

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 三 部 会 7 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成23年6月1日（水） 13：59～17：32

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- （1）農薬（ジカンバ）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、臼井専門委員、川合専門委員、佐々木専門委員、高木専門委員、永田専門委員、増村専門委員

（他部会からの出席専門委員）

赤池専門委員、林専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、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、堀部課長補佐、高橋評価専門官
鈴木技術参与、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 ジカンバ農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 ジカンバ論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いようでございますけれども、本日、当初からお越しいただく先生方は皆様おそろいでございますので、ただいまから第7回農薬専門調査会評価第三部会を開催させていただきます。

本日は、評価第三部会の先生方、9名お越しいただく予定です。また、食品安全委員会からは3名の委員が出席しております。

それでは、以降の進行を三枝先生にお願いいたします。

○ 三枝座長

皆様こんにちは。

それでは、これからジカンバの審議に入りたいと思います。

このジカンバに関しましては、幹事会において各部会での割り当てが決められていて、当部会での担当ということになっております。

本日は、親委員会から小泉委員長初め 3 名の先生方に来ていただいておりますし、また第一部会からは、林先生、赤池先生に助っ人をお願いしておりますので、よろしく審議のほどお願いいたします。

それでは、資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、その前に、この会議は非公開という形でよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

御案内にも書きましたけれども、本日は非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

それでは、資料確認させていただきます。

お手元でございますけれども、議事次第、座席表、農薬専門調査会の専門委員名簿に加えまして、資料 1 といたしまして昨日現在での農薬専門調査会の審議状況一覧、資料 2 といたしまして、本日御審議をいただきます農薬評価書ジカンバの案、資料 3 といたしましてジカンバの論点整理ペーパーでございます。

過不足等ございませんでしょうか。何かございましたら事務局までお知らせください。

○ 三枝座長

皆さんおそろいですね。よろしいようです。

それでは、本日は農薬（ジカンバ）の食品健康影響評価について審議したいと思います。

経緯を含めて、事務局のほうから御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、ジカンバにつきまして御説明を差し上げたいと思います。

まず、おわびでございますけれども、資料 3 としてつけております論点整理ペーパーでございますが、これは幹事会において先生方に振り分けを御検討いただく際に作成したものでございます。評価書をさらに精査していく段階で、所見が認められなかったと書いていたところにも書き加えるべきことがあったりとか、そういうことがございますので、本日の御説明では資料 2 を使いまして説明いたします。基準値等の資料はございますのでつけておりますけれども、論点としては、若干正確性に欠ける部分があるかもしれないということを御了承いただければと思っております。

それでは、資料 2、評価書（案）に基づきまして説明させていただきたいと思います。

まず、4 ページの審議の経緯でございますけれども、ジカンバにつきましては、2005 年に当初残留農薬基準の告示がなされたものでございます。厚生労働大臣のほうから 2010 年 8 月に残留基準設定に係る食品健康影響評価に関して、また農水省のほうからも、飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について、それぞれ要請をいただきまして、本日、評価第三部会での御審議をお願いするものでございます。

それでは、剤の中のほうに入っていきたいと思います。7 ページからでございます。

ジカンバでございますけれども、7 ページ 23 行目から構造式を記載しておりますが、ベンゼン環にいろいろな官能基のついた、比較的シンプルな構造をした剤でございますけれども、芳香族カルボン酸系の除草剤でございます。植物ホルモン用の作用がありまして、雑草類を枯死させると考えられております。国内では芝とか草地など、食用に用いないものに関して、これまで農薬登録がなされておりました、暫定基準も設定されているものでございます。先ほど若干御説明しましたが、今回はインポートトレランス、それからえさの中の残留基準値設定の要請がなれております。海外ですけれども、米国、カナダ、オーストラリア等で登録がとられているものでございます。

8 ページから安全性に係る試験の概要について御説明いたします。

まず、13 行目から動物体内運命試験でございます。既に御覧いただいておりますように、動物体内運命試験の本数が非常に多くございますけれども、簡潔に説明を進めさせていただければと思っております。

まず、14 行目から Wistar ラットを用いました体内運命試験、1 本目でございます。血中薬物動態学的パラメータにつきましては表 1 の中に示されておるところです。0.5 時間後に第 1 ピークを示しております、一たん 1 時間後で半分まで低下し、それから再び上昇して、2 時間から 4 時間のところで第 2 のピークを示すものでございます。このような動態から腸肝循環が示唆されているところでございます。

27 行目、表 1 の中の AUC に関しましては、単位の並べ方を変更させていただきました。以降、同じ AUC の表記に関しましては、単位を全部事務局のほうで修正させていただいております。

腸肝循環ということに関連してだと思っておりますけれども、永田先生のほうから、胆汁中への排泄データがないのか、あればデータを示したほうがよいと思われますということで、メーカーに問い合わせてくださいというコメントをちょうだいしております。

9 ページにいきまして、2 行目から吸収率でございます。投与後 168 時間における吸収率は、低用量群で 90.5 から 97.9%、高用量群で 98 から 99.7%というふうに算出されております。

8 行目から分布でございます。主要臓器及び組織における残留放射能濃度は、表 2 に示されております。いずれの投与群におきましても、4 時間後で組織中の放射能濃度は最大となっております、腎臓で最も高濃度の放射能が検出されておりますけれども、組織中の総残留放射能は約 3% TAR 程度でございます。組織中の半減期は 2 時間から 4 時間ま

でございまして、投与 168 時間後には検出限界に近い値あるいはそれ以下に減少しております。

21 行目、ボックスでございすけれども、永田先生のほうから、「臓器の濃度を表記する際の基準はあるのでしょうか。表記の濃度が不統一です。基準を明確にして統一すべきだと思います」との御意見をいただいております。原則的な示し方ですけれども、組織中の放射能濃度につきましては、単位としては「 $\mu\text{g/g}$ 」、有効数字 3 桁で整理するということで、統一してやっていたところでございます。一部、後半のところで「%TAR」で示していたところがございすが、この点については後ほど御説明させていただきます。

それから、10 ページ 2 行目から代謝でございす。代謝の関係ですけれども、尿糞中の主要成分は、10 ページの 17 行目、表 3 に、それから肝臓及び腎臓中の主要成分は 19 行目からの表 4 に示しております。尿中の代謝物の大部分は親でございまして、主な代謝物としましては、B と E が少量検出されております。糞中の主要成分は親と B でございました。肝臓、腎臓につきましては、残留放射能の大部分が親化合物でございまして、腎臓中で E が微量に検出されております。それから、高用量の投与群の雌雄の尿をプールした試料の中から、代謝物 C、F、それと F の分析中生成物 G というものを含めて、検出されております。

11 ページにいきまして、1 行目から排泄でございす。投与後 168 時間の尿糞中排泄率は表 5 に示しております。主要排泄経路といたしましては尿中でございす。速やかに排泄されまして、24 時間で 85 から 98%TAR が尿中に排泄されております。糞中への排泄率は 2%TAR 未満でございました。排泄速度、経路に投与量、性別による差は見られておりません。また、呼気中への排泄は認められておりません。

それから、11 ページ 14 行目からラットの 2 本目、今度は動物種が SD ラットでございすけれども、SD ラットを用いた体内運命試験が実施されております。

21 行目から分布でございす。この場合には単回経口のものと、それから皮下投与とか、いろいろな投与形態で実験がなされておりますけれども、まず単回経口投与群での肝臓、腎臓、それから血液中の放射能濃度を表 6 に示させていただいております。

表 6 でございすけれども、12 ページ、当初、1 行目からお示ししておりました表 6 のほうは、「%TAR」で表記させていただいておりますが、その下の 5 行目のところで、永田先生のほうからコメントをいただいておりますが、「表記の濃度基準が不統一です」ということで、先ほどもちょうだいしたコメントですけれども、「投与 72 時間後のデータは必要ないと思います」ということに対しまして、事務局のほうで再度確認をしまして、報告書の原文のほうに「 $\mu\text{g/g}$ 」で示した濃度系の放射能濃度を示したものがございましたので、表 6 のデータをこちらのほうに修正させていただきたいと考えております。

結果の概要でございすけれども、戻っていただいて 11 ページの 24 行目からですが、単回経口では、1,600 mg/kg 体重投与群で、雄 1 例、メス 3 例の合計 4 例が死亡、それ

から雌雄各 2 例の 4 例が瀕死となりました。100 及び 930 mg/kg 体重投与群の肝臓、腎臓及び血液中の放射能濃度は急速に上昇し、投与 1 時間から 9 時間で最大となりましたけれども、投与 72 時間後にはほとんど消失しております。

それから、混餌投与の場合でございますが、こちらでは、肝臓、腎臓、血液、筋肉中の放射能濃度はほぼ同程度で、脂肪中濃度は低かったという結果でございました。組織中における放射能濃度は、少なくとも投与開始 13 日後にはほぼ平衡状態に達しておりました。

12 ページ 7 行目から代謝でございます。24 日間混餌投与の 10,000ppm 投与群の雄の尿を採取して、尿中代謝物の同定試験が行われております。尿中放射能の 99%以上が抽出されておまして、親化合物であることが確認されております。一部はグルクロン酸抱合体 (E) であると考えられました。

12 ページ 14 行目から尿糞中排泄でございます。表 7 に尿糞中の排泄率を示しております。投与経路を問わず、ジカンバは尿中に急速に排泄されておまして、単回経口投与群では 24 時間で 92 から 93%TAR、皮下投与群では投与後 11 時間で約 90%TAR が排泄されました。性差は認められておりません。24 時間混餌投与群でも、ほとんどすべての放射能が急速に排泄されております。

13 ページ 6 行目からラットの 3 本目の試験です。これに関しましては、SD ラットに対して単回経口投与した場合の尿糞中の排泄試験が実施されておまして、投与後 96 時間で 86%TAR が尿中、2.5%TAR が糞中に排泄されております。尿中の放射活性成分としては親化合物でございました。

13 行目からラットにおける体内運命試験の 4 本目でございます。Wistar と SD の双方のラットを使いまして、非標識のジカンバをまず 14 日間混餌投与した後、ラベルしたものを強制経口投与した場合の血中濃度推移について検討されております。表 8、表 9 に Wistar ラットでの結果、それから表 10 に SD ラットでの結果が示されております。いずれの投与群におきましても、0.5 から 1 時間で血漿中濃度は最高値に達しておまして、その後低下しております。血漿中の濃度は投与量の増加に伴って上昇しておりますけれども、この後、永田先生から加筆をいただいておりますが、「高用量における血漿中濃度は、投与量の増加比よりもより多い増加比を示し、排泄（腎排泄）の飽和状態が観察された」という修文をいただいております。

ここにつきましても、表 8、表 9、表 10 の AUC の単位表記を事務局で修正させていただきました。

14 ページ 6 行目からラットの体内運命試験 5 本目でございます。こちら、Wistar ラットに非標識のものを 94 日間混餌投与し、途中途中でラベルされたジカンバを経口投与して、血中濃度の推移が検討されております。また、非標識のジカンバを 94 日間の混餌投与したラットについて、尿中の酵素ですとか血漿中のクレアチニン、尿素などが測定されております。

この試験での血漿中薬物動態学的パラメータが表 11 に示されております。血漿中の濃

度は 0.5 から 2 時間で最高値に達しまして、その後、3 相性に低下しております。表中では初期相と終期相を書いておりますけれども、データの中には、この真ん中に中期相というものの記載があるところがありました。血漿中の濃度は投与量の増加に伴って上昇しております。

それから、生化学的な検査の結果でございますけれども、LDH を除いて、9,600 ppm 投与群では、600 ppm 投与群と比較して、尿中の酵素活性が雄で 11 から 13%、雌では 32 から 86%低下しております。

15 ページ 6 行目からウサギとイヌでの体内運命試験でございます。組織中の残留放射能濃度及び排泄率は表 12 に示しております。

イヌにおきましては、血中放射能濃度は投与 1 時間後に 55.4 $\mu\text{g/g}$ (最高値) となりまして、その後急速に低下して、96 時間後には 0.08 $\mu\text{g/g}$ まで低下しております。いずれの動物種におきましても、組織中残留放射能は腎臓で高かったが、投与 96 時間後には低下したという結果ございました。排泄は速やかで、投与後 16 時間で大部分の放射能が排泄され、主要排泄経路は尿中でした。

16 ページ 9 行目から、ラット、マウス、ウサギ、イヌでの代謝の比較試験が行われております。この場合の各動物種における組織中残留放射能が表 13、尿糞中の主要成分が表 14、尿糞中排泄率を表 15 に示しております。

ラットとイヌにおきましては、血中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値に達しております。いずれの動物種におきましても組織中の残留は低く、投与 96 時間後には、いずれの組織でも 0.2 $\mu\text{g/g}$ 未満となりました。組織中放射能の大部分は親化合物として尿中に排泄されております。

この先、永田先生から修文いただいておりますけれども、「複数の微量代謝物が各動物の尿中及びマウスの糞中で検出されたが、同定された B について表 14 に示した」ということでございますけれども、「表 14 に示した」というのが 13 行目、14 行目のほうに入っておりますので、ここのところは書き方を工夫させていただければと思っております。例えば、14 行目の後に、尿及び糞中の主要代謝物は B であったということを明記するというものもあるのかと考えております。後ほど御意見を伺えればと思います。

それから、17 ページの 6 行目から、(8) といまして、今度はフリーのジカンバとアミン塩類での代謝の比較試験が行われております。これは、ジカンバ以外に、ジカンバのジェチルアミン塩、イソプロピルアミン塩、ジグリコールアミン塩で希釈したものを投与した形で、代謝の比較がなされたものでございます。

ジカンバと各種塩類との間で、尿糞中への排泄、血中濃度、代謝物に有意な差は認められず、これらの塩のラットにおける吸収、排泄及び代謝は、実質的には同等であると考えられております。結果のほうは、放射能分布は表 16、それから主要成分については表 17 のほうにまとめさせていただいております。

それから、18 ページの 4 行目からですけれども、ラットの尿中代謝物の測定がなされ

ております。植物の体内運命試験は後ほど出てまいりますけれども、この中で代謝物 C というのが出てくるのですけれども、この代謝物 C というものが動物体内運命試験で同定されておりませんでしたので、本試験では、ラットの排泄物中における C の存在を調べるということを目的にして実施された試験でございます。先ほどの遊離酸、アミン塩類の比較保存試験での 24 時間後の尿を冷凍保存した試料で、代謝物 C の分離、同定試験が実施されておりまして、親化合物が 91.9%TRR、代謝物 C は 0.0048%TRR 検出されたという結果でございました。

それから、18 ページ 15 行目から経皮での吸収試験でございます。

経皮の 1 本目でございますけれども、吸収速度は極めて低く、いずれの投与群でも体内吸収率は最大で約 1%TAR という結果でございました。主要排泄経路は尿中 でございました。

24 行目からラットでの経皮吸収試験の 2 本目でございます。こちらでも、血中放射能は急速に増加し、投与 1 時間後に C_{max} に達しております。その後、急速に減少するという形になっておりました。浸透率は、それぞれ 0.02 及び 81.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ というふうに計算されております。

それから、19 ページ 6 行目から畜産動物での体内運命試験結果でございます。

7 行目からヤギの結果です。ヤギでございますけれども、投与開始後 4 日間における尿、糞及び乳汁への排泄率は、それぞれ 83.1、8.49、0.019%TAR ということで、主要排泄経路は尿中 でございました。組織中残留量は筋肉で最も高い結果にございまして、0.124% TAR、その他腎臓、肝臓、脂肪に認められておりました。尿、糞及び各組織中放射能の大部分が親化合物で、B が 1.23 から 11.8%TRR 検出されております。その他、尿中からは代謝物 C が検出されております。永田先生のほうから「同定代謝物」というふうに加筆をいただきました。

19 ページ 22 行目からニワトリの単回投与での体内運命試験でございます。組織中の放射能濃度と代謝物につきましては表 18 に示されております。血中の放射能濃度は経口投与 30 分後に C_{max} に達しておりました。静脈内投与したニワトリにおいての血中放射能の半減期は 1.1 時間でございます。いずれの投与群におきましても最大残留値を示したのは腎臓でございまして、排泄物、腎臓中の放射能の大部分が親化合物、排泄物中には代謝物 B が 1 から 5%程度検出されております。排泄は速やかで、96 時間で 78.4 から 87% TAR が排泄されております。

20 ページの 4 行目からニワトリの 4 日間の反復投与試験による動物体内運命試験の結果でございます。投与開始 4 日後の組織（肝臓、筋肉及び脂肪）、それから投与期間中の卵における残留放射能は低い状態でございました。卵での残留量に時間の経過に伴う増加は認められず、また、卵黄、卵白の間にも差は認められておりません。排泄物を含めまして、排泄物、肝臓、卵の残留放射能の主要成分は親化合物でございました。そのほか、代謝物として、排泄物中では B 及び C、肝臓では I が検出されております。この試験でも

