になっております。

資料2で本剤の特徴等を御説明させていただきます。7ページの要約につきましては、食品健康影響評価と共通の部分等がございますので、そちらでまた御議論をいただければと思っております。

7ページの2行目でございますが、與語先生から「ベンゾフラン環系」という言葉になっておりまして、そちらは開発の経緯等と合わせるということで修文をさせていただきます。

8ページ。本剤は27行目からございます構造をしたベンゾフラン環を有する除草剤でございます。その作用機構につきましては、根本先生から修文をいただいておりますが、有糸分裂の阻害、光合成及び呼吸抑制ということで殺草活性を示すものでございます。米国等30国以上での登録がされておりまして、EUでは2002年、米国で2005年にADIが設定されております。今回、日本では、バイエルクロップサイエンス社から農薬登録申請(新規：てんさい)を対象に申請がされております。

10ページの5行目で「フェニル基」を「フェニル環」ということで根本先生から修文をいただいて、反映させていただいております。

「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) ラット」の試験でございますが、こちらは通常の血中濃度推移のようなパラメータが特に算出されていない試験でございます。吸収率としましては70%以上でございます。分布は血液や組織中にはわずかでございまして、やや高いものとして肝臓、胃腸管等に分布が認められております。最高値としまして、根本先生から修文をいただいておりますが、高用量の雄の消化管で最も高い値が見られております。単回の低用量、反復投与では同様な傾向で雌雄差は認められなかったという結果でございました。

代謝物につきましては、尿中の主要成分としまして、M3、M2、M1といったものが認めら

れております。それぞれの TAR については修文等をいただきました。糞中には親化合物が最大で 13% 程度認められております。

代謝経路につきましては先生から修文をいただきまして、これは後ほど植物の方と併せて統一した形で、最終的には事務局の方で整理させていただきたいと思います。

排泄につきましては、24 時間で大部分が排泄されております。腫瘍排泄経路は尿中でございます。

28 行目の吸収の飽和という部分につきましては、玉井先生からコメントをいただいております。その推測等を含めコメントをいただきました。

12 ページ。前たたき台は 2007 年に米国資料を基にした評価書でつくったときの資料になります。この点線の四角で囲ってあるものが、前のときに御審議いただいた結果という形でございます。

「(2) ビーグル犬」の試験でございます。こちらは慢性毒性のイヌの予備試験の動物 1 匹で試験をしておるようでございます。吸収としましては、こちらで吸収中のパラメータが求められております。こちらにつきましては未変化体か不明だということで、血漿中放射能から得られたということで 12 ページの 8 行目を玉井先生から修文いただきました。吸収率としましては、先ほどとほぼ同じような 60~85% という値でございます。

代謝物でございますが、13 ページの 7 行目。親化合物は血漿中では微量でございました。エトフメセートは速やかに代謝されるという結果でございます。代謝物としましては表 2 に示してありますような M8、M3 といったものが認められました。糞中の方は親化合物のみであったということから、胆汁中排泄はほとんどないと推測されております。

本文中の修文に関する理由等を 13 ページの 16 行目に、玉井先生からコメントとしていただいております。

18 行目から排泄でございます。こちらはイヌにおきましても速やかな排泄が認められて、腫瘍排泄経路は尿中でのございました。糞中排泄率ということで御修文をいただきました。結果は 14 ページの表 3 に示してございますとおりで、尿中が 80% 程度の排泄率でございました。

5 行目から「(3) 畜産動物 (ウシ)」の代謝試験でございます。吸収につきましては、血中濃度推移が測定されておまして、全血で最大 $0.009 \mu\text{g/mL}$ 、血漿中で $0.013 \mu\text{g/mL}$ という放射能が検出されております。

分布でございますが、やはり腎臓、肝臓等に高く分布しました。筋肉の方の残留は 0.01 未満、乳汁中でも最大で $0.005 \mu\text{g/mL}$ という値でございました。

代謝につきましては、結果は 15 ページの表 4 でございますが、M3 が主要代謝物でございました。

4 行目「(4) 畜産動物 (ニワトリ)」の試験でございます。飼料中の濃度を修文いただいておりますが、8.4 ppm 相当の量を一日量としてカプセル投与しております。14 日間の反復で実施されております。

分布でございますが、卵の中に 0.004 μ g/g 未満ということでございました。そのほか胃腸管、肝臓等に少量の残留が認められております。

代謝物としましては、排泄物では親化合物のほかに代謝物 M1、M2、M3 といったものが認められております。

肝臓抽出物の関係につきましては、16 ページの 2 行目のボックスに根本先生からコメントをいただきまして、削除させていただきました。排泄につきましては、排泄物中に 82.3 % 程度が排泄されておまして、24 時間で排泄物中でかなりの量が排泄されているという結果でございました。

10 行目から動物体内での代謝反応のまとめとして、先生の修文を含め、記載させていただいております。脱エチルで M1 ができて酸化、カルボン酸体への代謝等を受けて、最終的に尿中に排泄される経路となっております。

玉井先生から尿中排泄を分けたデータがありますかというコメントをいただいておりますが、こちらに示した以上のデータはないという状況でございました。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 西川座長

それでは、最初は 7 ページに與語先生から修文の御提案があったわけですが、「ベンゾフラン環系」を「ベンゾフラン環を有する」という修文ですが、特に御意見がなければこの形にしたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

次に 8 ページの「7. 開発の経緯」です。根本先生からコメントをいただいております。これについて、根本先生から御説明をお願いできますでしょうか。

○ 根本専門委員

前たき台が 9 ページにありますけれども、それと比較して「光合成及び呼吸阻害による細胞分裂の抑制」という文章だと、細胞分裂の抑制の原因として光合成及び呼吸阻害を挙げているわけですね。そこで EPA の文章を見てみましたところ、「inhibition of mitosis plus reduced photosynthesis and respiration」というようなことが書いてありましたので、そういうことに沿って直したらどうかということです。mitosis ということなので、有糸分裂という言葉よりも細胞分裂でもいいのではないかと思います。

○ 西川座長

この修文を更に、有糸分裂ではなくて細胞分裂がよいという御提案でしょうか。

○ 根本専門委員

はい。

○ 西川座長

御意見はございますでしょうか。ないようでしたら、そのようにしたいと思います。どうもありがとうございます。

続きまして、10 ページの 5 行目に根本先生から修文の御提案がございます。これについても御説明いただけますでしょうか。

○ 根本専門委員

これはフェニル基ではなくて、前たたき台にもありますように、これは環の部分ですので、環としたわけです。

○ 西川座長

ありがとうございます。御意見はございますでしょうか。これはこれまでの書きぶりとは何か違いはありますか。

○ 高橋評価専門官

うちの中で統一を取っていればいいのですけれども、フェニルを使った場合は基としていまして、ベンゼンに結び付けてベンゼン環としています。同じことなのですけれども、うちの中でもばらばらです。標識体との略語の整合もあります。

○ 根本専門委員

前たたき台がフェニル環と書いてあったものですから直したので、ベンゼン環でも勿論結構かと思います。

○ 高橋評価専門官

どちらかに統一させていただきます。

○ 西川座長

その辺りは事務局でよろしくをお願いします。

次に 11 ページの 2 行目に根本先生から細かい修文案が出ています。これは雄を加えた方がより正確であるということですね。これはこれで結構だと思います。

11 ページの③代謝のところ、根本先生から幾つか修文をいただいております。これについて、何か御意見はございますでしょうか。

○ 根本専門委員

これは元の文章は M2 及び M1 が 1% TAR 以下という文章だったのですけれども、1% オーバーしているものがあったものですから、生のデータということで M2 が 0.6~1.3% と変えたわけです。

○ 西川座長

より正確に修文したということですね。特に問題ないと思いますので、続きまして、④排泄に行きます。根本先生から修文があります。

○ 根本専門委員

これは単なる文章の問題でして、最終投与後 120 時間までというのは、元は「まで」が抜けているわけでありまして、そうすると 120 時間めどと取られるわけなのですけれども、これはプールした尿及び糞でありますので、「まで」です。その下にも「最終投与 120 時間後までに」と 2 つ続くわけですので、それを何とか続かないようにして変えた文章がそこにある修文です。

○ 西川座長

その前の文章とのつながりを考慮してということですね。やはりこの方が読みやすいとお

すので、この形にしていきたいと思います。

11 ページの 28 行目に、玉井先生から飽和の吸収についてコメントが出されておりますけれども、玉井先生、御説明をお願いできますでしょうか。

○ 玉井専門委員

特にこの評価書を変える必要はないと思いますけれども、飽和と書くと酵素とかトランスポーターとか特別なものが飽和してしまうというイメージを持つってしまうので、ここではそうではなくて、溶解度の問題だろうと推測していますので、認識の共通性を持とうかなと思っただけです。特に修文は必要ありません。

○ 西川座長

このままの形でよろしいということですね。ありがとうございます。

続きまして、12 ページの「(2) ビーグル犬」の試験です。①吸収のところで玉井先生から追記の御提案が出ております。これはこの方がわかりやすいと思いますので採用したいと思いますが、特に御意見はございますでしょうか。ないようですので、玉井先生の御提案どおりとさせていただきます。

○ 前田評価調整官

質問をよろしいでしょうか。この表 1 の AUC の単位でございます。抄録どおりの分単位の形で出ているのですが、ほかの評価書ですと時間単位で出ているケースがありますが、こちらは AUC の単位として $\mu\text{g} \times \text{分}/\text{mL}$ がいいのか、これを時間に直して 60 で割った方がいいのかというところですが、これは一般にどちらでも AUC としては正しいということではよろしいでしょうか。

○ 西川座長

玉井先生、御意見はございますか。

○ 玉井専門委員

AUC は普通、時間かける濃度になりますので、特に気にならないです。データに沿えばいいと思いますので、統一する必要はないと思います。

○ 西川座長

どうぞ。

○ 津田専門委員

そのデータで教えてほしいのですが、表 1 を見ますと、雄と雌を比べると雌の方が C_{max} が高いですね。 $T_{1/2}$ も長いですね。それなのに AUC は小さいです。どうしてでしょうか。

○ 西川座長

この点についても玉井先生に御意見を伺いたいと思います。

○ 玉井専門委員

これだけではよくわかりませんが、 C_{max} がたまたま高く、ほかのところは低いという可能性もあります。ピークだけがなくて、それ以降は例えば雄の方が高い可能性もあるので、データを見ないとわかりませんが、計算が間違っていない限り、こうなる

