

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 三 部 会 第 10 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成23年9月28日（水） 14：00～16：50

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- （1）農薬（プロベナゾール）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、佐々木専門委員、
高木専門委員、津田専門委員、永田専門委員、増村専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、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、河野技術参与、大田係長、南係長

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 プロベナゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料3 プロベナゾール論点整理ペーパー（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について

机上配布資料1 メタゾスルフロン関係資料

机上配布資料2 アミノ酸抱合反応について

机上配布資料3 プロベナゾール報告書（抜粋）

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、ただ今から第10回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は評価第三部会の先生方、9名に御出席をいただいております。また、食品安全委員会から4名の委員が出席をされております。

それでは、以後の進行を三枝先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

どうも皆様、お忙しいところありがとうございます。本日はプロベナゾールについて審議したいと思います。本日は親委員会の先生方にも積極的に審議に加わっていただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

開催通知でも御案内しましたが、きょうはクローズドの会としてやらせていただきます。

それでは、事務局から資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料を御確認をお願いいたします。本日の議事次第、それから本日の座席表、評価第三部会の専門委員の先生方の名簿、3枚1枚紙に続きまして、資料1といたしまして、農薬専門調査会での審議状況の一覧、それから資料2でございますが、本日御審議をいただきます農薬プロベナゾールの評価書（案）のたたき台、資料3は本剤に係ります論点整理ペーパー、資料4といたしまして、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件の審議結果についての御報告、それから机上配付資料でございますが、机上配付資料1といたしまして、メタゾスルフロン（メタゾスルフロンの誤り）の評価書（案）たたき台というのが一部抜粋のものがついているかと思います。内容につきましては後ほど御説明をさせていただきます。それから机上配付資料2でございますが、334ページというふうにページがついているコピーでございます。永田先生のほうから代謝のところを参考資料としてちょうだいしたものでございます。それから机上配付資料3でございますが、第20表、腫瘍発生率ということで、発がん試験の個別データにつきまして、一部だけ抜粋をしております。なお、本日の審議に際しまして、個別の試験成績を随分先生方のほうから必要だということで事前にコメントをちょうだいいたしまして、メーカー側から提出がなされておりますが、それにつきましては大部でございます。お手元には配付はしておりません。ただ、審議の際に必要でございましたら、事務局のほうで準備はしておりますので、お申しつけいただければ閲覧いただける状況になっていることを申し添えます。

資料は以上でございますが、不足等ございませんでしょうか。

○ 三枝座長

皆様、資料はそろっていますでしょうか。大丈夫なようです。

それでは、まず最初に、メタゾスルフロンについて議論したいと思いますので、その経過を堀部さんのほうから説明していただけますか。

○ 堀部課長補佐

机上配付資料1という資料をごらんいただけますでしょうか。メタゾスルフロンという剤は、7月の本部会におきまして評価をいただきまして、ADIを決定いただきました上で抄録修正要求事項を出していたところでございます。これに関しまして、メーカーのほう、申請者のほうから回答がまいったのですけれども、机上配付資料の1の2枚目の表、

ページ数 3 ページというのとちょっともとのページがかぶってしまっていて見にくいのですが、下にも 3 と書いてあるのですけれども、イヌの 1 年の試験の結果の中で、病理の検索結果について申請者側からコメントがございました。これに対しまして、川合先生のほうから、GLP に対応したものではないというようなことがあったのだけれども、この GLP 対応に関する取扱いについて、きちんとさせたほうがいいのではないかとというような御提案がございました。

この点につきましては、結果的になののですけれども、申請者側はこれは毒性学的意義はないというふうにおっしゃっているのですけれども、先生方のジャッジとしては、ここはもう毒性ととらざるを得ないということで、無毒性量に関してはこのレビューの結果がどうというステータスのものであったとしても、無毒性量は変わらないというような状況にございます。もう一つは川合先生が改めてこういうふうなことを要求したほうがいいということであれば、部会で御決定をいただいて、改めて資料要求事項として提出をしていただく必要がございます。したがって、このような点も御考慮いただきまして、再度修正要求を出すべきなのか、あるいはここはもう申請者はそう言っているということで、川合先生がおっしゃるほどシビアなことを求めなくていいというふうに御判断いただくのかについて、部会での御審議をお願いしたいと考えております。なお、残念ながら本日は川合先生、都合により御欠席ということでございますが、この点について第三部会で再度座長のほうに御審議をいただくという旨、御報告をしましたところ、最終決定は部会に任せるので後はよろしく願いますとのコメントをちょうだいしておりますことを申し添えます。

以上、御審議よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございました。私のほうから少し補足させていただきますと、メーカー側からの回答の中で、担当した病理の部長のほうからコメントがあったわけですが、それに対して川合先生はそういうコメントは GLP のルールからすれば、記録に残すべきではないかということで、そのことにこだわられております。ところがメーカー側というか、そのコメントをくれた病理担当部長の話では、再確認はしたけれども、これはそれほど重要なことではないとか、要するに問い合わせがあったのでそれに答えただけであるというような回答でございました。それで川合先生はやはり GLP のルールにのっとっておれば、これはピアレビューをやり直したことになるので、記録を残すべきではないかというのが川合先生の御意見です。

それで、一つの考え方としては、ADI には何ら関係はないので、そのコメントとして聞くべきなのか、ただそこでおさめるのか、それともやはりピアレビューをしたという記録を残すべきではないかという、その分かれ目だと思うのですけれども、それについて皆様の御意見を賜りたいと思います。

どなたか御意見ないでしょうか。

納屋先生からですか。

○ 納屋副座長

川合先生のおっしゃるとおり、標本をもう一度見直したのであれば、正式な手続に基づいてその記録を残すべきです。ただし、もうそれをやらなくても、ここの部会としてもこの用量におけるこの所見は毒性だと判断したということであれば、もうあえてメーカーさんにそこまでの手続をしていただかなくてもよろしいのではないかと、私は思います。

○ 三枝座長

今、納屋先生が御指摘になられましたけれども、この部会としては毒性として認めたということで、それは高木先生のほうから意見を賜ったのですけれども、高木先生はこの点ではいかがですか。部会としての評価と、それから手続上の問題とといいますか、ピアレビューをしたのだから記録に残せという指示をするかどうかなのです。

○ 高木専門委員

基本的には納屋先生の御意見に同意いたします。あと、外国、こちらから何か強制的な指示みたいなものを出すというものは可能なかどうか、そこは疑問な点です。

○ 三枝座長

あえて要求しなくてもいいという御意見ですけれども、津田先生いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

納屋先生の御意見に賛成します。

○ 三枝座長

では、ほかの先生方いかがですか。何か御意見ございますでしょうか。

御意見ないようですから、それでは納屋先生がおっしゃいましたけれども、この部会としてはあえて要求はしないということでおさめたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、その点につきまして川合先生のほうにもお伝えをして、これも ADI、お決めいただいた剤でございますので、先に進めるよう手続をとらせていただきたいと思います。ありがとうございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、本日の議題に入りたいと思います。きょうは実は津田先生が御用事で 3 時半までに御退席されなければならないということなので、ちょっと順番を変えまして、毒性のほうから審議を始めたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

審議の冒頭でございますけれども、佐々木先生のほうから利害関係の点につきまして 1 点お申し出がございますので、座長からの御確認をいただきたいと思います。実は遺伝毒性の試験の中で、本日お配りしております評価書ですと、39 ページのほうに遺伝毒性の試験結果をまとめておりますが、*in vitro* の試験、復帰突然変異試験と、それから DNA

修復試験、これ両方とも 1978 年に残留農薬研究所で実施された試験でございます。佐々木先生、以前残留農薬研究所に御在籍になったことがあるのですけれども、佐々木先生の御入所は 1981 年ということで、本試験の実施には全くかかわっておられないということが確認されております。したがって、座長のほうに本剤の審議に関しまして佐々木先生に御参画いただくことが可能であるかどうかの点を御確認いただいた上、先に進めたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

今、堀部さんからお話ありましたが、私としては全くそのとおりだと思いますので、佐々木先生にはぜひ議論に参加していただきたいと思います。皆様、特にございませんでしょうか。

ないようですので、佐々木先生、よろしくお願いいたします。

それでは、進めてください。

○ 堀部課長補佐

それでは、毒性からということでございますが、剤の概要だけ簡単に御説明をした上、毒性のほうに入ってまいりたいと思います。

評価書たたき台、資料 2 の 3 ページでございます。プロベナゾールという剤でございますが、本剤、非常に古い剤でございますして、初回農薬登録は 1974 年でございます。今回、魚介類の残留基準値設定要請、それからポジティブリストの暫定基準の見直しの要請がございましたので、本部会での御評価、御審議をいただくというところに至ったところでございます。

5 ページ、要約でございますが、この点については本剤、いろいろと議論があろうかと思っておりますので、審議終了後また修正をさせていただければと思っております。剤の概要だけ簡略に御説明いたしますと 6 ページにございますように、6 ページ、ちょっと行番号がずれており恐縮ですが、下のほうの 5 行目 6 番というところに構造式があります。このような形、ベンゾイソチアゾリン系の用途としては殺菌剤でございます。登録はイネ等にあったのですけれども、それ以外に野菜など広く殺菌効果を示すということで登録がとられております。先ほど申し上げましたように、魚介類への基準値設定、それから暫定基準の見直しということが行われておる剤でございます。

それでは座長の指示に従いまして、一般薬理のところから始めますので、恐縮です、21 ページまで飛んでいただけますでしょうか。21 ページ 27 行目から一般薬理試験でございます。結果は表 18 に示させていただいたところでございます。高木先生のほうから内容を一部修正いただいております。具体的には 23 ページの自律神経系の試験の結果の概要について、自発運動という文言を、自動運動というふうに修正をいただいております。

それから 23 ページ 4 行目にまいりまして、急性毒性試験の結果でございます。原体の急性毒性試験の結果でございますが、表 19 に示しましたとおり、LD₅₀を見ると、極めて

毒性は低いのではないかというふうに見られております。25 ページにまいりまして、4 行目に川合先生からのコメントを記載させていただきました。川合先生からは、単回毒性については、ラットの吸入毒性を除いて、すべて non GLP の試験ですけれども、これでよいのでしょうかということでした。御連絡いただいた部会での非 GLP の取扱いに従いますと、経皮試験は 1980 年実施で non GLP の試験ですので、経皮試験については GLP 試験の提出を求めるべきと考えます。せめて本剤の安全性担保に必要な経口ルートに関しては、GLP 対応でコンプライアンスに対する姿勢を示すべきではないでしょうかというコメントをいただきました。

また、高木先生からは表中下線部の腹腔内投与、24 ページの下から 3 段目のコラムにございますが、ここの右側観察された症状のところ、括弧がついていて、かつ、波線が引かれているところですが、自発運動の減退、それから沈うつ状態、体重減少、立毛等の括弧の中について要説明というコメントをいただきました。事務局から一応、事務局の記載した理由というか、その点を記載させていただいておりますが、抄録において観察された症状として記載されているのですけれども、腹腔内の投与では、各投与経路の毒性と比べると、最も強くあらわれたという記載があるものの、観察された症状としてこの腹腔内投与のところの所見としては明記されていないという状況でございます。この点についての取扱いについて、御確認をいただければと思っております。該当する抄録のページでございますけれども、こちらは 88 ページの試験の成績でございます。

それで、今、川合先生からのコメントのところで申し上げました御連絡いただいた部会での non GLP 試験の取扱いというところなのですけれども、ちょっとページが飛びまして恐縮ですが、40 ページのところにまとめさせていただきました。最初は増村先生からも同じように、non GLP 試験の扱い、どうですかというようなお問い合わせをちょうだいしましたので、それに対しまして事務局からメールで御回答した内容なので、遺伝毒性のところに記載させていただいたところがございますが、これは実はすべてのところで、この剤、ほとんどの試験が non GLP 試験でございます、その点に全部引っかかってくるので、ここで御説明しておきたいと思えます。

平たく申し上げますと、部会で non GLP だからとか、それから古い試験だからという理由だけで本来参考データとか評価をしないとかいうのは、適正なやり方ではないです。したがって、亜急性のところでは幾つか参考データとしてしまったものがあるのですけれども、それは先生方の御判断によって御判断いただくべきものであって、古くて non GLP だからという理由だけで参考データというふうに事務局がたたき台をつくったのは、余り適切なやり方ではございませんでした。申しわけございません。

それで、農薬登録制度において毒性試験に GLP を要求したのは、1999 年 10 月 1 日以降に実施された試験でございます。したがって、それ以前に実施された試験については、当然のことながら GLP 準拠でなくても登録申請を受け入れるという状況でございます。ですので、このタイミングで non GLP であるからといって評価をしないというわけ

にはまいらないという状況でございます。また、古いということも古いから評価ができないのではなくて、全体の試験の内容をごらんいただいた上で、一個一個の試験について評価ができないから落とすというのであれば、それは妥当な理由なのですけれども、**non GLP** だから、古いデータだからという理由で落とすという、それだけをもって落とすという理由にはならないというふうに考えます。したがって、川合先生からやり直せという御意見がありましたが、この点についても本当に評価ができないからやり直しを要求しなければいけないのかという点について、先生方の御意見を賜りたいというふうに考えます。

評価書のほう、あっちこっちしてしまって恐縮なのですが、**25** ページに戻りまして、刺激性及び皮膚感作性の試験結果でございます。ウサギで眼、胃粘膜、皮膚の刺激性試験が実施されておりますが、いずれの試験においてもプロベナゾールの刺激性は認められておりません。また、モルモットを用いた **Buehler** 法による皮膚感作性試験の結果、皮膚感作性は陽性であったという結果でございます。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。今、堀部さんからも御指摘ありましたけれども、古いからといって評価の対象にしないというのはなくて、その内容を見てからということで御理解いただきたいと思います。それで一つはこの川合先生のコメントにもありましたけれども、急性毒性の値というか、これを評価に値するかどうかということなののですけれども、この辺に対して御意見を賜りたいと思うのですけれども、津田先生いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

どういう意味で評価に値しない。

○ 三枝座長

多分、川合先生は **GLP** にのっとった試験を追加なさいという意味だと思うのですけれども、その必要があるかどうかということです。

○ 津田専門委員

そこまでやると全部ですね。果たしてそういうことをここで要求するのかどうかという全体的な話になるのですね。かといって、**non GLP** でも私は何でもいいとは思いませんけれども、現実的にこれで現在使われているものですね。それを全部やり直せというと、恐らくデータ出るまで **5** 年ぐらいかかりますね、早くても。そうするとその **5** 年間はやっぱりこれでいくわけですね。それよりもここできちっと **ADI** を出して置いてやったほうがいいのか、**GLP** で **5** 年後にもう一遍仕切り直したほうがいいのか、どちらが健康影響評価になるかということになると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。私の理解では、これはきちんとここで評価して、それで必要であれば安全係数ということで対応したほうがベターであるというふうに、そういう理解でよろしいですか。