排泄は速やかでございました。

それから、20 ページ 22 行目から代謝物 B の体内運命試験でございます。

まず、22 行目からは SD ラットでの単回経口投与で、代謝物 B の体内運命試験が実施されました。

26 行目からは吸収でございますが、代謝物 B の体内吸収率は、投与後 48 時間で 95% 以上と考えられております。

21 ページにまいりまして、分布でございますが、投与 168 時間後の組織中残留放射能を表 19 に示しております。組織中へはほとんど残留はしておりません。

11 行目から代謝でございます。表 20 に主要代謝物を記載させていただいております。B の代謝試験におきましては、尿中放射能の主要成分は B のままでございまして、さらに主要な代謝物としましては、B のグルクロン酸抱合体である F 及び P でございました。ケージ洗浄液中の代謝物プロファイルも尿中と同等でございました。

25 行目から排泄でございます。表 21 に呼気、尿及び糞中の排泄率を示しております。放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間で大部分が尿及び糞中に排泄されておりまして、主要排泄経路は尿中 でございました。呼気中はわずかでございます。

22 ページ 5 行目から 2 本目のラットでの体内運命試験でございます。これは、非標識のものを 14 日間混餌投与した後、ラベルしたものを単回経口投与して行われたものでございます。

11 行目から血中濃度推移でございます。血漿中薬物動態学的パラメータが表 22 に示されております。血漿中の放射能濃度は、雄で 0.5 から 2 時間、雌で 0.5 から 4 時間後に C_{max} になりました。375 mg/kg 体重までの投与群では、 $T_{1/2}$ は雌雄でほぼ同等でございましたが、500 mg/kg 体重投与群では雌で遅延が認められております。 C_{max} 及び AUC は投与量に関連して上昇しておりますけれども、 C_{max} は雌雄ともに 250 mg/kg 体重以上の投与群でプラトーに達しております。

23 ページにまいりまして、1 行目から代謝でございます。尿、ケージ洗浄液及び糞中の主要代謝物を表 23 に示しております。B を投与した場合の尿中放射能の主要成分は B でございまして、主要代謝物は F と P でございました。糞中の主要成分も B、主要代謝物は P という結果でございました。

23 ページ 14 行目から排泄の結果でございます。排泄率につきましては表 24 に示されておりますが、速やかに排泄されておりまして、投与後 48 時間で 70% TAR 以上が排泄されております。主要経路は尿中 でございました。

動物体内は長いのですけれども、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

親化合物及び主要な代謝物である B についてのデータがいろいろございますけれども、永田先生、よろしくお願いいたします。

○ 永田専門委員

今お話があったように、何度も何度も繰り返しやられていて、ちゃんとしたデータが出ていると思いました。まず1点。

動態的にほとんど問題ないと。答を先に言いますと、大きな問題は出ないだろうというふうに思いまして、実際の中身とこれを見合わせて、私もそんなに積極的に修正するところはなく、大きな影響はしないだろうと。

ただ1つ、腸肝循環があると。もう1点、7ページの構造式を見ると、実は代謝をやっている人間からすると、これを見たら、どこが代謝されるか大体予測がつくのですね。大体メチルがとれて、まず最初にそれ。それから、ベンゼン環のところに水酸基が起これば、恐らく水酸基はそこしか起こりませんので、あとは抱合であるというのは大体の予測は、構造を見てわかるのですが、思ったほど代謝されないというのが第一印象です。もうちょっと代謝が起これるのではないかというふうに私は思ったのです。

その理由は、腸肝循環が実は非常に大きいと。結果的にこの剤は腎臓からほとんど排泄されると。問題を言うと、腎臓に排泄の依存性が高いというところに、場合によっては濃度が高い場合に腎毒性が出るのではないかと、毒性の影響も見たのですけれども、それも余りないので、今言いました動態的には大きな問題はないのではないかと考えております。

私、9ページにコメントをつけさせていただいたのですが、私の書き方も不十分だったということがありまして、実は臓器における残留放射能の濃度が、よく見ると、ここに書いていない臓器でも、血液によって高い臓器もあったりして、どこで線引きするのかなと思ったのです。ほかのところを見ると、むしろほかの臓器は若干高めにあるのに、それは書かないでいいのか。肝臓もちょっと高かったかな、あるいは同じぐらいかなというのがあったのですけれども、その点が気になりましたので、実はこのコメントをつけさせていただきました。その辺のところ、実際どういう対応をされているかというのをお示ししていただければいいかと思えます。

あと、今言いましたように腸肝循環がかなり大きいと。恐らく胆汁中にもかなり多く排泄されているのですけれども、実は吸収が非常にいい。入ったものは短時間にほぼ100%吸収されているだろうと。だから、腸肝循環にいったものも、本来なら抱合体が腸肝の胆汁に排泄されるケースが多いのです。分子構造が大きくなると、どちらかというと胆汁のほうに流れるケースが多いので、そうすると胆汁のほうに抱合体がいくのかなと思ったら、そうでもなくて、未変化体が胆汁にいつてしまっていて、それが結局腸肝に回ってきて、またすぐ吸収されて、結果的に腎排泄で最終的に排泄されるというのが、どうもこの剤の特徴的な動態のようです。そういう意味で、胆汁への排泄量があれば、よりその辺が明確にできるかなと思いましたので、コメントさせていただきました。

それから、16ページです。先ほど言いましたように、代謝産物は非常に少なく、抱合体も入れてたかだか数%しかないのです。ここに挙げてあるBと書いてあるのは、あ

くまでも構造が同定されたものであって、フラクションの放射能で見ると、B より高いフラクションが幾つかサンプルであるのです。そうすると、上の部分は、先ほど言われたように、表 14 と先に書いてあって、ちょっと見落としましてこういうふうに書いてしまいましたけれども、ここに複数の微量代謝産物があって、その中で同定されたもの B と書いたほうが、正確な代謝のニュアンスを伝えることができるかなと考えました。

もし代謝産物の量が非常に多ければ、未同定のものも明らかにされるとか、未同定のもの放射活性を示せというふうにしたほうがいいかなと思ったのですが、先ほど言いましたように、たかだか 1% もいかないうな代謝産物をそこまで言っても仕方ない。同定されたものを出したほうがいいのではないかという判断で、こういう表現がいいのではないかと考えました。

それで、同じようなところで 19 ページ、これも、代謝産物 B といったら同定物であるというふうに思ったのですが、あえて「同定代謝物」と言葉を入れたほうがいいのではないかと、加えさせていただきました。

あと、代謝産物の B の動態についても、これはメチル基が外れて水酸基になったということで、特性が、水に溶けやすくなるから若干落ちるかなと思ったのですが、これも結構吸収がいいみたいです。もともとカルボン酸がついているから、これを見たとき、吸収はいかないかなと思ったのですが、塩素が 2 個ついているから、これで吸収が非常に早いのだろうというふうに勝手に思った次第です。

全体は以上です。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございました。

先生からコメントいただいている残留放射能濃度の統一ということは、要するに残留が多いほうから入れているのかということですね。

○ 永田専門委員

そうですね。濃度のどの辺までに基準があるのか。どのぐらいの濃度までを記載するのか、あるいは重要な臓器なのか、そこら辺のところが場所に統一性がないようなところがありましたので、もう一度その辺を見直していただきたいと思うのです。

○ 堀部課長補佐

原則論としましては、血中全血ではなくて血漿の濃度よりも高いものを拾い上げるということを原則にしております。ただ、データによっては血漿のものがないときには、全血より上のものをとることもございますけれども、原則論としては、血漿よりも濃度の高いものということで整理をさせていただいております。

ただ、余りにも少な過ぎて全く見えないような場合とか、そこを見るほうがいいような場合に、その下でも若干、血漿が一番高くて、あとは何もないという場合には、つけ加えるケースもございますけれども、原則としては血漿よりも高いものという整理でございますが、例えば、これは特徴的だからつけ加えたほうがいいということがあれば、御指示を

いただければ、そこは拾うようにいたしたいと思います。

○ 永田専門委員

先ほどのお話のように、腎排泄でほとんどいくので、腎臓に高いというのはそれが原因だと思うのです。だから、もし肝臓等もあれば肝臓もと思いますけれども、今回の場合は、今おっしゃったようなところで私もいいかなと思います。

○ 三枝座長

あと、私の素朴な質問なのですが、放射能残留濃度というのは $\mu\text{g/g}$ でよろしいのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

すべて親換算にしております、今まではそういう単位系で整理させていただいていたところでございます。

○ 三枝座長

単純に、放射能濃度と言ったときにこの単位が適切かどうかという質問なのですが、永田先生、何かございますか。

○ 永田専門委員

実は言おうか言うまいか迷っていて言わなかったのですが、感覚的には前の単位の%表記のほうがわかりやすいですね。投与量に対してどのくらい残ったというほうが、実際、マイクロで示されても、残留の程度というのはこれから見えないので、むしろ前の TAR とか、そちらのほうが私はいいと思います。

○ 三枝座長

事務局のほうでそこをもう一度検討していただけますか。

○ 堀部課長補佐

どういう表現にするほうが妥当なのかということと関連すると思います。一度見直させていただいて。

○ 三枝座長

よろしくお願いいたします。

それでは、この剤の特徴というのが動物体内運命試験でかなり示されていると思うのですが、これが植物でも同じような動向をとるかどうかという興味がありますけれども、次に進んでいきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

そうしましたら、24 ページから植物体内運命試験の結果でございます。

まず最初に、2 行目から小麦の試験の結果でございます。小麦の試料としましては、茎葉散布した後に処理 18 日後での茎葉、それから 85 日後の成熟植物、それと土壌が採取されておりますけれども、小麦の試料での放射能分布、代謝物というのが次のページの表 25 に示されております。

処理放射能の大部分は茎葉にとどまっております、穀粒に移行した放射能はごくわず

かでもございました。処理 18 日後の茎葉における主要代謝物は、フェニル環の 5 位に水酸基のついた 5-OH ジカンバ、略語で言いますと C のグルコシド (H) でもございまして、64.6%TRR を占めております。それから、親が遊離体と抱合体として存在しておりまして、合計で 10%TRR。それから脱メチルジカンバ、これが B でもございますけれども、これは抱合体としてのみ存在しておりました。

処理 85 日後の収穫期の穀粒中の残留放射能の 40%TRR が抽出されておまして、そのうちの 16.1%TRR が遊離体の親化合物でもございました。その他の代謝物はいずれも 2%TRR 以下でもございます。穀粒中の非抽出性残留放射能は、セルロース、グルコース及びたんぱく質などの生体構成成分に分布しておりました。

85 日後の収穫期のわらの残留放射能の約 20%が抽出されておまして、各代謝物の画分は 5%TRR 未満でもございました。主要代謝物は C でもございまして、H を含めて 3.7%TRR でもございます。それから、わらの非抽出性残留放射能のアルカリ加水分解処理により、40%TRR がリグニンに取り込まれていたことがわかっております。

このページにつきまして、石井先生のほうから修文をいただいたところを御紹介させていただきます。

25 ページにまいりまして、表 25 でもございますけれども、臼井先生のほうから、3 行目にボックスでコメントを記載させていただいておりますが、抱合体につきましては、本文に示されておりますけれども、表でもわかるようにするのがよろしいように思いますということで、表中に括弧で抱合体を示していただきまして、抱合体内数を示すというふうに修正をかけていただいたところでございます。

この点につきましては、例えば、表 25 の H というのが、抱合体の形で H というふうに名前がついているところとの整理をどのようにしていけばいいのかということについて、後ほど御意見をいただければと思います。実際に B の抱合体というのが、例えば J とかといったものに名前がついていたりするものですから、そこで抱合体と一緒にカウントしたほうがいいのかどうかという点について、後ほど御意見をちょうだいできればと思っています。

それから、25 ページの 5 行目からどうぞでございます。だいたいの試験が 2 種類ございますけれども、こちらは普通のだいたいで行われた試験でございます。10 行目に石井先生から追記として、「ジカンバは広葉植物に対して除草活性があるので多量の処理ができなかった」というふうに加筆をいただいております。

表 26 では、処理葉における放射能の減衰、それから、だいたひ各試料における放射能分布が表 27、各試料における代謝物を表 28 に示しております。さや形成初期の処理区においては、処理葉の放射能は処理後 7 日間で大部分が消失し、14 日後には成熟中の子実への移行が認められております。処理 14 日後の葉及び未成熟子実中の主要残留成分は親化合物でもございまして、代謝物 B が葉で 17%TRR 検出されております。登熟期の処理区におきましても、処理葉の放射能減衰は速やかでもございましたが、いずれの部位においても

処理 6 日後における残留放射エネルギーは低いという状況にございました。

26 ページの 7 行目、ボックスとして、臼井先生から「「未同定」には、非抽出性放射エネルギーが含まれるように思いますが」というコメントをちょうだいしております。

また、事務局から、8 行目ボックスでございませうけれども、抄録の表 8、9 に誤記と思われる部分でございましたので、評価書案のほうは報告書に基づきまして作成させていただきます。

10 行目から、3 つ目としてジカンバ耐性だいでございませう。ジカンバ耐性だいでというのは、脚注、一番下を書いておられますけれども、土壌微生物によるジカンバモノオキシゲナーゼ遺伝子を導入しただいでということで、このジカンバ耐性だいでに対する植物体内運命試験が行われております。表 29 に放射能分布及び代謝物が示されております。

石井先生、臼井先生から追記をいただいております。また、27 ページにつきましては、石井先生のほうから全面的に修正をちょうだいしたところでございませう。先生方からいただいたコメント、それから石井先生の修正案を御紹介させていただきますけれども、DCSA グルコシドというのが B でございませうが、B がジカンバ耐性だいで中の主要代謝物でございまして、未成熟の茎葉、青刈り及び成熟茎葉中の総残留放射エネルギーの 60 から 75% を占めております。未変化のジカンバは、発芽後処理の青刈りと成熟茎葉のみから検出されております。青刈り中のジカンバは表面残留でございました。

種実中では、DCSA グリコサイド、これが先ほどの B のグルコシドで、略称でいきますと J になりますけれども、これが発芽前、発芽後処理の種子中で 12 及び 15%TRR を占めております。それから、DCSA HMG グリコサイド、これが略称でいきますと K になりますけれども、K が 9 及び 10%TRR。それから、DCGA マロニルグリコサイドは、DCGA というのが代謝物の略称の D で、マロニルグリコサイド体というのが略称の M になりますけれども、M が約 5%TRR でございました。主要な種実中の残留放射エネルギーとして、このほかにはトリグリセライドがございまして、発芽前及び発芽後処理の種実中で 14% 及び 11%TRR を占めておりました。

先生のほうから修正案をいただいております。これにつきましては略称表と突き合わせして適切な修正をかけさせていただければ、と考えているところでございませう。

それから、28 ページ 8 行目から土壌中運命試験でございませう。

まず、9 行目、好氣的土壌中運命試験でございませうけれども、ジカンバは各土壌中で速やかに分解し、半減期は 3.6 から 6.0 日でございました。主要分解物としては B が最大で 14.4 から 39.0%TAR でございましたが、分解したという状況にございませう。

21 行目から土壌吸着試験でございませう。吸着係数は 0.284 から 0.472、有機炭素含有率で補正した吸着率は 21.4 から 34.5 でございました。

29 ページ 3 行目から水中運命試験でございませう。

まず、4 行目から加水分解試験でございませうが、臼井先生から修正案をちょうだいしておりますけれども、いずれの緩衝液中でもジカンバは 50℃で 14 日間安定でございました。

確認試験の結果からも、緩衝液中で、いずれの緩衝液でも分解は認められておりません。推定半減期は各条件下でいずれも 1 年以上で、加水分解に対して安定であると考えられております。

それから、17 行目から模擬調理環境下での加水分解試験、参考データとして示させていただいておりますが、この場合にも加水分解はほとんど認められず、分解物は検出されております。

27 行目から、緩衝液中での水中光分解試験の結果でございます。緩衝液での推定半減期は 38.1 日、東京の光換算で 297 日でございます。

30 ページ 2 行目から自然水での水中光分解試験でございます。自然水での推定半減期は 10.8 日、東京の光換算で 46.1 日でございます。

16 行目から土壌残留試験でございます。評価書をお送りした段階では、参照した資料に記載がなかったというふうにしてございましたけれども、25 行目のボックスに記載させていただいておりますように、臼井先生のほうから、環境省資料を参考として記すのはいかがでしょうかという御提案をいただきまして、それに基づきまして、16 行目からを整理させていただいております。ここの推定半減期について、表のナンバーがずれておりますけれども、これは最後に評価書を修正する段階で整理して、正しい番号を入れさせていただければと思っております。