ことがあっても不思議はないと思います。

○ 津田専門委員

これだけを見ると奇異に感じますので、何かあれば教えていただければと思いました。

○ 西川座長

こういうこともあり得るという御意見だったのですけれども、念のためデータを確認していただくということでよろしいでしょうか。

○ 高橋評価専門官

今、CD-ROMの方で開いて先生の方にお持ちして、御確認をいただければと思います。

○ 西川座長

よろしくお願いします。13ページの①代謝で、玉井先生から修文案が出ています。16行目から、それについての御意見が記載されています。これでよろしければ、玉井先生の修文案どおりにさせていただきたいと思いますけれども、いかがでしょうか。よろしいですね。

それでは、18行目の③排泄についてです。ここでも玉井先生から糞中排泄率の「率」を追記するという御提案ですけれども、これもよろしいですね。

14ページ「(3) 畜産動物(ウシ)」です。これは恐らく単純な記載ミスだと思いますので、玉井先生からの修正案を受け入れたいと思います。

15ページの「(4) 畜産動物(ニワトリ)」についてです。6行目に根本先生の修正案があります。

○ 根本専門委員

抄録には確かに約 10 ppmとあったのですけれども、EPAの方を見たら 8.4 ppmと記載をしてあったものですから、それでどうかということです。

○ 西川座長

約 10 ppmではあるのですけれども、事務局、この辺りはこれまでの記載方法はどうか。

○ 高橋評価専門官

特に数字があれば、正確な方を書いた方がよろしいかと思いますので、8.4 ppmの方で。

○ 西川座長

では、根本先生の修正案どおりとしたいと思います。「①分布」について、15行目に玉井先生からの修正案が記載されております。これは胃消化管と胃消化管内容物について分かれて記載されているので、それを正確にということですね。このとおりにしたいと思います。

23～24行目について、根本先生から修正案が出ております。その御意見については、16ページの2行目に説明があります。要するに不確実な結果であるので、記載しなくてもいいのではないかという御意見です。これについて御意見はございますでしょうか。ないようですので、この部分は削除ということにしたいと思います。

16 ページの 11 行目に根本先生の修正案があります。根本先生、御説明をお願いできますでしょうか。

○ 根本専門委員

前の方にもあったことと整合性を合わせたわけですが、要するにエトキシ側鎖という言葉は適当でないのですけれども、反応としては加水分解反応でして、エトキシ基が外れて、そこで水のうちの H と結び付いてエタノールになったと。残った OH が付くということで、結果として OH 体ができるわけです。そこまで書かなくてもいいと思ひまして、要するにエチル基が外れるということです、EPA も dealkylation と書いてありますので、脱エチル反応でどうかということです。

○ 西川座長

御意見をお願いします。よろしいですか。特に御異論がなければ、根本先生の御提案どおりにしたいと思います。

13 行目の「主に尿中に排泄されると考えられた」という点について、玉井先生から「具体的に尿中排泄を分けたデータがありますか？」ということで、矢印は事務局からですね。ニワトリについては、そういうデータはないという回答がございます。玉井先生、いかがでしょうか。

○ 玉井専門委員

考えるのは自由なのでどちらでもいいかと思ひますけれども、ほかの動物を見ても尿中に出るのだと想定されるのですが、データがないのをわざわざ書く必要があるかなということです。

○ 高橋評価専門官

10 行目は動物全体というつもりでは書いていたのですけれども、この尿中排泄というのをわざわざ代謝経路のまとめに入れずに、ここは削除の方がよろしいですか。

○ 西川座長

根本先生、必要ですか。

○ 根本専門委員

ニワトリで尿と糞を分けるのは難しいのではないのでしょうか。あとは結局、ほかの動物で尿中の方が多いわけですから、この文章は残しておいてもいいのではないかと思います。

○ 熊谷委員

込みで測定しているのでしたら、ニワトリの場合は、尿ではなくて総排泄物という言葉が使えると思ひます。これはお伺ひしたいのですけれども、分布と血中濃度は親化合物相当量ということでよろしいですか。

○ 西川座長

玉井先生、根本先生、いかがですか。

○ 玉井専門委員

恐らく総放射能を親化合物に換算して出しているのだと思ひます。今の排泄のところ

すけれども、私は勘違いしていて、動物全体とすれば、これがあっても間違いではないと思いますので、そのまま結構かと思います。

○ 西川座長

結論的には、このままということにしたいと思います。

○ 玉井専門委員

先ほどの津田先生の御質問ですけれども、抄録の代謝の 25 ページです。一番上の図ですが、多分これが相当すると思います。結局、雌で C_{max} だけは上がるのですが、その後も早く下がっていく。雄は C_{max} はそこまで上がらないけれども、ゆっくり落ちていくので、結果として AUC は雄が大きくなって、 C_{max} は雌が高くなったというデータそのままだったと思います。

○ 津田専門委員

わかりました。

○ 西川座長

今の点は解決したようですので、次に「2. 植物体内運命試験」について御説明をよろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

「2. 植物体内運命試験」は 16 ページからになります。與語先生から試験の詳細な情報等を追記いただいております。

18 行目「(1) てんさい」を用いた試験でございます。主要代謝物は、植物中エトフメセートが最大で 50% 程度残っております。そのほか代謝物としまして、M2、M3、M1 といったものが認められました。当初、表 5 を作成していたのですが、18 ページに與語先生から、それぞれの代謝物の分析に関して分析方法が異なるというコメントをいただきました。それがわかるような形ということで御提案をいただいて、あまりにも細かくならないようにというのもありまして、画分のところにどういったものを分析したかという形で書いたものを御提案させていただいております。後ほど與語先生からコメントをいただきまして、最終的に修正したものを表 5 に置き換えたいと考えております。

18 ページの一番下から「(2) ライグラス」の試験でございます。こちらではエトフメセートが 16 週でも 20% 程度残っております。代謝物としまして M1、M3、M2 ということで、先ほどのてんさいと同じような代謝物が認められました。表 6 につきましても分析方法が日付け等で異なるということもございまして、画分のところにどんな画分を分析したかという記載を追加いたしました。

19 ページの下、與語先生から学名が間違っているとのコメントをいただきました。

その下の部分は先ほどの表の修文で対応しております。

4 行目以降、植物中での主要代謝経路を記載してございまして、動物の方と合わせた形で、これは與語先生からの修文を反映させていただいておりますが、最終的に全体で統一が取れるような形で少し整理させていただきたいと思います。

13 行目から「(3) 輪作作物 (ハツカダイコン、キャベツ、小麦)」の試験でございます。こちらは抄録の方には入っていない試験でございましたので、前回のたたき台と同じものとなっております。一部、先生から修文をいただいておりますが、輪作作物におきましても主要代謝物は M2 でございました。キャベツで最大 57%、麦わら、小麦の子実等で認められました。

「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。こちらの土壌中運命につきましても與語先生から修文をいただいております。条件下では主に CO₂ 及び未抽出の結合残留物へと分解されていく経路でございました。同定された分解物としまして M1、M2、M3 といったものが認められております。主要分解経路につきましては、先生の方から修文をいただきまして、そちらに置き換えた形で書かせていただきました。半減期としましては、最大で 253 日といったような半減期でございます。

22 ページの 1 行目からのボックスでございます。修文に関係したコメント、M5 に関してはコメントをいただいておりますが、まだ本文の方へは特に反映できていない状態しております。後ほどコメントをいただければと考えております。この最大値 1.5~1.6% という値でございますが、参照 5 の海外資料からの値を引用しております。

22 ページの 3 行目「(2) 嫌氣的土壌中運命試験」でございます。こちらにつきましても CO₂ への無機化、未抽出残渣へ分布していくという代謝経路でございました。分解物としまして、M1、M2、M3、M5 といったものが認められております。本文中の修正に関するコメントを 23 ページの 4 行目に記載してございます。

23 ページの 8 行目「(3) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございます。こちらは前回のたたき台のままのものでございます。與語先生から一部修文をいただきました。こちらの条件でエトフメセートの分解は緩慢で、半減期としまして 103 日以上という結果でございました。

24 行目「(4) 土壌表面における光分解試験」でございます。こちらも前たたき台を同じ文章を記載してございます。半減期としまして、光があると早くなりまして 165 時間、太陽光換算しますと 14 日程度ということでございました。主要分解物としましては M1 が認められまして、最大で 30% 程度出ております。やはり暗所対照区では分解が緩慢という結果でございました。

7 行目「(5) 土壌カラムリーチング試験」でございます。こちらも前回たたき台そのものの文章でございます。エトフメセートはエージング中にも CO₂ に分解されております。カラム抽出液からの回収放射能は最大で 3.11% TAR でございました。その中にエトフメセートと分解物 M3 が認められております。

16 行目「(6) 土壌吸着試験①」でございます。結果から移動性は中程度ということでございました。

「(7) 土壌吸着試験②」は前回のたたき台と同じでございます。吸着係数は比較的小

さい値となっております。

30 行目「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」でございます。結果は 25 ページでございます。pH7、pH9 ではないずれも 36 日まで加水分解が認められておりません。pH7 でもわずかな加水分解でございました。

9 行目「(2) 水中光分解試験①(緩衝液)」でございます。光がございますと推定半減期は 7 日程度でございます。太陽光換算しますと 31 日、分解物としましては M4、M7、M6 といったものが認められております。

「(3) 水中光分解試験②(緩衝液)」でございます。こちらは参照 5 に記載されていた試験でございます。米国の方でも参照という形にされておりましたので、参照データということで数値等を記載してございます。半減期としましては、31.1 時間、分解物として M4 ということで、先ほどの試験と大きく違うものではないようでございます。

26 ページに「(4) 水中光分解試験③(自然水)」でございます。こちらもある代謝物と半減期等は前述のものと同じような結果でございました。

12 行目「5. 土壌残留試験」でございます。エトフメセートを分析対象としておりまして、圃場で 31 日程度の半減期でございました。海外土壌の土壌残留に関する試験が前回ございましたので、それをそのまま 26 ページの 21 行目から記載してございます。こちらを見ますと、分解が 2 相性だという記載がございました。

27 ページの 8 行目「6. 作物残留試験」でございます。日本の登録申請に際して出されたものを記載してございまして、今回はてんさいのみの結果でございます。分析対象はエトフメセートと代謝物 M で、いずれも定量限界未満でございました。

13 行目「(2) 後作物残留試験」の結果でございます。こちらは前回のたたき台そのものの文章でございます。一部修正をいただいておりますが、全般的には M1、M2 を含めまして、ほとんど定量限界未満という結果でございます。

以上でございます。

○ 西川座長

それでは、「2. 植物体内運命試験」から「6. 作物残留試験」までを御説明いただきました。

「2. 植物体内運命試験」の「(1) てんさい」についてです。幾つか修正案が出ておりまして、表を差し替えしてはどうかという御提案がありました。與語先生、(1) について説明をお願いしますでしょうか。

