

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 三 部 会 第 12 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成23年11月28日（月） 13：58～17：28

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- （1）農薬（ジクロベニル）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、川合専門委員、
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、
八田専門委員、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

（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、
横山専門官、河野技術参与、工藤係長、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 ジクロベニル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 ジクロベニル論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 フルオピコリド農薬評価書（第2版）

机上配布資料1 ジクロベニル抄録差し替え部分

机上配布資料2 ジクロベニル2年間慢性毒性試験（イヌ）関係資料

机上配布資料3 第12回農薬専門調査会第三部会 ジクロベニル評価書（案）
たたき台

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

ちょっと時間が早いのですが、当初からお集まりいただける先生方、皆様おそろいでございますので、ただいまから第12回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたしま

す。

今申し上げましたように、本日は 11 名の先生方、全員おそろいの予定でございますが、石井先生のほうが 30 分遅れ、それから佐々木先生 1 時間遅れということで、後ほどお越しいただけるとの御連絡を賜っております。また、食品安全委員会からは 3 名の委員が出席をされております。

議事に先立ちまして、人事異動につきまして若干簡単に御紹介を差し上げます。高橋専門官が先月異動になりまして、私のお隣に座っておりますけれども、11 月 1 日付で横山専門官が着任をいたしました。御紹介を申し上げます。

○ 横山専門官

横山と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行、三枝先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

皆さん、こんにちは。本日お集まりいただきましてありがとうございます。

本日はジクロベニルの食品安全影響評価について審議したいと思います。親委員会の先生方には積極的に議論に参加していただくようお願い申し上げます。

なお、御案内のとおり、本日は非公開ということで進めさせていただきます。

それでは、資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料確認をさせていただきます。

本日の議事次第、それから座席表、評価第三部会の先生方の名簿、それぞれ 1 枚紙に続きまして、11 月 25 日現在での農薬専門調査会の審議状況の一覧が資料 1、それから資料 2 といたしまして、本日御審議をいただきますジクロベニルの評価書の案のたたき台、それから資料 3 でございますけれども、振り分けの際に用いましたジクロベニルの論点整理のペーパー。

それから参考資料 1 でございますが、農薬評価書、フルオピコリドの評価書をつけさせていただきました。先生方にも事前にお知らせをしておりますけれども、本日御審議をいただきますジクロベニルの代謝物 E というものとフルオピコリドの評価書の中に出てまいります代謝物 M1 というものが同一の物質、共通代謝物という格好になってまいりますので、代謝物 E の評価の御参考のためといたしまして、これはもう既に 2011 年 4 月に公表されておるものでございますけれども、フルオピコリドの評価書を添付させていただきました。

それから、机上配布資料が 3 種類ございます。机上配布資料 1 は、ジクロベニルの抄録の差しかえでございます。これにつきましても、抄録に多々ミスがございましたので、事前に確認をさせて、その結果が返ってきておりますので、その部分を取り急ぎまとめたものでございます。

それから、参考資料の 2 でございますけれども、これはイヌの 2 年間慢性毒性試験に関連します個別のデータ、個体データにつきまして事前に御用意させていただきましたので、これを添付させていただきました。

それから、机上配布資料 3 でございますけれども、申しわけございません。津田先生からいただいたコメントが、評価書の印刷の後でいただいたものですから、評価書の中に反映させることができなかったもので、机上配布資料 3 という形で、この部分に関しては別刷りをさせていただきました。その以前に評価書に反映されている先生方のコメントもこちらに盛り込んでおりますので、審議の際には、ラットの 2 年間の併合試験の部分につきましては机上配布資料 3 をごらんいただきながら御議論をいただければと思っております。

本日の配付資料、ちょっと補足の説明が長くなりましたけれども以上でございますが、過不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○ 三枝座長

資料のほうはよろしいでしょうか。

それでは、よろしいようですので、審議に入りたいと思います。

では、横山さんのほうから説明をお願いいたします。

○ 横山専門官

よろしくをお願いいたします。資料 2 に沿って御説明させていただきます。

資料 2 の 3 ページをお願いいたします。

初回農薬登録は 1963 年で、今回、魚介類の残留基準値の設定要請がされております。また、暫定基準も設定されておまして、2010 年 9 月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請がございました。

次、5 ページですけれども、要約についても先生方からあらかじめ御意見をいただいているのですけれども、こちらの内容については、各試験について御審議いただいた後で、最後に食品健康影響評価について御検討いただく際に、あわせて御確認いただければと思います。

資料 6 ページでございます。

構造式といたしましては、ジクロベニル、6 番のような構造になっておまして、主に根からの吸収により植物組織内を成長点部に移行して、細胞の異常分化を起こして枯死させると考えられております除草剤です。海外では米国、豪州で登録されております。