○ 津田専門委員

やむを得ないからそれしかないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

私もそれに同意します。

○ 三枝座長

納屋先生、どうでしょうか。

○ 納屋副座長

お答えいたします。急性毒性試験のデータに限ってだけのコメントとさせていただきます。このデータを見ますと、各群の投与量、雌雄各 10 匹を使っております。これは今のガイドラインよりも例数は倍なのですね。今は 5 匹でいいというふうになっていて、以前は 10 匹を求めておりましたので、そういう試験制度から見れば、現行のガイドラインよりもより丁寧な実験がやってある。その結果、毒性が弱いということがここに出てきておりますので、このデータはこれで評価できるものではないかと私は思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。皆様、このデータは評価に値するというふうにお考えのようですから、川合先生はこうおっしゃっていますけれども、部会といたしましてはこれをベースにして評価するということで行きたいと思います。

あと、高木先生、このコメントをいただいていますけれども、これに対して事務局の答えでいかがでしょうか。

○ 高木専門委員

抄録を見る限り、ちょっとはっきりしないので、原典を当たっていただいて原典でそのような所見があるならば書いていただいて、やっぱり原典でもはっきりしないのであれば、削除するか説明文を 1 文入れるのがよいのではないかと思います。

○ 三枝座長

堀部さんに伺いたいのですが、先ほどの説明によると、原典ではこういう記載があったわけですか。

○ 堀部課長補佐

そうではなくて、抄録の先ほど申し上げた 88 ページのところの一番最後の行に、各投与経路における毒性を比べると、腹腔内投与において最も強くあらわれたと 1 文がございましたので、それが毒性という言葉がすべての毒性を示しているものと理解をして、事務局で記載をしたということでございますので、高木先生おっしゃるように、原典を当たったほうがよいということであれば、原典を確認して、記載の可否について判断をするということも必要かと思います。事務局としては原典まで当たって記載をしたものではございません。

○ 三枝座長

それでは、原典に当たってこの点を確認していただけますでしょうか。ほかのところでもそうだったのですけれども、抄録がどうも原典に必ずしも従っていないような記載ぶりがあったので、その辺も考えますとやはり原典に従っていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

では、この点については要求事項という形に、原典を提出せよということで要求させていただいた上、書きぶりについてはまた御相談をさせていただきます。

○ 三枝座長

そのようにお願いします。

それでは、亜急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

亜急性毒性は、25 ページの 13 行目からになりますが、この点につきまして前回幹事会におきまして病理組織学的所見に対応するような肉眼所見というものがあった場合には、それを評価書に記載しなくてもいいというような御判断をちょうだいしております。もし、この評価書の中でそういう意味で病理と肉眼の所見が重複しているようなものがあって、これは特に肉眼の所見について、これは所見の表の中に残しておかなくてもいいというようなものがございましたら、その都度御指示いただければ評価書をきれいにしていきたいというふうに考えておりますので、よろしくお願いいたします。

それでは、25 ページ 13 行目から、亜急性毒性試験でございます。まず、ラットにつきましては、25 ページ 14 行目からでございますが、ラットの試験が 3 本行われております。(1) といたしましたのが一番新しい試験でございます。Fischer ラットでの試験が行われておりまして、毒性所見につきましては表 20 に記載をさせていただきました。おおむね血球に関して貧血の症状、それから血球に関しての血球の数的な変動ですとか、それから血液生化学検査値の変動、それから体重減少ですとか、摂餌量の減少、さらには肝臓に重量の変化ですとか、肝細胞の空胞化といったようなことが見られているようでございました。この点につきまして記載ぶりを高木先生のほうから修正をいただきました。

本試験におきましては、雄では 300 ppm 以上投与群で、ALP、アルブミン比率及び AG 比率等の増加並びに肝細胞の空胞化が認められ、雌では 1,000 ppm 以上投与群で、ヘマトクリットの減少、MCHC 等の増加、それから肝絶対及び比重量の増加等が認められましたので、無毒性量は雄で 100 ppm、雌で 300 ppm というふうにさせていただきます。

27 ページでございますが、2 行目のボックスで事務局のほうからあらかじめ 3 つの質問を投げさせていただきました。1 つは尿検査値の異常については有意差があるものの、他の尿の検査項目に変化がないこと、それから病理の検査で腎障害を示唆する変化も認められないということで、毒性所見とはしておりませんということでございます。これにつ

いては、川合先生、三枝先生から了解というお返事をいただきました。それから臓器重量に関しましても、絶対重量の減少あるいは比重量の増加というようなものが多々見られておりましたけれども、体重増加抑制と関連すると思われるようなものについては、基本的にはこの表からは落とさせていただいておりますが、この判断はどうでしょうかということです。ただし、肝臓の重量変化については、肝臓病理所見が見られておりますので、毒性所見として記載をしております。この点については、三枝先生は了解、川合先生は一応了解としましょうかというコメントがついております。すみません、そのまま転記をさせていただきました。

それから立ち上がり回数の減少というのが見られているのですけれども、他の指標ですとか、それから検査項目で筋力、あるいは運動量の低下、中枢神経系の抑制というような変化が認められなかったので、毒性所見から省いておりますが、この点いかがでしょうかということでございますが、川合先生からは了解、三枝先生からも了解、全身毒性影響による二次的影響と考えますというコメントをいただいております。

27 ページ 4 行目にまいりまして、ラット 2 本目の試験でございます。結果は表 21 に示させていただいておりますが、高木先生のほうからは死亡例についての追記、それから三枝先生から、体重増加抑制が 20 mg/kg の雄でとれているぞということで、追記をいただいております。この試験におきましてはもう死亡したものと、それから体重増加抑制のみになっておりまして、摂餌量減少、体重減少といったことだけがとれております。本試験でございますが、三枝先生から加筆をいただいておりますので、その点を踏まえすと、雄では 20 mg/kg 体重/日以上投与群、それから雌では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加抑制が認められた、すみません、雌の後の投与群の「雌雄で」というところは、雄と雌が違いますので、「雌雄で」というところは削除になりますけれども、体重増加抑制が認められておりまして、無毒性量は雄で 20 mg/kg 体重/日未満、雌では 20 mg/kg 体重/日であると考えられたということにしております。

先ほど、私冒頭に申し上げましたように、この試験について事務局のほうで古くて non GLP だから参考になりましたということにいたしました。これ実はほかの部会で同じように古くて、non GLP の試験について、申請者側がもうこれは参考データで結構ですと言って、自発的にギブアップされたものが続いておりますので、私のほうもこれでいいと思ってしてしまったのですけれども、先ほど申し上げたように、この試験成績が評価に足り得るものであれば、参考データとするようなものではございませんので、その取扱いについては本部会で御審議をいただければと思っております。

川合先生からは、この試験について GLP の亜急性、先ほどの 1 本目の試験については混餌で、この 2 本目の試験については強制経口で死亡というような強い毒性が出ていることから、参考データとせずに評価の資料とすべきではないでしょうかという御意見をいただいております。この試験に限らず、参考データを扱われている試験については、安全性担保の上で再度御吟味いただきたいと思いますというコメントをいただきました。

事務局説明のとおりでございますので、今後も参考データの取扱いについては、ここでもうこれは本データだという御指示をいただけるのであれば、そのように対応させていただきたいと思います。

それから、28 ページ 5 行目にまいりまして、ラットの亜急性毒性の 3 本目の試験でございます。こちらにつきましては特段、毒性所見の表は書いておりませんが、結果といたしましては、高木先生、三枝先生から御修文をいただいておりますが、雌雄とも 400 mg/kg 体重/日投与群は全例死亡、それから 200 mg/kg 体重/日投与群では 5 例死亡でございました。それから 100 mg/kg の雌雄で体重減少、摂餌量の減少傾向が認められておりまして、結果的に無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられたというふうにしております。これについても参考データ扱いとさせていただきましたが、取扱いについて御検討いただければと思っております。

それから 14 行目のボックス 2 つ目のボツでございますが、事務局のほうから農薬抄録では無毒性量を 20 mg/kg 体重/日としておりました。ただ、100 mg/kg の所見が見当たらなかったのので、当初無毒性量を 100 mg/kg というふうに提案をさせていただいたのですけれども、三枝先生のほうからは抄録の評価を支持しますという御意見をいただきましたので、先ほど申し上げましたように、20 mg/kg 体重/日というのが無毒性量になるということで、修文をかけさせていただいております。

29 ページにまいりまして、マウスの試験でございます。マウスも 2 本やられておりまして、2 行目からが 1 本目の試験でございます。こちらでも 400 mg/kg 体重/日投与群では、雌雄とも全例死亡、それから雄ではその下の 200 mg/kg の投与群でも 3 例の死亡が認められたということで、高木先生から加筆をいただきました。全投与群で体重増加抑制、ここは体重の抑制という言葉はちょっと変なので、体重増加抑制となると思いますが、それと摂餌量の減少というのが認められておりますので、体重の減少なのか、体重増加抑制なのかは確認の必要があるかもしれませんが、無毒性量としては雌雄とも 20 mg/kg 体重/日未満であるというふうに考えられたとさせていただいております。これについても、参考データの取扱いについては後ほど御審議ください。また、11 行目、ボックスでございますが、三枝先生から雄の対照群、アラビアゴムだけを投与した対象群においても、体重増加が極端に抑制されているので、対照群とはならない。ただし、無処置対照との比較から結論は妥当であると考えますとのコメントをいただきました。

体重の減少ですね、これは。抄録 103 ページを見ますと、体重減少が正しいというふうに見受けられます。すみません。103 ページの体重変化というところでは、体重は減少したというような記載ぶりがあるのですけれども、104 ページの結論のところでは体重抑制や、というような記載になっておりますので、ここは減少と書くほうがいいのではないかと思います。後ほど御判断をいただければと思います。申しわけございません。

それから 29 ページの 13 行目からマウスの 2 本目の試験でございます。こちらでも高用量群では全例死亡、それから 200 mg のところでは雄で 3 例、それから雌で 2 例の死亡

例が認められたということで、高木先生から加筆をいただきました。無毒性量でございますけれども、雄のほうは 200 mg/kg で体重増加抑制、摂餌量減少、それから雌では 20 mg/kg で体重増加抑制傾向が認められておりますので、無毒性量としては雄で 20 mg/kg 体重/日、雌で 20 mg/kg 体重/日未満というふうにさせていただいております。24 行目の川合先生のコメントについては、先ほど来申し上げております参考データの取扱いに関するコメントです。それから高木先生からのコメントですが、これまでの強制経口投与試験で見られた死亡の原因について申請者の考察を求めたいというコメントをちょうだいしております。

それから 30 ページにまいりまして、1 行目からイヌの亜急性毒性試験の結果でございます。これにつきましては結果を表 22 にまとめさせていただいております。50 mg/kg 体重投与群におきまして、軟便といったような便の状態の変化、体重増加抑制の傾向、それから血球に関する変動が雄で、雌雄とも血液生化学のデータの変動、それから臓器の重量変化、あるいは肝臓や脾臓の肥大とか、色調の変化、それから細胞の色素沈着、それから脾の濾胞萎縮などの所見が見られております。幾つか § マークをつけておりますけれども、有意差のないもの、あるいは統計処理が行われていないけれども、投与の影響と考えられているものについて、§ マークをつけさせていただきました。

14 行目のボックスでございますが、川合先生のほうから、クッパー細胞の色素沈着について色素の同定をということで、川合先生のほうからいただいたコメントは雌となっておりますが、雌雄ともにこれは同じものが見られておりますので、色素の同定を求めるのであれば、雌雄ともにということになろうかと思えます。

それから 15 行目から事務局からあらかじめお問い合わせした件でございますが、有意差のある変化であっても用量相関が見られない、あるいは投与期間中の一過性の変化のものについては、毒性の表から除いております。例えば血液の生化学ですとか、臓器重量でそのようなものが見受けられますが、これについては毒性所見としませんでしたということですが、これについて三枝先生から了解、それから同じように 15 mg 以下の所見については無毒性量にも影響しますので、その点についてごらんくださいということでお願いをいたしました。この点についても三枝先生から申請者の判断を支持しますということで、御回答をいただいております。

結論でございますけれども、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、さまざまな毒性所見が見られておりますので、無毒性量としては雌雄ともに 15 mg/kg 体重/日であると考えられたということにさせていただいております。

亜急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。まず初めに、事務局のほうから参考データというふうなことを機械的にしてしまったという説明がありましたけれども、これにつきましては、先生方の御意見を賜りたいと思えます。ある程度、評価に値するようにも思えますけれども、津田

先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

このまま行くしかしようがないと。今からこれだめだと言っても。最終的に僕は総合評価するときに、安全係数とか、そういうところで十分考えればいいと思っております。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがでしょうか。あと、コメントいただいたことについてもお願いいたします。

○ 高木専門委員

non GLP の試験について、ここの川合先生に書かれているコメントと同じ意見です。あと、強制経口投与試験での死亡の原因について、特に考察されていないので、どう回答が返るかわからないのですが、考察していただければありがたいと思います。

以上です。

○ 三枝座長

これは 40 年前の試験なのですけれども、回答はちょっと難しいと思うのですけれども、高木先生、その点はいかがですか。

○ 高木専門委員

可能であればということで。

○ 三枝座長

では、事務局のほうからの、可能であれば死因を知らせてほしいということでお願いします。

○ 津田専門委員

ちょっと整理したいのですけれども、体重増加抑制と、それから体重減少と。私の理解では、体重減少というのは時系列の問題であって、増加抑制は対照群との比較であると、そういうふうでよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

私もそう思いますけれども、高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

私も時系列と対照群との比較の 2 つの評価を使い分けているものと考えますので、もし申請者のほうが使い分けているなら、まとめたりせずに、別個に書いたほうがより正確だと思います。

○ 三枝座長

先ほども指摘がありましたけれども、申請者のこの抄録の書き方も何か混乱しているような印象を受けます。それで、そういう意味では申請者に体重減少、体重増加抑制、どういふうな定義で使っているかということをあわせて聞いていただければと思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、それを確認した上で、先ほどのマウスの試験の表現については申請者の回答を踏まえた適正な表現に修正させていただきたいと思います。

○ 三枝座長

そのようにお願いします。

○ 廣瀬委員

すみません。結局この（２）番から（５）番の 90 日の亜急性試験の結果は、参考データにはしないということになるわけですか。

○ 三枝座長

今までの議論からでは、一応評価の対象とするということと理解しておりますけれども。

○ 廣瀬委員

となると、この 4 つの試験の内容ですけれども、今確認したところ、血液のデータもないし、血液生化学のデータありませんし、それから病理の所見も非常に不十分で信頼性もないというような状態で、NOAEL を設定することがこれでできるのかどうかということ、もう少し議論したほうがいいと思うのですが、いかがでしょう。