31 ページ、作物等残留試験でございます。

まず、作物残留試験でございますけれども、大麦、だいず及びジカンバ耐性だいずを用いまして、ジカンバと代謝物の B、C、D を分析対象化合物として作残試験が行われております。ジカンバの最大残留値は、処理 5 日後のわらで 32.6 mg/kg、B はジカンバ耐性だいずの乾燥茎葉で 134mg/kg、C が処理 7 日後の大麦のわらで 2.06mg/kg、D は処理 22 日後のジカンバ耐性だいずの乾燥茎葉で 7.33mg/kg という結果でございます。このように、ジカンバ耐性だいずの場合に、B とか D というような代謝物が特異的に出てくるというのが、植物の中での特徴ではないかというふうにとらえられます。

それから、31 ページ 12 行目から畜産物の残留試験でございます。

まず、13 行目から乳牛における残留試験の 1 本目でございます。乳汁中の残留値は表 30、脱脂乳中の残留値は表 31、臓器及び組織中残留値が表 32 に示されております。ジカンバの乳汁中の残留値は投与量に相関し、また、投与日数の経過に伴って上昇しておりますけれども、いずれの投与群においても投与開始から 12 から 16 日でプラトーに達し、休薬期間中にはジカンバの残留は認められておりません。臓器、組織においても同じような動態を示しておりました。

32 ページ 9 行目から乳牛における残留試験の 2 本目でございます。乳汁中残留値は 33 ページの表 33、最終投与 2 時間後の臓器及び組織中の残留値が表 34 に示されております。乳汁中の残留値は投与開始 21 日でプラトーに達しておりました。休薬期間後の乳汁、臓器及び組織中残留値は 0.01 未満から 0.22 mg/kg でございました。

33 ページ、17 行目から代謝物 C の残留試験が行われております。表 35 及び表 36 に乳汁と臓器及び組織中の残留が示されておりますけれども、ほとんど見られないという結果でございました。

34 ページ 7 行目からニワトリでの残留試験結果でございます。表 37 に臓器及び組織中残留の値が示されておりますが、20 ppm 投与群の卵におきましては、試験期間を通じてジカンバの残留は認められておりません。また、投与 28 日後に採取した 6 ppm 投与群の卵でもジカンバは検出されていないという結果にございました。

ここまで以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

こちら膨大なデータでございますけれども、では、まず最初に植物体内運命試験の範囲の中で、石井先生からコメントいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 石井専門委員

この農薬は、日本では食用作物には余り使われていないので、たまたま耐性だいずに対して使うので、そのだいずはえさに利用されるということから、こういう評価の依頼があったようなのですけれども、食品衛生調査会で既に 1 回評価されているようですので、そちらの場合は、いわゆる代謝物については取り込んでいないわけですね。当然、日本ではそういう使い方がないので当たり前だと思うのです。それはそれでよろしいかと思うのです。

ジカンバは広葉雑草の除草のために使っていますので、麦のようなものは、耐性というか、代謝が多分早いからだと思うのです。分解してしまうから、除草活性が出る前に分解されてしまう。ところがだいずのような場合は、ちょっと処理しただけで枯れてしまうので、通常のだいずではほとんど試験ができないわけです。処理すると、ほとんど親が残ったままで葉っぱが落ちてしまったりしまして、2 番のだいずの代謝試験というのは、余り参考になるようなデータになっていない。

麦の場合は、耐性ですので、代謝物で言いますと C でしたか、OH が入るタイプなのですが、そこができるのと、それからジカンバ自身を抱合体にして、非抽出画分を加水分解すると親化合物が出てきていますので、抱合体として取り込まれているのだと思うのです。そういった形で麦の場合は除草活性が多分なくなっている。耐性だいずの場合は B という化合物で、メトキシのメチルをとってしまう形で、除草剤としての活性をなくしているのだと思うのです。ですから、B という代謝物が非常にたくさん出てくる。

この場合、組み換え体ですので、組み換え体だいずが日本の国内に入ってくるかという微妙な話もあるわけです。ただ、そういうところで事務局がお書きになった案よりは少し詳しく書いてみたのですけれども、後で事務局のほうで直していただければいいのですが、B とか C とか記号で書いていると、自分で何を言っているかわからなくなるものですから、化合物の名前を一つ一つ書いていったのです。それはそれで、後で直していただけれ

ばいいと思います。ただ、読む側からすると、B とか C とか書かれても、何のことやら全然わからないのですけれどもね。

植物代謝につきましてはそういうことで、ただ、OECD の Residue Chemistry のところを見ますと、えさというやつは国によって物すごく違うのですね。ヨーロッパとアメリカと日本では三者三様で、えさの場合はえさでまた別途評価されるのでしょうかけれども、アメリカは何でも動物の飼料に使っているようなのですが、端的な例が、アメリカだってスイートは随分つくっているのですけれども、稲わらはえさには使わないみたいですし、OECD の Residue Chemistry の中で、飼料作物というところにかかなりの分を割いてありまして、その中を見ると各国各様のえさとしての利用形態があるようです。ですから、それはそれで、飼料作物は飼料作物で、また別途よくお考えいただいたらよろしいかと思います。

あと、除草活性とか何かについては臼井先生のほうが御専門ですので、私はこの辺で。以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

では臼井先生、よろしくお願いいたします。

○ 臼井専門委員

今、石井先生のほうから説明されましたように詳しく修文されておりました、結構だと思います。

私が修文したところで間違いがありまして、27 ページですけれども、私の修文した後ろのほうで、「30%がヘミセルロース由来であった」と書きましたけれども、これは13%の間違いでございましたので、申しわけありません。

あと、戻りますが、25 ページの表 25 に抱合体の割合があったほうがよろしいのではないかと、これは先ほど御説明がありましたように、H が C の抱合体であるということから、ほかの化合物についても抱合体の%がわかるほうがよろしいのではないかと思いますけれども、ちょっと整合性に欠ける点がありましたので、その点はよろしくお願いいたします。

あと、26 ページですけれども、表 28、未同定のところに非抽出性放射能が含まれるのではないかということは、抄録の 344 ページの表 6 と 345 ページの表 9 ですか、この部分に実は「土壌残留」という表記があるのですけれども、これが誤り、ここで土壌が出てくるいわれはないように思いまして、それで分析表を見ますと固体試料というのがありまして、その分を、要するに非抽出性の放射能といいますか、非抽出性残渣といいますか、それを記入してあるのではないかと勝手に思いまして。それがありますと、26 ページの表 28 の未同定に含まれるのではないかというふうに考えましたので、そこで御検討いただきたいと思いました。

○ 三枝座長

今、臼井先生から御指摘のあった非抽出性放射能が含まれるかどうかというのは、事務局のほうで確認していただけますか。よろしくお願いいたします。

○ 臼井専門委員

それで、もし含まれるのであれば、小麦の表 25 と同じような形で示せるとよろしいのではないかと思います。もし未同定が非抽出性の放射能と区別できないのであれば、一緒にまとめた形で未同定の値を表記されるとよろしいのではないかと思います。

あと、石井先生から御説明がありましたように、小麦では C から抱合体の H、それからだいたいは B から抱合体である J というのが大量に生成されるというのが特徴のように思いました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

確認ですけれども、表 28 は表 25 と同じような表現のほうがよろしいということですか。

○ 臼井専門委員

そうですね、できれば。もし未同定と非抽出性が分けられないのであれば、あわせたような形で。ですから、未同定プラス非抽出性という形でよろしいのではないかと思います。御検討をよろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

では、事務局のほうでそのようにしていただければと思います。

○ 堀部課長補佐

確認して、必要な修正を加えさせていただきます。

○ 三枝座長

それでは、今までのところで、動物と植物で代謝物のでき方が大分違うというのが指摘されましたけれども、次に土壌中運命試験のほうでのコメントをいただきたいと思います。石井先生、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

土壌につきましては、特に事務局の案をどうこうするほどのものではなくて、この薬自身は 50 年以上昔からある古い薬でして、確かに加水分解とか何かにはかなり安定なようですけれども、土の中ではそんなにたくさん残らない、比較的早く分解するようですので、この辺のコメントは私からは特に出さなかったのですけれども。

○ 三枝座長

臼井先生、よろしくお願いいたします。

○ 臼井専門委員

私もコメントはほとんどありませんで、こういう状態と思います。ただ、水溶性が高い log Pow がすごく小さいもので、残留性はほとんどなく、移動性も高いというふうを考え

ます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

これらのものが畜産動物に食べられたときにどれだけ残るかということで、今、御説明があったように、かなり少ないというか、ほとんど残らないというような印象がありますけれども、この辺で永田先生、何かコメントいただければと思います。

○ 永田専門委員

すみません。油断してここを見落としていました。でも、恐らく少ないでいいと思うのですけれども、先ほど言いました表記の仕方ですね。mg/kg、わかるのですけれども、むしろ ppm に単位を変えただけのほうが、恐らく見やすいとか理解しやすいと思うのです。だから、この単位のところを ppm と変えてやれば、mg/kg というのは考えないといけないのですけれども、ppm だったら、ああこの程度かというふうに理解するんです。そういう表記のほうがいいのではないかと思うんです。ND というのは、例えば 0.02 のほとんどすれすれのところですね。だからそういうものであれば、ppm でやったら、ぱっと見れば、このくらいしかないのだという印象がつくので、そうすればわかりやすいかなと思いました。

○ 三枝座長

表現の問題ですけれども、ppm のほうがわかりやすいのではないかというサジェスションをいただきましたので、よろしく願いいたします。

○ 石井専門委員

この件で、評価の最後で検討することになると思うのですけれども、結局、植物と動物で何が違うかということ、代謝物 C がどのくらいできるかということですね。B はちゃんと代謝されるようですし、特にその点、代謝という意味では余り問題なさそうだと。C が体内でできるかということ、わずかにできるのですね。だから全く代謝できないわけではなさそうだなと。ただ、牛の投与したやつを見ますと、えさとして C がたくさん残っていた場合にどうなるかという観点から見ると、相当たくさん与えても、ミルクとか何かには出てこないという感じはするのですが、では残留基準として C をどうするのだという話が出てくるんですね。

ただ、アメリカとかヨーロッパでは B とか C とかは規制対象にしていますので、そこを日本でどうするかということが、多分後で議論になるだろうと思うんです。

以上です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。それは最後の総合評価のところで、また先生とディスカッションしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

どうぞ。

○ 納屋副座長

専門外なのですがすけれども、ちょっと気になりましたのでコメントさせていただきたいと思います。

今、代謝物 C のところで、33 ページの③の記載ぶりなのですが、結果は「表 36 に示されている」で終わっていて、どうだったかということが一言も書いていないのですね。これは先ほど堀部さんが、ほとんど検出されていないということをおっしゃっていますので、そういったことも書くべきだと思いましたので、コメントさせていただきました。

それから、臼井先生が、抄録の中で、344 ページと 345 ページの「土壌残留」と書いてあるのは間違いではなかろうかという御指摘をいただいていますので、これは申請者に確認しなくていいのかどうかということ。

それからもう一つ、8 ページですが、永田先生から、腸肝循環のことに懸念があるので、胆汁中の排泄データがあれば取り寄せてほしいということが、うやむやになったまま話がすつといったような気がしたので、どうするのかということを確認していただければと思います。申請者に確認するということになれば、ついでに聞きたいことが生殖のところでもありますので、それで今、あわせてここでお伺いしております。

○ 三枝座長

すみません。座長の不手際で積み残しがあつたようです。1 つ確認ですけれども、胆汁排泄のデータはメーカーのほうに問い合わせてください。それと、今、納屋先生から御指摘のあつたように、試験の結果の結論的なことは一応入れていただくようにしてください。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

先ほど納屋先生からもう 1 点の未同定の部分なのですがすけれども、報告書原文では、書きぶりとしては、**remaining in solids** と、**solids** という言葉だけで書かれておりまして、それ以上の詳細はここでは情報としては得られる状況にないのですけれども、先ほど臼井先生は、そこを明確にしたほうがよいという御指摘だということであれば、問い合わせをすることは可能でございますので、そこは部会の御判断にお任せしたいと思います。

○ 三枝座長

臼井先生、今の点ですけれども、メーカーに確認したほうがよろしいでしょうか。

○ 臼井専門委員

そうですね。**remaining in solids** でしたら、その前に分析表の図があるのですけれども、固体画分という表記をしている。それに相当すると思いますので、未同定と固体画分を含めた放射能ではないかと私は思うのですが。

○ 石井専門委員

これは抽出残渣ですね。

○ 三枝座長

では、今、先生方から御意見をいただきましたけれども、その点も含めて確認をしていただきたいと思います。よろしくお願いします。

それでは、次に進みまして、一般薬理試験以降、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

そうしましたら、35 ページは文章のみで、実際の結果は 36 ページからになりますけれども、35 ページ 5 行目から一般薬理試験でございます。ラットとマウスでの一般薬理試験が実施されておりまして、結果は表 38 に示されております。

川合先生、三枝先生から修文を頂戴しております。それで、37 ページ 1 行目にボックスで三枝先生のコメントを書かせていただいておりますけれども、36 ページの表 38 の下のほうに呼吸・循環器系というところがございまして、観察項目として血圧、心拍数、呼吸数、心電図という項目のところでございますが、結果が 2 本の試験で著しい差異が見られているということで、ここについての考察が必要ですよというコメントをちょうだいしております。

なお、この試験と ICR マウスの試験、一番上の中樞神経系の試験でございますけれども、2 本同じような試験がなされているように見えますが、これらの試験については、上のほうに書いた 1 本目の試験で最大無作用量がとれていないということから、もう一度試験をなさったというようなことを伺っているところでございます。

それから、37 ページ 3 行目から急性毒性試験でございます。

まず最初に、(1) 急性毒性試験、原体の結果が表 39 に示されておるところでございます。経口投与においては、自発運動の抑制ですとか、ふらつき歩行、運動静止などが見られているところでございます。

それから、文章上は 38 ページ 2 行目からの記載でございますが、結果としては 39 ページ、表 40 に示しておりますが、先ほどから出てきております代謝物 B、C、D についての急性毒性試験の概要が表 40 に示されております。こちらのほうでは、特に B で、親と同じようなよろめき歩行ですとか活動の低下といったような症状が観察されております。

それから、39 ページの 3 行目から急性神経毒性、ラットでの試験でございます。各投与群で認められた毒性所見は表 41 に結果を示させていただいておりますが、全投与群の雌雄において投与 1.5 時間後に神経行動学的影響（ストレス刺激誘発性またはストレス誘発性の筋緊張）が認められました。投与 7 日から 14 日ですべて回復し、持続的な影響は認められておりません。それから、病理組織の検査では、1,200 mg/kg 体重投与群の動物の中樞及び末梢神経組織に投与の影響は認められておりません。

表 41 のほうでございますけれども、300 mg/kg 体重以上のところで、雌雄で接触反応（筋緊張及び強度）あるいは雄のほうで前肢握力の低下などの神経行動学的な影響が認められておりまして、これが最低の容量になりますので、無毒性量は雌雄で 300 mg/kg 体重未満ということが考えられております。

40 ページの 3 行目ボックスで、川合先生のほうから、脚注が必要でしょうかということとコメントをいただいておりますけれども、報告書を確認しましたところ、1,200 のところでも 7 日の検査で 1 例に症状が見えておりましたので、脚注を削除させていただ

きました。

それから、40 ページの 5 行目から、ニワトリを用いました急性遅発性神経毒性試験の結果でございます。

9 行目から一般状態の観察でございますが、全投与群の動物に歩行不安定、起立不能、動作時転倒、横臥状態が認められておりまして、316 及び 158 mg/kg 体重投与群では 9 例あるいは 1 例が死亡又は切迫と殺をされております。投与群の動物において運動失調の典型的な症状は認められておりませんが、検体の急性毒性のために起立不能となっております。最高用量群では最長 19 日間、それから 158 mg/kg 体重投与群でも最長 9 日間、横臥状態となっております。

それから、病理学的な検査では、316 mg/kg、最高用量の投与群でございますけれども、この 2 例で肢の骨格筋萎縮が認められております。神経組織学的な検査でも、316 mg/kg 体重投与群の 13 例中 6 例で顕著な坐骨神経障害が示唆されております。この 6 例というのは 9 日間以上の横臥が見られておりまして、3 例の坐骨神経の変化は片側でございます。

本試験では、全投与群で一般症状及び死亡例が認められておりますけれども、検体の投与による直接的な遅発性神経毒性は陰性であるというふうに結論づけておりますが、めくっていただいて 41 ページ 1 行目のボックスですが、川合先生のほうからコメントをいただいております。

まずは、前のページで歩行不安定等の一般状態の観察のところに波線を引いていただいておりますけれども、検体の急性毒性によるとしているようだけれども、死亡が発現していない用量でも出現しているということを考えると、神経系の症状、換言すると神経毒性と考えることができるのではないかと。農薬抄録においても各症状の発現の時間経過が十分に記載されていないので、すべての症状が表のように 3 時間以内に発現したと考えてよいのかについて、申請者の見解を求めますという点が 1 点。