○ 與語専門委員

ポイントとしては、表をどう書くかという考え方の問題です。我々植物代謝の場合はその後ヒトの口に入っていくことを想定することになりますので、その時点でどのような変化があるかを考えると、表中では基本的に今、植物体でどういう状態にあるかを明確に表示されていればいいだろうと考えています。

実を言うと、これは未抽出の残渣が多いものですから、かなり苦勞した上で 6M 塩酸加水分解ということによって、その基になる細かい代謝物を明らかにしようとしていることがあります。それはどういうところに必要かという、動物代謝との違いがあるかどうかを調べるために必要なことであって、具体的なデータというよりも代謝系がどうなっているかということがわかればよいので、あえて表中に載せる必要はないと私は思っています。

ですから、今回、表を改正してもらいましたが、私としては画分を外してしまつて、実を言うと抄録に一番最初の放射能の分布の減衰がすべて書いてあるので、その状態を示しておいて、文章中で塩酸加水分解した結果でこんな代謝が想定できるとか、それだけでいいかと思っています。

御存じのとおり、抱合体になっているとかいうことになる、そんなに残るものではないですし、ヒトが食べたとして、それがまた戻るということもなかなかあり得ないと思いますので、あえて細かいところまで表中に載せる必要はないのではないかというのが私の考えです。

○ 西川座長

事務局の表の修正案について、そこから画分のところを削除すればよろしいということですか。

○ 與語専門委員

数字を細かく見ていないですけども、一番最初にあるがままの代謝の方から出ているデータがありますので、それをそこに載せるだけでいいのではないかと考えております。

○ 西川座長

ありがとうございます。今の御説明について御意見がありましたら、よろしく願います。あとは與語先生と事務局の方で案をつくっていただければと思います。

てんさいの部分で細かい指摘も幾つかあるのですけれども、これについては特に説明は要りますでしょうか。

○ 與語専門委員

今、言った表の修正を基に、もしかしたら 17 ページの上の方の文章に追記の必要があるかもしれませんが、それはよろしければ事務局と相談をしながら決めたいと思います。

○ 西川座長

では、それは表と併せて、與語と事務局でフィックスしていただければと思います。よろしく願います。

続きまして、「(2) ライグラス」についてです。これも同様に表を差し替えたかどうかという事務局からの御説明がありました。これについても與語先生から御説明をよろしく願います。

○ 與語専門委員

これに関しても同じよう考え方です。ただ、こちらは代謝物が直接違っているというの

があるので、もしかしたら、これは少し考えなければいけないかもしれませんが、基本的な考え方としては、今あるものがどうなっているかということを示すのが大事だということだけ、具体的な修正の方法はお任せいただければと思います。

○ 西川座長

今の御説明について、御意見かございましたらよろしくお願いします。特にないようでしたら、これも先ほどと同じように與語先生と事務局の方で固めていただくということにしたいと思います。

20 ページの四角の中の一番下で、波下線部についてですけれども、これについては與語先生から何かございますか。

○ 與語専門委員

これは全部先ほどと関係して、一体どんな代謝が起こっているかに関して加水分解をしていて、その結果を見ながら、どういう代謝が起こっているかを推定しているのですが、それをライグラスでもてんさいでもやっているという話ですので、ここも同じように相談できればと思います。事務局が書いている波下線部で基本的には正しいと思います。

○ 西川座長

では、これも併せて、よろしくお願いします。あとは(2)のところでは追加はございませんか。

○ 與語専門委員

特にないですが、これから例えば 20 ページの 4～5 行目から代謝の話がありますが、これは根本先生などが説明されていることがありまして、動物と植物と土壌が同じような表現になりますので、そこは統一できるようにしたいと思います。

○ 西川座長

では、関係されている専門委員の方で統一をするようによろしくお願いします。

次に(3)です。これは1つの修文のみで、「一次」を「主要」ということで特に問題ないと思いますので、修正案のとおりとさせていただきたいと思います。

続きまして、21 ページの「3. 土壌中運命試験」の中の「(1) 好氣的土壌中運命試験」についてです。これについても與語先生から御説明をよろしくお願いします。

○ 與語専門委員

一番のポイントは、21 ページの 14 行目以降の表現です。これを見ると、滴下してから水分調整をしたように書いてありますが、文章を読む限り、むしろ水分調整した後に滴下していると読み取れるので、そここのところの修文だけをお願いしたいと思います。それが1つ。

あと M5 という代謝物ですが、確かに抄録の表を見ると「(未同定)」と書いてありましたが、明確な数値が出ていますので、これはそのまま使ったということで、中に含めたということで、書いていいと私は判断しています。

22 ページの私のコメントがあるのですが、3 番目の最大 13.5～6% TAR というのは確認し

ました。そのとおりですので、これはそのまま結構です。代謝に関しましては先ほど同じことがございましたので、特にコメントはございません。

○ 西川座長

それでは、M5 について、事務局はそれでよろしいですね。そのように修正をお願いします。

続きまして「(2) 嫌氣的土壤中運命試験」についてです。細かい修文が與語先生から出されておりますけれども、御説明をいただけますでしょうか。

○ 與語専門委員

抄録に書いてあるのも同じでしたが、実際に起こっていくと時間的な経緯があちこちに出るので、それを時間的に起こっているねという話だけですので、事務局の方で直していただいたとおりでいいと思います。

○ 西川座長

「(3) 好氣的堪水土壤中運命試験」も幾つか細かい修文がなされていますけれども、與語先生、よろしくお願いします。

○ 與語専門委員

これは基本的な実験方法の話になると思いますが、このような河川や池の水と中の土壌は、普通の場合は両方とも一緒に取って試験をします。前の文章ですと、河川水があって、土があって、それを混ぜているように誤解されるので、あえてこういう形に修文をしました。それで全体が変わっているということです。

○ 前田評価調整官

御教示いただきたいのですが、底質の「質」という字ですが、17 行目は「室」となっていますが、これはどちらの方でしょうか。

○ 與語専門委員

17 行目の「室」は「質」です。私の漢字の間違えです。20 行目もそうです。

○ 西川座長

それでは、字句の訂正をよろしくお願いします。

続きまして「(4) 土壌表面における光分解試験」です。與語先生、よろしくお願いします。

○ 與語専門委員

これはもともとのデータに当たりたかったのですが、それが当たれませんでした。24 ページの 5 行目にコメントをしています。文章からすると、徐々に減少したとは読み取れなかった。要するにこれは暗所条件のいわゆる比較なので、具体的なものに関するデータではないので、範囲で変動したくらいでいいかなということです。

○ 西川座長

特に御意見がなければ、次に移りたいと思います。(5) ～ (7) までについて、細かい修文が與語先生から出ていますけれども、御説明をよろしくお願いします。

○ 與語専門委員

繰り返しを削ったところと、(7)の27行目の移動性のことをなぜあえて削ったかという、海外の資料から見ると必ずしも中程度とだけ言っていないので、だとしたら、あえて付けないで外してしまうかなということで提案をさせていただきました。

○ 西川座長

今の御説明に対して、何か御意見がございましたら、よろしくお願いします。ないようでのすで、與語先生の御提案どおりにしたいと思います。

続きまして「4. 水中運命試験」です。これについては修正のコメントが出ておりませんので、このままとさせていただきますけれども、何か御意見がありましたら、よろしくお願いします。

○ 與語専門委員

特にございません。

○ 西川座長

それでは、26ページの「5. 土壌残留試験」です。これについても特にコメントはないようですけれども、よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

特にございません。

○ 西川座長

「6. 作物残留試験」です。特に「(2) 後作物残留試験」について、コメントが出ております。これは事務局の修正案ということでしょうか。

○ 與語専門委員

私から修正をしてはどうかという提案をさせていただきました。細かいかもしれませんが、一番のポイントは27ページの20行目と22行目に、英語ではbarley fodderとかoat fodderとありまして、確かに非常にまじめに訳すとそうなるのですけれども、この手のものは大体作物ごとで表現をしているので、言い方を思いきり変えて、飼料用大麦とか飼料用エンバクとした方が正しいのではないかとということで修文をさせていただきました。

○ 西川座長

何か御意見がございましたら、よろしくお願いします。よろしいですね。でしたら、與語先生の修正案とさせていただきます。ありがとうございます。

では、一般薬理試験、急性毒性試験、刺激性及び感作性試験について、御説明をよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

28ページの「7. 一般薬理試験」です。本文中ですが、津田先生から睡眠延長の最大無作用量を追記いただきました。表中でございしますが、最大無作用量、最小差用量がひっくり返っておりまして、先生からの修正をいただきまして、修正いたしました。ほとんど影響がないという結果でございします。

10 行目「8. 急性毒性試験」でございます。原体を用いた試験、表 10 でございます。毒性は非常に弱い結果でございます。

29 ページの 5 行目から、代謝物 M1、M2 を用いた試験で、30 ページの表 11 にその結果を示してございます。M1 の方で親化合物よりやや強い結果が一部で見られております。モルモットを用いた試験なので単純比較できないのですけれども、少し死亡が出ているような試験結果が出ておりました。

30 ページの 7 行目から「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。眼に対して一過性の軽微な刺激が認められました。皮膚に対しては刺激性は認められておりません。皮膚感作性につきましては Maximization 法で陽性でございました。Buehler 法では陰性でございます。眼の刺激性試験につきましては、そのほかにももう少し情報量の少ない試験がございましたが、情報量の多い方を採用させていただいております。山手先生、津田先生から了承のコメントをいただきました。

以上でございます。

○ 西川座長

28 ページの「8. 一般薬理試験」からです。1 つの試験で、最大無作用量と最小差用量が逆に記載されたという指摘を津田先生からいただいております。津田先生、これでよろしいでしょうか。

○ 津田専門委員

普通は ADI の設定にほとんど関係しないですけれども、動物用医薬品などの場合には薬理作用を ADI の設定根拠にすることがあります。今回は見ますと、この睡眠作用の延長は非常に低いところで出ています。睡眠作用の延長は薬物の代謝酵素の抑制を示しますから、食べ合わせやいろいろなことが起こりますので、今回は 60 mg/kg 体重で、慢毒と発がん併合のもっと低いのがありましたのでいいのですが、そういう可能性もあるので、一応ここに最大無作用量は 60 mg/kg 体重でと書いておいた方がいいのではないかということで記載しました。

○ 西川座長

これまで一般薬理試験で ADI 設定のための最大無作用量を採用したことはないのですが、今後その可能性があるということで、という御意見でした。津田先生の御説明について特に御意見がなければ、次に進みたいと思います。