○ 三枝座長

ありがとうございます。実は私、事務局にお願いして、もとのレポートのほうを見させていただいたのですけれども、それでもその記載がほとんどなかったのですね。病理のほうの今でしたら一覧表になっていろいろ比較があるのですけれども、テキストで記述しているだけでデータがほとんどないという状況だったので、そこをどう判断するかなのですけれども。津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

先ほど申し上げたとおりで、正確に言えばそういうことになるのです。やり直せとなると、5 年、10 年、下手すると 10 年かかりますね。あるいはできないと言えば 10 年になるかもしれませんね。その間、このまま行くことになりますね、これ。それでいいかということにもなります。

私自身は個人的には安全係数を大きくというか、大きい数字で割る、係数を大きくするとなるのですが、そういうことでひとまず対応しておいて、それが嫌ならやり直さないという。

○ 廣瀬委員

そういうことではなくて、90 日の試験は一つは GLP の 2006 年のあるわけですね。その（２）、（３）、（４）、（５）の試験については、マウスの 90 日の GLP はないのですか。

○ 堀部課長補佐

すみません、廣瀬先生、途中でいいですか。現行のテストガイドライン上、お配りしている緑のファイルのほうの前のほうの 7 ページ、8 ページ、一番最初のところの局長通知の 7 ページ、8 ページという横表のところなのですから、90 日の亜急性の試験につ

いては、7 ページの一番下のカラムのところは 90 日の亜急性の経口の試験での要求になるのですが、ここで供試動物については 2 種の供試動物、通常ラット及びイヌとなっております、このガイドライン上いけば、(2) から (5) の試験が仮に落ちたとしても、ラットの 1 本 GLP の試験が 1 番の試験があるのと、イヌの 1 本がきちんととられているので、ガイドライン上は要求項目を満たしているというふうに御判断いただくことも可能かと思います。したがって、これらについてほかのものについての多分取扱いというのをどうするのがいいのかということが議論になるのかなというふうに思います。すみません、途中で口を挟みまして申しわけございません。

○ 廣瀬委員

そうなのですね。ですから、この (2)、(3)、(4)、(5) のデータは、もうデータが非常に少ないので、やはり基本的には参考データにすべきものではないかなと私は思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

ただ今、廣瀬先生のほうから、この古いデータは参考データのままでいいのではないかという御意見でしたけれども。津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

参考データというのは取扱いはどうなるのですか、評価の場合。しない。そうすると、それが抜けているということになるのですか。

○ 堀部課長補佐

なので、今申し上げたように、ガイドライン上は要求項目を満たしているので、ガイドライン上はきちんとしたパッケージが出されているということにはなって、ほかに要するに余計なデータがついてきたのだけれども、それはもう今回見ませんよということだけで終わってしまうということになるかと思います。

○ 津田専門委員

だから、なくても行ってしまうということです。結論を言えば。それで評価したとすると、それを OK したということになるという、その意味ですか。参考データであるとするのは、評価したけれども、判断には入れないと、そういう意味ですか。廣瀬先生のおっしゃるのは。

○ 廣瀬委員

評価するしないにかかわらず、それだけのデータがないわけですから、ここで 20 mg、例えば無毒性量が 20 mg/kg とか書いてあっても、それは評価の対象にはならないということです。今までからの整合性も考えて、やはりこれを参考データではなくて、評価の対象のデータにするということは、ちょっと問題があるかと思います。

○ 三枝座長

今、廣瀬先生がおっしゃった問題があるというのは、例数が少ないとか、データが足りないという意味ですね。

○ 廣瀬委員

もちろんそうです。

○ 三枝座長

成績を見ますと、GLP のラットの最初のデータと、それからイヌのデータを見ましても、参考データとほぼ同等の成績が出ていると思いますので、そういう意味では参考データにしても、それを評価にしても、実質的には余り問題はないように思うのですけれども、その点はいかがでしょうか。

○ 津田専門委員

この不完全なデータは ADI に直接関係してくるのですか。

○ 三枝座長

関係しません。

○ 堀部課長補佐

関係はいたしません。

○ 津田専門委員

そういうふうなら、余りこだわることはないとは思いますが、廣瀬先生の言われることは確かに正論です。決して反対するものではありません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、当部会としましては、non GLP の古いデータは参考データということで、評価の対象は（1）と（6）ということにしたいと思いますが。

どうぞ。

○ 納屋副座長

すみません、横から口を挟んで恐縮ですが、亜急性毒性試験の中で、古くて non GLP だからという理由で参考データにしたということになってはちょっと不都合なのですね。ガイドラインから見て必要とされている検査項目がちゃんと満足していない。今、先ほど廣瀬先生がおっしゃったように、血液学的検査並びに血液生化学的検査、そして病理学的検査、こういったことが行われていなかったのも、この試験は参考データとしたということはこの部会の判断としてそれぞれの試験ごとに記載をしておいたほうがいいと思うのです。なぜやったのかというのがまた将来わからなくなって、non GLP だからやったのだというふうなまた蒸し返しになるのを、やっぱり避けたよろしいかと思います。そうしていただきますと、繁殖試験のところは non GLP、ガイドラインにも合致していないというのがあって、これは機械的にこれを落とすということに、今の判断基準が書いてないというふうになってしまいますので、ちょっと私の守備範囲にもちょっと関係してきましたので、申し上げてしまいました。よろしく御検討賜ればと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。私の説明不足を納屋先生に補っていただきましたので、なぜ

参考データにしたかという根拠も明記するという事でよろしくをお願いします。

○ 堀部課長補佐

それは、先生、各試験の項目のところに書くほうがいいか、あるいは脚注か何かの扱いという手もあると思うのですけれども、やはり本文中に明記したほうがよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

一々それを書くよりは、参考データはこういう根拠で参考データにしたという欄を設ければいいのではないのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それでは、ほかの評価書でも後ろに別添という形で、例えば参考データ、そのときは削除したデータの理由というのがあったかと思うのですけれども、何かそういうまとめ方で、そのときもやはり評価できないようなデータについて削除したものがあまして、その場合に削除したのはこういうものですということを列記したケースというのがありますので、ちょっと分量と相談をして、どのような書き方がきれいにおさまるか検討させていただければと思います。

○ 三枝座長

高木先生どうぞ。

○ 高木専門委員

参考データの扱いは、今までの議論でわかったのですけれども、一つ気になるのは、もし参考データで出た無毒性量が、ほかのフルスケールの毒性試験の無毒性量を下回った場合に、どういうふうに取り扱っていくかということを考えておくべきではないかと思うのですが。

○ 三枝座長

非常に適切な御指摘なのですけれども、それに関してはどなたか御意見ございませんでしょうか。

津田先生、すみませんたびたび。

○ 津田専門委員

高木先生の御質問は、参考データとしたデータの中に、要するに ADI に関係するのが出てきたと、こういう意味ですか。それは参考データとしたらやっぱりそれはそれで扱うしかないのではないですか。

○ 三枝座長

ということ……

○ 津田専門委員

扱うというのは、考慮に入れないという意味です。

○ 三枝座長

高木先生、それでよろしいですか。

○ 高木専門委員

どうなのですか、私としては個別によく吟味して、さらに追加データが出せるのなら、要求するとか、そういうことも検討したほうがいいのではないかと思いますのですが。

○ 三枝座長

津田先生がおっしゃるのは、参考データとする場合には、十分な検索がされていなくて、それで例えば無毒性量が出てきても、それはあくまでも調べた範囲でそう言っているだけであって、完璧なものではないということだと思えるのですが、それで高木先生、納得していただけますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

多分、これ参考データとするかどうかというのを部会で御議論いただいて、そこが例えば高木先生御懸念のように、本当に影響してまずいということであれば、それは先生がおっしゃるように追加の要求をしなければいけないケースというのも当然あるかとは思いますが。それは参考データにするその取扱いをまず御検討いただいた上で、そこについてもっと深くきちんと確認する必要があるかどうかということをお議論いただいて、参考データだから ADI の設定に影響しないという御結論を導いていただくのか、あるいはここはちょっともう少しきちんと慎重に見るべきだから、何か追加のコメントなり、試験を要求しますというふうに言っているのか、まさにエキスパートジャッジの範囲であり、ケース・バイ・ケースでの御判断をお願いせざるを得ないのかなというふうに考えますが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

今、一番いい意見を言っていたように思うのですが、高木先生、そういう対応でいかがでしょうか。

○ 高木専門委員

それで結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、今堀部さんから御提案ありましたけれども、ケース・バイ・ケースで、部会としての判断ということで無視するか、無視するというのは言葉が悪いですけれども、必要な試験を要求するかというような判断にしたいと思います。

ほかに、亜急性のところでは問題はございませんでしょうか。

それでは、慢性試験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

31 ページ 2 行目からでございます。まず冒頭説明に入ります前に、この部分なのですが、ラット、マウスの慢性毒性試験について、抄録上のタイトルがすべて慢性毒性試験となっております。発がん性試験という言葉がどこにも出てまいりません。ただ、内容として見ますと、中身が十分かどうかはともかくとして、試験の中では腫瘍性病変の検査が行われるといったことが行われておりまして、発がん性試験の内容を含んだような

試験になっているというふうに理解をいたしました。ただし、ラットの①番の試験、それからマウスの①番の試験というのは、検体投与群の動物というのが n が 12 でございまして、テストガイドライン上、今のテストガイドラインに照らし合わせると、 n が 20 とか、発がん性の n が 50 ということから考えますと、十分な動物数を充足しているとは言えない状況にございます。したがって、これらの試験の取扱いについても、古い試験なので n が足りないからすぐにだめだということにはならないのですけれども、評価に耐えられるかどうかということについては御判断をいただければと思っております。

同じように、(2) 番のラットの 2 番目の試験とマウスの 2 番目、(4) の試験につきましても、 n が 40 ということで、発がん性試験の試験群として見る $n50$ には今のガイドライン上照らし合わせると足りないのですけれども、ただ、これらは 1982 年ということで、ガイドラインも導入される前の試験成績でございしますので、評価はできるのかなというふうに判断をして、とりあえずは今フラットに並べておりますけれども、これらの試験の取扱いについて御検討いただければと思っております。

それでは、31 ページ 4 行目から、ラットの慢性毒性試験の結果でございます。検体投与に関連しての発生頻度の増加した腫瘍性病変というのは認められておりません。14 行目のボックスでございすけれども、事務局からあらかじめ御説明をさせていただきましたが、500 ppm 以上投与群の雌雄で見られた肺炎、胆管炎、胆管周囲炎、慢性腎盂腎炎につきましては、対照群から発生した所見であって、有意差及び用量相関性は見られませんが、抄録では 500 ppm 以上でその程度がわずかながら強い傾向が見られたとして毒性ととっていて、NOAEL は 100 ppm というふうにしていますので、農薬専門調査会での NOAEL について御検討くださいということで、投げかけをさせていただきました。

川合先生からは NOAEL については 100 ppm で可と考えるということでございましたが、下線部の 2) 番、対照群から発生した所見であって、有意差及び用量相関性が見られないが、という点については、これはどういうことでしょうかというお問い合わせをいただきました。これにつきましては、抄録の 145 ページの表なのですけれども、投与の 104 週時における所見発現例数ということで、対照群から数字が入っている、それから有意差が見られなくて、用量相関も見られないということを文章として事務局で表現をさせていただいたということでございます。

それから 2 つ目ですけれども、ちょっと前後いたしますが、32 ページの 2) 番で、三枝先生のほうから、先ほど事務局が書いた文章の中の 500 ppm 以上でその程度がわずかながら強い傾向が見られたという点について、判断根拠が不明なので評価できないということを御意見としていただきました。これにつきましても、抄録のほうから引っ張っておるわけなのですけれども、この点について三枝先生のほうからは報告書では投与に関連する特徴的な変化は認めないので、これを根拠とせざるを得ないのかなということで、可能であれば写真を要求してくださいというコメントをいただいております。

結論でございますが、31 ページ 10 行目に戻りまして、500 ppm 以上投与群の雌雄で、

肺炎、胆管炎、胆管周囲炎及び慢性腎盂腎炎の発生増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm であると考えられたとしており、発がん性は認められなかったというふうに記載をしたのですけれども、31 ページ 14 行目、ボックスの一番下に三枝先生からのコメントで、発がん性については途中死亡例の検索がなく、104 週の屠殺例というのが各群、雄ではゼロから 2 匹、それから雌では 1 から 5 匹しかいないので、発がん性の有無についての結論は導けないのではないかというコメントをいただいております。

32 ページ 2 行目に行きまして、ラットの慢性毒性試験 2 本目でございます。この試験につきましては、毒性所見は表 23 に示させていただいたとおり、高用量群で体重増加抑制、摂餌量の減少、それから低用量投与群において、雄では肝細胞の空胞化ですとか、肝細胞の泡沫状化、脾の細胞萎縮、雌では 500 ppm のところで脾の細胞萎縮、それから両群で BUN の増加というようなものが見られておりました。検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変というのは認められておりません。

これでたたき台上の結論としては、100 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で、脾細胞萎縮等が認められておりますので、無毒性量として雄で 50 ppm、雌で 100 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ふうに結んでおります。

15 行目のところに、事務局からあらかじめお問い合わせをしたことを記載させていただきました。1 つ目は農薬抄録では無毒性量を雌雄とも 2 mg/kg 体重/日としていますけれども、雌の無毒性量の根拠がよくわからない状況にございました。たたき台では毒性所見を考慮して、雄と雌の無毒性量を変えていますけれども、この点についてどう考えたらよろしいでしょうかというお問い合わせをしたところ、川合先生のほうからは、これについては雌の 2 mg/kg をとった理由というのを申請者側にお問い合わせくださいというコメントをいただきました。一方、三枝先生からは了解しましたということで、雌雄の無毒性量が違うということをお受けいただいたということでございます。

それからもう一つ、2 つ目でございますけれども、農薬抄録に記載された試験期間が 104 週となっていて、括弧の中が 1979 年 10 月から 1982 年 7 月までとなっております。104 週に足りないように見えてましたが、一応 104 週間という記載のほうを信頼して、期間は違うのかもしれないということで、104 週というふうにしております。三枝先生のほうからこれは多分 7 月ではなくて 9 月の誤記ではないだろうかという御指摘をいただきました。

それから、52 週のときに中間屠殺が行われているのですけれども、これについて抄録の 156 ページの表のほうでは、全群 10 匹検査をしたというふうになっております。156 ページの真ん中の表で、投与 52 週時における所見発現例数というのがありまして、ここでの検査動物数は 10 例というふうになっているのですけれども、先ほど先生言及いただきましたオリジナルの報告書では、雌の 50 ppm のみが 8 匹で、他は 10 匹ということで、抄録とオリジナルの報告書にやや食い違いがあるのではないかというコメントをいただいております。