それから 2 点目として、神経行動学的な影響というのがありまして、16……。

○ 川合専門委員

これは 316 です。

○ 堀部課長補佐

すみません。316 ですね。申しわけありません。316mg/kg 体重投与群では神経行動学的な影響があつて、これはラットの症状と基本的に共通な行動変化であると。それから、神経病理学的にも坐骨神経の器質的変化があります。評価書案あるいは農薬抄録では、直接的な遅発性神経毒性は陰性というふうに結論づけられておりますけれども、臨床的には神経系に対する作用も明らかにあるように思いますが、この結論づけは一般的に受け入れられるのでしょうかということで、他の先生方の御意見をちょうだいしたいと希望しますというのが 2 点目。

それから 3 点目といたしまして、遅発性神経毒性の評価に当たっては、既知の遅発性神経毒性物質、例えば TOCP 等を用いて試験を実施することも推奨されておまして、

本試験でも TOCP が陽性対照として用いられているということで、本試験の症状の時系列的な解析結果（臨床症状の意義付け）をより明らかとするために、TOCP の実験例あるいは文献をもとに本試験物質投与群の臨床症状の意義を再考察することを希望しますというコメントをちょうだいしております。

それから、41 ページ 3 行目から刺激性及び皮膚感作性の試験結果でございます。ウサギを用いました眼刺激性、皮膚刺激性試験の結果、眼に対しては中等度から重度の刺激性が、皮膚に対しては軽度の刺激性が認められました。それから、モルモットを用いました皮膚感作性試験の結果は陰性でございました。

急性まで、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今までのところで、一般薬理のほうで私のほうからもコメントさせていただいたのですが、最初、経口となっていて、経口と静脈でこんなに、逆転しているのではないかというのが私の気づいた 1 点だったのですが、静脈ということで。ただ、同じ症状がこれだけ違うということで、できればこれに対して、マウスのほうでも一般状態のほうでも同じようなことがあるので、そのことが大分気になりました。その点に関して、川合先生、何かございますか。

○ 川合専門委員

実は私もこれを見てびっくりしているのですけれども、2 試験で、片方は試験とか言いながら、こんなに表中で差があるというのは一般的には考えにくいから、実験条件をもう一回、違いがあるのかどうか問い合わせて詰問していかないと、こんな第三者から見て不自然な数値のままで素通りしてしまうというのは、ちょっと気が引けてしまいますね。

というわけで、もし可能であれば、そうでないと実験者の姿勢を問われると少し強く言って、なぜこういうことになったかというのは改めて考察してほしいとお願いしてください。それでないと第三者から見たら、これは明らかに不自然ですね。

○ 三枝座長

高木先生、この点ではいかがでしょうか。

○ 高木専門委員

かなりデータに違いがあるので、問い合わせたらいいと思います。

○ 三枝座長

あと、急性毒性試験のほうでは、親化合物と代謝物で、特に B、C ですか、LD₅₀ がほとんど一緒というデータがあって、興味深いのですけれども、それはそれとして、神経毒性のほうで、今日は赤池先生にもいらしていただいているので、いろいろ御指導いただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

最初の（2）の急性神経毒性については、皆さん、特に問題はないというふうに思うのですけれども、（3）の急性遅発性神経毒性のほうで川合先生からいろいろコメントをい

ただいていますので、まず川合先生の御意見を伺いたいと思います。

○ 川合専門委員

実はこの剤の中で、毒性に関しては、物すごく神経毒性のところにフォーカスが当てられているから、大変重要だなという認識で考えねばならない。特にニワトリの試験というのは、私は余り経験なくて、1回 **contract out** したぐらいの経験しかないのですが、これは名前のとおり、急性と遅発性の病態のあり方をきちんと分けて記載しないといけない。

つまり、これは急性の神経症状、私が線を引っ張ったところは多分急性期だろうと思うのですが、問題なのは、いつ、どういう症状が出たというのが、個別資料を見てもよくわからないのですね。幸い、この資料を見ていると、ポジティブコントロールが入っていて、その出方というところは、確かに遅発性の神経毒のあらわれ方をしていますから、問題なのは、本剤がいつから出たのかということをもう一回端的に文章として書いて、それから、その次に遅発性の、これは2つのパラグラフに分けたほうがいいと思いますね。急性期の神経毒性と遅発性の神経毒性。遅発性のほうでは、まずポジティブコントロールの出方を書く。その後、本剤ではそれに該当するものがあつたとかなかったとかをきちんとした上で結論づける。

結論付けの中で、これは直接的なんてあいまいな言葉を使っちゃいけないと思いますね。仮に書くとすれば、一定の潜伏期を経た後に出現するような神経症状、特に運動麻痺等はなかったことから、遅発性の運動障害はなかったと、そう結論付けてほしい。ここのところのセンテンスは再吟味してほしいと思います。せっきくのポジティブコントロールはきちっと生かして使ったほうがいいと思います。

それから、申請者のほうには再度、発現ポイントについて確認してほしい。ちょっと試料がわかりにくかったから解説してほしいという要望を出していただけたらと思います。

ニワトリの毒性試験というのは、私も **contract out** したときに、書いてもらうには、まずポジコンがどういう推移であるか、それから急性期の場合と遅発性の場合とを3つのパラグラフに私は分けて書いて結論付けた記憶がありまして、それ1回の経験しかございませんから、そういう形でいいかどうか、せっきく先生が来ておられますので、御意見をちょうだいしたいと思います。よろしくお願いします。

○ 赤池専門委員

川合先生がおっしゃったとおりで、余り追加することはありません。ただ、この剤は病理学的検査で、明らかに神経学的な検査で異常が出ております。問題は、これが急性で出ているのか慢性で出ているのかということですが、少なくとも遅発性神経毒性としては出ていないということは絶対に言えないのではないかと思います。つまり、急性でこれだけの毒性が出た場合に、果たして遅発性神経毒性はどうなっているのかということは正確に判定することは難しいだろうと思います。

そういった意味で、正確に書くのであれば、急性毒性が――恐らく最初に出てくるのは

急性毒性だろうと思いますけれども——出たために、遅発性神経毒性については判定が困難であったとか、そういった書き方のほうが適切ではないか。少なくとも、なかったということは絶対に言えないと思います。

○ 川合専門委員

大変いい御意見をちょうだいして助かりました。つまり、無理やり結論を出さずに、判定が難しかったということから、結論を保留的な意味で素直に書いたほうがいいですね。無理して、直接的にはなかったなんて力まずに、素直に書いておいたほうが、むしろこの場合にはよりふさわしいという御意見ですね。ありがとうございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

小泉先生、どうぞ。

○ 小泉委員長

前のほうの排泄のところを見ますと、24 時間で 100%近くが排泄されることは、体内にその農薬はないということですよね。しかしながら、1 週間以上たって神経毒性が起こるということは、私は遅発性のものだろうと推測されます。

それともう一つ、36 ページに、上のカラムですが、ICR マウスで自発運動の低下、無関心等、すべて書いてありますが、これはどの用量で起こるのか。50 以上あればすべてカタレプシーまで起こるのかというのが非常にわかりにくいので。これをなぜ聞くかといいますと、恐らく将来的に、例えば人で何らかの中毒が起こったときに、どういう症状が出て、どれぐらい以上で起こるのかというのを、せめて下を書いてあるような低用量とか、あるいは高用量でこれが起こるのかということをしつかりと書かないと、わかりにくいと思います。

以上です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。今御指摘のあった、可能な範囲でどの程度からこういう症状が出るかというのを書き加えていただければいいと思います。よろしくお願いします。

○ 川合専門委員

ちょっと言葉を挟みますけれども、今のお話で大変重要なのは、カタレプシー、これは末梢神経だけでなく、かなり中枢への作用もはっきりしているなど、そういうつもりで表現に当たったほうがいいかなと思います。カタレプシーと言ったら、これは何ということですよ。ですから、そういう点で、この作用点は、末梢にも中枢にも作用するというのをどこかで明記しておくべきだろうと思います。余分なことを申し上げました。

○ 三枝座長

薬理試験では出ていますけれども、急性神経毒性ではその記載がないので、それはまた別のこととして、よろしくお願いします。

高木先生、何かございますでしょうか。

○ 高木専門委員

私も赤池先生と同じ意見です。

○ 三枝座長

今までのところをまとめますと、急性神経毒性が強かったので、遅発性の毒性がないとは言いきれない、あるいはそれを判断できないという表現、どちらがよろしいでしょうか。

○ 赤池専門委員

むしろ小泉先生がおっしゃっているように、遅発性神経毒性の可能性は高いと思います。ただ、このデータだけで、あるとまでは言えない。その理由は急性毒性が非常に強いためであるということになりますので、限りなく可能性はあるけれども結論は出せないというような書き方にしたほうがよろしいのかもしれないです。

○ 堀部課長補佐

そうすると、例えば、遅発性神経毒性を有する可能性が高いけれども、急性毒性の発現が非常に強かったので判断はできなかったというような表現ぶりということでしょうか。

○ 赤池専門委員

はい。

○ 三枝座長

赤池先生に伺いたいのですが、低濃度のところで急性の毒性が出ていないようなときに、例えば抄録の 77 ページの表から見ますと、遅発性の症状は見出せていないということがありますが、この点はいかがでしょう。

○ 赤池専門委員

神経毒性として出てくるときに、急性毒性と遅発性毒性とが同じ用量で出てくるということはあり得ます。これはあくまで可能性の話ですが、急性毒性がない状態で遅発性毒性が見られなかったからといって、遅発性毒性がないとは言えないと思います。

○ 川合専門委員

今の 77 ページの表ですね、これを見たとき、本当にポジティブコントロールは後からきれいに増えてきていますね。そういう点では、やはりポジコンとして使う価値はあるなと。

それで、この中で高用量投与群の下の方の群ですね、ここには遅いところまで数字が並んでいるわけでしょう。ですから、これはできたら個体番号的にチェックしていただいて、同じ動物がこんなのかどうかというのは、私はちょっとわかりかねて、この表の読み方がわからなかったのです。ですから、そここのところを聞いてください。私は限られた資料で、そこまで知恵が回らなかったから、これが個体番号でつけ合わせた場合に、結論として変わらないかどうかというのは確認しておかないと。

○ 三枝座長

そういう細かいデータは確認できますか。

○ 堀部課長補佐

どんな答えが返ってくるか予測はできませんけれども、照会をかけることは可能でございます。

○ 三枝座長

そしたら照会していただいて。

○ 川合専門委員

個体番号で1回考察してくださいとね。

○ 三枝座長

そうしますと、今まで議論しましたけれども、結論としては、今まであったような形で、結論のところを書き改めていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 赤池専門委員

ちょっと戻って恐縮で、すごくマイナーな点で申しわけないのですが、39 ページの(2)のほうで、文言が1つ抄録とずれています。今気がついたのですが、(2)の8行目の右側のほうですが、「神経行動学的影響(ストレス刺激誘発性又はストレス誘発性の筋緊張)」と書いてありますけれども、もとのデータは抄録の68ページになりまして、こちらのほうでは、68ページの下から5行目から4行目になりますが、「刺激誘発性又はストレス誘発性の筋緊張」とありますので、最初のほうの「ストレス刺激」というのは、単に「刺激」というふうに書いていただいたほうがよいと思います。おそらく、刺激を加えたときに筋緊張が起こることと、それとは関係なく、刺激を行った後のストレス状態で起こってくるということの2つを表現していると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。では、そのように変更していただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 石井専門委員

専門外で口出ししてもあれですが、実はこの赤い表紙のJMPRの評価書を見ますと、Neurotoxicityにnotと書いてあります。

○ 川合専門委員

この資料は少し再吟味しないと、そのまま読み取れません。私も大分悩んで読みましたから。参考程度しかありませんね。

○ 三枝座長

石井先生、どうもご指摘ありがとうございます。

それでは、次の亜急性毒性に進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、41ページ10行目から亜急性毒性試験でございます。

まずは、SDラットを用いました90日間の亜急性毒性試験の結果でございます。表43に毒性所見を示させていただいております。雄のほうは10,000 ppmのところでは体重増加抑制や貧血などの症状、雌のほうではそれらに加えて、高木先生から追記を幾つかい

ただいておりますが、5,000 ppm のところで無機リンの増加というのが雌では見られるのではないかと御指摘をいただいております。これをどのように取り扱うかによって結論が変わってまいりますけれども、今のところ、無毒性量は雌雄で 5,000 ppm としておりますが、その無機リンの扱いによっては結論が変わると考えます。

42 ページ 4 行目から、今度は Wistar ラットでの 90 日間の亜急性毒性試験の結果でございます。表 44 に結果をまとめておりますけれども、雌雄の最高用量群で活動性の低下ですとか動作緩慢、それから体重増加抑制ですとか貧血の症状、それから種々の血中の肝臓等の指標になるようなものの動きが見えておりました。それから、雌のほうではそれに加えて、最高用量群では小葉中心性の肝細胞肥大や肝細胞の色素沈着、それから網膜血管の菲薄化、高木先生から追記をいただきました。それから、その下の用量で、雌では 6,000 ppm で尿中の尿酸結晶の増加というのは、高木先生から追記をいただいております。

回復期間が設けられた試験でございまして、42 ページ 10 行目に戻りますけれども、12,000 ppm 投与群の雌で、ALP 及び無機リンの有意な上昇が認められておりますが、回復期間終了後ではその他の毒性所見は認められておりません。こちら、雌の 6,000ppm の扱いによって無毒性量は変わってくるのではないかとこのように考えております。

また、42 ページ 18 行目にボックスで三枝先生からのコメントを記載させていただいておりますが、GGT、TG、T.Chol について、雌雄で異なる動向を示している。要すれば、雄のほうでは減少しているものが、雌のほうでは増加しているというような動向を示していることに対する考察が必要であるというコメントをいただいております。

それから、ラットの 3 本目の試験でございますけれども、SD ラットでの試験がもう 1 本なされております。毒性所見は表 45 に示しておりますが、最高用量群で体重増加抑制などが見られております。川合先生のほうから、雄での体重増加抑制をきちんと書くべきだということで修文、加筆をいただいております。結論としましては、無毒性量は雌雄とも 6,000 ppm というふうに考えられました。

それから、43 ページ 12 行目からイヌの亜急性毒性試験でございます。こちらのほうは、ppm と書いてあった単位を高木先生のほうから修正をいただいておりますけれども、結果は表 46 に示させていただいております。イヌのほうでも、雌雄ともに歩行異常ですとか、くくん鳴きというふうに訳させていただきましたが、英語では **Whimpering** という言葉で書いてありましたけれども、余りいい訳がなくて、そのまま言語も記載させていただいております。このような症状。それから、粘液または飼料の嘔吐、水様便など、体重増加抑制、それから歩行異常ですとか、血液の指標が動いている、コレステロール、リン脂質の減少。それから、雄では脾臓の絶対重量、比重量、対脳重量比低下、雌では腎の絶対及び比重量の増加が見られておりました。

それから、雌の 50 mg/kg 体重/日投与群で、三枝先生のほうから、体重増加抑制及び摂餌量減少の傾向があったということで、この点については、44 ページの 2 行目のボッ

クスで、「委員会で皆様と議論したいと考えます」というコメントをいただいております。回復期間後には、毒性所見はほとんど認められておりません。

本試験においても、50 mg/kg 体重投与群の扱いによって結論が変わってまいりますけれども、雌雄で歩行異常や、川合先生から体重増加抑制というのを追加していただきましたが、無毒性量は今のところ雌雄で 50 mg/kg 体重/日というふうにさせていただいております。

ここで、川合先生のほうから、動物の表記について、「イヌ（ビーグル）」とするのが妥当ではないかという御指摘をいただいております。これについては他の動物種の表記との整合性もあると思いますけれども、御検討賜れればと思います。「ビーグル犬」というふうにどうしても漢字になってしまうところも、科学の書き作法とちょっと違うのかなという部分もあるかと思いますが、ビーグルの場合には「けん」と呼んでしまうので、「いぬ」と読むのであれば、片仮名で「イヌ」と記載する方法もあるのですが、悩ましいところでございます。余談で失礼しました。

44 ページ 4 行目から 28 日間のラットでの経皮の毒性試験の結果でございます。各投与群の検体投与部位において皮膚刺激性を示す病理組織学的変化は認められておりますが、全身毒性は認められておりませんので、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日というふうに考えられております。

それから、44 ページ 14 行目から 90 日間の亜急性神経毒性試験、ラットの試験結果でございます。最高用量群である 12,000 ppm 投与群の雌雄において、一般毒性として体重増加抑制が認められました。また、神経行動学的な症状として取り扱い及び接触に対する筋緊張、軽度の歩行障害及び正向反射異常が投与 4 週時の検査で認められて、一部は投与 13 週時まで持続して観察されております。しかし、病理組織学的な検査では、神経組織に投与に関連した所見は認められておりません。このことから、一般毒性及び神経毒性に対する無毒性量は、雌雄で 6,000 ppm であると考えられたというふうにしております。