急性毒性試験は LD₅₀ が非常に高いということです。代謝物 M1 及び M2 についても高く、若干モルモットの試験で死亡例が見られているということです。

刺激性及び感作性試験については、純度が不明であったということで、事務局から検討をしてくださいということが出ていたのですが、山手先生、津田先生から、それでよいというお答えをいただいております。特に追加はないですね。

では、次に進みたいと思います。亜急性毒性試験について、事務局から御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

32 ページの 7 行目「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。結果は表 13 に示してございます。表中を山手先生から修文いただきまして、反映させていただきました。先ほど座長との打ち合わせの際に、肝臓の絶対重量という言葉ですが、アメリカの評価書ではコバリエイトという言葉が使われているということで、絶対重量という訳語はやや不適切ではないかという御指摘を受けております。

前後してしまうのですが、37 ページの表 20 の関係で、こちらの値に関して抄録を確認しますと、この絶対重量に関しては共分散分析をして求めた値で有意差を見ているということなので、同じくアメリカの評価書では絶対重量に関して covariate という言葉を使っておりますので、若干もし御指示いただければ、何か適切な表現に変えさせていただきたいと考えております。

そのほか、§ マークを付けたものにつきましては、今は有意差なしという形で記載しておりますけれども、幹事会等でのこれまでの経緯も踏まえまして、有意差はないが投与の影響と判断したという形で脚注を修文させていただきたいと思います。90 日間のラットの試験がそういった結果でございました。

32 ページの 4 行目「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。こちらは抄録の方に掲載がございましたので、前回のたたき台と同じ結果でございます。いずれの投与群にも毒性所見が認められなかったという結果でございます。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。結果は 33 ページの表 14 に記載してございます。こちらにつきましても脚注のところは有意差なしという部分を、有意差はないが投与の影響と判断したということで修正させていただきたいと思います。

33 ページの 11 行目「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。16,000 ppm の雌で体重増加抑制と摂餌量低下が認められております。雄の方では検体投与による影響は認められておりませんでした。神経毒性も特段所見は認められておりません。

「(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」でございます。こちらは特に毒性所見等は認められないという結果でございました。

以上でございます。

○ 西川座長

亜急性毒性試験について御説明をいただきました。まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」です。これについては山手先生から修文の御提案がございました。御説明はございますか。

○ 山手専門委員

表現としては元の表現でもわからないことはないのですが、より科学的な表現にした方がいいかなというだけです。好酸性化でもいいし好酸性変化でもいいです。

○ 西川座長

修正案に賛成です。特に御意見がないようでしたら、山手先生の御提案どおりにしたい

と思います。

あとは脚注の記載を現行のとおりにするということと、絶対重量の増加とあるのは比重量にした方がいいのか、その辺が問題になると思います。英文では covariate という表現をしています。あまり聞いたことがない言葉で、内容を見ると共分散分析をしているようです。お詳しい方がございましたら、御意見をお願いしたいと思います。

これについては事務局でもう少し検討していただいて、正確な用語に訂正するのであれば、そういうことにしたいと思います。

○ 高橋評価専門官

そこを調べて、また御相談させていただきます。

○ 西川座長

よろしくお願いします。大きな問題ではないですけれども、言葉の問題ですので、正確に記載したいと思います。

○ 津田専門委員

非常に小さいことですが、例えば 31 ページの摂餌量の低下は有意差がないと表には書いてありますけれども、抄録の 26 ページには 5% の危険率で有意差があったとありますので、確認していただければ助かります。

○ 西川座長

私は英文の方で確認したら有意差がないと書いてありましたので、傾向だけなのかなと思ったのですが、その辺を確認していただいて、正確に記載していただければと思います。

次に「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」については、前回のたたき台と同じで、基本的に修正はないということです。特に御意見がなければ、次に進みたいと思います。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」。イヌの試験ですから有意差がない所見も幾つかあるのですが、その脚注の記載を現行に合わせてほしいということです。有意差はないが毒性と判断したとか、そういう記載にするということです。

特に御意見がなければ、次に「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」です。これは特にコメントをいただいていないので、このままにしたいと思いますが、特に御意見がありましたら、よろしくお願いします。よろしいですね。

次に「(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」。今、気が付いたのですが、90 日間で更に亜急性と続ける必要はありますか。すべて亜急性毒性試験の項目になっているので、どうでしょうか。何かくどのような気がします。

(5) のウサギの試験についても特にコメントがないので、このままの形にしたいと思いますが、よろしいでしょうか。ないようですので「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について、御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

34 ページの 7 行目「(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)」でございます。こちらでございますが、飛びまして、36 ページの (3) の試験と同時に行われたコンバインドの試験の

ようでございます。ただ、前回のたたき台の方で評価書の1年とで分けていたこともございまして、今回も分けた形で書いております。

すみません。米国の評価書ではコンバインドの試験になっていたのですが、抄録の方で分かれてきたこともあって分けてしまっていたので、先ほどの座長との打ち合わせの際に、場合によっては1本でまとめた方がいいのではないかなという御提案をいただいております。34ページから順を追って説明いたします。

まず1年慢毒試験ということで分けた試験の結果でございます。表17に所見等を記載してございます。山手先生、西川先生から修文をいただいております。前回のたたき台が35ページの点線のボックスの中にございますが、甲状腺ろ胞の嚢胞状拡張でございます。こちらは抄録では偶発的な所見ということで、今回のたたき台には入れないという取扱いをしております。抄録ベースということで、胸腺につきましても前回取っていたものですが、有意差なしということで今回のものは表から省かせていただいております。

山手先生からいただきました巣状の肝細胞変化につきましては、その後、西川先生から変異細胞巣ということで用語の修文案をいただいて、表の方はその形で記載させていただきました。無毒性量としては2,000 ppmという結果でございます。

35ページの3行目「(2) 2年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。結果は36ページの2行目から記載してございますが、20,000 ppmの雌雄のALPの増加、肝臓の絶対及び比重量の増加等を取りまして、無毒性量を4,000 ppmとしております。前回ALPに加えまして、ALTの増加を記載しておりました。こちらは抄録の方では特に確認できなかったのですが、報告書の方では、有意差があるが背景データの範囲ということで記載されておりました。山手先生から、イヌということも考慮する必要があるというコメントをいただきまして、事務局の方で報告書を再度確認させていただきましたところ、20,000 ppmにつきまして、雄の2個体、雌の1個体についてはALTの通常値の上限を超えていたという記載がございました。

36ページの9行目「(3) 2年間発がん性試験(ラット)」でございます。本文中、腫瘍の部分の山手先生から修文いただいております。間細胞腺腫につきましては、その結果が37ページの表21にございます。雄の方で有意差は認められておりますが、背景データの範囲であるということでございました。

37ページの4行目から肝細胞癌を記載してございます。こちらは38ページの前回のたたき台の下から5行目に雌の肝細胞腺腫及び癌についての言及がございましたので、そこを踏襲した形で入れてございますが、背景データの範囲内ということと、有意差もございませんでしたので、文章を残すかどうかも含めて御議論をいただければと思っております。

具体的な非腫瘍性病変の所見としましては、表20にまとめてございます。西川先生、山手先生から修文等をいただいております。こちらにつきましては先ほどの1年間の慢毒とも関連するのですが、20,000 ppmの摂餌量減少がもしかすると、先ほど津田先生から有意差があるのではないかなということでコメントをいただきましたので、見比べてと

きにそごがあるということで、打ち合わせのときにどうなんだろうという話になっていたのですが、また確認させていただきたいと思います。

肝臓の絶対重量の関係につきましては、先ほどと同じ covariate ということでございます。

前回の評価書で影響と取っていたものの中で、脾臓の巣状肥大につきましては、有意差があるということが報告書の方で確認できまして、西川先生から追加のコメントをいただき、追加させていただきました。

7,000 ppm の雌の小葉中心性肝細胞肥大は、7,000 ppm の方は有意差がないのですが、前回の 39 ページの方で影響と取っております。38 ページのボックスの下から 2 つ目のボックスです。発生数としまして、1、0、7、21 ということで、7,000 ppm のところは 7 ということで有意差はないのですが、こういった発生頻度になっているということで、西川先生から追加のコメントをいただきまして、表中に追加いたしました。脚注の方を少し修正したいと思っております。それらを受けまして、無毒性量としましては、雄で 7,000 ppm、雌で 2,000 ppm という結果でございます。

39 ページ「(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」でございます。9 行目から、雄の方では検体による影響は認められず、3,000 ppm の雌で肝臓の絶対及び比重量が増加したという結果が書いております。10 行目の「無毒性量は雌」というのは「雄」で、本試験の最高用量の次の「雌」を削除ございまして 10,000 ppm、雌で 1,000 ppm という結果でございます。発がん性は認められておりません。

前回、肝臓の絶対及び比重量でございますが、米国の評価書では病理所見に伴わないということで影響としていないのですが、今回は両方が動いたということと、抄録でも影響としていたことから、雌の方のみ肝臓の重量を取っております。そこに関しましては 40 ページの山手先生から、本剤の特徴を踏まえてのコメントをいただいております。

40 ページの 3 行目「(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験① (ラット)」でございます。所見としましては、5,000 ppm の雄での脂肪率増加、肝臓の比重量増加、雌の体重増加抑制等がございました。無毒性量としましては、雌雄とも 1,000 ppm ということでございます。

まず事務局の方からコメントをさせていただきましたのが、雄の肝比重量を生化学、組織と伴っていないものを毒性としてよろしいでしょうかというコメントをさせていただきました。山手先生から、肝毒性があるということを踏まえたコメントをいただきました。

先ほどの座長との打ち合わせの際に、雄の脂肪率増加を毒性所見として挙げるかどうかということが議論となっております。5,000 ppm の最終のところでは 83% ということでございますが、同じ試験はコントロールが死亡率 65% ということでございますので、その辺りを踏まえて後ほど御議論をいただければと思っております。

41 ページ「(6) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験② (ラット)」でございます。こちらは 1995 年の GLP ですが、GLP に関しては後ほど御説明をさせていただきたいと思っております。

所見としましては 10,000 ppm の雄の平均寿命の低下、雌の体重増加抑制等がございまして、無毒性量はいずれも 1,000 ppm という結果でございました。こちらのデータでございしますが、農薬抄録の方では参考という値をしております。ただし、EU の方ではこちらの試験が ADI 根拠となっております。17 行目から EU の記載がありますが、詳細はわからないのですが、7 という NOAEL を取っているということでございます。

41 ページの 21 行目に川口先生からコメントをいただきまして、(5) の試験は non-GLP で、こちらは 1995 年の GLP ということなので、取扱い等の検討をした方がいいというコメントをいただきました。