33 ページにまいりまして、2 行目からマウスでの 23 か月の慢性毒性試験でございます。この試験におきましては 570 ppm 投与群の雄、それから 1,140 ppm 投与群の雌で、肝絶対及び比重量の増加が認められ、570 ppm 以上投与群の雌雄で顕著な肝単核細胞集簇性増殖または肉芽腫様変化が認められたので、無毒性量は 114 ppm であるというふうに考えられました。また、検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められておりませんので、発がん性は認められなかったと結んでおります。ここについて計画殺の匹数について、三枝先生から追記をいただいております。

12 行目のボックスでございますが、事務局からあらかじめお問い合わせをした点として、肝の単核細胞集簇性増殖及び肉芽腫様変化については、抄録では 570 ppm 以上投与群でその程度が重篤であったということから、570 ppm を LOAEL としていますけれども、有意差が認められていないということで、この所見の取扱いについて御検討くださいというふうにお問い合わせをいたしました。これについて、川合先生からは 570 ppm を LOAEL として採用すべき、それから三枝先生からはその重篤であったというところのデータがないので、可能であれば写真を要求してくださいというコメントをいただいております。

それから 2 つ目ですけれども、抄録において雄の 1,140 ppm 投与群の試験終了時の死亡率というのが、12 分の 7、58.3%とされているのですけれども、148 ページの表では、88 週までに全例死亡というふうになっていまして、記載内容に不一致が認められるというふうに申し上げました。川合先生からはこの点については、確認の必要があるのではないかというコメントでございました。三枝先生からは、40 週目に 5 匹を計画殺しているので、88 週までに全動物が死亡したと群の死亡率とで矛盾はないと考えますということですが、ただ、記載としては誤解を招くのではないかというコメントをいただきました。それから川合先生からは、それ以外に肝の単核細胞集簇性という言葉があるのですけれども、この集簇という言葉は不用ではないかというコメントをいただいております。また、三枝先生からは、この試験というのは試験終了時の対照群、雄が 6 匹、雌 3 匹、投与群では雄がゼロから 4、雌が 1 から 3 のみの観察になってしまっていて、データが少ないので、参考データとしてはどうかという御提案をいただきました。また、内容が混乱していて、40 週と 100 週のデータを加算するなど問題がありますというコメントもいただいております。内容については後ほど先生から御解説をいただければと思います。

33 ページ 14 行目から、マウスの 2 本目の試験でございます。ここについても試験の設計のところで計画殺の匹数を三枝先生から追記をいただきました。毒性所見につきましては、表 24 のほうに記載をさせていただいております。検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められておりません。本試験において雌雄ともに 500 ppm 投与群で体重増加抑制、あるいは一般状態の変化、ALP 増加等が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm であると考えられ、発がん性は認められなかったとさせていただきます。

34 ページ 8 行目のボックスでございますが、事務局から申請者は雄の 500 ppm 及び雌の 100 ppm 投与群で認められる各種臓器の絶対重量の減少、あるいは比重量の増加について、それぞれ用量増加に伴った変化であることから、毒性所見としておりますけれども、たたき台ではこれまでの農薬専門調査会の考え方に従って、絶対重量と比重量がともに同じ方向に変化したもののみ毒性といたしましたので、御検討くださいというふうに投げさせていただきました。具体的な変化、臓器重量の変化につきましては、お手元抄録の 161 ページに記載されているところでございます。見ていただければ一目瞭然なのですが、重量と比重量で矢印が反対方向に動いているものというのが多々ございました。

これについて川合先生からは、申請者の見解に同意です、三枝先生からも、申請者の見解を支持しますということでございましたので、先生方のコメントを踏まえまして、35 ページのほうに臓器の重量変化を踏まえた毒性所見の表を改めて記載をさせていただきました。比較していただきますと、雌のほうの 100 ppm のところに心臓、肝臓、肺、腎臓の比重量の増加というのが入ってまいりまして、結果的に無毒性量が当初雌雄とも 100 ppm としていたのですけれども、臓器重量の変化を片方でも毒性所見ととらえるとすれば、無毒性量としては雄で 100 ppm、雌で 50 ppm というふうになるということになります。また、三枝先生からそれ以外に毒性所見の表の中で、立毛ですとか、消瘦、それから被毛の光沢消失、運動不活発等というのについては対照群でも見られていて、報告書では投与群に見られた症状は、貧血、体温下降、旋回とされているので、ここをきちんと整理したほうがいいというコメント、それから発がん性は認められなかったとございますが、報告書では肝細胞腺腫や肝の血管肉腫等が投与群で増進する傾向が見られるということで、報告書表 20 を要求するというコメントをいただきました。報告書の表 20 につきましては、お手元の机上配付資料 3 ということで配付をさせていただいていると思います。これをごらんいただいた上で、後ほど取扱いについて御指示をいただければと思っております。

それから 35 ページに行きまして、2 行目からイヌの 1 年間の試験でございます。毒性所見については表 25 のほうに示させていただいております。本試験におきましては、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、肝臓に色素沈着を伴った小肉芽腫、グリコーゲン沈着、及び細胞浸潤等が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられたというふうにしております。毒性所見の表について、三枝先生から修正をいただいております。なお、今のたたき台では、このイヌの試験が ADI の設定根拠になっている試験でございます。

長期試験、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。津田先生、時間が迫っていますので、まずコメントをいただきたいと思います。

○ 津田専門委員

基本的には、あらかじめ見て、大体三枝先生が全部指摘してくださったので、細かいことは言いません。1 つ今見て気になったのは、肝単核細胞、どこだったですか、途中で見ましたけれども。肝単核細胞の集簇性増殖、これは肝細胞なのか、炎症性単核細胞なのか、はっきりしたほうがいいと思います。肝臓で細胞がグリソン周囲でふえる場合、単核と二核とが出てきますので、これは恐らく炎症細胞だと思うのですけれども、どちらか、この抄録を見てもよくわかりません。肝の単核細胞の集簇性増殖というのは。それを一度聞いてください。恐らく炎症性の単核細胞だとは想像します。

○ 三枝座長

それでは事務局のほうから、もし可能であれば写真を添えて説明を要求してください。

○ 津田専門委員

33 ページのライン 7 です。

○ 堀部課長補佐

先生、もう一度、用語、2 つの用語を確認させてください。片方は炎症性の単核細胞だと思うのですけれども、もう一つは。

○ 津田専門委員

肝細胞かです。

○ 堀部課長補佐

肝細胞か。

○ 津田専門委員

肝細胞であるのか、炎症性の単核細胞であるのかという。それで、相手が病理屋ならわかると思います。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 三枝座長

それでは、順繰りに行きたいと思うのですけれども、まず 2 年間の慢性毒性ラット、12 匹なのですけれども、これは私も書きましたけれども、104 週のところではほとんど死んでしまったりということで、なかなか 104 週でのデータが少ないのですけれども。これを所見としてとるかどうかというところで。

○ 津田専門委員

これは余り議論しなくても、次の 2 番の 40 匹で同じように 2 年間やっていますね。だからそっちをきちっと見るということで、この 12 匹というのはいかにも我々がラボでやるよりもっと少ないぐらいですので、参考にしたらどうでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。高木先生、そういう扱いでよろしいでしょうか。

○ 高木専門委員

私もこのラットの 12 匹の試験と、あとマウスの 12 匹の試験は参考にしたほうがいい

と思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。廣瀬先生、そのような取扱いでよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、(1)のラット、それと(3)のマウス、これは余りにも数が少ないので、参考データという扱いでお願いします。(2)のラットの試験では…

…

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。その前に、そうしますと先生からコメントをいただいております強い傾向、胆管炎とか胆管周囲炎とか、慢性腎盂腎炎についてだと思えるのですけれども、先生から写真を要求ということが1番についておりますが、この点の取扱いはいかがいたしましょう。

○ 三枝座長

いりません。(2)の試験では、特に問題はなさそうなのですが、川合先生のほうから2 mg/kgの根拠を問い合わせてくださいということなのですが、これも一応問い合わせただけですか。(4)のマウスの試験ですけれども、これについて私、オリジナルな報告書を送っていただいたら、このコメントみたいな記載があったので、その辺も確認していただければと思います。

それと、きょう机上配付でいただいたやつでは、テキストの中にこういう傾向があるという記載があったのですが、特に当てはまらないように思いますけれども、この点、津田先生いかがですか。きょうの机上配付資料3で、私が疑問に思ったのは34ページのボックスの中のやつで、肝細胞腺腫や肝の血管肉腫等の投与群で増進する傾向が見られるという記載があったので、それを確認したかったわけですが、その裏づけ用として事務局がこの表を用意してくれたのですが、これを見る限り、特にそのような印象はないのですけれども。

○ 津田専門委員

ここで読めるとおりの判断でいいと思います。

○ 三枝座長

それでは、私のコメントは一応撤回するということでお願いします。

○ 津田専門委員

すみません、時間がなくなりまして、途中でありますが、イヌのところ、肝グリコーゲン沈着とあるのですが、これは毒性かどうかはちょっと難しい話なので、あえて記載する必要はないと思います。この動物が殺される前にえさがあつたかなかったかで肝臓のグリコーゲンは物すごく違いますので、一概にこれをとってしまうということではでき

ないと思います。とっても別に ADI には影響しないので、あえて記載する必要はないと思います。

○ 三枝座長

高木先生、それでよろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 三枝座長

では、肝グリコーゲンの沈着はこの表から除外してください。

1 年間のイヌの試験では、今、御指摘のあったほかには特に問題ないと思いますけれども、よろしいでしょうか。

○ 前田評価調整官

確認ですけれども、肉眼所見で組織所見伴わない、例えばこの 25 mg /kg の頭蓋骨の赤色化ですとか、5 mg /kg の肝の暗色化とかなのですけれども、こういう所見は肝については確かに組織所見ございますが、頭蓋骨の赤色化とか、こういうのは毒性としてとるべきかどうか、お教えいただければと思います。

○ 三枝座長

これは申請者が観察したことであって、こちらではちょっと推測しかねるのですけれども、ただ、解剖の仕方によってはそんなことも起こり得ることもあるのではないかと思うのですけれども。

○ 津田専門委員

イヌの頭の皮をむいて見たことはないのですが、ちょっとわからないのですけれども、ほかの骨にもあれば何かの代謝異常ということになるのですけれども、ちょっとこれは判断つきませんね。

○ 高木専門委員

頭蓋骨については、髄外造血と書いてあったような気がしましたね。もしそうだったら、下に髄外造血とありますので、赤色化とだぶっていると考えられます。

○ 三枝座長

私も一度はそう思ったのですけれども、何で頭蓋骨だけで髄外造血かというのは、ちょっと考えにくいので、はっきりしたことはわかりません。それでよろしいでしょうか。

津田先生、どうも時間ぎりぎりまでありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

先生、先ほどのマウスの試験の中での表 24 なのですけれども、臓器重量の矢印が上向きと下向きになっている比重量と絶対重量が逆向きの挙動を示しているようなものについて、これまで調査会としては絶対と比重量が同じ方向に向いているものを毒性ととってきたと、そういうふうにしてきたのですけれども、この剤について特徴的だからこれでもとりますという御判断をいただくのか、あるいは今までのルールどおりやるのかという点に

ついでのみ、少し御議論をいただければありがたいのですが。

○ 三枝座長

今、御指摘ありましたけれども、経験的に言うと、極端に体重が減少したような場合には、往々にしてこういうことはあると思うのですけれども、高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

体重は結構 500 ppm 以上で下がっているんで、比重量のほうはそれに伴って上がる可能性があるんで、私としては今までどおりの判断法でいいのではないかなと思いますけれども。

○ 三枝座長

納屋先生、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

おそらくここを特例として比重量増加だけで毒性とするのだということであれば、どこかにその根拠を書く必要があるのではないかなと思うのですね。幹事会にこのまま持っていったら、何でこれ毒性にしたのと必ず聞かれます。そのときにお困りになるのは三枝先生なので、三枝先生がお困りにならないようなまとめ方が必要ではないかなと思います。

○ 三枝座長

今までどおりの、比重量だけはとらないというのが原則だったと思うのですけれども、今までどおりのやり方でいかがでしょうか。

○ 前田評価調整官

この 100 ppm でかなり比重量増加が雌に出ているというのは、その原因として体重が減少しているからということで行きますと、体重減少というのも毒性と扱えば、この比重量増加を決して体重減少というふうに毒性もとれるのかなというふうには思ったのですけれども、そちらについてこれは体重減少を毒性ととらないということでは。

○ 三枝座長

体重減少というのは、かなりシビアな変化ですから、それはとるのですけれども、この場合に体重増加抑制とか減少ということはデータとしてないのですね。100 ppm ではなかったと思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

体重のほうは 161 ページの表で、雌の 52 週の 100 のところには下向きの矢印がついておりまして、抄録 161 の表の脳の重量の上に体重というのがあるのですが、その 52 週の 100 ppm では、下向きの矢印がついておりますが、最後には回復していると見受けられて、104 週ではついていない状況です。

○ 三枝座長

一過性ということですかね。

○ 堀部課長補佐

抄録 158 ページの文章中では、体重増加については 500 ppm と 1,000 ppm の投与群の

雌雄での体重増加抑制というのを申請者側は毒性としてとっております。中段より少し下、体重変化の項目の 2 行目でございます。100 ppm のところは申請者自身はここはとっていないというような状況でございます。

○ 三枝座長

この場合は、100 ppm では申請者は体重増加抑制を認めていないということなので、この比重量だけというのは今までの方針としてこれだけではとらないということなので、雌で無毒性量は 100 ppm ということでいかがでしょうか。それでよろしいですか。

では、そのようにしていただけますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それでは、毒性所見の表につきましても、34 ページの 6 行目に示したものがそのもとの当初のルールどおりでとったものですのでこちらを採用して、無毒性量についても雌雄 100 ppm ということでそのまま残させていただきます。ありがとうございます。

○ 三枝座長

毒性のほうはこれで終わりにしまして、もとに戻りまして動物代謝のほうから行きたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、もとに戻りまして、7 ページから動物体内運命試験でございます。まず、7 ページ 10 行目のところで、永田先生のほうから全体的な印象としてデータが少ないというコメントをいただきました。また、これから御説明を差し上げますけれども、体内からの消失が比較的遅いところが特徴だということと、それから代謝産物の同定が疑わしいのでデータの提出を求めますということでございました。詳細にどのようなデータを求めるかについては、後ほど御指示をいただければと思います。