それでは、動物体内運命試験について御説明させていただきます。

ラットとウサギを用いまして単回経口投与による試験が実施されました。

まず、永田先生から御確認いただいております、「使用した動物の雌雄についての記載がありませんが、どちらでしょうか。農薬抄録中に記載されていませのでメーカーに問い合わせてください」という御確認をいただいております。申請者に問い合わせましたところ、こちら、1966 年の文献なのですけれども、性別の記載がなかったというふうな

回答をいただいております。後ほど御意見をいただければと思います。

まず①番、20 行目の吸収ですけれども、投与 96 時間後までの尿中排泄率から推定される体内吸収率は、少なくともラットで 42.7%～56.1%、ウサギで 72.7～84.3%と考えられました。

26 行目、代謝でございます。代謝物の定量試験が実施されました。尿及び糞中代謝物は表 1、尿中の抱合体の含量は表 2 にお示ししたとおりです。親化合物のジクロベニルは糞中に 5%以下の割合で認められましたが、尿中にはほとんど認められませんでした。加水分解物から代謝物として B 及び C が確認されました。主要代謝物はベンゼン環の水酸化物でございました。

永田先生から、「代謝産物の総量がラットの場合、約 40%しかありませんが、残り 60%は全て極性成分でしょうか。そうならば、表 4 と同様に代謝物として表 1 に加えたほうが良いと思います（ウサギも同様）」ということで、農薬抄録中にございませんでメーカーに問い合わせてくださいというコメントをいただいております。

また、その下の 9 行目になりますけれども、表 2 についてもコメントをいただいております。また、「各抱合体含量とは尿中に存在する全化学物質の抱合量を指しているのでしょうか。投与前に比較し、投与後に増えた抱合体含量がジクロベニル代謝抱合量と考えればいいのでしょうか。そうであればこの定量値は非科学的な値であり、評価書に掲載する意味がないと思います」という御意見をいただいております。こちらについても後ほど御意見を賜ればと思います。

11 行目、排泄に参ります。96 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 にお示ししたとおりです。

次のページ、9 ページの表 3 をごらんいただきたいと思います。永田先生のほうからウサギの 102 mg/kg の数値と 126 mg/kg のほうの数値、こちら、入れかえていただいております。その旨御意見いただきまして、事務局のほうでも見直し、場所を入れかえさせていただきます。結果といたしましては、8 ページに戻っていただきまして 13 行目です。主な排泄経路はラット及びウサギとも尿中で、いずれも——この「いずれも」というのは永田先生に追記いただいたのですけれども、投与後 96 時間までに投与放射能の 97%以上が尿及び糞中に排泄されております。

次、9 ページの 7 行目、ラット及びイヌの試験をお願いいたします。ラットとビーグル犬を用いまして単回投与の試験が実施されました。

13 行目、吸収に参りますが、96 時間後のラットの体内分布率から推定される吸収率は、雄で 74%以上、雌で 78.5%以上であると考えられました。

次に 19 行目、代謝でございます。代謝物定量が実施されました。尿中代謝物は表 4 にお示しさせていただいております。親化合物は検出されず、加水分解物中の主な代謝物として B が 41.7%認められました。C 及び F が合計で 9%、並びに極性成分が 29%検出されております。

次、10 ページ 7 行目になりますが、排泄、御説明いたします。投与後 96 時間の尿及

び糞中排泄率は表 5、体内分布率は表 6 にお示ししています。

こちら、11 ページの 1 行目ですね。永田先生からコメントいただきましたとおり、この表 5 の尿と糞の数値が抄録で逆になっておりまして、さらに事務局のほうから数値について正しいものかと問い合わせましたところ、若干数値を見直したものが提出されまして、それに従って修正した値を記載させていただきました。結果といたしましては、10 ページの 12 行目に戻るのですが、主要排泄経路は尿中でした。ジクロベニルは腎を經由して排泄されて、内臓には蓄積されず、排泄に種差及び性差は認められておりません。

動物代謝試験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、コメントいただいていますけれども、先生の要求されたうちで雌雄がわからないところだけしか回答がなかったのですけれども、それ以外のことも含めてコメントをいただけますでしょうか。

○ 永田専門委員

今回の場合は、ペーパーが、先ほどのお話があったように 1960 年代ということで非常に古い。最初に評価書を見せていただいて、大体いろいろなことを聞いても余り出ないのではないかと予測したのですが、とりあえず必要なものは要求しようかなということでコメントを書かせていただきました。

剤としては低分子ですし、非常に吸収が速くて代謝産物もほとんど代謝されて、未変化体、若干糞中に吸収されないやつが出てくるような感じがあるのですが、要するに吸収、排泄で残留性も低いということで、剤としては、動態に関しては大きな問題はないというふうに思います。