そこに関連して 42 ページに少しコメントを入れさせていただいております。このデータの GLP に関係するものですが、こちらは 1995 年報告のインドの試験でございします。インドにつきましては 2003 年に OECD の MAD、GLP の相互受け入れの仮参加国となっておりますけれども、それ以前の試験につきましては、受け入れについては各国の判断によるものと考えます。

今回の試験は 1995 年ということ踏まえて、農林水産省ではそこを踏まえまして、参照としているようでございます。ただし、EU はこちらを ADI 根拠としていまして、1,000 ppm で肝臓の所見ということで何か所見を取っているようでございます。こちらは申請者にも確認したのですが、特に具体的などといった所見はよくわからないということ。報告書に戻っても特段、有意差が認められるような肝臓の所見がないということで、抄録の方では無毒性量は 1,000 ppm ということで記載してございます。

以上でございます。

○ 西川座長

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について御説明をいただきました。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)」ですけれども、事務局から説明がありましたように、「(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)」と併合試験としてやられていて、35 ページの下点線の四角の中にありますように、上から 4 行目辺りに、この 1 年間慢性毒性試験は 2 年間併合試験の衛星群として設定されたとあります。これは通常こういうやり方をするのであって、わざわざ慢性毒性試験と発がん性試験を分ける必要はないのかなと思いますけれども、この点について御意見をよろしくお願いします。

山手先生、何かございますか。

○ 山手専門委員

通常は一緒にコンバインした形で評価されているので、一緒の方がほかの剤との関連でわかりやすいのかもしれませんが。申請者の方でなぜ分けたかはわかりますか。

○ 高橋評価専門官

抄録を見る限りでは、分けてしまっております。

○ 山手専門委員

これはこの委員会の方針で、一緒にすることはできるんですか。

○ 西川座長

内容的には分けても分けなくてもいいと思いますけれども、併合試験でやったものをわざわざ分けるのは逆に違和感があります。

○ 山手専門委員

申請者に確認をしてもらって、何か特別な理由がなければ、農薬抄録に従って、このままでもいいような気がします。

○ 西川座長

そうですね。内容に関わることではないのですが、記載方法に関わることです。

○ 高橋評価専門官

今、気が付いたのですけれども、49 ページが1年間の慢毒ですが、資料ナンバーとして原体-22 という番号が付いておりまして、59 ページの2年の発がん性試験は実施年もラボも同じですが、資料番号として原体-23 と付されていますので、報告書がどういう形でまとめられているかを確認させていただきたいと思います。

○ 西川座長

よろしくお願いします。評価に関わることではないので、今の点については事務局で確認していただくことにします。

「(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)」についてですが、山手先生から亜急性毒性試験と同様のコメントが出ておりまして、やはりこの表現の方がいいと思います。

もう一つ、巣状の肝細胞変化と書いてあって、正確には変異肝細胞巣が正しいと思いますし、前回の議事録を見ますと廣瀬先生から、これは変異肝細胞巣であるというコメントが出ておりましたので、そのようにすべきであると思います。その前に結果の変化を伴ったと書いてあって、確かに英文を読みますと、「with vascular change」とありますけれども、その意味はあってもなくても通じると思いますので、ここは変異肝細胞巣だけにしたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

私もこの結果の変化を伴ったというのは、あえてここに書いてある理由がよくわからなくて、どのような病理所見を意味するのかわからなかったのでコメントをしたのですけれども、変異肝細胞巣だけでもいいと思います。農薬抄録の方を見ると、肝細胞がちょっと腫れて、その腫れた周囲の類洞が狭窄したような状態と説明がありますので、どこから聞かれて、より詳しい説明をそこに記述しているのかなと思いますけれども、なくても私はいいと思います。

○ 西川座長

では、そのようにしたいと思います。35 ページの前たたき台の表を見ますと、甲状腺濾胞の嚢胞状拡張というのがあって、これはコントロール1に対して20,000 ppmの群では7例で有意差があると書いてあります。抄録では毒性学的に異議がないと判断して、その毒性所見とは取っていないのですが、本当に毒性学的意義がないと断定していいかどうかは

不安がありますので、御議論をいただければと思います。山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

この甲状腺濾胞の嚢胞状拡張ですけれども、これに関連して甲状腺の所見を探してみると、今日のたたき台の35ページの私のコメントにあります。繁殖試験で甲状腺の重量の増加とか下垂体重量の減少があります。ただ、この増減の現象はあくまでも体重減少にかかるものだと考察が書いてありますけれども、体重に関わる変化であるならば、毒性としてとらえるかどうかという疑問もあります。実際に内分泌への影響があるような印象も受けますし、これが実際に毒性でないという根拠の場合、その背景データも含めてきちんと評価をしないといけないと思いますけれども、それがされていないということを考えると、やはり私としては残しておく方がいいのかなという気がいたします。

○ 西川座長

ありがとうございます。私も今の意見に賛成します。毒性学的意義がないと断定できない以上、ここに書いておくべきであると判断します。ほかに御意見はございますでしょうか。

ないようでしたら、次に「(2) 2年性慢性毒性試験(イヌ)」に移ります。これについては山手先生から、イヌの試験で匹数は少ないけれども、本剤は肝毒性であることから、これはALT増加についてでしょうか。議論をする必要があるということです。御説明をよろしくお願いします。

○ 山手専門委員

この剤全体の特性を考えたときに、やはり肝臓に対する毒性は明確にあるということを勘案すると、やはりイヌの試験において、このALTが上がっていることも肝毒性の一端を表しているのとらえる方が考えやすいのかなと思います。

事務局で調べていただいていますように、実際に通常値の範囲内という形で記載されているのですけれども、調べていただくと、そうではなかったということのようですので、私は加えておいた方がいいのではないかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。前たたき台のとおりALP及びALTの上昇という記載にしたいと思います。特に御異論がなければ、次に進みたいと思います。

次に「(3) 2年間発がん性試験(ラット)」です。細かい用語の修正とともに、1つは肝細胞腺腫及び肝細胞がんがあった。しかし、これは有意差がなかったということですが、37ページの2～5行目にかけて、にもかかわらず、発がん性とは考えなかったというような文章があるのですが、そもそも有意差がないということから、この部分は削除してもいいのではないかと事務局からの説明がありましたけれども、この点についてはいかがでしょう。川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

個人的には有意差のないものはあまり書かずに、シンプルな報告書にした方がいいよう

な気がします。

○ 西川座長

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

実はこの農薬抄録を見ても、なぜ取り上げているのかがわからなかったくらいで、要らないと思います。

○ 西川座長

37 ページの 2～5 行目の肝細胞腫瘍に関する記載は、削除したいと思います。

○ 山手専門委員

その前になるのですが、精巢の間細胞の表現ですが、間質細胞と最初に書かれていましたが、間質細胞というのはいわゆる connective tissue と間違っているので、最近はこの間細胞という表現を使うということです。ほかの先生もそういう認識をしていただいていると思います。

私は思い出せないのですが、間細胞腺腫なのか間細胞腫なのか、どちらの方がより一般的ですか。

○ 西川座長

より一般的ということに関しては、間細胞腫だと思います。ただ、同じ意味で間細胞腺腫という言葉を使う人もいます。

○ 山手専門委員

それでしたら、私の表現で「腺」を消しているので、腺腫で統一という形でお願いします。

○ 西川座長

どちらでもいいと思います。ただ、間質はまずいので、「質」を取っていただくということです。それと細かい修文があったりして、1 つは表 20 で小葉中心性の肝細胞肥大が 20,000 ppm 群で有意に増加していたのですが、7,000 ppm のところでも小葉中心性の肝細胞肥大の増加傾向があったということで、これはこの部分に追加して、有意差はなかったけれどもという記載にしたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

これは有意差があるので当然入れるべきだと思います。なぜ抜いてあるのかがむしろ理解できませんでした。入れておいていただければと思います

○ 西川座長

7,000 ppm のところは有意差がなかったのですが、その上の群に同じ病変が出ていますので、加えてはどうかという提案です。

○ 高橋評価専門官

評価書の 38 ページの山手先生からのコメントで、小葉中心性肝細胞肥大の頻度はということでコメントをいただきましたので、それぞれの雌の頻度を書かせていただいております

す。

○ 西川座長

失礼しました。7,000 ppm は有意だったということですね。では、これは問題なく追加ということでございます。

○ 高橋評価専門官

有意差はないです。

○ 西川座長

1 に対して 21。

○ 高橋評価専門官

21 は 20,000 ppm です。

○ 西川座長

1 に対して 7 ということですか。

○ 高橋評価専門官

はい。省略して書いてしまって申し訳ございません。

○ 西川座長

だから先ほど言いましたように、これは完全には有意差がないけれども、傾向として書いてはどうかということですね。

○ 山手専門委員

わかりました。それでしたら、有意差のところだけでいいのではないのでしょうか。

○ 西川座長

傾向のところは書かないと。

○ 山手専門委員

7,000 ppm のところは結局 7 例という形で有意差がなく、20,000 ppm で 21 で有意差がある。これはちゃんと残っていますので、20,000 ppm を残してもらって、元のままでいいと思います。7 例ですけれども、用量相関性を言い始めると切りがなくなると思います。

○ 西川座長

そういう考えももっともだと思いますけれども、川口先生、今の御意見に対して、いかがですか。

○ 川口専門委員

確認したいのですが、37 ページの表 20 は抄録の毒-66 と書いてあるところから見ているのですか。

○ 高橋評価専門官

そうです。

○ 川口専門委員

37 ページの方は、線が引っ張って消してありますけれども、雌には小葉中心性肝細胞肥大で有意な変化があるんですね。

○ 高橋評価専門官

有意差があったものの 20,000 ppm だけ当初記載してございまして、西川先生の方も含めて、この 7,000 ppm の有意性のないところも取ったかどうかと。前回のときも 7,000 ppm が入っていたということも踏まえて、そういう提案をいただきましたので、上を切って脚注を含めて移動したという形になっています。

○ 西川座長

7,000 ppm のところを削除すれば、20,000 ppm のところが復活するということになります。

○ 川口専門委員

もしそうするのであれば、雄も 11 例ということなので、雄のところも変更しないといけないということになって、ややこしくならないですか。

○ 山手専門委員

そういう話になるので、20,000 ppm だけでとどめておくのがいいのかなと。

○ 西川座長

山手先生は 20,000 ppm のところだけを残すということですね。いいですか。

○ 川口専門委員

はい。20,000 ppm のところだけでいいです。

○ 西川座長

では、その意見が多いようですので、小葉中心性肝細胞肥大については 20,000 ppm の雄雌だけにしたいと思います。

39 ページの前たたき台にあった表です。表 3 に尿細管上皮の色素沈着とか網膜委縮という所見があって、これは有意な増加と記載されています。これも先ほどと同様に、毒性学的意義はないということで、今回の評価書（案）からは削除されていますけれども、その点について御意見をお願いいたします。