45 ページにまいりまして、代謝物 B のラットを用いました 90 日間亜急性毒性試験の結果でございます。SD ラットで試験がなされておりますけれども、この試験に関しましては、飼料に対する忌避性が示唆されておりましたために、6,000 と 12,000 というのが高用量群になるのですけれども、これらの高用量投与群については、投与開始から 1 週間は投与用量をまず 3,000 及び 6,000 ppm とし、1 週間たってから所定の濃度に上げたという試験系が組まれていることを追記しております。

表 47 に毒性所見を記載させていただきました。用量は若干異なりますけれども、雌雄ともに体重増加抑制ですとか摂餌量の減少、貧血の症状、それから雄のほうでは尿の pH の低下、それから雌雄とも肝比重量の増加ですとか、腺胃上皮細胞の過形成というようなことが見られておりました。

それから、高木先生から 6,000 ppm の雄のところを加筆していただいておりますけれども、大腿骨骨髓の枯渇というのが見られておりました。ここも加筆をいただいております。

すので、結論が変わってこようかと思っております。

それから、45 ページ 17 行目から、(8)として代謝物 B の亜急性の試験の補足試験が行われております。これは、先ほどのラットの代謝物 B での試験の所見を検討するという意味で行われておりますけれども、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液及び血液生化学検査、それから肉眼的病理検査及び胃の病理組織学的検査が行われておりますけれども、いずれの検査項目に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ございました。

46 ページ 5 行目からイヌでの代謝物 B の亜急性毒性試験でございます。表 48 に結果をまとめておりますけれども、150 mg/kg 体重/日で体重増加抑制や肝比重量の増加、それから門脈周辺性肝細胞肥大などが見られております。それから、50 mg/kg 体重/日以上では、雌雄ともに排便異常、嘔吐、それから APTT の延長につきましては、雄は 50mg/kg 体重/日以上で、雌は 150 mg/kg 体重/日以上で示されておまして、この表についても高木先生、三枝先生から修正をいただいております。

46 ページ、16 行目のボックスですけれども、事前に事務局から、概要書では、50mg/kg 体重/日投与群の雌雄における排便異常及び嘔吐、それから雄の APTT 延長を検体投与の影響としておりますが、毒性とせずに、結論としては雌雄とも無毒性量を 50mg/kg 体重/日と判断されておまして、この毒性の判断について御意見を伺ったところでございますが、川合先生からは、一般的にイヌの毒性試験での嘔吐や排便異常というのは、毒性所見として判断されていると考えますので、評価書の記載を支持しますとのコメントを、また三枝先生からは、逸脱酵素の減少は毒性ではないということ、これは表中の加筆の修正をいただいた部分ですが、排便異常及び嘔吐については、概要書の表を見ながら皆様と議論したいと考えますというコメントを頂戴いたしました。

47 ページにまいりまして、1 行目から、今度は代謝物 C でのラットの亜急性毒性試験でございます。この動物種について、アルビノラットというのは、9 行目のボックスにあります。川合先生から、系統名ではないのということではございましたが、試験実施年を御覧いただきますと 1966 年ということで非常に古くて、報告書の原文までさかのぼりましたけれども、ストレインあるいはストックは確認できませんでしたので、あえて「系統不明」と書かせていただきました。結果でございますけれども、いずれの投与群においても毒性所見は認められず、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量である 250 ppm であると考えられました。

それから、47 ページ 11 行目から代謝物 C のイヌでの亜急性毒性試験でございます。こちらでもいずれの投与群でも毒性所見は認められておらず、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量である 250 ppm であると考えられております。

それから、47 ページの 19 行目から、今度は代謝物 D での 28 日間、ラットの亜急性毒性試験でございます。この結果からいきますと、12,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少及び食事効率の低下が認められましたので、無毒性量は雌雄で 6,000ppm

と考えられました。

亜急性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。

それでは、順番に従って議論したいと思います。

まず、10の(1)の90日亜急性毒性試験のほうで、高木先生から5,000 ppm以上で無機リンの増加があるという御指摘を受けていますけれども、これについて、高木先生、よろしくをお願いします。

○ 高木専門委員

抄録の85ページのところに、無機リンが5,000 ppmで、対照群に比較して23%、10,000 ppmで26%上がっているんで、これは上がっていると判断しました。次の試験でも無機リンが上がっていたと思うので、ラットの亜急性で無機リンが上がるのは確からしいということで、表に記載しました。

以上です。

○ 三枝座長

この評価なのですけれども、ほかのパラメータの動き等を考えますと、これを毒性ととるべきかどうかというのは、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

ちょっとわからないです。ほかのカルシウムとかはたしか動いていないと思うので、これをほかの元素と絡めて評価するのは難しいのではないかと思いますのですけれども、私は、上がっているということで、安全サイドに立って毒性と取りました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

川合先生、何かございますか。

○ 川合専門委員

確かにこれは数値が上がっていますけれども、現在の資料の範囲で、本文を見てもほとんどコメントもないから、大変わかりにくいですね。リンの生体への出入り、そこに何らかの影響を本剤が持つかどうかに関しては、もうちょっと真剣に考えてみないといけないと思います。現時点では、特に私のほうから大きなコメントはございません。申しわけございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、これはADIとは絡むか絡まないかは別として、この段階では、仮にとるとした場合には、1,000がNOAELということで、そうすると70 mgくらいですか。一応ペンディングとしてそういう数値を押さえておきたいと思いますので、後でまた総合的に判断したいと思います。

○ 前田評価調整官

1点確認をよろしいでしょうか。

今の抄録の 85 ページの一番上のグルコースなのですけれども、表 43 ですと 10,000ppm のみでグルコース減少となっているのですが、1,000 ppm でも 77 で、5,000 ppm で 75、10,000 ppm で 75 となっているのですが、これは 10,000 ppm で影響が出たという解釈で確認させていただいてよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

これは判断をすぐにはできないのですけれども、ディペンデンシーがないという点が指摘されると思うのです。この程度であれば、コントロールがちょっと高かったとか、それはほかのことを言ってしまうでしょうがないのですけれども、グルコースの場合は用量依存性がないということが一つの言いわけになると思うのですけれども。

○ 前田評価調整官

了解しました。

○ 三枝座長

では、(2) のところで、ここも 6,000 ppm で尿中の尿酸結晶が増加したという高木先生の御指摘がありましたけれども、これについて、先生、よろしくお願いします。

○ 高木専門委員

これは、抄録の 93 ページのところの表で、雌の 12,000 ppm で 900%の増加で、その下の雌の 6,000 ppm のところで 700%増加ということで、上のところで 12,000 で 900%でとっていますので、700%もとったほうがいいのではないかということです。

○ 三枝座長

これをとりますと、NOAEL は 3,000 ということになって、そうしますと 240mg くらいですか。これも数値として押さえておきたいと思いますので。

これは私のほうがコメントしたのですけれども、雄と雌で変動の、プラスに動くかマイナスに動くかという、これについては、できましたら申請者に聞いてみたいと思うのですけれども、よろしくお願いします。

あと、(3) の 90 日間のラットの試験ですけれども、これは川合先生から御指摘があったように体重増加抑制があるということで、亜急性のところで体重増加抑制というのは、一つの共通した毒性としていろいろ出てくるのですけれども、(4) のイヌも含めて、川合先生、何かコメントをいただけますか。

○ 川合専門委員

特段、現時点でございません。ここに書きましたとおりでございます。

○ 三枝座長

(4) のイヌのことなのですけれども、体重増加抑制というのは、今申し上げましたけれども、この剤の亜急性での一つの特徴があります。それで、表 46 の 50 mg/kg 体重/日のところで、雌のほうで体重増加抑制傾向があるという、これは今までの経緯からします

と、有意差がなくてもそれは毒性ととらうという話があったと思うのですけれども、この辺について議論したいと思います。

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

有意差がある、なしにかかわらず、そういう傾向が読み取れれば、複数の試験等も勘案して、それはそれで毒性と判断すべきだろうとは思いますが。

○ 三枝座長

抄録の 99 ページの表 1-a 体重変化を御覧になっていただきたいと思うのですけれども、雌の場合は 87 から 88、89 というところですが、それだったら雄の 95 はどうだという話も出てくるのですけれども、高木先生、その点はいかがでしょう。

○ 高木専門委員

雌については、各期を、1 週から 14 週までずっと低いままなので、とったほうがいいと思います。雄については、98%とか 97%とか微妙なところなので、雄はあえてとらなくてもよいのではと思います。

○ 川合専門委員

これは体重の増加割合も少し変動しているのですね。と見るべきですか。

○ 納屋副座長

雌の 50 に限って拝見しますと、体重推移で 10%以上の低値、それから体重増加量で見ましても、対照群と比べると 19%低い。それから、摂餌量も 82 から 91 ぐらいで推移しておりますので、統計学的な有意差はないにしても、毒性学的には影響があるというふうに判断するというのは、ごくごく妥当な判断であろうと感じております。今、座長から意見を求められましたので、あわせて申し上げました。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

林先生、お願いします。

○ 林専門委員

このテーブルの書き方の原則論なのですけれども、これは有意差があったものということで、特にイヌのように、それ以外でもエキスパートジャッジとして、毒性という場合にはここに書いてもいいというようなことにはなっていたと思うのですけれども、その場合に、どうしてそれをとったかという説明が脚注かどこかに一言あれば、いいと思います。今の納屋先生の説明だとか、あと、ほかの試験からの類推だとか、そういうことが 1 行書かれていればいいのかなと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

事務局、よろしいですか。亜急性毒性の一つの毒性表現として体重抑制があるということが特徴だと思います。それで、イヌの場合で、今、林先生が御指摘いただいたように、

有意差はないけれども、毒性所見の一つの表現として、エキスパートジャッジとして認めるということで、それを表中に入れるということで、お願いしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

確認をさせていただきたいのですが、先ほどの林先生からのコメントですと、ジャッジの内容を脚注にというふうにもとれたのですが、先ほどの納屋先生の御発言を踏まえということであるとすれば、体重増加抑制を毒性ととった理由について本文中に記載し、それから、表の後の脚注によく使っているのは、有意差はないけれども、毒性所見と認められたという単純な一文を追加することが多いのですけれども、有意差はないけれどもということにもう少し詳しい、脚注としてつけるべきか、本文中で説明しておいて、表のほうは、有意差はないけれども毒性だということだけを書くべきか、どちらの整理のほうが妥当でしょうか。

○ 林専門委員

本文中でも説明されていればそれで十分だと思います。要するにテーブルの中で、有意差があったものとなかったものが区別できればいいということなので、先ほどおっしゃったように、脚注には、「有意差はなかったが」というような文言が 1 行入っていれば十分かと思います。

○ 三枝座長

では、そのようにお願いいたします。

そうしますと、この実験の結論としまして、雌では NOAEL は 10 mg/kg ということになると思います。この NOAEL の比較というのは後ほどまた議論したいと思います。

引き続きまして、経皮毒性は問題ないと思うのですけれども、(6) の 90 日間亜急性神経毒性試験の結果について、赤池先生、コメントをいただけますでしょうか。

○ 赤池専門委員

ここに書かれているとおりで結構だと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

引き続きまして、代謝物の亜急性毒性試験ですけれども、これについては高木先生のほうから、6,000 ppm 以上で大腿骨の骨髓枯渇があるという、これを加えれば雌雄ともに 3,000 ppm というふうになると思いますけれども、先生、このままでよろしいですか。

○ 高木専門委員

私はこれを毒性ととったのですけれども、緑の概要書の I-1-14 ページに病理所見の一覧表があって、そのカラムの一番上のところが大腿骨骨髓、その 1 つ下が胸骨骨髓ということで、胸骨骨髓のほうは評価書に書いてあったのですが、その上の大腿骨骨髓もやはり枯渇があるのではないかとということで、評価書のほうに記載しました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。これは多分見落としていたと思うので、これを加えていただきたいと思います。

あとは、(9)のところで、これは高木先生と私と同じ意見で、逸脱酵素が減少したというのは、毒性ではないと私は思うのですが、高木先生、その点はいかがですか。

○ 高木専門委員

同じです。

○ 三枝座長

あと、嘔吐や排便の異常ですけれども、これは概要書の I-1-17 のところの、検体投与の影響と考えられた主な一般状態の変化を示すと。この表を見ていると、どういう結論になるのか非常に悩んだのですけれども、まず川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

正直よくわかりません、どちらの立場で考えるかによって結論が変わってしまいますので。ですから、この場合は私もいじくりようがないから、そのままにしておこうかなというのが正直なところなのですけれども、いかがですか。私の意見は保留させていただきます。判断できません。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

嘔吐、下痢そのものは毒性ととる。表についてはかなり微妙なところがあって、最高用量は明らかに嘔吐、排便異常があると思うのですけれども、50mg/kg 体重/日の辺は若干微妙なところもあるなという印象です。

○ 三枝座長

事務局に伺いたいのですけれども、表の中に排便の異常、嘔吐を入れたのは、事務局としては毒性とりたいというか、毒性とみなすということなののでしょうか。

○ 堀部課長補佐

事務局がとりたい、とりたくないという意思は有しておりませんが、実は抄録の表の真下のほうで、申請者も 50 mg/kg 体重/日以上で検体投与の影響というようなことをわざわざ書きになっておりましたので、事務局はそれに引っ張られたといいますか、それを引用したというのが正直なところでございまして、ここは先生方の御判断次第ではないかと存じます。

○ 三枝座長

一つの考え方は、高木先生がおっしゃったように、排便の異常の線引きがなかなか難しいと。ただ、嘔吐というところでは明らかに 150mg/kg 体重/日で出ているのではないかと。ということで、排便の異常は無視するとすれば 150mg/kg 体重/日という線が出てくるのですけれども、この点についてはほかの先生にも御意見を伺いたいのですが、納屋先生、いかがですか。

○ 納屋副座長

御指名ですのでお答えいたします。

申請資料の I-1-17 ページに症状が書いてございまして、これとこのページの中に書いてある文章が一致しません。文章では 50 mg/kg 以上の雌雄で排便の異常と嘔吐が観察されたというふうに書いてございます。すぐその上の表を見るのですが、そうは読めません。何をもってこの言葉の根拠が出ているのかわからないので、申請者の方にお尋ねするというのも一つは手だろうと思いますが、尋ねてもきちっとした答えが返ってこないだろうというのも容易に予想されます。

そこで、申請者がこういうふうに文章を書いているということであれば、申請者御自身が 50mg/kg 体重/日での影響を毒性所見と判断したというふうに我々はみなしたということであれば、そういう仮定のもとであれば、事務局がここでお書きになられたように、50mg/kg 体重/日から毒性所見であるということにしてもいいのかなと。すごくあやふやです。

○ 川合専門委員

今の件ですけれども、便の話はよくわからないにしても、嘔吐というのは、このコンパウンドの場合には中枢作用もあるみたいだから、あってもおかしくはないですね。ですから、排糞のほうは別としても、同じ用量で嘔吐があるようであれば、これはここが positive dose と考えざるを得ないかなという気がしますけれども、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

嘔吐は対照群から出ているのです。ですから、嘔吐が出ているところを全部とるとすれば、対照群も出ているではないかと。だから 1 例、対照群が出ているものは偶発所見だから、上まで全部とってよねという話になってしまうので、申請者が素直に言っているから、ここはそのまま採用したと言うしか今はできないと思います。

○ 川合専門委員

なるほど。あとは実験者の心証ぐらいしかないだろうと思うのですけれども、対照との出方の微妙な違いとか発現の様式とか。ですからやむを得ないですね。心証を期せば、このドーズはやはりポジティブと考えておかざるを得ないかなと。よほどちゃんとした申請者のほうからの強い説得力のあるデータないしコメントが出れば別ですけれども、現在のところではこれは、この案でやむを得ないと私は思います。

○ 三枝座長

林先生、お願いします。

○ 林専門委員

専門ではないのですけれども、この表だけ見て、排便異常というのは確かに、納屋先生もおっしゃったけれども、この表からはなかなか見づらい。嘔吐のほうも、実際見られているのは最高用量だけだということで、150mg/kg 体重/日のところに嘔吐だけを書いておくというのがいいのではないかと思います。確かに抄録にはこう書いてありますけれど

も、評価はここですればいいわけなので、我々が一番 comfortable に感じる記載ぶりではないのではないかと考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今、林先生のおっしゃったのは、多分、嘔吐の中でも白色物のほうの、そちらを強調されていると思うのですけれども、私もそれは賛成です。

困ったときの廣瀬先生頼みなのですけれども。

○ 廣瀬委員

例えば、動物用薬品等で抗生物質ですね、ああいう影響で嘔吐あるいは下痢が起こることがあるのですけれども、その場合には、体重減少があったかどうかということも一緒に判断して、体重減少がない場合には毒性ととらないということにしているのです。

ここでそういう目で、I-1-17 の下に体重の変化というのがあるのですけれども、それを見てみると、雄では 150mg/kg 体重/日で体重の減少があるので、やはり雄は消化管に対する影響があるのかもしれない。雌になると、50mg/kg 体重/日で若干、2、4、7 週で一時的に減少しているのですけれども、10、13 週ではほとんどもとに戻っているということで、この辺をどう判断するのかちょっと難しいところなのですけれども、15mg と 50mg で軽度だということを考えると、150mg/kg 体重/日だけをとることでもいいのかと今思っているところです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。いいサジェスションをいただけたと思います。