12 行目から動物体内運命試験でございます。13 行目から吸収について記載をさせていただきました。血中濃度推移につきまして、薬物動態学的パラメータは 25 行目表 1 のほうにまとめさせていただいております。低用量群と高用量群の間で、雌雄ともに T_{max} 、 C_{max} に差が見られるということでございました。また、AUC は用量依存的な増加が認められております。

それから標識体による顕著な相違は認められておりません。

8 ページ 2 行目にまいりまして、吸収率でございますが、77.9 から 88.1%という結果でございました。7 行目から分布でございます。主要臓器、組織の残留放射能濃度は、表の 2 に示させていただいております。雄のラットに低用量投与した場合の標識体間での体内分布パターンはほぼ同様でございました。それから ^{14}C ラベルのプロベナゾールの投与 1 時間後には、膀胱、前立腺、胃、肝臓、腎臓といったところに高い濃度でございましたけれども、他の組織は血漿とほぼ同程度かそれより低いということでございました。プロベナゾール代謝物の組織移行性は低いものと考えられております。その後の体内からの消失は緩慢であり、永田先生から加筆をいただいておりますが、168 時間時点で組織に

10%残留していたということでございました。血球への移行率は雌雄ラットともに経時的に増加したということでございます。

9 ページにまいりまして 2 行目ボックスでございますが、この試験の ^3H のラベルのものなのですが、この低用量の結果というのが、 n が 1 というものでございまして、これは科学的な定量値に基づく評価ができないというコメントをいただいております。

それから、9 ページ 4 行目から代謝でございます。代謝物の定量試験が実施されておりました、尿中の代謝物については表 3 に示させていただきました。24 時間後までの尿中には、雌雄で未変化体は認められておらず、主な代謝物としては M2、M5、M6 というものが認められております。雌雄で顕著な差はないものの、低用量群と高用量群で代謝物の組成割合が若干変動しているということでございました。ラットにおけるプロベナゾールの主要代謝反応としては、M2、サッカリンの形成、それからタウリンまたは N-アセチルリジンとの抱合反応、M5、M6 であると考えられております。

10 ページの 2 行目にまいりまして、永田先生からのコメントでございます。M5 と M6 の代謝物がタウリン及び N-アセチルリジンとの抱合反応と断定されているが、一般的なアミノ酸抱合反応では、このような構造のものは生成しないということで、アミノ酸抱合反応についての御解説をいただいております、それに伴って添付の PDF を参照ということで、机上配付資料 2 のほうに永田先生からちょうだいしました、教科書ですということでいただいたのですが、教科書のコピーを配付させていただきました。代謝産物の構造同定は別途合成し、各分析結果を比較し決定したというふうにあるので、FD-MS 及び NMR のデータの提出をお願いしたいということでございます。

10 ページの 4 行目から排泄試験の結果でございます。尿糞中の排泄率は表 4 のほうに示させていただいております。投与 24 時間後までに大部分の放射能が排泄されております。主な排泄経路は尿中で、糞中への排泄は少なかったということでございます。投与量及び性別による差は認められなかったという結果でございました。

動物代謝は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。永田先生、よろしくお願いいたします。

○ 永田専門委員

今、お話にありましたように、この剤は抄録の 253 ページ、これをちょっと見てほしいのですが、ここに推定代謝経路が書いてあります。先にちょっと代謝の話をさせていただきますけれども、今のお話にありましたように、排泄されるもの、尿中に大体 80%ぐらい、これ吸収されたもの、あるいは投与量の 80%が尿中に排泄されると。先ほどの代謝産物の同定が 3 つ、ここにあります M2 と M6、M5 ですね。これが代謝産物、いわゆる尿中の排泄物のほとんどなのですね。しかも未変化体が出てこない。そこが非常にこの剤の特徴か、あるいは問題、薬理に何か問題があるのではないかというのは私の印象なのですね。M2 というのがサッカリンで、サッカリンを調べてみますと、食品添加委

員会のほうで 6 月に案が出ていまして、サッカリンはもうほとんど未変化体で 48 時間以内にほとんど排泄されるという話なのですね。先ほどからお話ししている 10%、要するに 1 週間たっても 10%組織に残留していると、これは大きな問題だろうと思います。そういう点ですね。それでこれが今お話ししたこの剤の動態の大きな問題であろうというふうに思います。

先ほど実際の毒性評価とどういうふうにかかわっているか、私は直接どういうふうにかかわりませんが、いわゆる急性毒性、慢性毒性になると、この 10%が非常に効いてくるのではないかと。先ほどお話し聞きながら感じたわけですね。それでその話でもう一度最初からお話しさせていただきますけれども、いわゆる今言いましたように、動態のパラメータとしては、一応数値を入れていまして、数値的には問題ないと思うのですが、8 ページに私のコメントに書きましたように、やはり 10%というのはこの評価書の中にはきちっと残すべきではないかというふうに思いまして、ここに加えさせていただきました。あとはいろいろな臓器も見ていただくとわかりますけれども、非常に残留性があるという印象であります。

もう一つ、先ほどの 9 ページの私のコメントのいわゆるラベル体ですね。ここの使ったのは個体が 1 であるということからきちっとした評価ができないので、これは参考程度のデータとして取り扱っていただいたほうがいいかなというふうに思いました。それで、代謝産物なのですが、恐らく今先ほど言いました抄録の 253 ページの親化合物、未変化体ですね。これからサッカリンがどういうふうにしていくのか私もこれちょっと予測ができません。というのは、普通だったらこの O のついているこの基、普通だったら酸化を受けて、例えばアルキル基の場合、メチルとかエチルとか、プロピル基だったら、O の隣の炭素が酸化を受けて、そのまま外れてアルデヒドになるケースなのですが、これはちょっと構造的にそれがよくわからなくて、ひょっとしたらほかの酵素で水解されて外れて、そのまま外れたものがサッカリンになるかなというように思ったのですが、そうすると M6 と M5 は、これはどうしてできるのだろうかというのを思ってみると、この抄録、あるいは評価書の中にいわゆるアミノ酸の抱合体としていわれるタウリン抱合とか、あるいは N-アセチルリジン、これは余りないのですが、これが抱合を受けたというふうに明記されています。

それで、実際に予測をして別途合成をして、いわゆる NMR と MS で比較して、一応同じであったというように書かれておりますけれども、それで先ほど話しました教科書、私が添付させていただきました教科書の内容をちょっとごらんいただきたいのですが、資料 2 です。1 番上はアセチル抱合でこれはいいとして、次のグルタチオン抱合ですね。それからタウリン抱合、いわゆるアミノ酸の抱合の場合はアミノ酸にはカルボン酸基がありますので、そこが先に CoA がついて、むしろ剤のほうにそういう CoA がつくのではなくて、すみません、剤のほうに CoA がついてアミノ酸が抱合されるという、例えば一般にアセチル CoA の場合は、剤のほうに CoA がついて抱合されるというケースが……剤じ

やない。逆に言った。アセチル CoA になってそれが抱合されるというケースが多いのですが、これは逆です。そうすると、この抱合体ができるには、カルボン酸基がないと行かないというのが一般的な考えで、そうするとここの M6、M5 が本当にアミノ酸抱合のパスウェイで行くのか。実際、こういうのが生成するという例は、私の今までの経験の中では見たことがないですね。

だから、ひょっとしたら、グルタチオン抱合体が分解したものとか、何か間違っているのではないかという気がしましたので、もう一度その点を確認したいという意味で資料提出をお願いしたいということです。しかもこれ結構量的には多いと。それからコメントには載せませんでしたけれども、できれば 1 週間目の組織中に残留している物質の同定といたしますか、それがもしあれば提出していただければいいかなと思います。

一応以上です。

○ 三枝座長

事務局よろしいですか。では、データの請求として MS や NMR のデータ及びその組織に残留しているものの同定のデータをお願いします。

○ 堀部課長補佐

永田先生、確認ですけれども、MS と NMR のデータについては、M5、M6 をターゲットにするという形でよろしいですか。

○ 永田専門委員

そうですね。それと要するに代謝産物のチャートと、別途合成したもののチャートがあれば出してもらおう。

○ 三枝座長

永田先生、全体としてはルートがよくわからないということでしょうか。

○ 永田専門委員

いや、ちょっとつけ加えますと、大体 24 時間から 48 時間までにほとんどの量が排泄されるようなのですね。それがおそらくほとんどがサッカリンだろうと思うのですね。サッカリンは先ほど言いましたように、ほとんどもう体内にとどまらなくて出るということなので、そうすると、ずっと残っているものが未変化体なのか、あるいは一番私がちょっと気にしているのが、中間体の活性物質みたいなものですね。そういうものが組織にたまっている可能性もあり得るのかなと思って、そこがちょっと気になりましたので、そういうコメントをさせていただきました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、植物体内運命試験に進みたいと思います。

○ 堀部課長補佐

すみません、確認なのですけれども、先ほどトリチウムラベルのデータは一例だから参考データにということだったのですけれども、表 2 のほうはそうしますと順番をひっく

り返して、カーボンラベルのものを上に持ってきて、トリチウムのものは下につけて（参考）というような取扱いでよろしいですか。それともこの評価書の中で記載ぶりをどのようにに取り扱うかだけ御判断をいただければと思うのですが。

○ 永田専門委員

今、お話あったように、カーボンラベルのデータ、これも欲を言うともうちょっと n がほしかったのですけれども、3 例で、これは GLP、非 GLP かちょっとわからなくてどうなのかと思ったのですけれども、一応データの的には大きな問題はないだろうというふうに判断しています。したがってやっぱりカーボンのデータを先に出して、トリチウムのやつを下に参考資料として載せたほうが理解しやすいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、そのように整理していただけるようにお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、植物のほうでよろしいでしょうか。すみません、私が途中で茶々を入れました。植物のほうにまいりたいと思います。

植物体内運命試験、11 ページからでございます。水稻の試験が 2 本やられておりますが、11 ページ 2 行目から 1 本目の水稻の試験でございます。各試料中の残留放射能の分布は表 5、それから代謝物の濃度を表 6 に示させていただきました。稲体中の残留放射能は、最終収穫期においては稲わらで最も高く、その次に根部、籾殻の順番で、可食部の玄米は最も低いということでもございました。代謝物でございますけれども、M2、M3、M5 といったもの、それから 24-min 代謝物というようなものが検出をされております。玄米中はいずれの代謝物も 10%TRR 以下でございました。各酵素処理をしたときの可溶化されたもの、あるいは残渣の数値を記載しておりますけれども、臼井先生のほうから、最終残渣についての加筆をいただいております。また、未変化体のプロベナゾールはいずれの試料においても検出されなかったという結果でもございました。

これについて、12 ページの 2 行目ボックスでございますが、石井先生からこの代謝試験の問題点として、1 つは代謝試験が使用実態とかけ離れているということで、おそらく当初の使用法というのは水稻の出穂前の田面水に粒剤を散布する方法だったけれども、その後、使用方法を収穫 14 日前までに拡大しているけれども、代謝試験がその状況を反映していないという御指摘がございました。それから、2 つ目としては収穫約 80 日前の処理で、親化合物で 0.6 ppm の残留が認められていまして、親化合物は検出されないものの、M2、それから M4 というような代謝物がかなりの量出てきているということでもございました。中間代謝物、24-min 代謝物というものについては、後で申し上げますキャベツの代謝試験で構造が推定されていて、この代謝物が 9%TTR を示しているので、10%未満とはいうものの、残留も高いことから、親化合物が検出されない場合に、有意な残留物としてこれを放置すべきではないのではないかというコメントをいただいております。3 つ目としては、稲わらの残留放射能というものが、玄米同様に親化合物が検出されてい

くて、代謝物 M4 が 30%、それから 24-min 代謝物が 27、M2 と M3 が 18%残留しているということで、稲わらを餌として使用する場合のことも考慮する必要があるということでした。

今回はとりあえず畜産物に関しての諮問というのは来ておりませんが、この点、どのように取り扱うかについては御意見賜ればと思っております。

それから 2 つ目の試験が、12 ページ 4 行目から記載をされております。水稻の 2 本目の試験でございますけれども、標識化合物は施用後ただちに葉に移行して蓄積されていまして、止葉で約 2 週間後、古い葉では約 3 週間後に最高水準に達して、以後徐々に減少したという結果でございました。穂及び枝梗への移行は極めて少なかったということ、また葉における放射能濃度は、縁と先端で高く、新葉のほうが古い葉よりも低い、それから茎と葉鞘における濃度は葉よりも低いというような結果でございました。代謝物としては M1、M2、M3、それからサッカリン結合物と推定される 2 種類の未同定代謝物が検出されております。稲体中に蓄積された放射活性の大部分は、M2 と M3 で、親は痕跡、それから M1 はわずかという結果でございました。

13 ページ 2 行目のボックスでございますが、石井先生から試験試料はもっと詳細に記載されているのですが、この資料では評価不可能なので、定量的に記載してくださいということでしたが、ごらんいただいておりますとおり、この抄録中のデータはここまででございますので、詳細に記載するためには元データ、報告書の提出が必要というふうに考えますので、御指示いただければ要求をした上、加筆修正をするべきものかというふうに考えます。

13 ページ 4 行目から、キャベツの試験でございます。各試料での残留放射能濃度は表 7、それから代謝物の濃度は表 8 に示させていただきました。結球中のレベルというのは、中間採取よりも最終採取期で若干低いということでした。結球部、外葉部の残留放射能のほとんどは、抽出性の残留物でございます。

代謝物の関係でございますが、まず親化合物は検出されていません。主要代謝物としては、10%TRR を超えるものとして、M4 と M2 というものが検出されております。M4 は 40%以上、それから M2 は 18.6%から 9.68%までということでした。先生から加筆をいただいておりますが、評価書の順番では一応小さいものから大きいものに幅を並べることにしておりますので、14 行目の 18.6 から、9.68 は順番を入れかえさせていただきますと思っております。

そのほかに、表 8 のほうをごらんいただきますとよくわかりいただけると思うのですが、同定された 3 つの代謝物以外に、22.5-min、23-min、24-min、29-min ということで、クロマトの恐らくチャートのリテンションタイムをそのまま引いたような代謝物の名前がついておりまして、これについて 14 ページの 2 行目ボックスで石井先生から、同定できなかったということになっているのですけれども、それをそのまま放置することになりますけれども、親化合物がキャベツでは出ていないということから、これらの代謝物

が主要残留物であって、かなりのところまで構造を推定しているのだから、主要な代謝物については構造決定をすべきであると。それから、これらの代謝物の推定構造から、動物代謝試験では生成しない代謝物なので、安全性に関する情報が必要であるというコメントをいただいております。