先ほどのコメントについては、出てこないのは仕方ないと思いますが、8 ページのこの 9 番目の、要するに表の 2 の意図が余り明確ではない。意図はわかるのですが、これが、では何かといっても、余りサイエンティフィックな意味がないので、私としては、これはもう削ってもいいのではないかと。むしろ代謝産物のところにもし極性物質がデータとしてあれば、むしろその極性物質がどれくらいあるかというのを載せたほうがデータとしては信頼性があるのではないかというふうに思いますので、その辺のところをメーカーに問い合わせただければいいのかと思うのですけれども。

○ 横山専門官

先生、ありがとうございました。

○ 永田専門委員

あとは、先ほど言いましたように、これ以上の詳しい内容はちょっと出てきませんので、剤としては大きな問題はないというふうに判断しております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。事務局、今の永田先生のコメントで、表 2 の扱いはいかがいたしましょうか。

○ 横山専門官

すみません、先生、御確認させていただいてよろしいですか。7 ページの雌雄については、私のほうで確認した範囲ではございますが、問い合わせても多分回答が来ないということで、こちらはよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

これはもう結構です。

○ 横山専門官

そうしましたら 8 ページなのですけれども、表 2 のほうは意義が余らないということで削除させていただき、6 行目からの先生の御質問の極性物質、こちら、問い合わせさせていただいて、情報が参りましたら表 1 に追加するという事でよろしいでしょうか。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。では、そのように修正していただくようお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、1 点だけ。ちょっとここで申し上げるようなあれではないのですけれども、表 4 の尿中代謝物なのですけれども、本文中にほぼ同じような記載がかぶっておるのですけれども、これ、このまま数字として表として残すべきか、例えば本文中に詳しい数字を入れることで表を取るとか、何か整理をしたほうがいいのか。もし御意見をいただければありがたいのですが。

○ 永田専門委員

前からその辺の話、本文中にあれば表は要らないということで、化合物の、いわゆる代謝物の数が少ないので本文を見てわかりますので。たくさんあったら表のほうがわかりやすいのですけれども、これは表を削ってもいいかと思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、表 4 を削除させていただいて、表 4 に盛り込んである情報を本文中、9 ページの 23 行目以降に全部数字も含めて入れ込むような格好で再整理させていただきます。ありがとうございます。

○ 三枝座長

では、そのように訂正してくださいますようお願いします。

それでは、植物体内運命試験に移りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山専門官

それでは 11 ページをお願いいたします。

まず 4 行目ですね。いんげんの幼苗の試験でございます。こちら、石井先生のほうか

ら御修正をいただきまして、密閉系内と開放系で試験がなされましたので、そこを明確にするようにということで修文いただいております。こちら、いんげんの幼苗の根を密閉系内で 10 ppm の溶液に浸漬した試験と、あと開放系でジクロベニルを 11.6 ppm 含有する溶液に浸漬した試験というのが実施されました。

少し戻って 7 行目なのですが、**「呼気」**というふうに抄録に記載があった部分があったのですが、ちょっと植物ということで不自然でしたので、申請者に確認の上、**「CO₂」**というふうに記載を修正させていただいております。

11 行目以降、石井先生から修文いただきまして、11 行目、12 行目、削除いただきまして、追記といたしまして「密閉系で行われた ¹⁴C 標識ジクロベニルを 10 ppm 含む水耕液からいんげん幼苗に吸収された放射能の分布を表 7 に示す。表 8 は開放系で行われた ¹⁴C 標識ジクロベニルを 11.6 ppm 含む水耕液からいんげん幼苗が吸収した放射能の分布を示す。表 9 は表 8 の各部位に分布する放射性物質の化学形態を分析した結果を示す」という御修文をいただきました。

結果といたしましては、19 行目以下ですね。葉では吸収されたジクロベニルの 84% TRR が水酸化され、そのうち 14%TRR が遊離の水酸化物でありました。代謝物 B が 10%、代謝物 C が 4% でした。そのほか抱合体が 52%TRR 認められております。

表 7 ですが、先ほど御説明いたしましたとおり、**「呼気」**というのを**「CO₂」**に修正させていただいております。

12 ページですが、表 9、こちらも石井先生のほうから御修正いただいております。こちらは追記で下線部ですね。**「水酸化物の遊離体」**というものと**「水酸化物の抱合体」**というのを追記いただいております。

続きまして 4 行目、小麦と稲の幼苗の試験です。ジクロベニル溶液に小麦と稲の幼苗を浸漬して試験が実施されました。

臼井先生から 7 行目、**「発芽後 8 週」**という追記をいただいております。

小麦幼苗における各試料中の親化合物及び総代謝物濃度は表 10 に、代謝物 B の分布率は表 11 に記載しております。また、稲については表 12 に結果を記載させていただいております。