それで、問題は、雄の APTT 延長という、この一言があるのですけれども、血液系に対する影響がほとんど記述にないところで、これだけぽこっと出てきたことに対して、戸惑いというか、そういうものを感じるのですけれども、その点、川合先生、何かございますでしょうか。

○ 川合専門委員

特に今のところは考える材料はございません。ただ、言えることは、本剤は何らかの形で血液系にも影響を及ぼしているみたいだなと。ラットの成績とかイヌも含めて見ていると、そういう一連のことがあると、やはりこういうこともあり得るかなという程度しか、私は現在意見を持ち合わせておりません。

○ 三枝座長

高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

私もはっきりはわからないのですけれども、有意に上がっているということで、残しておけばいいのではないかと思います。

それから、戻って何なののですけれども、先ほどの嘔吐と下痢については、川合先生がおっしゃったように、実際の症状を向こうの研究者というか現場の人が見て判断しているので、それを尊重したほうが私としてはよいのではないかと思います。

○ 林専門委員

そういうことはどこかに書かれているのですか。

○ 高木専門委員

それは書いてないです。ですから、本当は個体別のデータと強度、それから質のデータを要求して、こっちが判断するのが一番だとは思いますが、そこまですべきかどうかはわかりません。

○ 三枝座長

これは事務局にお願いなのですけども、申請者が抄録の中で最後に言っている結論は、無毒性量は 50 mg/kg 体重/日と言っているのですね。だから、申請者は、排便の異常とか嘔吐のところでは 50 mg/kg 体重/日は毒性だと言っておきながら、最後の結論のところで無毒性量は 50mg/kg 体重/日であるとあるのですけれども。

○ 堀部課長補佐

抄録の先ほどから議論になっている 17 ページのほうは、検体投与の影響と書いていて、毒性かどうかということに関して申請者は言及をしていないのですね。それで最後のところでは、多分、検体投与の影響だけれども毒性ではありませんという主張で、結論を 50 mg/kg 体重/日だとおっしゃった可能性はあるのですけれども、ここが問題になるようでしたら、申請者に、なぜ検体投与の影響という言葉と毒性という言葉を使い分けたのかとか、なぜこれを検体投与の影響としたのかとか、先ほど高木先生が個別のデータがとおっしゃったのですけれども、個別のデータまでいけるかどうかということは別にしても、ここでわざわざ検体投与の影響ですということを書かれた理由は、申請者には問い合わせは可能ではないかと考えますが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

それでは、今おっしゃったように、検体投与の影響だと言いつつ無毒性量はこうだと言っている、その考え方というか根拠と、それから、できれば、高木先生から御指摘のあったような個体別のデータが、2009 年ですから入手は可能だと思うのですけれども、その辺を申請者のほうに問い合わせさせていただきたいと思います。そこによって実は ADI が大分影響されますので。

○ 堀部課長補佐

先生、先ほど 10 mg/kg という数字に直していただいたところがあるので、そことの関連も出てくるかとは思いますが。

○ 三枝座長

はい。

それでは、(10) のアルビノは、川合先生、これはよろしいですね。1966 年、あの当時はまだアルビノラットは……

○ 川合専門委員

はい。実験の教科書あたりもまだ整備されていない時代でございましたから、この試料

に限ってはやむを得ないと思います。ただ、一般的には動物種の系統ときちんと表示したいという希望があるからでございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、慢性毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、47 ページ 28 行目から慢性毒性及び発がん性試験の結果でございます。

29 行目、イヌでの 1 年間慢性毒性試験でございます。いずれの投与群におきましても毒性所見は認められておりませんで、無毒性量は本試験での最高用量である 2,500 ppm であると考えられております。

そこに入る前に、26 行目のボックス、申し忘れましたが、慢性毒性、それから併合試験、繁殖、発生毒性のうちで、低用量でドーズが非常に低くて、かつ非 GLP という試験が多々ございます。これらにつきましては、今のところ整理は参考データとさせていただいておりますので、その点、まず御報告させていただきます。

それで、48 ページの 6 行目に戻りまして、このデータが、今申し上げた参考データとしている 1 つ目ですけれども、イヌでの 2 年間の慢性毒性試験でございます。こちらは最高用量が 50 ppm という事。それから、1962 年の非 GLP であるということから、今のところ参考データとして整理をさせていただいております。いずれの投与群でも毒性所見は認められておりませんので、無毒性量は本試験の最高用量である 50 ppm であると考えられております。

14 行目からラットでの発がん性併合試験でございます。こちらも同様の理由で参考データとさせていただいております。SD ラットで試験が行われておりますけれども、いずれの投与群でも毒性所見は認められておりませんので、無毒性量は最高用量 500 ppm であると考えられ、発がん性は認められなかったとしております。また、この試験では、投与 3 か月後ですけれども、最高用量投与群と対照群の雌雄動物を用いて繁殖能に及ぼす影響についても検査されておりますが、投与の影響は認められなかったということが付記されておりました。

26 行目からラットの発がん性併合試験の結果でございます。こちらにつきましては、今のところはいずれの投与群についても毒性所見は認められず、本試験の最高用量である 2,500 ppm を無毒性量とし、発がん性は認められなかったとさせていただいております。

34 行目に PMPR の評価の結果を書いておりますけれども、2,500 ppm 投与群の雄でリンパ網内系のリンパ腫と甲状腺の傍ろ胞細胞がんの発生頻度にはっきりしない増加、これは *equivocal increase* という英語が当てられております。はっきりしない増加が見られるということが記載されておりました。

ページをめくっていただきまして、1 行目から事務局からの投げかけでございますけれども、ボックスに記載させていただきました。抄録の中では、用量依存性の上昇というの

は認められているのですけれども、対比較法で有意な上昇が認められておらず、検体投与の影響とは考えられなかったということで結論がつけられておりました。発生頻度を表中に記載させていただいておりまして、この解釈について先生方に事前に御意見を伺ったところでございます。

これに対しまして、2 行目のボックスで、まず川合先生から、ラットの併合試験では明瞭な毒性所見は見られていないので、この場合は投与量の設定に関して質疑を受けることになると思うということで、両試験の投与量設定の妥当性を申請者に求めているかがでしようかという御意見でした。

また、津田先生からは、ラットの 2 年間の慢性毒性試験は急性毒性試験による無毒性用量内で実施されているので、発がん性については当てにならないと。ただし、2,500 ppm でのリンパ腫、甲状腺 C 細胞腫の発生データ（有意差あり）があるので、これは発がん性ありとするべきですと。ラットでは自然発生リンパ腫はまれですという御意見をいただいております。

その下のところは、食品健康影響評価に係るところでございますので、御紹介を割愛させていただきます。

この点についての御判断をお願いしたいと思います。

それから、49 ページ 4 行目からマウスでの 2 年間発がん性試験でございます。この試験におきましては、3,000 ppm 投与群の雄で死亡率上昇、それから雌では、有意差はありませんが、体重増加抑制が認められておりまして、無毒性量は雌雄で 1,000 ppm であると考えられております。また、発がん性は認められておりませんでした。

それから、49 ページ 12 行目に事務局からボックスとして書かせていただいておりますが、それが 50 ページからの編集の部分にかかわってきますけれども、代謝物 B を用いましたラットでの慢性毒性試験の結果でございます。当初案でございますけれども、1 年間の慢毒の試験というのは、併合試験の中間報告として提出されたということがわかったということで、6 と 7 は 1 つの試験であるというふうに取りまとめて、6 の記載を削除して 7 に記載してあったものを 6 というふうに格上げして、1 年間の段階での所見を加えるような、慢性毒性の所見の部分を加えるような格好で整理をさせていただいたところでございますが、これに対しましては、三枝先生のほうからは、JMPR に提出した **evaluation monograph** の中には、1 年間の慢性毒性に相当するようなデータがありますので、改訂前のほうがいいのかという御意見をいただいております。ここはどちらがいいのかということは後ほど御議論いただければと思っております。

先生、いかがいたしましょう。6 番の内容を御紹介したほうがいいのか、今、事務局がまとめた新たな 6 番のほうの内容でいったほうがいいのか、いかがいたしましょうか。

○ 三枝座長

事務局案でお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、50 ページ 23 行目まで飛ばさせていただきますが、代謝物 B の発がん性併合試験の結果でございます。病理学的な組織検査におきまして、1,000 及び 3,000 ppm の投与群の雌で、子宮内膜間質ポリープの発生率にわずかな増加が見られた。これについては発生率に明確な用量相関性は見られず、有意差も認められなかったけれども、慢性毒性試験群においても、3,000 ppm 投与群で子宮内膜間質ポリープの発生率にわずかな増加が見られたため、専門家による委員会での検討がなされました。その結果、本試験による子宮内膜間質ポリープの発生率に明確な用量相関性が見られていないこと、統計学的有意差が見られないこと、それから 1 年間の慢性毒性試験群と比べ、2 年間の投与期間で発生率に増加が見られないこと及び子宮を標的臓器とする毒性を示唆する病理組織学的所見が見られないことから、子宮内膜間質ポリープの発生率の増加に検体投与との関連性はないと結論されたというふうに、専門家のジャッジとしてそういうことになったということを記載させていただいております。

今、文章上は専門家のジャッジのみ事実として羅列しておりますが、専門調査会としてこの御判断を御支持いただけるのであれば、最近よくあるのは、「この判断を支持する」というようなことを一文加えていただくケースがございますので、その記載の要否について御判断をいただければと思います。

この子宮内膜間質ポリープの発生率に関して検体投与との関連性は否定されました結果、いずれの投与群でも毒性所見が認められなかったということになりまして、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量である 3,000 ppm であると考えられ、発がん性は認められなかったということにしております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

慢性毒性試験に関してはいろいろありますけれども、古いデータが多いということと、なぜか慢性では体重増加抑制がないという不思議な印象もありますけれども、一番の問題は、川合先生からコメントいただいていることだと思うのですが、この点に関して川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

これ以上のコメントは出しようがないのですけれども、全般に言えることは、どうも用量の決め方がいまいちはっきりしていないものですから、正直言って、このようなものが使うに足るかどうかというあたりまで心配になってしまいますね。現在のところは生かして使うということからいけば、これ以上コメントをつけることは難しいと思います。

○ 三枝座長

あと、津田先生もおっしゃっているリンパ系の腫瘍についてはいかがでしょうか。

○ 川合専門委員

これは、最終的にどのくらいが reasonable かどうかについては、使った動物のヒスト

リカルコントロールデータを参照して考えないと判断がつかないと違いますか。そういう点では、それはお願いすれば素直に答えが出てくると思います。そうしないと、勝手な試料だけで判断してもいけないだろうと。インハウスでなくても構わないから、最悪、ブリーダーにおけるデータでも構わないから、そうした背景データあたりを参照にするというのは、この場合の鉄則だろうと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

廣瀬先生に伺いたいのですが、ラットのリンパ腫というので、私が気になったのは、ここであえて網内系リンパ腫としているところが気になったのですが、何か特別なものを考えているのかどうか、何かサジェスチョンいただければと思います。

○ 廣瀬委員

これは別に特殊なものではなくて、悪性リンパ腫ということだと思います。それで、SD ラットの場合には **lymphocytic lymphoma** が一番多いようです。ほかに白血病もできますけれども、ここではリンパ腫と言っておりますので、恐らく **lymphocytic** のリンフォーマだと思うのです。

それで、チャールス・リバーで自然発生腫瘍の集計を出しているのです。これは 1989 年から 2002 年までで 30 種のコントロールの試験を集めて公表しているのですが、それを見ると、リンパ腫の発生というのは 30 種試験中に 15 例認められて、その頻度は 0.91 から 6%ということですので、60 例中の 4 例だと、かつかつのところですね。

ただ、これはチャールス・リバーから出している試料なので、ここの SD がどこの SD を使っているのかわかりませんから、やはりどこの SD を使って、そのラボではどのくらいのヒストリカルなコントロールであるかということは、聞いたほうがいいかと思います。

それからついでに、その下の傍ろ胞細胞がんですね。これについては、やはり同じ試料の中で、カルチノーマは 30 の試験のうち 16 の試験で認められておりまして、その頻度は 0.6 から 14.8%ということになっています。それから、アデノーマについても大体そのくらいの頻度ですから、傍ろ胞細胞がんについてはヒストリカルな背景データの中に入るのではないかと考えています。

ですから、リンパ腫については申請者に確認したほうがいいかなと。ついでに、甲状腺腫瘍も同じですが、そんなところでしょうか。

○ 堀部課長補佐

この試験ですが、抄録の 147 ページを見ますと、チャールス・リバーのラットを使われているということのようではございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今、廣瀬先生からサジェスチョンいただきましたけれども、チャールス・リバーであれば大体背景データの中に入っているのではないかとということで、それと、後ほど出てきますけれども、遺伝毒性があるかないかということも絡めまして、

発がん性については評価したいと思いますので、後ほどまたよろしく願いいたします。
どうぞ。

○ 納屋副座長

全く余計なお話を申し上げて恐縮です。今、廣瀬先生から背景データを確認したほうが良いという御意見がございました。それで、抄録の 147 ページがそれに相当しますが、これは残念ながら外部委託試験でして、申請者の内部のデータではありません。**Interanational Research and Developmental Corporation** というところ、これは **CRO** さんですが、略して **IRDC** というふうに昔から言っておりましたけれども、経営破綻をいたしまして 20 年前に倒産しておまして、現在この会社はございません。ここの施設を買い取った全く別の経営者が **MPI** という名前で、ミシガン州で今、経営をしておりますが、そこが当時の背景データをもし持っているのであれば、それを確認することができるかなというような状況にありますので、参考ですが申し上げました。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

では、津田先生からせっかくコメントいただいていますので、津田先生から、これはかなりまれな腫瘍であるという御指摘をいただきましたけれども、チャールス・リバーの背景データとしては、今、廣瀬先生がおっしゃったような 0.9 から 6% の範囲で見られるということなので、ここでは一応、背景データの中に入るのはないかという結論にしたいと思います。それを議事録の中に残していただければと思います。よろしくお願いします。

代謝物に関しての発がん併合試験ですけれども、子宮内膜間質ポリープということですが、これについては川合先生、何かありますでしょうか。

○ 川合専門委員

特にございません。理解が難しいです。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私も特にコメントはありません。

○ 三枝座長

先ほど御指摘もあったと思うのですが、エキスパートジャッジがなされているということを尊重して、この部会ではそれを追認するというか、その判断に従いたいということで、この結論に従いたいと思いますので、それでよろしいでしょうか。ではそういうことでお願いいたします。

次に、生殖発生毒性のほうをお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、2 点だけ確認をさせてください。

1 点目は発がんのところですが、議事録には今の背景データの範囲内ですからと

いうことは残しますが、評価書本文中には特段そのようなことを書く必要はないということとでよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

はい。

○ 堀部課長補佐

それを御了承いただいたということと、もう 1 点、先ほどの専門家のジャッジのところですけども、ここに関しては、農薬専門調査会としてはこの判断を支持するといったような定型の文章を挿入させていただきたいと思います。それではそのようにさせていただきます。

51 ページ 11 行目から生殖発生毒性の試験結果でございます。

12 行目からは 3 世代の繁殖試験となっておりますが、これもドーズが低い非 GLP のデータでございますので、参考扱いとさせていただいております。この結果でございますけれども、いずれの世代の親動物及び児動物にも毒性影響は認められなかったということで、無毒性量は親、児動物ともに本試験の最高用量 500 ppm であると考えられ、繁殖能に対する影響は認められなかったとしております。

それから、21 行目からラットの 2 世代繁殖試験でございます。毒性の所見は表 49 にまとめさせていただきました。親のほうでは体重増加抑制ですとか肝臓に対する影響などが出てきております。子どもに対しましても体重増加抑制などが所見として見られました。

51 ページ 26 行目に戻りまして、F₁ 世代の第 1 産での妊娠率が低かったために、評価の信頼性を高める目的で第 2 産を得ましたけれども、第 2 産でも対照群を含めて全群で妊娠率が低かったということでございました。また、妊娠率は低かったのですけれども、繁殖成績に検体投与との関連性は認められておりません。

結論でございますが、本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の F₁ 雄で生育期間中の体重増加抑制等が、1,500 ppm 以上投与群の F₁ 雌で妊娠期間中の体重増加抑制が認められ、児動物では 1,500 ppm 以上投与群の F₂ 児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 1,500 ppm、雌で 500 ppm、児動物で 500 ppm であると考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

52 ページ 4 行目からラットでの発生毒性試験の結果でございます。SD ラットの結果でございますけれども、母動物では 400 mg/kg 体重/日投与群で死亡、一般状態の変化としましては、運動失調ですとか取り扱い時の身体硬直、自発運動低下、呼吸量減少など、それから体重増加抑制、摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群にも毒性所見は認められておりませんので、無毒性量としては母動物で 160 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 400 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ておりません。