14 ページ 4 行目からキュウリの試験でございます。こちら表 9 に残留放射能分布、それから表 10 に代謝物の濃度を示しております。最終採取期の果実の残留放射能のレベルというのが、0.548 mg/kg ということで、茎葉部に比べて低いということでございました。残留放射能のほとんどは抽出性の残留物でございます。すべての試料で親化合物は検出されず、M2 と M4 が 10%TRR を超えて認められております。臼井先生から数字を加筆していただきました。

全体として植物体における主要な代謝経路というのは、プロペニル側鎖の酸化とイソチアゾール環の開環及びそれらの脱離と閉環により、M2、サッカリンを生成する。その後、M2 がグルコース抱合を受ける、あるいは加水分解を受けてさらなる代謝を受けるというような代謝経路だろうということでございました。臼井先生から修文をいただきました。

11 行目に石井先生からコメントでございますけれども、抄録 281 ページの図中の親化合物とそれから M1 の構造式の中に誤りがあるということで、側鎖の二重結合が抜けているという御指摘をいただいております。

続きまして、15 ページ 13 行目から土壌中運命試験でございます。14 行目から好氣的湛水土壌中の運命試験の結果が記載されております。好氣的湛水土壌における水層及び土壌中の放射能分布、分解物については、表 11 に記載させていただきました。非滅菌土壌では、プロベナゾールは急速に分解されておまして、残存率は処理 10 日後で 1.2%TAR まで低下しております。主な分解物としては、M1、M2、M4 でございました。好気湛水条件の非滅菌土壌におけるプロベナゾールの推定半減期は 0.75 日、それから分解物である M1、M2、M4 についてはそれぞれ 3.2、385、139 日というふうに半減期が推定されております。

16 ページ 8 行目にまいりまして、好氣的土壌中運命試験の結果でございます。表 12 のほうに結果を示させていただきました。こちらでも非滅菌土壌ではプロベナゾールは急速に分解されておまして、処理 30 日後では 2.5%TAR にまで低下をしております。分解物についても先ほど同様、M1、M2、M4 でございました。非滅菌土壌の抽出残渣中の放射能は、主にフルボ酸、それからフミン画分から回収をされております。推定半減期、親は 5.9 日、それから M1、M2、M4 については 26.3、4.1、7.5 日という結果でございました。土壌中での経路は、M1、M2、M4 を経由して無機化されるほか、結合残留物を生成するというふうに推定されております。

17 ページ 13 行目から、土壌の吸脱着試験の結果でございます。吸着係数は 2.20 から 6.53、有機炭素含有率による補正した吸着係数は、100 から 313 という結果でございました。

18 ページにまいりまして水中運命試験でございます。2 行目から加水分解試験の結果を示しております。結果は表 13、表 14 のほうに示しております。いずれの pH においてもプロベナゾールは速やかに分解して、M1、M2 の生成が認められております。分解速度は酸性条件に比べて塩基性条件で速やかでございました。推定半減期は表 14 で示したとおりでございます。

19 ページにまいりまして、水中光分解試験でございます。こちらでも分解物については表 15 のほうに示させていただいております。光照射区においては、親化合物は緩衝液、自然水中とも速やかに分解し、3 日目以降の残存率は 0.5% TAR 以下でございました。分解物としては、M1、M2、それから M8 というものが出てきております。暗所対照区でも分解が認められておりますけれども、速度は光照射区よりも緩やかでございました。主な分解物は M1、M2 という結果でございました。推定半減期については、表 16 に示させていただいたような結果でございました。

20 ページ 6 行目から土壌残留試験の結果をまとめさせていただいております。結果は表 17 に示したとおりでございます。

21 ページにまいりまして、作物等残留試験でございます。作物残留試験の結果が 2 行目から示されております。分析対照化合物は親化合物と代謝物 M2 でございました。残留値はプロベナゾールはいずれの作物においても可食部では検出限界以下、M2 は 1 回散布 35 日後のとうがらしで認められた 0.32 mg/kg というのが最大でございました。9 行目のボックスでございますが、石井先生から分析対象が M2 だけでよかったかどうか疑問であると。水稻では収穫前、14 から 28 日の試験を行っているけれども、親は検出されず、代謝物 M2 が 14 日前よりも 28 日前のほうが残留濃度が高いと。親化合物が検出されないで、代謝物のみが検出されること、及び作物により最大残留代謝物が異なることから、評価をどのように考えるのでしょうか、皆様の御意見をお聞かせいただければ幸いですということでした。

それから、同じところのボックス、臼井先生からのコメントですが、M2、サッカリンと M4 につきまして、動物で M2、サッカリンが M4 に代謝されるかがわかりましたら教えていただくと幸いに存じます。当日で結構ですというコメントをいただいております。抄録の 326 ページに代謝関係のすべてのマップが記載されております。一番上の真ん中に親化合物、プロベナゾールがございまして、ごちゃごちゃと構造式が切れた少し下に行ったところに真っすぐ真下に、M2 という化合物がございまして、その下に M4 というのがあるのですけれども、ここで P、S、L ということで、植物と土壌と水中の光分解では M2 から M4 に行くという矢印が引かれているのですけれども、丸 A という表示がございません。したがって、少なくとも申請者はサッカリン M2 から M4 には動物では行かないというふうに考えているというふうに見受けられますが、この点については先生方の御見解を伺えればと思っております。

21 ページ 11 行目から乳汁移行試験でございます。乳汁移行試験の結果、搾乳した試料

中でのプロベナゾールはいずれも定量限界未満ということでございまして、親化合物が乳汁に移行して蓄積することはないというふうに考えられました。20 行目から魚介類における最大推定残留値でございますが、最大推定残留値は 0.065 mg/kg という結果でございました。

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す。いろいろと先生方からコメントいただいていますけれども、まず石井先生から、水稻のところで実用実態にかけ離れているということが指摘されていますけれども、これも含めてコメントをお願いします。

○ 石井専門委員

実はこの 12 ページのところの水稻の試験ですが、実際、登録されているのは、穂が出た後の使い方まで登録されているのですけれども、試験は穂が出るずっと以前の使い方しかしていない。そうすると残留物が果たしてこれだけだったのかという疑問が 1 つあるのですね。実際は多分、出穂期以降は使わないのだけれども、営業上の政策で登録をとったのではないかと、私は推定しているのですけれども。要するに競合剤と競争するために、うちは近くまで使えますよなんていうことを言いたいがためにこういう登録をとることがよくあるのですけれども、こういうことをするから、やっぱり残留実態と試験が合わない。

そうすると、サッカリンだけを分析しているのですけれども、この剤はもともとこの薬自身には殺菌性はないのですね。いもち病のための薬なのですけれども。植物に対病害抵抗性をつくるというおもしろい作用機構で使われておりまして、だからこの薬自身にはそういう意味で殺菌力はない。だから植物の中に入ってから、いろいろ代謝されて、その過程で植物のどこかの機構を刺激することによって、例えばよく言われていますのはリグニンの合成を促進するようなことで、細胞壁を強くするとか、それからある化学物質をつくると。要するに病害抵抗性、例えばよく知られていますのは、過酸化物をつくるということとはよくあるのですけれども、そういうことを——これがそうだったかどうかはちょっとよくわかりませんが、そういう直接の殺菌作用ではなくて、効果を発揮しております。そういうものですから、代謝物が非常に重要な役割を多分持っているだろうと思うのです。

実際に試験をやってみますと、サッカリンは確かにできるのですが、今この最後の 326 ページにありますように、例えば M4 というものも 7%ぐらいですけれどもできていて、実はこの 10%できるというのに非常に疑問があるのですね。10%というのはこれはあくまで目安でありまして、普通は 5%ぐらい出れば大体用心してこういう分析をやるのですけれども、これ実は登録したときと、それからこの試験、2007 年にやられているのですよね。そのギャップがあるものだから、そこらあたりが一つ問題になるだろうと思うのです。特に、野菜の試験なんていうのは後から追加してやっているような状況で、それで野菜でサッカリンを測っても余り意味ないですよ。サッカリン以外のもののほうがたくさん残っている。そういうところが抜けてしまっている。

問題になりますのは、今、臼井先生もおっしゃったように、サッカリンはこれ以上、代謝が動物体内でされないのなら、M4 というのは問題になるわけですね。M4 は動物ではできない物質ですので。それからサッカリンに至る間に幾つも代謝物が野菜の中ではあると。しかもかなりのパーセンテージで残留している可能性がある。そういうのを放っておいていいのかという問題があります。ある程度推定値、ラボが推定の構造を書いていますので、確かめようと思ったら確かめられると思うのですね。ですから、そこらあたりはやっぱりメーカーさんはちゃんとやってもらわなければいかんだろうと思います。

特にこの 24 min というような液クロの溶出位置をその名前に使っているのですが、これなんか非常にたくさん残っていると。それから玄米だつて出穂期以降は一番吸収移行する時期にこの薬を使っておれば、もっと高い残留値が多分出てくるだろう。多分、このデータを見ずにこの残留試験をやられているのだろうと思うのですね。だからサッカリンしかはかっていない。ほかのものがはかりにくいというのはあるのですね。だから分析法として一々この代謝物がはかれないのならば、例えばトータルサッカリンのようなはかり方ができるかどうかを含めて、やっぱりちょっとどういうふうに残留基準、あるいは分析法をつくっていったらいいかやっぱり考えなければいかんというような気がするのですね。プロベナゾールは残留しませんので、プロベナゾールの基準をつくっても意味ないですね。だから、こういう場合の残留基準のつくり方、評価の仕方というものをやっぱりよく考えておかなければいけないと思います。

それから水稻の 2 のほうも、せっかくやった試験、これは S35 を使って試験していますので、これも別に意味のない試験ではないので、きちんとデータがあるなら抄録に入れておいてもらいたいのですね。

それからキャベツなんかも同じです。これも同定できなかったとして放っておくと、親化合物とサッカリンの間のたくさん残留している代謝物が全く無視されてしまうということになりますので、それがサッカリンになるのなら、動物体内で全部サッカリンになって排出されるのなら、それはそれで余り問題ないかなと思うのですけれども、親化合物とサッカリンの毒性というのは大分違うようですので、そうなるそう簡単にはいかないなという気はしております。

私の感じましたのはそのようなところで、作物残留試験もそういうことで、古い多分代謝データを見てサッカリンだけを追加ではかったのだろうと思うのですね。ですからやっぱりこの 2007 年に試験をせっかくやり直していますので、そのデータをもう一回よく見直してもらって、何を測定したらいいか、やっぱりメーカーさんはよく考えていただかなければいけないと思います。

そんなことで、特に M4 のほうは物質ができてからいいのですけれども、親化合物とサッカリンの間の代謝物が、1 つは合成物を持っておられるようでも、この推定したもの、キャベツから推定したものというのは大体持っておられないのかなと。だけれども、放っておくわけにいかないの、そこは何とかメーカーさんに努力をしていただ

く必要があると思うのです。ADI の設定には関係ないことですので、ADI は ADI で設定していただいて、これはこれで宿題ということでやっていただく必要があるかなと思っております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今の先生のお話し伺っていると、まず代謝経路をはっきりさせるということが一つですか。

○ 石井専門委員

そうですね。特に水稻では余りはっきりしていなかったのですが、キャベツでは一番細かく中間代謝物が推定されていますので、そこは明らかにしていただきたい。

○ 三枝座長

あとは代謝物の量とかそういうもののデータも必要でしょうか。

○ 石井専門委員

代謝物のデータは、一応何分で、キャベツの場合とかキュウリの場合は書かれています。ただ、一番よく使われている水稻のデータが、ちょっと代謝試験のやった時間が登録とはかなりずれている。そこが問題なのですね。代謝物さえはっきりすればこんな別にアイソトープを使った試験ではなくて、実際の圃場でそのものを測定してみればわかりますので、アイソトープの試験をやり直してくださいと言うつもりはありませんけれども、まずは代謝物をはっきりさせてくださいと。それからもしたくさん残っているようであれば、やっぱりコールドの試験でよろしいので、その残留実態をやっぱり調査してもらいたいということが私の要望です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。事務局は今、石井先生のお話になったデータを申請者のほうに要求していただけますか。

○ 堀部課長補佐

こちらから申請者のほうに。

○ 三枝座長

先生、これは水稻とキャベツと両方。

○ 石井専門委員

水稻が大事なのですよ、本当は。水稻が大事なので、だけれどもキャベツが一番はっきりよく推定されていますので、まずキャベツあたりではっきりさせた上で、ではその次に水稻をどうするかを考えられたほうがいいと思います。

○ 三枝座長

要求としてはまずキャベツ、それとできれば水稻もということでよろしいでしょうか。

○ 石井専門委員

はい。

○ 堀部課長補佐

少しそれでは表現ぶりに段階をつけて、キャベツをマストで、可能であれば水稲というような格好になりますか。それとも水稲までもう行かせるのであれば、何度も要求というわけにはいかないかと思しますので、1回でキャベツ及び水稲と言い切ってしまうということもあり得ると思うのですが、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

一気にメーカーが同意してやるというのなら、それはそれで大いに結構なことですが、技術的に何がわからないのですね。だから言ってもできませんという話になっても困るなと思っているのです。

○ 三枝座長

どうでしょう。一応要求してみて、それでメーカーの反応を見てから次を考えるという、それでどうでしょうか。

○ 石井専門委員

この薬の使い方では一番どういう使い方をされているか、メーカーさんが一番よく知っているし、それからこの化合物の化学的ないろいろなことを最も一番よく知っておられるので、まずそういう今私が言ったようなことを要求されているのだけれども、要するに一回ぶつけてみてもらって、どういう回答が戻ってくるかですね。それで不可能なことまで言ってもしょうがないのですが、かなり細かい代謝物が、量が多いのですけれども、幾つもありますので、どうやって推定したかということも興味あるので、もとのデータを見ればいいのでしょうか。ここまで推定しているのならば、多分……でもちゃんと合成したものを持っていたら推定とは言いませんよね、多分同定したと思うのですよね。だからこれは多分、MS と NMR か何かで推定したのではないかと思うのですけれども。一度、代謝物をはっきりしてもらいたいことと、それでコールドの試験でどのくらい何が残っているか、できるだけのところをやってもらいたい。

それから特に M4、それはすべての共通で水層の場合も 7%できているのですよね。これ、恐らくもっと収穫期に近いところで散布すれば、もっと多分できている可能性は高いので、M4 なんかのこのトータルの分析法をどう考えるかということですね。プロベナゾール、親が残っていない場合に何を分析したらいいでしょうか。一つ一つ分析できればそれに越したことないですけれども、それは非常に大変なので、例えばトータルのサッカリンというような方法でかなりの部分がおさえられるのなら、それはそれで結構だと思うのですよね。

○ 三枝座長

すみません、今確認なのですけれども、主に M4 の動態をということでしょうか。

○ 石井専門委員

そうですね、M4 は動物ではできないということですので、これはやっぱりはっきりさせておかなければいかんだろうと思います。特にこれはすべての作物、玄米で 7%、それ