○ 山手専門委員

腎臓の尿細管の色素沈着ですけれども、これが単独に病変として起こるということは考えにくくて、恐らく何かの消耗性あるいは溶血性の変化が伴って出てきているというような見方もできると思います。この変化は先ほどの 66 ページの表を見ていただくと、雄では全群ゼロです。雌に限って、9、8、7、22 と出ていて、これを考えると単なる自然発生病変と取るよりも、やはり 20,000 ppm の雌ではこれを引き起こす毒性変化があったのではないかと考えておく方が無難ではないかと思えます。

○ 西川座長

完全に否定できないような気がしますね。川口先生、今の点についてはいかがでしょうか。

○ 川口専門委員

私も化学発がん実験をやったときにこういう所見が見られたことがあったので、リポフ

スチン様のものが沈着していたので、取っておいた方がいいような気がします。

○ 西川座長

網膜萎縮についてはいかがですか。

○ 山手専門委員

網膜萎縮については、申請者の記載はラックの上の方で飼った 10 例のうち 7 例だったので、これは照度との関連なので検体の影響とはとらえないということを書かれていますし、実際に照明のところでは網膜萎縮が起こると言われているので、これに関してはいいかなという感じがいたします。ただ、この試験がされた時期を考えると、既にそういうことがわかっていたので、できればローテーションを組んで、きちんとした試験をやっておくべきではなかったかという気がします。網膜萎縮に関しては農薬抄録には書いてありますので、取らなくてもいいかと思います。

○ 西川座長

今の点、川口先生はいかがですか。

○ 川口専門委員

照明の話が出たのですけれども、これは何年に行われた試験でしたか。

○ 山手専門委員

1999 年です。

○ 川口専門委員

比較的新しいので、照明のラックの影響なのか、個体差による変化なのかはわかりませんが、さほど毒性の意味はないような気がします。

○ 西川座長

では、あえて加える必要はないという御意見ですね。ほかに御意見はございますでしょうか。今の御意見を集約しますと、尿細管上皮の色素沈着は残してもいいということ。網膜萎縮は削除という形でいいということになりましたので、そのようにしたいと思います。

更に雌の 20,000 ppm で脾臓の巣状肥大というのがあって、英文では focal hypertrophy と書いてあります。これは「事務局より」に書いてありますように、コントロール 0 に対して 20,000 ppm の群で 6 例。有意差があると明記されているわけです。これを残すかどうかについて、御意見をよろしくお願いします。

○ 山手専門委員

ここに書きましたように、この剤による毒性と取る場合、どのような毒性意義があるかをきちんと考えないといけないと思います。私自身は正直なところ、これがどういう毒性的な意味合いを持つのかははっきりわかりません。逆に言えば、わからないということを見ると、そう簡単に却下できない所見かなと。むしろ残しておくべきではないかという感じがいたします。

○ 西川座長

脾臓のどの部分が肥大しているかということは一切書かれていなくて、記載があいまい

なのですけれども、だからといって毒性学的に意義がないと断定するまではいかないと思います。川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

私は見つけ切れなかったのですけれども、抄録の中に記載はあるんですか。

○ 高橋評価専門官

報告書にはございます。

○ 川口専門委員

この所見自体、私も経験がなく、山手先生と同様に、どう扱っていいかはよくわかりません。

○ 西川座長

毒性学的意義がないとは言えない、不明であるというくらいにしかとらえられないと思いますので、これは表に書くという形にしていきたいと思います。

○ 山手専門委員

このたたき台には書いていないのですけれども、農薬抄録を見ると、胸腺の上皮の過形成というのが 20,000 ppm の雌で有意差を持って増加していますが、農薬抄録の方では胸腺上皮過形成が確かに上がっているけれども、この年齢あるいはこの系統のラットに一般的であるということで毒性所見としては取られていないです。胸腺上皮は歳をとって目立っている状況を反映している所見ではないかと思いますけれども、これも先ほどの話から行くと、毒性所見でないという絶対的な根拠はないですし、加齢性の変化で出てくるという背景データもきちんと示されていないので、たたき台にはありませんけれども、残しておくべきではないかという気がします。

○ 西川座長

これは2年間の試験の所見ですね。恐らく胸腺がほとんど脂肪化して残っていないと思いますので、2年後のラットの所見においては、胸腺については評価できないと思います。記載ミスか何かだと解釈をした方がいいと思いますけれども、いかがですか。

○ 山手専門委員

あえて取らない方がいいということですか。

○ 西川座長

2年後のラットの解剖をしていて、胸腺がまともに残っていることは、まずあり得ないです。

○ 山手専門委員

あり得ないけれども、胸腺らしいところの組織を取ってきて切ったら、上皮があったということを考えると、気になる所見には違いありません。

○ 西川座長

胸腺の所見は2年後のデータとして採用しない方がいいと思いますけれども、よろしいですか。

○ 山手専門委員

わかりました。

○ 西川座長

次に進んでよろしいでしょうか。「(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)」です。これは先ほど若干修文がありまして、39 ページの 10 行目に雌と雄の記載が違っていた等々の修正がありました。

肝臓の重量の増加が見られたが明らかな相関性は見られず、組織学的変化も認められなかったので、毒性所見と考えられなかったという前回のたたき台に対して、山手先生からコメントが出されておりますが、御説明をお願いできますか。

○ 山手専門委員

これは農薬抄録の 101 ページの所見を考えるべきだと思います。表 4 に臓器重量とあって、雌の 3,000 ppm と 10,000 ppm の肝臓の絶対と体重比の重量が増加しているのですけれども、これを考えると、毒性学的意義があるような気がいたします。ですから、9 行目の文章は 3,000 ppm 以上の投与群ということですね。

○ 西川座長

今の点は、この食品安全委員会の専門調査会では、肝臓の絶対重量、相対重量が両方上がっている場合は毒性と判断しているので、それから見れば問題はないわけですが、米国の評価書で組織学的変化がなかったら影響とはしていないという点についてのことで、この専門調査会において毒性としてとらえるという山手先生のお考えに一致するものですので、そのような形にしたいと思います。山手先生、よろしいですね。

○ 山手専門委員

3,000 ppm 以上ですね。お願いいたします。

○ 西川座長

修正をよろしく願います。

それでは「(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験① (ラット)」です。これも山手先生からコメントが出されておりますので、御説明をお願いします。

○ 山手専門委員

これは比重量の方のみだけが上がっているのですけれども、先ほどからこの剤は肝毒性があるということを考えると、毒性ととらえておく方が無難かなという意見です。死亡率増加に関しては毒性と取るかどうかということで議論してくださいという事務局のコメントがありましたけれども、肝臓の比重量に関しては比重量だけであっても、この剤の肝毒性を考えると、取っておいた方がいいかなというのが私の意見です。

○ 西川座長

なかなか画一的にはいかないところだと思いますけれども、他の試験を横並びに見ると肝臓が標的になっていることは非常に明確になっているので、この肝臓の比重量の増加も毒性と取るという考えも十分納得がいくのですけれども、川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

確認ですけれども、体重の有意な変化はないですか。

○ 西川座長

雌だけ体重増加抑制があります。したがって、雄では有意な体重増加抑制がないと判断されます。

○ 高橋評価専門官

抄録の 74 ページで、雄の体重の推移に投与による明白な影響は見られなかったという記載がございました。あとグラフしかないのですけれども、ほぼ重なったようなグラフになっております。

○ 川口専門委員

そうであれば、肝臓の体重比のデータだけで毒性と言っていいかと思います。

○ 西川座長

ルールから外れることになってしまって非常に悩ましいのですけれども、私は今のお二人の意見に同意したいと思います。

○ 廣瀬委員

それはわかるのですけれども、全体的に見ると肝臓に対して毒性があるのですが、少なくともこの実験の中では比重量が増加しているだけで、ほかに何も肝臓に対する毒性が見られていないです。ですから、少なくともこの試験の中では肝臓の比重量は毒性に取らなくてもいいのではないかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうすると例外を設けなくても済むので非常に助かることは助かるのですけれども。

○ 山手専門委員

例外のことも言われたので、私としてはこの委員会で議論したということを残してもらえれば、廣瀬先生が言われた方法でも何ら問題はないと思います。ただ、議論の上では肝毒性を反映した所見の可能性は十分あるということを残しておいていただければ、私はそれでいいです。

○ 西川座長

ありがとうございます。川口先生もそれでよろしいですか。

○ 川口専門委員

はい。

○ 西川座長

そうすると、この試験では無毒性量が上がるということになりますので、修正をお願いいたします。

もう一つ、死亡率の増加を毒性所見としていいかということがあって、普通 2 年間の試験で死亡率がばらついて有意な差が付くことは、しばしばあることですので、それを

毒性所見と取ってきたということは、知る限りではないのですが、その点について、山手先生から何か御意見はありますか。

○ 山手専門委員

私もこれを読んでいて、書いてあったので、こういうのも毒性と取るのかなくらいにしか考えていなかったのですが、実際は確かに最高投与群があつたりすると食べる量が減ったりとか、かなりの毒性の影響が出てきたりして、影響は大なり小なり出てくると思っています。その場合は体重が10%以上の低下とか、ドーズの振り方がうまくいかなかったような場合で見るとな所見だと思います。

今回の場合はこれで見ると、雄の体重は全く変わっていないにもかかわらず、死亡率が上がっているということを踏まえると、やはり取っておいた方がいいのかなという気がします。体重が例えば25~30%くらい落ちてから死亡率が上がっているのだったら、投与量の設定ミスとか、あるいは検体の何らかの忌避するような行動だと思いますけれども、それを考えると今回の試験は体重が大きく変わっていないにもかかわらず、死亡率が落ちているということは、何か影響が出ているのかなという気がします。本来なら、それに伴う組織変化が出てくるのではないかという気もいたします。

○ 西川座長

ごもっともな御意見だと思いますけれども、今までに毒性所見として取ってこなかったと思いますので、ある意味また例外的なことになってしまうと思うのですが、過去の事例を事務局に調べていただくのは大変ですか。もしそういう事例があれば、問題ないと思います。

○ 高橋評価専門官

全体の用語検索をしてみます。

○ 西川座長

どちらにしてもこれは高い用量での影響ですので、ADIに関わることではないのですが、例外をつくるのはなるべく避けていきたいところですので、確認をしていただいた上で、また判断させていただきたいと思います。それによって無毒性量が変わるかどうか変わってきますので、とりあえず事務局に。