それから、52 ページ 15 行目からウサギにおける発生毒性試験でございますが、これも参考データの扱いでございます。母動物では 10.0 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が

認められ、胎児ではいずれの投与群にも毒性所見は認められておりませんので、無毒性量は母動物で 3.0、胎児で 10.0 というふうに考えられております。催奇形性は認められておりません。

53 ページの 5 行目からウサギでの、こちらは GLP での発生毒性試験でございます。表 50 に毒性所見をまとめさせていただいております、八田先生から修正をいただいております。

流産に関して、ボックス、53 ページ 16 行目から、八田先生と納屋先生の間で、流産の所見についての取り扱いを事前のメールコメントの中で御議論いただいていたのですけれども、この御議論の経緯の中では、中間用量群で認められている高用量群、すなわち 300 mg/kg 体重/日では認められていないようなので、偶発所見ではないかと御議論いただいていたのですが、この表中、それからデータも確認しましたけれども、150 mg/kg 体重/日以上ところで確認されておまして、300 mg/kg 体重/日のところでも流産が出ておりますので、これは毒性所見ととらえるということで、先生方も流産を毒性所見ととらえるということは一致した見解でございますので、そういう御判断ということにさせていただいております。

本試験におきましては、母動物では 150 mg/kg 体重/日以上投与群で失調性歩行等が認められ、胎児ではいずれの投与群にも毒性所見は認められておりませんので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児では最高用量の 300 mg/kg 体重/日であると考えられております。催奇形性は認められておりません。

54 ページ、2 行目から米国の評価を参考に記載させていただきました。

それから、13 行目から 6 番として、今度は代謝物 B のラットでの 2 世代繁殖試験の結果でございます。毒性所見については表 51 に示されておりますけれども、親では 5,000 ppm で体重増加抑制等が、児動物でも 5,000 ppm で低体重等が認められておりました。

19 行目からですけれども、500 ppm 投与群の F₁ 児動物においても、統計学的に有意な体重増加抑制及び胸腺重量減少が見られておりますが、体重は背景データの範囲内であったこと、胸腺重量は F₂ 児動物の対照群と同等で、F₂ 児動物に所見が見られなかったことから、これらの変化は投与による毒性影響とは考えられなかったとしております。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の P 雌雄で体重増加抑制と、児動物では 5,000 ppm 投与群の F₁ 児動物で生存率低下等が認められましたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で 500 ppm であると考えられております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

55 ページ 7 行目から代謝物 B を用いた発生毒性試験の結果でございます。結果からいきますと、いずれの投与群の母動物及び胎児にも毒性影響は認められなかったもので、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 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ませんでした。

この先、納屋先生から加筆をいただきましたが、本試験に先立って実施された予備試験

の 500、それから 1,000 mg/kg 体重/日投与群で母動物の死亡、それから、200 mg/kg 体重/日で母動物の体重増加抑制、摂餌量減少等が見られておりますので、本試験のほうでの最高用量は 100 mg/kg 体重/日が設定されたという、用量設定の根拠になる部分を加筆していただいております。

それから、20 行目からウサギでの代謝物 B の発生毒性試験でございます。結果は 24 行目からですが、母動物では 65 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少、それから、胎児ではいずれの投与群にも毒性影響は認められておりませんので、無毒性量は母動物において 25 mg/kg 体重/日、胎児では最高用量の 65 mg/kg 体重/日であると考えられております。催奇形性は認められておりません。

56 ページ 4 行目でございますが、代謝物 D の発生毒性の予備試験がなされております。これにつきましては、納屋先生のほうからは、予備試験であったということで参考データ扱いするのがよいだろうということでコメントをいただいております、もしも評価できると判断したのであれば、その根拠を記載することが必要ですとのコメントを頂戴しております。

結果としては、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡例、それから 500 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群でも毒性影響は認められなかったということでございます。評価ができるということであれば理由を付して、この先、無毒性量ということになります、納屋先生の御意見としては、予備試験であったということで、ここでもどめるという修文をちょうどしたところでございます。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、納屋先生、よろしくお願いいたします。

○ 納屋副座長

最初から説明をさせていただきます。

51 ページの (1)、これは説明しなくていいですね。

(2) です。私は、この評価書案には書いてございませんが、事前に事務局とメールでやりとりして、F₁ の妊娠率が低いということで、米国等でそのことについて何か問題視していないかということをいろいろ確認させていただいておりますが、EPA とかでは特にそこを問題にしなくて、そのデータは評価できるということでした。

私がこだわったのは抄録の 194 ページです。御覧いただけますでしょうか。表 2-1 というのがございます。この下から 3 つ目のところに妊娠率 (%) というのがございます。ここを見ていただきたいのですが、まず親の妊娠率というのは対照群が 84.4、85% 程度から 90% あります。ところが子どもを交配させますと 50% 台に落ちるのです。これはおかしいというのでもう一回やっただと。もう一回やってやはりおかしかったのです。そ

のことの説明がこの中にも書いてあるのですが、到底説明にならないような苦し紛れが書いてございます。そのままだとその説明を受け入れるということはできませんので、まさに背景データを見せていただくことが必要ではないかというふうに考えておりました。

そこで、一番最初に戻りますけれども、永田先生のところでデータをいただくことができるという話になるのかならないのかというのはここにつながってきます。データをいただきますという話になりましたので、ではついでにここもいただきますかということで、お願いしたいと思っております。

ただ、それは検体によって何か妊娠率に影響があるとかという話ではなくて、試験をやっているときに何か問題を起こしたのではないかという疑いしかないのですね。化合物によって何かが起こっているということではありません。たまたまなのですが、みんな低かったからよかったけれども、このときの対照群が 80% あったら間違いなく有意差はつきますよと、全群全部有意差がつかますということなのです。

代謝物についても 2 世代繁殖試験をやってございまして、このときにはいずれも 90% 以上の妊娠率なのです。こちらのほうのデータはございます。だれが考えても、実験のどこかで何かノイズが入っているよねと、そのことを素直に言えばいいのに、そうではない、苦し紛れの説明をしているのは、ちょっと失礼ではないかという思いがあって、ここは、このデータの評価には影響しませんし、無毒性量も変わりませんけれども、背景データをよこしてくださいということだけはお願いしたいと思っております。ということで、今の繁殖試験は済ませました。

それから発生毒性試験、ラットは特に問題ありませんので割愛させていただきますが、ウサギの流産の取り扱いについて、事前に八田先生とやりとりをしておりまして、私は、この抄録を既にお返しした後で、頭の中のイメージでメールのやりとりをしておりましたので、最高用量で 4 例の流産があるということをすっかり忘れて、最高用量ないからねという話をしていましたが、事務局の御指摘のとおり、最高用量では 4 例の流産があつて、中間用量では 1 例あると。だから、中間用量の 1 例からも検体の影響だということで、これは判断しなければならないということで、おっしゃるとおりでございます。

流産の影響を EPA では発生毒性に対するパラメータとして判断したということなのですが、私もそれでもいいとは思っておりますが、食品安全委員会の発足当時から、ウサギの流産に関しましては、生殖に対する影響ということにはしないで、母体に対する影響というふうに分類しているということを私どもは伺っておりました。これは発足当時からそういうふうにしてきているということでしたので、それであれば、親動物に対する影響として評価せざるを得ないかなと。途中で物差しを変えとかルールを変えるというのは、よほどのことがない限りやってはいけないと思っておりましたので、そのように考えております。したがって、無毒性量は、母動物に対してはこうだというふうな書き方をしておけばいいかなと。EPA のとらえ方と多少違いますが、それはやむを得ないと思っております。

それから、55 ページの (7) につきましては、最高用量で親にも子どもにも何も影響が

出ていないと。極めて不誠実な実験系ではないか。実験デザインが人をばかにしたような実験ではないかというふうな誤解を受けます。ところが、ちゃんと予備試験をやっていて、予備試験だと、こういうところで親が死ぬから実験ができないのだということが書いてあって、それを踏まえてこの実験をやっているということがわかるように、投与量の根拠を記載させていただいております。

それから、56 ページの (9) ですが、これは逆に私のほうから事務局にお尋ねしたいのは、なぜこれを評価資料としたのか、評価資料にはならないよねというのが私の意見なので、これは事務局にお答えしていただきたいと思います。

以上です。

○ 堀部課長補佐

9 番目の試験に関しては、代謝物 D という、ほかのところで毒性試験の情報が極めて少ない代謝物に関する試験だったことと、試験自体は GLP で行われているという情報がございましたので、数少ない代謝物 D の試験の情報として入れさせていただいたまでのことでした。

○ 納屋副座長

恐らくそうだろうと思っておりました。ただ、例数が 1 群 8 例なので、そこで最終的な結論まで言うのはどうかと思ひまして、日本の消費者の方にデータとして提示するときには、こういうデータもありますが、参考データですよというふうにさせていただいたほうがよろしいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今、納屋先生のほうから細かく説明いただいたので、繁殖発生毒性に関してはこれで終わりにしたいと思います。

○ 前田評価調整官

1 点だけ確認をよろしいでしょうか。

評価書 53 ページの表 50 の、先ほど話題になりました流産の件でございますが、150 mg/kg 体重/日のときには 1 例ですので有意差はなしで、300mg/kg 体重/日で有意差が出ているのですが、これは表に書くルール仕方としては、有意差がない場合の書きぶりに沿ったほうがいいのか、このままのほうがいいのかということを御議論いただければと思います。

○ 納屋副座長

お尋ねいただきましたので、私から答えさせていただきます。

150 mg/kg 体重/日に関しましては、※印をつけて脚注で、有意差はないけれども、検体の影響と判断したというふうにせざるを得ないと思います。ただし、そうすると 300mg/kg 体重/日もそうなのかというふうに誤解を受けますので、300mg は改めて※印をつけなくて、流産というふうに入れなければならないと思いますが、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

通例の整理ですと、150 mg では有意差はないが、検体影響と判断したというような形で、上のドーズにはわざわざ書かずに、用量を明記して記載するという整理をしておりますので、そのルールでいかがでしょうか。

○ 納屋副座長

はい、結構です。

○ 三枝座長

ではそのような表現でお願いします。

○ 堀部課長補佐

最近の事例はそういう整理だと思いますけれども、廣瀬先生から書いているものがあるのではないかと御指摘をいただきましたので、事務局で再確認させていただいて、適切に整理させていただきます。申しわけございません。

○ 三枝座長

ではそのようにしていただくということで、最後の遺伝毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、56 ページ 17 行目から遺伝毒性試験でございます。

まず、18 行目から原体の試験でございます。結果につきましては、57 ページ、表 52 に記載させていただいておりますので、そちらを御覧いただいたほうがいいのではないかと考えておりますが、原体のほうでは、枯草菌、大腸菌を用いた DNA の修復試験、表の上から 2 つ目の試験、それからヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で、57 ページ、下から 2 つ目なのですけれども、-S9 と、この 2 つの試験で陽性の結果となっております。ただし、両試験において陽性結果が得られたのは最高用量のみ、または代謝活性化系非存在下の細胞毒性が認められる高用量域ということ、それから他の試験系では、*in vitro*、*in vivo* のいずれにおいても結果は陰性であったということから、結論といたしましては、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとまとめさせていただいております。

それから、58 ページ 3 行目から代謝物 B に関する遺伝毒性試験でございます。こちらにつきましても結果は表 53 にまとめております。13 行目からでございます。*in vitro* の一番下のカラムでございますが、ヒト末梢血リンパ球の染色体異常試験の+S9 で陽性という結果でございました。

7 行目に戻りまして、結果でございますけれども、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で最高用量のみ軽微な陽性であったというふうに増村先生のほうから修文をいただいております。ここに関して、生体にとって影響となる遺伝毒性はなかったという記載が必要か否かということについては、御指示をいただければと思っております。

59 ページにまいりまして、代謝物 C の遺伝毒性試験が行われました。結果は表 54、10 行目から示されておりまして、増村先生から一部修文をいただいております。こちらの試験では、*in vitro* の 2 つ目から 4 つ目までのカラム、マウスリンパ腫細胞を用いたリンフォーマ TK 試験の 2 本、それからチャイニーズハムスター卵巣由来細胞での染色体異常試験で、いずれも-S9 で陽性という結果が得られておりました。こちらについても最終的な結論をいただければと思っております。

それから、代謝物 D について、59 ページ 13 行目から遺伝毒性の試験が行われております。表 55、60 ページに示しておりますけれども、記載ぶりは増村先生に修文をいただきましたが、両方とも陰性という結果でございました。

遺伝毒性は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、まず佐々木先生のほうからコメントをいただきたいと思います。

○ 佐々木専門委員

まず原体のほうは、基本的に事務局の原案でよろしいかと思います。一部の試験ではまだ模様で陽性が出ておりますけれども、それは確かにおっしゃるとおり、最高用量とか毒性が出る用量でしか陽性は出ておりません。さらに、*in vitro* で陽性であっても、エンドポイントが同じである *in vivo* の試験、UDS とか小核が陰性でございますので、生体にとっては特段の影響はないと考えております。

それから、代謝物のほうにまいりますけれども、まず代謝物 B、これも基本的には事務局原案のとおりで、あと増村先生修文のとおりでよろしいかと思います。やはりこれも一部、B の染色体異常試験、ヒト末梢血リンパ球の染色体異常試験、これは陽性でございますけれども、最高用量に近いところで陽性でございます。そして、エンドポイントが同じ染色体異常でございます小核試験が陰性でございます。*in vivo* のほうですね。そういったことから結論としては、生体にとって問題になる遺伝毒性はないと考えております。

それから、同じく代謝物 C は、これを見ますと陽性のほうが過半数を占めているような感じなのですが、これも *in vitro* の試験では毒性があるような高用量群のみでの陽性結果でございまして、染色体異常試験に対する小核試験もエンドポイントが同じでございますので、*in vivo* が陰性でございます。それから、TK リンフォーマのほうですけれども、これは遺伝子突然変異をエンドポイントとしておりますけれども、これをエンドポイントとする *in vivo* の試験はございませんけれども、そういうことをさて置いても、遺伝毒性は、*in vivo* の試験が 2 本とも陰性でございますということで、やはり生体にとって特段の影響はないと考えております。

代謝物 D、これは両方とも陰性ですから、これも同じ結論でよろしいかと思います。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

増村先生、いかがでしょうか。

○ 増村専門委員

原体のほうでたくさん試験があるのですが、全体としては佐々木先生の見解でよろしいと思っています。

もう一つ、陽性の試験についてちょっと言いますと、DNA 修復試験で陽性になっているものについて、最高用量の 5,000 のところのみで陽性の判定が出ているのですが、こちらは 2 菌株、野生株と変異株を使ってやる試験ですが、野生株のほうでも影響が出るぐらいの非常に高い濃度のところ 1 点のみということです。また、下のほうの染色体異常のヒト末梢血で 1 つ出ておりますが、こちらについても、先ほど佐々木先生がおっしゃいましたとおり、*in vivo* の小核試験のほうで陰性に出ているということで、総合としての記述が、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたというコメントになっているのはよいと思います。

このコメント、最後の「生体において」云々という 1 行なのですが、代謝物 B、C、D のほうにはこういう最後のコメントがないのですが、こういうのはそれぞれにつけるものなのか、原体だけでいいのかというのはわからないので、御意見があれば伺いたいと思います。

私が修文させていただいたのは、52 ページの代謝物 B のところの 8 行目なのですが、最高用量のみ軽微な陽性ということを書かせていただいたのですが、「軽微な陽性」という言い方があるのかどうかという、いいのかどうかというのは、御意見を伺えればと思います。これにつきましては、+S9 で陽性が染色体異常試験で出ておりますけれども、一般的に染色体異常試験ですと、染色体異常の細胞率 10% 超えて陽性というような言い方をしますが、この試験は 2 回やって、最高値 9.5%、8% ということで、10% に達してなくて、陰性とは言えないのですが、いわゆる擬陽性ではないのですが、そういうときに「弱い陽性」とか「軽微な陽性」という言い方をしますので、素直な陽性よりはワンランク落としたぐらいの弱いものですから、「軽微な陽性」という書き方をさせていただいています。なので、もし不適切でしたら御考慮いただければと思います。

C のほうなのですが、こちらは *in vitro* の培養細胞を用いた試験が 3 つあって、3 つ陽性になっているのですが、マウスリンフォーマの 1 本目のほうは、陰性対照の 2 倍以上に達しないようなところですので、やはりこれもそんなに強くないというところですし、マウスリンフォーマの 2 本目も、先ほど佐々木先生がおっしゃいましたように、マックスに近いようなところでの反応ということで、全体的にそんなに強い反応ではないことプラス、*in vivo* の小核試験での陰性ということがありますので、トータルとしては余り大きな問題ではないと思っています。

Dについては、*in vitro*、*in vivo*ともに陰性ということで、問題ないのではないかと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、林先生、取りまとめてお願いします。