からキャベツは M4 が 47%、結構な残留量だと思うのです。

○ 三枝座長

それでは、メーカーのほうに水稻とキャベツで代謝のデータをはっきりと出してください。するように要求してください。

臼井先生、コメントをお願いします。

○ 臼井専門委員

今、石井先生のほうから詳しくコメントされまして、問題となっております M2、それと M4 についても御意見されましたので、特になのですが、私もちょっと事務局のほうに質問させていただいて、M2 の M4 への代謝については、食品添加物としての議論があったときにはかなり ADI が大きいものですから、かなり多量に投与されて実験されているのではないかということでしたけれども、永田先生のほうからもほとんど M4 への代謝はなかったというお話でしたので、やはり石井先生が言われましたように、M4 について注目すべきであろうというふうに感じました。

それで、なぜ M4 ができるか、どうも植物特有みたいで、比較的水中、緩衝液中、それから土壌中では、それほどできていない。というか、通過してほかのものになってしまっているのかもしれないけれども。そういうことで、M4 については注視する必要があるのではないかというふうに感じました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。永田先生、よろしくお願いします。

○ 永田専門委員

この M4 ですけれども、ちょっと石井先生にお教え願いたいのですけれども、これは今お話あったように、どういうふうなメカニズムで植物に出てくるというふうにかかれていのか、あるいは先生のお考えがあるのか。

○ 石井専門委員

間が抜けてしまって、いきなり M1 はなんかできるというようなこと、土の中で出ているので、M1 は同定されているのですが、M1 から今度これカルボン酸がエステルのような形をしているので、それが切れてサッカリンができてという、これは土の中でも起こっているし、植物の中でも起こっているし、しかもスルホン酸アミドとカルボン酸アミドの 2 つが、これこの環が開いたり閉じたりしているのですよね。だからどういうときに開いて、どういうときに閉じているのか、いまひとつ私もよくわからないのですけれども。

○ 永田専門委員

私も推測で言っては悪いのですけれども、この M4 というのは植物の中で比較的残留性があるとか、そういうデータがその中にありましたか。

○ 石井専門委員

例えばキャベツのこの今の 14 ページのところ、表 8 を見ていただきますと、結球部と

外葉分がある。結球部の最終収穫のところの M4 というのを見ていただきますと、残留濃度で 1.85 ppm で約 50%の TRR であると。

○ 永田専門委員

これも推測ですけども、これ結構残留していて、ひょっとしたら動物の中でも出てきていて、これが残っていて、それで先ほどの代謝産物は、これはカルボン酸ですからこれできて後まいてしまっていて出てくる可能性はあるかなと、実はさっき見ながら思ったのですよ。これは推測でそれ以上のことは言えませんが、比較的こう見ていたら、これ単純に何かの触媒反応で加水分解してしまうのではないかと。比較的しやすいのではないかというふうな実は印象を最初ちょっと持っていたのですけれども、その辺を含めてメーカーのほうに問い合わせただけであればいいかなと思うのですけれども。

○ 三枝座長

今の永田先生のお話は、動物の体内にも M4 は残っているのではないかということの確認ですか。

○ 永田専門委員

そうですね。

○ 三枝座長

それも含めて申請者にデータを要求してください。

○ 石井専門委員

もし M4 が動物体内で生成するのならば、別にここで問題にする、毒性が問題ですけども。

○ 永田専門委員

これはあるかもしれないですね。この構造から見ると。

○ 石井専門委員

でも、サッカリンの試験ではこんなものはできていないのですかね。

○ 永田専門委員

ここにサッカリンの評価書があるのですけれども、そういうことは書いていないですね。

○ 三枝座長

今、永田先生からコメントありましたけれども、サッカリンからは M4 は動物ではできにくいというようなことらしいので、それはさておき、やはり 10%残っているものは何なのかということもありましたので、動物での存在の有無というものも確認していただきたいと思います。

それでは、時間も押し迫っていますので、生殖発生毒性のほうに行きたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、もう一度毒性のほうに戻りまして、36 ページをお願いいたします。36 ページ 3 行目から生殖発生毒性試験の結果でございます。まず 4 行目からマウスの 2 世代繁

殖試験の結果でございます。各投与群でこれは混餌の投与群ですけれども、各投与群で認められた毒性所見は、表 26 に示させていただいたとおりでございますが、親で体重増加抑制、あるいは摂餌量の減少、児動物でも体重増加抑制というようなものが見られております。

結果でございますけれども、60 ppm 以上投与群の親動物、それから 600 ppm 投与群の児動物で、それぞれ体重増加抑制、あるいは親では摂餌量減少が認められておりまして、無毒性量としては親動物の雌雄で 6 ppm、児動物で 60 ppm というふうにさせていただいております。繁殖能に対する影響で、事務局からのたたき台では、催奇形性も認められなかったと書いておりますが、納屋先生のほうからこの部分について修文をいただいております。詳細につきましては、37 ページのほうの 1 行目からのボックスで、納屋先生から、それからまた八田先生からもたくさんの御意見をちょうだいしております。

まず、後で納屋先生のほうから補足をいただければと思うのですけれども、1 行目ボックス 1 番は、先ほどの古くて GLP なので参考データという扱いだ、このデータも古くて non GLP なので参考データになってしまって、繁殖の試験はこの 1 本なので試験がないということになってしまうけれどもいいですかというお問い合わせでございました。古くて non GLP だから参考データという理由は、今は却下していただいておりますので、このデータの評価の可能性については別途御判断をいただければと思います。

それからこの試験、実は催奇形性も見ましたというふうに抄録に書いてあったのですけれども、納屋先生からの御指摘で例数が少ないので催奇形性については評価できませんということで、本文中の催奇に関する部分も削除いただきました。

それから生殖発生試験に関しては、記載内容が簡素過ぎたということで、オリジナルの報告書を先生方にもごらんをいただいたところでございますけれども、以下のとおりのまだ課題があるということでございました。親の繁殖に関するデータが不十分であるということで、いろいろと例示をしていただいておりますけれども、この原著のみでは評価を進めることができないということで、個別別の成績表が出るかどうか。もし個別別成績表があれば、課題も含めて評価を進めることができるけれども、個別別成績表がない場合には、この試験は古い試験で、ガイドラインにも準拠していなくて、使用した動物の例数も十分ではないことから、現時点での科学水準で見れば、これは評価できないとの結論に至りますということでございます。

個別別成績表のファイルの中からも結局 4 日後までの生存匹数がないので、生存性評価ができない、また出生率の解析もできなかったということが追記をいただいております。八田先生からも、母獣の数がとても少ないのが気になりますということで、評価をする場合にリッターベースでの評価をやるのが妥当だと考えるけれども、これまでもリッターベースでやられていないものもあったけれども、母獣数が妥当な範囲で多く用いられているから n が十分確保されているということで評価をしていただいていたけれども、今回のケースでは P 世代の胎児影響をリッターベースで見ると、n が 5 ということで、そ

もそもその検定を行うぎりぎりのレベルということで、これで判断を下すのは危険ではないかと。妥当な数について会議当日に御議論いただければと思いますとのコメントをいただきました。

38 ページにまいりまして 1 行目から、ラットの発生毒性試験の結果でございます。認められた毒性所見は表 27 に示しておりますが、母動物では 200 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制、摂餌量の減少等が認められ、それから胎児では体重増加抑制、それから胸骨核等の骨化遅延及び胸腺頸部残留が認められておりますので、無毒性量は母動物、胎児動物とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったということでございます。無影響量を無毒性量というふうに八田先生、納屋先生から修文をいただきました。

それから 38 ページ 15 行目から、ウサギでの発生毒性試験でございます。母動物においては、32 mg/kg 体重投与群で、流産、それから体重増加抑制傾向、摂餌量減少というのが認められております。また、胎児動物においても同群で死亡、吸収胎児の率が対照群に比べて有意に高かったということでございます。骨化の進行度については対照群との間に差がなかったなので、発育抑制の作用はないというふうに考えられております。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児動物ともに 8 mg/kg 体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったというふうにしております。

生殖発生毒性は以上でございます。

○ 三枝座長

納屋先生、ではよろしくお願いします。

○ 納屋副座長

申し上げます。最初の 2 世代繁殖試験ですが、今、堀部さんが御紹介くださったとおりの経緯でございます。最初見たときにデータが少な過ぎて評価できないということで、原著をいただきましたが、原著を見ても不十分であるということから、個別別成績表も出していただきました。しかしながら、個別別成績表を見ましても、子どもがきちんと生まれて育ったかということを確認することができないということがわかりました。メーカーさんにもこれ以上のデータがないのであれば、繁殖能に関する評価はできないということになります。ラットとウサギの発生毒性試験はこの当時ではなくて、1986 年に GLP でやっております。この剤が最初に評価されたのが 1974 年でして、そのときにはこの 2 世代繁殖試験のデータもなかったのだと思うのです。試験を行ったのが 1976 年というふうになっておりますから。だから、その当時は全くこういうデータがないままに評価を進めていたのだと思うのです。それが今日に至って、ポジリス等で再評価をしてみると、繁殖能に関しては、全く安全性が担保されていないということが判明したというふうに私は考えております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。八田先生のコメントにもありますように、この試験に関しては n が少なく評価ができないのではないかとということで、そうしますと、納屋先生に伺いたいのですけれども、この試験を新たにやり直してデータを出していただくということになるのでしょうか。

○ 納屋副座長

本来はそうすべきだと思います。農薬抄録を昨年の 2 月の時点で見直して作成されていますよね。そのときに申請者の方、当然気がつくべきだったことだろうと思います。ですからここは新たなデータを出していただかないと、ADI を決めることはできないだろうと私は思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、今、納屋先生もおっしゃいましたが、データが不足で ADI を決めることはできないという判断から、メーカーのほうにこの 2 世代繁殖試験のデータ、新たな試験成績を出していただくように要求していただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 納屋副座長

よろしいでしょうか。今、三枝先生から結論を出していただきましたので、つけ加えさせていただきますと、現行のガイドラインに合った試験をやってきてくださいと。現行ではラットが望ましいというふうになっておりますので、もうマウスではやらないでほしいなという思いがありますので、どうぞそれもつけ加えて連絡していただきますようお願いいたします。

○ 三枝座長

今の段階で、本日も ADI を決めることは不可能ということになりましたけれども、遺伝毒性のほうも一応先生方の意見を伺いたいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、38 ページ 28 行目から、遺伝毒性試験でございます。まず、29 行目からの本文の表記について、増村先生から修文をいただいております。結果につきましては、39 ページ表 28 のほうに記載をさせていただきました。この結果から見る限りにおいては、試験結果はすべて陰性でございますので、プロベナゾールに遺伝毒性はないものと考えられたというふうにさせていただきます。

39 ページ 7 行目から、増村先生からですけれども、1 つ目は復帰突然変異試験に関して、まずは報告書の記載との齟齬があるようなこと、それから報告書とそれからデータの間で事実が異なっている、それから報告書は記載内容に乏しくて、試験結果の考察はなく、確認試験も行われていないということで、判定根拠について申請者のコメントを求めているだけだと思いますということ。また、この試験について陰性対照値の施設背景データがあれば提出するように申請者をお願いしてくださいということでございました。

なおということで、本剤の復帰突然変異試験のデータはこの 1 件だけですけれども、

本試験は non GLP で、試験条件、判定基準が明確でなく、この試験のみを根拠に復帰突然変異試験は陰性と判断するには疑問がありますということで、他の遺伝毒性試験が染色体異常試験と、小核試験ということもあって、遺伝子突然変異のデータが non GLP の復帰変異試験 1 件に依存しているということから、注意が必要だと思いますということで、ただ、適切に試験を行えば陰性になるのではないのでしょうかというコメントをいただいております、最後に冒頭御紹介しました部会での non GLP 試験の取扱いについてのお問い合わせがございましたので、その点については先ほど御説明したとおりでございます。non GLP の試験が多いので、これも取扱いをどういうふうにすべきかということも含め、御判断をいただければと思います。一応、バッテリーとしてはこれで 4 本の試験がなされているということでございますが、確かに 2 本は non GLP、GLP 要求前のもので結果的に non GLP だったということはございます。

先ほど冒頭申し上げましたように、佐々木先生、利害関係の関係がございまして、おっしゃりたいことはおありだったようなのですけれども、コメントを差し控えたというお申し出がございましたので、十分御議論いただければと思います。よろしく願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、まず増村先生から、コメントいただければと思います。よろしく願いします。

○ 増村専門委員

まず修文については、事務局のほうの最初の書きぶりが報告書とか抄録の方の言い方に倣っていたので、それよりむしろ毎回の評価書の書き方と合わせたほうがいいかなということで直したところでございます。

そして私のコメントは、復帰突然変異に関してなのですけれども、non GLP であるということと、ガイドラインからもちょっとやっぱりずれているということで、どう評価したものかということでございます。それを理由には排除できないということです、この今あるデータだけでどうやって判定しようかなというところなのですが、今の手持ちのデータだけですと、私も最終的には陰性という判断をとってもいいかなと思うのですが、一つこのコメントをさせていただいたのは、1 菌株だけ、1 用量だけなのですが、わずかに 2 倍を超えるコロニーの増加が、復帰変異数の増加があるということについて報告書で触れていなくて、どこも増えていないと、だから陰性という、そういうジャッジをしているところがちょっとひっかかりましたということです。手持ちのデータだけから見ますと、『1 点だけわずかに超えるところもあるのだけれども、用量依存性はなくて、かつそれ以上高い用量で成育阻害が起きているわけでもない、これについては偶発的な増加であって、生物学的には意味がないものではないか。だから陰性』というジャッジであれば、それはいいのではないかということです。判定根拠について申請者のコメントを求めていただければとコメントしたのは、内心、そういう答えが返ってくることを期待

して、そうであれば私もその見解に賛同しますということでコメントさせていただいたということでございます。あとはまた別な理由として、『わずかに高いけれども、陰性対照値の背景データの範囲内ですので、やはり生物学的に意味があるものではない、だから陰性』という、そういうジャッジを下されるのであれば、それも同意しますということで、そのどちらかを申請者側が出してきてくれないかなということで、コメントをお願いしたところでございます。

以上です。

○ 三枝座長

思いやりのあるコメントでしたけれども。新たにもう一度試験をするということは要求しなくてよろしいですか。

○ 増村専門委員

要求することで負担が一番少ないのはたぶんこの試験なのですね。時間もお金もそれほどかかりませんので、ほかの試験を要求されることがあるのであれば、おそらくこれを一緒に要求しても多分こっちのほうが出てくるのが早い。おそらくはきれいに今の現行のガイドラインどおりやれば、陰性の結果になると思いますので、そうすると遺伝毒性試験、これが GLP でできるものは全部 GLP でそろえることになりますから、非常にきれいに。特に毒性のほうもかなり non GLP の試験が多いので、確からしさということで、遺伝毒性だけでもクリアに GLP で陰性というふうにそろったほうが、個人的にはいいかなと思っております。