○ 前田評価調整官

この試験の37.6 mg/kg 体重/日が今のところ、原案でのNOAELになってございますので、ここの5,000 ppmの死亡率の増加と肝の比重量増加が両方とも毒性がないということになれば、雌の体重増加抑制の44.5 mg/kg 体重/日がNOAELに変わるという結論になります。

○ 西川座長

多少ADIに関わってくるということですね。そうであれば、より慎重に判定をしないといけないということになります。私の経験から行くと、2年間の試験で行けば、投与群で死亡例がたくさん出て、コントロールと比べて有意差が付くということはしょっちゅうあることだと思います。それをすべて毒性と取っているかということ、そうではないと思いま

す。過去の事例について、事務局でさかのぼって確認をしていただいて、それから判断したいと思います。

それでは、「(6) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②(ラット)」です。EU の ADI の根拠となった試験ということですが、NOAEL が 7 mg/kg 体重/日と非常に小さな値であるにもかかわらず、その根拠がよくわからないというところが問題です。これについて、川口先生からコメントが出ておりますけれども、説明をお願いしますか。

○ 川口専門委員

今の先生の御説明のとおりです。もう一つ、基本的な質問というか勉強させていただきたいのは、GLP のデータと non-GLP のデータとで、信頼性は GLP の方が高いと思いますけれども、その辺は考慮して ADI の設定につながっていくのかどうかを教えてください。

○ 西川座長

GLP の試験は当然信頼性が高いという見方をするのですが、非 GLP においても信頼性がおけるという判断ができれば、勿論それも ADI 設定のための試験にはなると思います。これまでもそうしてきた経緯があります。

○ 川口専門委員

今回は GLP で評価している方が数値が低いので、より詳しく調べた方がいいのではないかと考えたのですが、できない現状があるのであれば、仕方がないかなと思います。

○ 西川座長

確認ですけれども、52 ページからの表 30 です。EU、米国、豪州の評価がリストされているのですが、各評価の年は幾つですか。

○ 高橋評価専門官

米国が 2005 年、EU が 2002 年です、豪州が 2006 年です。

○ 西川座長

わかりました。EU の評価の後に米国と豪州が評価しているということですね。詳しい内容はわからないとしても、米国は EU が ADI を設定した試験については、何か言及していたのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

こちらの試験については、米国の評価書には載っていないようです。併合試験は 1 本目の先ほど死亡率を御議論いただいた併合試験のみで出していて、米国は 52～53 ページにある試験のみで、長期毒性はラットの部分を評価しております。値としては先ほどの 2 年の併合試験の方が 37.6 mg/kg 体重/日という値が出ているのですが、ADI の根拠として、これは発生毒性の方も考慮をしていて、一般に対する ADI としてはラットの 2 年間発がん性試験の 127 mg/kg 体重/日という値を使っていて、妊婦さんの方はウサギの発生毒性を考慮しているようです。

○ 西川座長

それはわかるのですけれども、つまり EU が ADI 設定に使用した試験については一切触れていないということですね。

○ 高橋評価専門官

あまり推定で言うてはいけないのですけれども、これはバイエルがもともと開発した剤ですが、海外では特許が切れていて、ヨーロッパの方はジェネリックの会社も含めたデータセットで評価されていると聞いております。

今回の抄録の中にもございますが、1995 年のデータについては、バイエルはデータの使用权はあるのですけれども所有権はなくて、バイエル自身のデータではないと言っております。

○ 川口専門委員

1 つ教えていただきたいのは、今日わかったことなのですけれども、インドの状況を説明されましたが、これは 1995 年に行われた試験だと思いますが、当時インドでは GLP が認められていなかったんですか。

○ 堀部課長補佐

OECD の加盟国と OECD が査察をして認めた非 OECD 加盟国の間では、GLP に関して同等の制度を持っていると認証して、データを相互に受け入れるという協定がございまして、インドがその協定に仮で、本当に参入という形には認められていないのですけれども、一応とりあえずのメンバーとなったのが 2003 年ということですので、1995 年の段階で全く GLP に関する制度がなければ、2003 年の仮加盟は考えにくいので、そういう意味ではある程度の GLP に関する制度はあったと思うのですけれども、それがその段階でどの程度、当局としてこの試験の信頼性は担保できるものだったかということは、当時のものでわからないというのが 1 点。

それから、2003 年に仮申請をして、もう 2010 年になっているのですけれども、まだ相互データを全部フルにできるような正規の認証国になっていないということは、インドの GLP 制度にまだ何かの欠陥があるのではないかとすることは推察されます。ただ、OECD の方も加盟国プラスアルファでやっていて、40 か国くらいを相互査察をしているので、そういう意味ではタイミング的には査察の年次がすごく空いてしまうので、インドの GLP のレベルが今どのくらいの水準であるかということが、明確に OECD と同等であるかどうかは判断できないと思いますので、そこは少しだけ割り引いてお考えいただく必要はあろうかと思います。

○ 川口専門委員

そういうことはないと思いますけれども、これは自称 GLP ということですか。

○ 堀部課長補佐

インドの GLP ということで、OECD のものに必ずしも整合性が取れているかどうかは、この段階では断言できません。

○ 川口専門委員

ありがとうございました。

○ 西川座長

どうでしょうか。この試験が一番低い無毒性量を設定しているわけで、中身を見ないことには何とも言えない。

○ 高橋評価専門官

今回は報告書も付いてきておりまして、抄録に基づいた結果というのは41ページの11行目から、EUが取ったと言われている肝臓の所見等は特に有意差が認められなくて、先ほども御議論がありましたような感じの10,000 ppmの雄の平均寿命の低下と雌の体重増加抑制を取って、現在の評価書の提案としては雌雄とも1,000 ppm。

○ 西川座長

それはわかるのですが、EUが何で7という極めて低い値を設定したかというところ。そこは確認しないといけないような気がします。

○ 高橋評価専門官

そうしますと、場合によってはコメントを出させていただいて、厚生労働省なり申請者なりに情報収集をしていただくことくらいしか、今のところはできないかもしれません。

○ 西川座長

これは非常にADIにクリティカルなところだと思いますので、もしそういうことができるのであれば、照会をお願いしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

議論は尽くせない部分が幾つか出てきて、やりにくい点があるのですが、次の生殖発生毒性試験について、御説明をいただけますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

42ページから「(1) 3世代繁殖試験(ラット)」でございます。こちらに関しましては、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったということで、最高用量が無毒性量となっております。一部、P世代の雌の甲状腺絶対及び比重量が有意に増加しております。両方が一緒に動いているということですので取ることになるのですが、抄録の方で毒性所見とされていなかったことから、現行は特に取らないという形で評価書の提案をさせていただきました。

代田先生からこちらに関してコメントをいただいております。この考え方でよいと思いますが、何らかの悪影響が見られる用量が含まれないので、ガイドラインには必ずしも合致していない試験です。なお、EPAはこの点について参照4で、ラット慢性毒性試験と同等の用量であることから、追加の試験は不要であると評価していますというコメントをいただきました。

43ページの3行目「(2) 2世代繁殖試験(ラット)」でございます。こちらにつきましては、現行は本文の方で11行目から取らせていただいている所見は、雄30,000 ppm、雌10,000 ppmの体重増加抑制と児動物の10,000 ppmの低体重を取っておりまして、無毒性量は親動物の雄で10,000 ppm、雌で3,000 ppm、児動物で3,000 ppmとしております。しか

しながら、表 27 の 3,000 ppm の卵巣の絶対及び比重量減少にマーカーを入れさせていただいております。こちらにつきまして、抄録では親動物の精巣の方でも値が動いております、精巣の比重量の増加、下垂体の絶対重量及び卵巣の絶対及び比重量減少が認められており、これらは親動物の体重増加抑制に伴う変化とされておりました。

また、卵巣重量につきましては、全群で認められております。この卵巣の重量変化は病理組織学的変化を伴っていないこと。他の長期毒性で認められていないことから、毒性でないとされておりますということを事務局からインフォメーションさせていただきました。

代田先生から、卵巣の重量は体重とは無関係に動くので、体重の低下による影響とは判断されません。発情周期回数に有意差がないので、機能に大きな影響を及ぼしていないのではないかと推察されますというコメントをいただいております。こちらにつきまして、もし 3,000 ppm の卵巣の絶対及び比重量減少を毒性と判断されますと、この試験での無毒性量の設定が親動物についてできないということになります。

44 ページの 4 行目「(3) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。こちらにつきましては、母動物はいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった。胎児につきましても幾つか所見が見られておりますが、用量相関性がなかったことから、投与による影響はないと判断をされまして、最高用量が無毒性量と判断されております。こちらに関しまして、45 ページの代田先生からコメントをいただいております、何らかの悪影響が見られる用量が含まれていませんが、最高用量は 1,000 mg/kg が限度量でございますが、ガイドラインに合致しますというコメントをいただきました。

45 ページの 3 行目「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。結果は表 28 に示してございます。3,000 ppm で母動物死亡例、吸収胚の増加、生存胎児数減少が認められました。胎児の方で低体重で、こちらは有意差はございましたが、取っております。骨格変異、骨化遅延等が認められました。

本文の 8 行目から臍帯ヘルニア、水頭症の 1 例、腎盂拡張等につきましては、検体投与の影響とは判断されなかったということを記載してございます。

12 行目から「椎骨弓の骨化遅延が全投与群で認められたが」というところで、こちらはすべて有意差が最低用量 30 mg/kg 体重/日からございました。13 行目から抄録の記載を踏襲する形で書いてございますが、30 mg/kg 体重/日投与群では背景データの範囲内にあり、300 mg/kg 体重/日投与群では、こちらは背景データから逸脱しておりますが、その他の部位での骨化遅延がないということで、検体投与の影響ではないという抄録の記載を踏襲した形で書かせていただいております。

具体的な椎骨弓の背景データ等の生の数字でございますが、抄録の毒の 139 ページの下から 2 つ目の行にございます。こちらは頻度として、すべて有意差が上向きに付いております。背景データとしましては、表の外の下 3 行の真ん中の行で、頸骨遅延、椎骨弓の背景データとしては、0~1.84%が背景データということで記載してございます。

事務局から、被験物質の均一性についてのコメントをさせていただきました。報告書を

見ていきますと、報告書の中の記載として、本試験の結果が用量設定のために実施された予備試験の結果と違いが大きく、投与に用いた懸濁液中の原体の粒子径の差による吸収の違いによるとの記載があったということから、確認の意味でコメントをさせていただいてますけれども、それ以上の記載がないということで、代田先生からもコメントをいただきました。