○ 林専門委員

もうお二人が十分おっしゃられたので、余りつけ足すことはないのですけれども、1 つ、表 52 にエームス試験だけでもたくさんデータがあるので、この辺、整理してもいいのかなというふうには思いました。

あと、DNA 修復試験で陽性ということ、これは、そのテーブルの一番下に WI-38 というヒトの細胞を使った UDS 試験で陰性であったということも含めると、*in vitro* で陽性のものは何らかの形でその再現性が見られていない、ほかの角度から見たときに見られていないというようなことが言えるかと思います。

また、染色体異常のほうも *in vivo* で陰性ということで、問題ないと思います。

それから、代謝物 B の「軽微な陽性」という言い方なのですけれども、これは食品安全委員会では今まで余り使ってこなかったのですけれども、化審法の調査会では、「軽微な陽性」という言葉自身も定義されているようなタームですので、これを使ってもいいのではないかと。今おっしゃったように非常に弱い陽性という意味合いでございます。それで、この場合も *in vivo* で十分高用量までした試験で陰性だから問題なし。

それから、C につきましても、マウスリンフォーマで 2 つ陽性という話はあるのですけれども、マウスリンフォーマの場合は、染色体異常も検出することができる試験系ということで、今、エームス陰性でチャイニーズハムスターの染色体が陽性ということですので、染色体異常が原因で陽性になっているのではないかとというふうに考えます。それで、もしそうでなくて遺伝子突然変異ということ考えた場合でも、一番下の UDS で陰性ということもありますので、これも生体にとって問題となるようなものにはならないだろうということ。

あと、代謝物 D については、データを見る範囲で問題は全くない。

それで、代謝物 B と C に関しましては、これだけデータ設定をきちっとしていますので、「生体にとって特段の問題となる」という通常の文言を入れておけばいいのではないかとというふうに考えます。

以上です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。増村先生、林先生から御指摘がありましたけれども、生体にとって特段の影響はないということは、はっきりと書いていただきたいと思います。

定刻を過ぎてしまいましたけれども、ここまで来ましたので、もうしばらくおつき合い

いただけたらと思います。

総合評価のことなのですけれども、ここで幾つか問題点があると思います。1 つは、最初のほうで石井先生が御指摘になったような、対照物質として代謝物をどういうふうに取り扱うかということがあると思います。それについて御議論いただきたいと思うのですけれども、植物においては代謝物 B、C、D というのがたくさん出てきますけれども、それが動物の体内に入ったときはほとんど影響がないというデータが一方であります。そういうことを勘案することと、それから、代謝物を畜産動物が食べたときに、肉とか乳汁の中にそれほどないということもありますので、その辺について少し御議論いただけたらと思うのですけれども、石井先生、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

普通の麦類では、代謝物は C という、ベンゼン環の反対側に OH が入るという、その抱合体がほとんどなのですね。組み換え体でいう B というのは、できるのですけれどもわずかなですね。ですから、残留形態としては、親化合物と親化合物が少し抱合体になる場合も見つかっていますので、それともう一つ、C の抱合体。ところが、組み換え体はそこがちょっと変わってしまっていて、組み換え体は B の抱合体が大半を占めていると。だから作物によって残るものが違うのですね。B については圧倒的に組み換え体が多いものですから、アメリカの評価の結果を見ましても作物によって代謝を変えていますね。だいたいで入っているのですね。親と代謝物が 2 つ。ほかの作物は 2 つだけですね。前から C という、それは加水分解して抱合体を C に直して測定しているという形なのですね。

今、EPA の評価表の 3 というところに見直しの案が載っているのですけれども、それを見るとそういうふうな書き方をしています。最終的にどうなったかわかりませんが、残留データは、事務局がおまとめになった資料の一番後ろに載っておりまして、使い方によっては、親化合物と代謝物 C というのは同じレベルで残っている場合もあります。

だからそこらあたり、例えば一番最初のページを見ますと、大麦の青刈り、これはえさに使う。大麦というのはほとんどがえさですので、えさで見ると、やはり親化合物と代謝物 C というのは同じ濃度水準で残っていると。だけど、これが種実の部分になりますと、レベルは非常に下がりますが、やはり同じぐらいの水準。だから、普通の麦の場合は親と代謝物 C は一緒にやったほうがいいだろうということになるのですが、B は出ないのですね。B まで入れてしまうと、今度は分析させられるほうは大変だなというところがあるのですね。実際の取り締まりというか、管理をやるという立場から。

だから、これはアメリカのように作物によって分けるのか、そこはややこしいから B と C と一緒に含めてしまうのか、そこをどうするかですね。特に日本では食用には使っておりませんので、日本では余り問題にならないのですが、インポートトレランスですか、ややこしいですね。

毒性的に B とか C という代謝物が親と同じような種類の毒性を持っているのならば、この際、一緒に親と B と C でやってしまえというのも一つのやり方で、作物によって分

けると今度は管理するほうが大変ではないかという気もします。

もう一つ、先ほど言いましたように、アメリカと日本ではえさに対する考え方が大分違うのではないか。アメリカではスイートはたくさんつくっているけれども、わらは絶対えさにしない。日本ではわらを、畜産の人に詳しいことを聞いてみないとわかりませんけれども、多少えさにはしていると思うのですけれども、そのように国によって飼料作物の取り扱いがかなり違う。

今まで飼料作物については、農薬登録では ND できましたので、そのこと自体がわけがわからないというか、要するに飼料作物について農薬登録の場で基準をつくってこなかったはずです。だからそこが 1 つは、日本の常識は世界の非常識というような形になっていまして、そここのところは、毒性のほかにもそういう形をどうしたらいいかということも含めて考えなければいけないと思います。余り結論にはなりませんけれども。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

納屋先生、何かサジェスチョンいただけますか。

○ 納屋副座長

評価対象物質のワーキンググループにお諮りするということのも 1 つの手かなと思いました。お答えになっておりませんが、丸投げですね。

○ 三枝座長

林先生、いかがでしょうか。

○ 林専門委員

確かにワーキンググループの見解を聞くというのはいいと思うのですけれども、石井先生がおっしゃったように、作物によって分けるということのも大変だけれども、実際には B は出てこないわけですね。

○ 石井専門委員

そうです。普通の作物は。

○ 林専門委員

要するに、遺伝子改変したものだけに出てくるという……

○ 石井専門委員

だけというのは言い過ぎになってしまうのですが。

○ 林専門委員

に多く出てくると。

○ 石井専門委員

そうです。

○ 林専門委員

その辺のところは非常に難しいし、今後にもいろいろ影響する場面もあると思うので、一度幹事会のほうに投げて、ほかのグループ間との調整というのもやってみてはどうでし

ようか。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、B、C、D を含めるかどうかは別としまして、ここではジカンバ、親化合物だけについて考えるということで結論を出したいと思います。それで、代謝物についてはケース・バイ・ケースということもありますので、それは幹事会に部会からのお願いとして上げて、審議していただきたいという、そういうプロセスをとりたいと思います。それでよろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

そうしますと、本日出ました中で、毒性量の一番低いのが 43 ページの 90 日間亜急性毒性試験のイヌなのですけれども、ここで体重増加抑制ということが 50 mg でも見られるということで、雌が 10 mg/kg 体重/日、これが一番小さい値になると思います。ほかのところでもいろいろと変更はありましたけれども、これ以上低い値はないということで、これが 1 つのポイントになると思うのですけれども、この点について、どなたか御意見がございましたでしょうか。

1 つ懸念されることは、先ほどもちょっと申し上げましたけれども、慢性毒性試験のところでは体重増加抑制というものは全く記載されていない。そういうデータが出ていません。それと、一部のところでありましたけれども、この農薬が高用量含まれていると食べるのを忌避するような傾向があるということで、亜急性毒性のときには用量が多いので、要するに食べないから体重が増えないのではないかとということも考えられるのですけれども、その辺についてどなたか御意見はないでしょうか。事実としては亜急性毒性だけが体重増加抑制があるということなのですから、高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

1 つには、亜急性ではカプセル投与で、慢性のほうは混餌投与であって、瞬間的に高いドーズになったというので、それが体重増加に影響した可能性もあるのではないかと思います。ヒトの摂取形態は、カプセルと混餌とどちらが適切かというのはよくわからないので、そこはもうちょっと考え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。ラットの場合は混餌なのですから、ラットの場合でも体重増加抑制があるということで、イヌはカプセルですけれども、その辺もあると思います。そういう余分なことは考えずに、とにかく毒性として体重増加抑制があったので、これをベースにして ADI を決めるということで、もしよろしければ。

先生、どうぞ。

○ 納屋副座長

イヌの 90 日間の用量で体重増加抑制がありましたが、イヌに 1 年間投与した試験では何も出ていない。両方の試験をどう判断して、イヌに対する毒性影響、この薬剤は亜急性のデータをとらなければいけないかどうかというのをもう一度ここで振り返って御議論い

ただいた上で、ADIに進んでいただきたいと思います。

イヌは混餌投与ですが、イヌはばかですから、そのときすぐほとんど食べてしまいます。じわじわ食べるようなことはしません。したがって血中濃度もすぐ上がります。カプセルによる強制経口投与とほとんど同じように血中濃度が上がると思います。

そういう意味で、抄録の 131 ページ以降、ここのデータを見て言ったのですが、ここでは 13 週まで毎週体重をはかっているのですけれども、ほとんど影響は出ておりません。そういうことを見ると、90 日の試験でそこまでとっていても、どれだけ反映しているのかなという思いがあって、今このようなことを提案させていただきましたので、もう一度、1 年の試験と 90 日の試験をあわせて、総合的にジャッジできないかどうかということを御議論いただきたいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。もっと総合的に判断したほうがよろしいという御意見をいただきましたけれども、この点に関してはいかがでしょうか。

そのときに参照になるのは、47 ページにあるイヌの 1 年間の試験だと思うのですけれども、これによりますと、最高用量 50 mg/kg 体重/日であっても影響がないということがあります。先ほど高木先生も御指摘になったように、カプセルでということもあって、納屋先生御指摘のように急激に血中濃度が上がるということも考えられます。ですから、混餌で 1 年間やって全然影響がない、これを考えれば、こちらのデータのほうが信頼性があるのではないかとということが指摘されますけれども、その点に関してはいかがでしょうか。

○ 高木専門委員

長期がいいという観点では 1 年のほうがいいような気もするのですけれども、ただ、毒性の具体的な中身を見ると、90 日試験のほうはかなり神経影響等が出ていて、この剤の性質を勘案するときに、神経影響ということを考慮すると、90 日試験のほうも捨てがたいものがあるのではないかと印象を受けています。

○ 三枝座長

今、90 日の試験もかなり詳細なことがされているので、これは信頼性が高いのではないかと御意見をいただきましたけれども、どなたか御意見ございませんでしょうか。

○ 川合専門委員

イヌの場合、1 年間の慢性毒性試験が何らかの変化をつかまえていければいいけれども、やったけれどもネガティブでしたでは、試験がちゃんとドーズ設定がなされて、信頼の置ける試験かどうかに関して若干疑念が残ってしまうのですね。それを自動的に持ってくれば亜急性よりは少し高いところになるだろうということでしょうけれども、私は、あの解釈には異論があるかわからないけれども、亜急性のことは重要視して判断すべきではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。亜急性のほうをとという御意見がありましたけれども、ほかにご
ざいませんでしょうか。

林先生、お願いします。

○ 林専門委員

私もこの辺は専門ではないのですが、今まで食品安全委員会でやってきた一般的
な考え方として、同等の試験があれば、それは長いほうを優先する、投与経路も経口を優
先するというような一般的な了解事項はあったように思います。

それで、この場合に、高木さんがおっしゃったように、90 日のほうでエンドポイント
らしきものがはっきりと出ているということで、本当に 1 年間より 90 日のほうが良いと
いうふうな判断ができるのかどうか、その辺は毒性を専門としておられる皆さんのエキス
パートジャッジになるのかなと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

こういうときにはぜひ廣瀬先生に御登場いただきたいのですが、いかがでしょう
か。

○ 廣瀬委員

農薬ではなかったと思うのですが、やはりイヌで強制経口投与とダイエットで試験が行
われていて、そのときに NOAEL が違っていたのですが、結局、強制経口ではなくて
混餌でやったほうがヒトの暴露に近いということで、混餌を採用したということがあ
るのは 1 つ記憶しているのです。

ただ、この場合は、1 年間の慢毒で最高用量でも何も出ていないとか、そういう試験の
手技の問題があります。それから、90 日試験では 300mg で明らかに毒性が出ていて、そ
れで 50mg でも毒性があるということになるのですね。体重増加抑制があるということ
になります。そうすると……。

確かに 90 日のほうが短いことは短いのですが、この場合について言えば、90 日
で NOAEL を設定するのもあながちおかしくはないなというところですか。非常に難しい
と思うのですが、

○ 川合専門委員

私がなぜ気にしているかというのは、ちゃんとドーズ設定されているか、それも 1 つ
あいまいで、1 年間やったけれども、オールネガティブなもので NOAEL を最終的に持つ
てくるというのは、ちょっとギャンブルだなと思いますね。慢性毒性の量は亜急性でかな
りカバーできるのですね、知見としては。ですから、残念ながら期間は違うけれども、こ
の場合には亜急性を持ってくるより手がないだろうと思います。慢性毒性に関しては試験
デザイン自体にも疑問が残るから、そういう点で私は、こちらの先生と同じように亜急性
を現時点では考えざるを得ないと思います。

○ 三枝座長

今、データの信頼性というか、実験の設定の仕方も考えると、亜急性のこれをとらざるを得ないだろうという御意見がございました。それについてどなたかございますか。

○ 林専門委員

それについて、これは 1986 年だから少し前なのですけれども、一応 GLP 試験としてなされています。それで、私も今、CRO に身を置く者なのですけれども、こういう場合、GLP 試験でやって、それが成立するというのは、それなりに予備試験での用量設定等も行われた上での試験だと思いますので、あながち、デザインが間違っていたとは、そういうふうに結論づけるのは難しいのかなと思います。

○ 三枝座長

43 ページのデータを見ますと、亜急性は 2003 年にやっているのですね。

○ 林専門委員

こっちのほう新しい。

○ 三枝座長

はい。ですから、私個人的には、1986 年の GLP のデータが信頼性の高いものであれば、2003 年にはひょっとしたらやっていないのではないかという気もしますけれども。

大分時間も過ぎていきますけれども、今までの議論を踏まえまして、きょうのところでは親化合物だけの NOAEL を決めたいと思います。それで、いろいろ議論してまいりましたけれども、皆さんの議論を踏まえた上で、90 日のイヌの亜急性毒性を根拠として、NOAEL は 10 mg/kg 体重/日ということにしたいと思いますけれども、いかがでしょうか。御異論はございませんでしょうか。

では、本日の評価第三部会の結論は、イヌの 90 日亜急性毒性を根拠として、NOAEL は 10 mg/kg 体重/日ということにしたいと思います。

それでは、事務局のほうから、結論としてそれを 100 分の 1 ということで、0.1 mg/kg 体重/日ということにしたいと思います。

どうぞ。

○前田評価調整官

短期間の試験の場合ですと追加の係数を掛けている場合がございますが、よくあるのは、90 日の試験しかやっていなくて 1 年とか 2 年の試験が全くない場合、そういう場合に、動物薬の場合に掛ける 10 をしている場合がございますが、今まで御議論がありましたように、この場合はイヌの試験として 1 年のデータがあるということで、安全係数は追加を掛けずに 100 という御理解でよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

私個人はそれでいいと思いますけれども、委員の先生方、いかがでしょうか。それでよろしいですか。余分な係数は要らないということで。今おっしゃたような理由でいいと思います。

それでは、代謝物に関しましては、幹事会にこちらからお願いして再度審議していただ

くということで、きょうは親化合物だけの NOAEL ということで、これで審議を終わりたいと思います。

事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

ADI は親化合物について結論をいただいたわけでございますけれども、申請者のほうに幾つか尋ねなければならないこともございますので、その点につきまして、先生方のほうに要求事項も含めて確認をさせていただきたいと思います。評価書の修正とともに、また近々御連絡を差し上げますので、よろしくお願いいたします。

先に進んでもよろしいですか。

○ 三枝座長

はい。

○ 堀部課長補佐

それでは、審議のほうは終わっていただいたということのようでございますので、今後の部会の開催日程をお知らせさせていただきます。

この部会の次回でございますけれども、既に御案内をしておりますが、次回、7月6日水曜日の開催を予定しております。それから、幹事会でございますけれども、6月22日の水曜日の開催、この日の幹事会は午前中でございますので、よろしくお願いいたします。また、7月に御審議いただく剤につきましては、後ほど御連絡を差し上げられればと思っております。

以上でございます。

○ 三枝座長

あとはよろしいですか。

それでは、座長不手際で30分遅れましたけれども、これで本日の部会を終了したいと思います。どうもありがとうございました。