○ 三枝座長

ありがとうございます。佐々木先生、忌憚のない御意見をお願いいたします。

○ 佐々木専門委員

御許可が出ましたので。増村先生と基本的に全く同じなのですけれども、この復帰突然変異試験、この抄録の 187 ページになります。ここの S9+のほうですので、下のほうになります。まず、WP2 株、こちらが陰性対照が 14 と 10 で、平均をとると 12 なのです。ですけれども、ざっと見ていきますと、あとの 500µg/plate 群が 23 と 29 で、平均とりますと 26、現行では陰性対照値の 2 倍を超えた場合に陽性と判断しますので、これだけ見ると陽性かなということになるわけです。

それから増村先生、ここだけとおっしゃられたのですけれども、よく見ていきますとその隣の 1535 株、これが平均値、これが陰性が 5 と 7 で平均が 6 です。ですけれども、すぐその下の 1 が 13、15 で 14 なのですね。ですからこれも本当わずかなのですけれども。それからさらにその下に行きますと、やはり 1535 株で、10µg、これが 14 と 11 で平均とりますと 12.5 で、0.5 の差なのですけれども、2 倍を超えるのです。ですから、ばらばらとこうやって 2 倍を超えるのがありますので、やはりこの繁殖毒性で再試験を要求されるのであれば、こんなのその気になれば 1 週間でできますので、再試験を要求したほうが私はいいかと思えます。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。先生、お二方の意見はほぼ一致していると思われますので、この際、申請者のほうにこの遺伝毒性試験をもう一度 GLP にのっとりた方法でやっていただくということを本委員会として要求したいと思います。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、増村先生からいただいている判断根拠ですとかのコメント要求のようなものは。

○ 増村専門委員

新しい試験を要求するのであれば、必要ないと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。それでは、再試験で、現行テストガイドラインにのっとりた GLP の試験をやりなさいということのみの要求ということでよろしいでしょうか。それから佐々木先生、あおって申しわけないのですが、さっき染色体の試験の関係でいろいろとコメントをちょうだいしていましたので、併せてお願いできればと思うのですが。

○ 佐々木専門委員

これ、報告書を拝見して、それでわかったことなのですが、ここには出てこないところなのですが、陽性陰性の判断基準がこれは報告書には染色体異常を有する細胞の頻度 5%未満が陰性で、5%から 10%で偽陽性、10%以上は陽性となっています。この判断基準というのは昔、衛研の石館先生のところのグループで、CHL/IU という細胞で決められたやつなのです。ですが、この細胞はこの CHL/IU ではなくてヒトリンパ球です。ですから、果たしてそれを流用していいのかどうか。私はこれ大変疑問があるのです。ですから、むしろこれを流用できるのであれば、やはり施設内のバックグラウンドが見たいですね。個人的にはそう思ったのです。

以上です。

○ 三枝座長

再試験のやり直しということであれば、そのコメントはいらないですか。

○ 佐々木専門委員

これは再試験をやる必要はないと思います。ですから、これはどう転んでも陰性になることは間違いのないと思います。ですから、普通であればこれは統計検定やるのだと思うのです。ですから、これをお使いになるのであれば、統計検定やったところで陰性は陰性ですから、おそらく問題はないと思うのです。この判断基準でいいのかなというちょっとした疑問です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、今までの議論を踏まえまして、本日は 2 世代繁殖試験のほうのデータが不十分であるということと、それから遺伝毒性のほうも、新たな

GLP にのっとった試験を要求するということで、本日はこのプロベナゾールの ADI を決めるには至りませんので、新たにデータが出た段階で再審議ということで終わらせていただきたいと思います。

○ 石井専門委員

ちょっと今ごろ言ってなんですけども、今、私が申し上げた要求事項の中で、もうちょっと整理しますと、キャベツの未同定の代謝物をできるだけ同定してくださいということと、それから全作物に共通なのは、M4 代謝物が結構出ているという。要するにサッカリンの次に来る。その作物残留試験はそれを踏まえて全部やり直してもらわなければいけない。だって、それ抜けたら困ります。やっぱり主要なもので。だからそこなのですよ。

特に水稻でこのメーカーの方、水稻の試験のやり方、ちょっとご存じないのかなと思って、こういう吸収浸透する薬は収穫近くにまいたら高くなるのではないのです。少しタイムラグがありまして、特に水稻の場合、これはコシヒカリを使っていますが、コシヒカリは大体穂が出てから 40 日から 45 日で収穫するのですけれども、その 14 日前よりは 30 日前とか、そのぐらいのほうがよく入るのです。そのときの時期を逃すと意味がないですね。だからそういうことをよく知った上で試験をしないと、せっかくやっても無駄になってしまうということになります。1 回メーカーにぶつけてみて、どういう返事が来るかによってですね、これは。M4 がもし、このキャベツとキュウリも多いのですよね。これだから何でサッカリンだけやって、M4 やらなかったかというのは非常に不思議なのですけれども。ちょっと余計なことを言いましたけれども。

○ 三枝座長

そうしますと、今の石井先生の御発言から、植物代謝においては試験のやり直しということで。

○ 石井専門委員

特に M4 はできなかった、要するに未同定な、それは難しければ仕方がないのですけれども、本当はそれ難しいと言われても困るのだけれども。だけれども、M4 ぐらいはせめてコールドでできる話ですので、アイソトープ使わなくてもできる話だから、それぐらいはやっぱりやってもらいたいなと思いますね。

○ 三枝座長

その場合、水稻とキャベツ。

○ 石井専門委員

全作物。

○ 三枝座長

全作物ですか。

○ 石井専門委員

登録している全作物。それをやっていないのですから。出なければ出ないでいいのですよ。だから幾つかやって出なければそれはそれで、後も出ないなということがある程度…

…例えばキャベツとキュウリでアイソトープの試験をやっていますので、少なくともこれぐらいやってみて、先ほどピーマンが高いとおっしゃいましたか。

○ 堀部課長補佐

トウガラシです。

○ 石井専門委員

トウガラシか。そういう高そうなものをねらってやって出なければそれはそれでいいかと思うのですよね。高く出そうなものを飛ばすとこれは困るのです。

○ 三枝座長

ということですので、少なくとも高く出そうな作物で、M4 の同定あるいは定量ということをやっていたきたいという要求をしていただければと思います。

○ 堀部課長補佐

先ほど、永田先生と石井先生の議論の中で、M4 がもしかしたら動物でも出るかもしれないというお話があったと思うのです。もしも、動物と植物の共通代謝物であるとするならば、その作残の試験を要求すべきかどうかというところがもしかして判断基準が変わってくるのかなということも、ちょっと懸念はしたのですが、そうではないということですね。

○ 石井専門委員

変わりません。それは M4 が植物で出るのならば、親が出ないのだから M4 をやっぱり親のかわりに測定して、それはやっぱり基準の中で足し合わせる、要するに今はルールが一応ありますので、M4、動物でできても親ができていない場合は、やっぱりサッカリンと M4 が必ず出てくるのならば、それはやっぱりそれをサッカリンなのだから問題ないのではなくて、この場合、しょうがないのですね。ルールに従って親に換算し直して基準値をつくるしか。サッカリンはではいいやというのでも構わないのですけれども、M4 の毒性がはっきりしていて、サッカリンと同等である、だからもうはからなくてもいいという、そういう情報があればそれはそれでも構わないのですよね。だから情報がないわけですね。サッカリンが情報あるけれども、M4 については毒性情報が何もない。だから、動物体内でできたからといって除外できるかという、そうは簡単にいかないと思います。

○ 永田専門委員

先ほど石井先生のこの話でぼっと見ていて余り気にしなかったのですが、18 ページ、評価書の 18 ページですね。緩衝液中における分解産物と書いてありますね。そこに表 13 が載っております。それを後も同じような分解が載っているのですけれども、中性付近でこれ日にちが 0.25 日で、M1 に分解し、1 日でもうそのまま単純に分解しているような剤なので、おそらくサッカリンは単純に体の中で加水分解して、それで出てくるのではないかと思うのですね。というのは先ほど言ったように、酸化を受けて飛んで出てくるという意味ではなかなか結びつかないのですね。だからこれからすると、単純にやっぱりもうこの剤というのは水等で不安定で単純に出てくると。

それから M1 も出てきますよね。M1 という構造は、これはエッセル結合になっていますけれども、先ほどの 326 ページですね。それで M4 というのはこっちの植物性のデータを見ると、いわゆる生体成分と混ぜたときにどうも出てくるみたいという印象が前のこの菌と混ぜたデータがありますけれども、そこを比較するとどうもこれは単純に加水分解ではなくて、恐らく酵素によって、例えばエセラーゼみたいな酵素によって加水分解して出てくるのではないかというのはちょっと思ったのです。だから、このパスウェイ、ちょっと間違っているのではないか。要するにサッカリンからはおそらくもうこれ以上代謝されないのだけれども、この M4 というのはむしろ M1 から代謝されパスウェイで出てきて、構造的に推測で言うと、どうも毒性があってどうもどこかに引っかかりそうな感じがするのですよね。これが結局最終的に抱合を受けて、先ほどの抱合体が出てくるのではないかというふうにふと勝手に考えたのですけれども。その点、この M4 の残留性をやはりもうちょっときちんと調べてもらったほうがいいのかなというふうに思いました。

○ 石井専門委員

これは環が最初閉じていて、それが開いてまた閉じてという、そういう現象が起こっているように書いてあるわけですね。それがみんなそういう絵を見せられると、そんなものだと思い込んでしまって、これが正しいと。先生がおっしゃったように指摘されると、ああそうかもしれないと。

○ 三枝座長

そうしますと、先ほども出ましたけれども、動物体内で M4 がどのくらいあるかということとは。

○ 石井専門委員

そうですね。組織の中で出るかどうかですね。

○ 三枝座長

それは先ほども要求事項の中にあっただと思うのですけれども、これは忘れずにお願いしたいと思います。

廣瀬先生、今の M4 の毒性に関して何かコメントいただけますでしょうか。

○ 廣瀬委員

やはりあれだけ多くのものが植物体内に形成されて、もし動物で出てこないとなると、少なくとも急性毒性ぐらいのデータはこれ必要になるのではないかと思いますけれども。

○ 三枝座長

そうしましたら、M4 の動物での残留量と、その量がある程度の量以上だったら、急性毒性もやっていただきたいということを要求したほうがよろしいでしょうかね。高木先生、いかがですか。

○ 高木専門委員

そうですね。そうできれば。

○ 三枝座長

要求が大分ふえてきましたけれども、M4 の急性毒性もあわせて要求していただけますか。

○ 堀部課長補佐

かなりたくさん要求事項になると思われますので、少し整理をさせていただいて、もう一度先生方に御相談をさせていただきたいと思います。と申しますのは、先ほど例えば動物で出たらどうですかと申し上げたようなことというのは、幹事会でも御報告ございます暴露評価対象ワーキンググループの上路先生のワーキングのほうでも、代謝物の取扱いについて御検討をいただいているものもございますので、そちらの取りまとめの方向性とも少し突合せをしながら、どういうふうを考えていくのかというのを、私が今とっさにこういう方向が出そうですというようなことが申し上げられればいいのですけれども、そこも踏まえながら少し考えていく必要があるのかなというふうに感じましたので、またまとめた上でこういうことがございますが、いかがでしょうかということも、もし事務局のほうで疑念が生じましたらそれも含めて、改めて御相談をさせていただければと思いますので、そのような形でよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

そのようにお願いいたします。

それでは、本日はもう ADI まで至りませんので、議論はこれで終わりにしたいと思うのですけれども、事務局のほうから何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

まず、資料 4 として、各評価部会から幹事会に検討を依頼された案件についての審議結果について御報告をさせていただいておりますので、簡単に御報告をさせていただきます。

まず 1 つ目、資料 4 をごらんいただければと思います。まず 1 つ目ですけれども、植物体内運命試験での処理方法の記載ぶりについて、よくわかりにくい表現がありまして、というのは試料採取の時期が散布の直後に行われた際に、これも事務局のほうでたたき台をつくる際の話なのですけれども、その処理後ゼロ日だったり、処理後 1 日だったり、散布 2 時間以内といったような、いろいろな書き方が散見されておりましたので、これを統一したほうがいいのではないかという御提案がございました。処理後 24 時間以内の試料採取については、処理後ゼロ日（わかれば散布何時間以内）というような形ですべて統一をさせていただこうと思います。事務局のほうでも注意をいたしますが、先生方のほうでももしごらんいただく際には、そのような点を念頭に置いていただければ幸いです。

それから 2 番目は本部会から幹事会に検討を依頼した件ということでございますが、併合試験での毒性所見の表の作成の方法でございます。どのような表がいいかということや幹事会のほうに御提案をしましたが、結果的には各部会の毒性の先生方にどんなふうがいいですかということや一度とっていただいた上で、幹事会で議論しようとい

うことになりました。追って毒性の先生方を中心にして御意見を伺わせていただきますので、その際にはどうぞよろしくお願いをいたします。

3 つ目でございますが、これも急性毒性試験における投与量の記載についてです。これまでは投与量についても評価書の作成のルールとして一応四捨五入、有効数字 3 桁四捨五入ということでやっておったのですけれども、投与量というのはあくまでもプロトコルに記載された数字なので、プロトコルどおり忠実に記載すべきという意見がございました。これにつきましては、急性毒性試験の投与量そのものについては、仮に 4 桁になったとしても、例えば 1,234 というような形で最後の 4 まできちんとプロトコルどおり記載をし、LD₅₀ のほうはこちらで判断をするものなので、これまでどおり四捨五入で有効数字 3 桁で処理をするということで記載をさせていただこうと思っております。1 番と 3 番につきましては、事務局のほうでも評価書作成の際にも留意してまいりますので、今後とも御指導をよろしくお願いしたいと思います。

まず、評価部会から幹事会への検討事項についての御報告は以上でございます。

よろしいですか、先生。

それでは、もう一つは今後の日程だけになるのですけれども、もうそこまでいってしまってもよろしいですか。

今後の日程についてお知らせをさせていただきます。本部会につきましては、次回は 10 月 26 日の水曜日の開催でございます。幹事会は 10 月 21 日金曜日に開催を予定しております。10 月 26 日の剤につきましては、現在、評価書を最終的なチェック中でございますので、なるべく早く先生方のお手元にお届けできるようにと思っておりますので、またよろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 三枝座長

委員の先生方から何かございますでしょうか。

ないようでございます。では、本日の審議はこれで終わらせていただきます。

どうもありがとうございました。