米国では椎骨弓の遅延を毒性と判断しておりまして、46 ページから記載してございます。前回のたたき台では、47 ページにまたがってしまっていますが、椎弓の骨化遅延ということで 300 mg/kg 体重/日のところから影響として取っております。椎骨弓の骨化遅延に関して、代田先生からコメントをいただいております。

こちらにつきましては 300 mg/kg 体重/日の議論でございますが、「背景データを超えた頻度で骨化遅延が増加していたので、米国では影響とみなしたのではないのでしょうか。抄録では脊髄の発達に特異的に作用するものではないことから、毒性学的に重要ではないと判断しています。前回より胎児の無毒性量が上がっておりますが、変更の経緯等について御説明をお願いいたします。前回評価された大谷先生の意見はいかがでしょうか」ということで、こちらを代田先生に御返信するのが遅くなってしましまして、今回こちらの矢印で事務局からコメントをさせていただいている、更に代田先生のコメントをいただくという時間がございました。申し訳ございません。

これに対する回答としまして、今回は抄録をベースに書いたということで、椎骨弓の所見については 3,000 のみを取っております。前回は同じく 46 ページの前たたき台のところ、胎児の所見になっているのですけれども、吸収胚数及び着床後胚、胎児死亡数増加というものも 300 mg の毒性として取っております。それらを前回は取って、今回は抄録の方でも影響としていなかったということで、抄録ベースで書いたということで、若干その無毒性量に違いが出てきております。

前回の大谷先生のコメントでございますが、この提案どおりで特段のコメントはなかったという状況でございます。

骨格変異の 13 肋骨と第 4 胸骨の関係で、どんなものだったのでしょうかという御質問を代田先生からいただいております。報告書の 16 ページの記載以上のことは確認できませんでした。

以上でございます。

○ 西川座長

生殖発生毒性試験については 4 つの試験があります。その中で幾つか代田先生からコメントが出されています。事務局の回答に対して、代田先生の意見を承る時間がなかったということですので、それについては引き続きお願いしたいと思いますが、特に無毒性量に関することについては (2) の試験ですか。卵巢重量の減少ということについて、これは代田先生は結局どういうふうに判断されていますか。これを毒性と取ってしまうと無毒性量が変わるということになりますので、結局これは毒性ではないと言われているのか、よく

わからないですね。

○ 山手専門委員

毒性ではないという御理解ではないかと思います。

○ 西川座長

そうとも取れますね。確認をしていただいて、毒性がなければ全く問題はないわけですが、毒性と取るべきだというような主張をされるようでしたら、また議論が必要になると思いますので、その点を重点的に確認していただければと思います。

何か今までの中で、生殖発生毒性に関して御意見があれば承ります。ないようでした遺伝毒性について御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

すみません。ウサギの椎骨弓の遅延等の 300 mg/kg 体重/日での所見はどのように取ったらよろしいでしょうか。前は 300 mg/kg 体重/日のところに胚死亡、椎骨弓の骨化遅延を取って、30 mg/kg 体重/日が無毒性量としておりまして、今回は 45 ページの抄録ベースでの提案ですと、1 つ無毒性量が上がった形になっております。

○ 西川座長

代田先生は判断されていないんですね。こういうのははっきりおっしゃっていただかないと困りますので、これも同様に重点的に確認していただくということにしたいと思います。よろしくお願いします。

それでは、遺伝毒性について御説明をお願いします。

○ 高橋評価専門官

47 ページから「14. 遺伝毒性試験」でございます。表 29 の原体の結果でございます。いずれも陰性の結果でございました。太田先生からコメントをいただいております、遺伝毒性に関しては陰性で問題ありません。評価書の記載内容にも修正はありませんというコメントをいただきました。

以上でございます。

○ 西川座長

特に遺伝毒性については懸念すべき結果はないということで、太田先生からも陰性で問題ないというコメントをいただいております。各試験については以上で本日の審議は終了したいと思いますけれども、少し積み残しがあるということと、2 年間の併合試験で EU が評価した根拠がよくわからないということがあります。ただ、41 ページに山手先生から、この試験について了承しますというコメントが出ていますけれども、これは試験データ全般を御覧になって、事務局が作成した評価書（案）に問題ないという理解でよろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

メーカーが出してきた農薬抄録を反映した形で記載されていますし、肝臓の所見も見る限りでは問題になる所見は有意差も出ていませので、私自身は評価できるのかなと思っ

ています。

これに関連して、先ほどから出ています平均余命の低下と死亡率の増加ですね。これは同じことを意味していると思いますけれども、もしこれがメーカーの方に確認できるのであれば、平均寿命とかそういうものをなぜ意識した形の毒性評価をしているのかを聞いていただければいいかと思います。それと同時に座長から言われました、ほかの剤でのこういう平均寿命を毒性として利用しているのか、あるいは利用していないのかということも含めて検討していただければと思います。

○ 西川座長

どうぞ。

○ 津田専門委員

確かに死亡率の増加等がありますけれども、(5)と(6)は基本的にほとんど同じ実験をしているわけですね。何で少し摂取量が違うかというと、(6)の方はたくさん食べるようになったから、同じ ppm で上がっていると言って、統計の仕方は違うけれども、一番高いところで有意差をもって死亡率が増している。いろいろあるにしても、両方同じように出てそうだというのだとすると、やはり積極的にこれを置かなくてもいいのではないかと。

EU のことは確かに、山手先生も今おっしゃいましたけれども、その 2 つを見た上で申請者が肝臓にはないと言っていて、病理の先生方はそう言うのであれば、もしかしたら向こうが一けた考え違いをしたかもしれないわけで、そこまでやっても意味はないかもしれないので、原案どおりというのが妥当な気がします。

○ 西川座長

最終的に EU の NOAEL の根拠がわかなければ、そういう対応をしないといけないと思います。全くデータがないわけではないし、それを独自に評価することは可能だと思います。津田先生のおっしゃるとおりだと思います。とは言え、できる限りそういう根拠がわかるような、確認をした上でということだと思います。

平均余命の低下は初めて見ましたね。こういう評価は恐らくほとんどしていなと思いますが、これは申請者に聞けることですか。

○ 高橋評価専門官

このデータの使用权だけあるデータということで、どの程度メーカーに回答権があるかわからないですが、いずれにしても、こちらから厚生労働省の方にコメントを出します。

○ 西川座長

では、これもあまり見たことのない評価ですので、確認できるものであれば、確認していただきたいということにしたいと思います。

○ 川口専門委員

戻ってもよろしいですか。たたき台の 44 ページの代田先生が残されたコメントの卵巣の重量が毒性か毒性ではないかということですがけれども、毒-127 を見ると、実重量が書いて

ありますが、表 3 というものです。87 とか 77 と書いてありますが、これは mg だと思いますが、私の経験では、この程度であれば毒性とは言わないです。大体 10 とか下手したら一桁になると毒性です。

○ 西川座長

では、代田先生とやり取りをする際に、そういう意見がありましたということを付け加えてください。

○ 高橋評価専門官

この表 3 でございますが、それぞれ実重量と体重比重量ということですが、これは対照群に対する変動率ということで、実際の重さが出ているわけではないです。コントロールを 100 としたときに、たとえば 30,000 ppm での実重量は 59% 程度に低下しているという表です。

○ 川口専門委員

わかりました。多分それでもパーセントであれば、通常 100 mg くらいのものが 10 mg くらいになると毒性なので、問題ないと思います。ちなみにそういう求め方をしているのであれば、先ほどの肝臓重量のあれもそういうことですか。コントロールと比較してのパーセンテージでエンドを出したということですか。

○ 高橋評価専門官

それ以外に何か別のパラメータを更に加えたと聞いていますので、確認をします。

○ 西川座長

その他、御意見はございますでしょうか。ないようでしたら、本日の審議を踏まえて幾つかの追加資料要求を出したいと思います。内容については事務局で整理をしていただいていますので、確認をしたいと思います。今後の進め方について、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、この死亡、EU のことに関してはコメントとして出させていただいて、整理したものをまた御確認いただきたいと思います。代田先生のコメントはもし可能であれば、そのコメント確認の際に代田先生のコメントを追加した形でお送りできればと思いますが、先生の方のお時間の都合等で御相談したいと思います。

○ 西川座長

以上でよろしいでしょうか。それでは、そのようにお願いしたいと思います。本日の審議事項は以上ですが、議題「(2) その他」はありますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

資料 4 の 1 枚紙を御覧いただけますでしょうか。前回の部会以降に幹事会としまして、昨年 12 月 15 日と本年 2 月 1 日で 2 回開催されております。その中で各評価部会から幹事会に対して検討を依頼することになった案件について、幹事会の方で審議が行われたところでございます、その結果につきまして、簡単に御報告をさせていただきたいと思います。

す。

1 つは、暴露評価対象物質に関する要約の書き方を統一すべきとの御意見がございました、その書き方についてどうしたらいいかとうことで幹事会の方に検討を依頼されたのですけれども、本件につきましては暴露評価対象物質ワーキンググループの方で詳細を検討していただいているところでございますので、その結論を待つて最終的にどういう書き方をするかを検討したいということでございます。

もう一つは、有意差がない所見の評価書への書き方についてということで、本日も SS マークを付けて脚注で書き方を変更しますと申し上げたところがございますけれども、有意差がない毒性所見で表中にないものについては本文中に記載するというルールがあったのですが、有意差がないものを表から全部削除してしまうと、毒性所見がすべてないという事態が起こることがございまして、どう書きましょうということを議論いただいたところでございます。

結果的には、有意差のないものであっても毒性所見と見るべきものについては、表中にその旨をアスタリスク等々のマークを付けて、表の欄外に有意差はないけれども、毒性所見と取りましたというエキスパートジャッジメントの結果であることを明記した上で、表中に残すというルールを各部会で統一して取りましょうという結論を得たところでございます。

12 月 15 日にこの 2 つの一般事項が議論されていますが、2 月 1 日につきましては個別剤の報告等々でございまして、このような一般事項の審議はございませんでしたので、幹事会の決定事項あるいは御報告事項はこの 2 点でございます。

以上です。

○ 西川座長

それでは、今の点について、何か御意見、御質問はございますでしょうか。ございませんか。どうもありがとうございました。

それでは、事務局からその他に何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

次回以降のスケジュール、今後の開催日程についてのみ、お知らせをさせていただきます。本部会の評価第四部会につきましては、次回は飛び石連休の谷間で大変恐縮でございますが、3 月 25 日金曜日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。また、次回の幹事会につきましては、3 月 14 日月曜日の開催を予定しております。

以上でございます。

○ 西川座長

ほかに何かございますでしょうか。ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。