結果といたしましては、小麦の根から吸収されたジクロベニルは、茎葉上部に比べて茎葉下部に多く蓄積されました。いんげん、稲ともに主要代謝物は B で、ほかに微量の C 及び D も認められております。

13 ページの 7 行目、石井先生から、小麦の場合、**「根からの吸収量の約 15% が茎葉及びフラスコから蒸散した」**とありますが、これは実験系から処理放射能の 15% の放射能が消失したということか。水稻の場合も同様に、60% の蒸散があったと記載されているが、これも実験系から処理放射能の 60% が消失したことかという御質問をいただいております。

続きまして 9 行目、ぶどうの、こちらは土壌処理による試験が実施されました。

臼井先生から、試験の実施方法につきまして、「さらに 7.5 cm 厚の無処理土壌で被覆した」という追記をいただいております。

14 ページ、お願いします。

果実中の残留放射能の経時変化は表 13、収穫期のメタノール抽出液中放射能の各画分への分布は表 14 にお示ししたとおりです。「収穫期の」という部分は臼井先生に追記いただきました。収穫期のぶどう果実では、親化合物相当で 0.357~0.392 $\mu\text{g/g}$ の放射能が認められました。ジクロロメタン相へ移行した放射能の大部分 (75.9%TRR) が代謝物 E であることが確認されました。ぶどうにおける想定代謝経路としましては、大部分が E として果実中に存在したものと考えられました。

19 行目ボックスになりますが、三枝先生より、波線部、上のほうの 4 行目から 11 行目に波を下線につけている部分ですが、こちらについては皆様との議論を希望しますというコメントをあらかじめいただいております。

また、次のページ、15 ページですけれども、石井先生から、処理時期が記載されていないということで確認が必要というコメントをいただいています。また、後述の文献の容器内の砂壤土中の代謝試験では、DBN は土壌処理 8 か月後には処理量の 58% が代謝物に変化し、その 99% が 2,6-ベンズアミド——こちらは代謝物 E ですね——であったと報告されています。別の報告では 75% 減衰期間は土壌により異なるが、圃場状態での砂壤土で 2~4 週間、壤土では 5 週間と報告されている。GLP 下で行われた土壌中の運命試験では、処理 6 か月でジクロベニルは約 90% TAR が消失し、代謝物 E が 40~60% 生成した。代謝物 E の生成が少ない場合は、ジクロベニルの蒸散が増加したというコメントをいただいています。

続きまして、2) 番として、ジクロベニルの植物体内での代謝は塩素原子に対して o-または p-の位置に水酸基が入る水酸化の経路が主であり、代謝物 E は植物の代謝産物ではない。ジクロベニルは土壌中で代謝物 E に代謝され、その E が植物により吸収されたと考えられる。水中で代謝物 E は生成しないが、水耕液中では微生物によりジクロベニルが代謝物 E に分解する可能性がある。いんげんでは少量の代謝物 E が検出され、麦と稲では検出されない理由はこのためか。抄録 30 ページの代謝経路は誤りかというコメントをいただいております。

続きまして 2 行目、りんごに参ります。こちらも土壌表面に散布して試験が実施されました。

臼井先生から、「さらに 7.5 cm 厚の無処理土壌で被覆した」という追記をいただいております。

りんご果実中の経時変化は表 15、収穫期のメタノール抽出液中の放射能のトルエン分配後の各画分への分布は表 16 にお示ししたとおりです。「収穫期の」という部分は臼井先生に御追記いただきました。結果といたしまして、各時期に収穫した果実は 0.012~0.042 $\mu\text{g/g}$ の放射能を含有しておりました。有機相へ移行した放射能成分中の主要代謝物

は E でしたという結果になっております。

16 ページ、ごらんいただきたいと思います。

○ 三枝座長

すみません、ここで一たんまとめていただけますか。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。コメントだけ紹介させてください。

○ 横山専門官

失礼いたしました。16 ページの三枝先生からのコメントとしては、15 ページにつけさせていただいた波線部分、こちら、皆様との議論を希望しますというコメントをいただいております。

石井先生から、処理時期及び収穫期を明確にすること、また抄録 38 ページの代謝経路について確認が必要という旨のコメントをいただいております。

先生、失礼いたしました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

石井先生、修文、コメントをいただいていますので、この辺を解説も含めてお願いいたします。

○ 石井専門委員

私の修文したところは、これは、例えば 11 ページのところは、実は表 7、8、9 とあるのを、事務局案で別に間違っているわけではないのですが、読んだ人が、その関係がよくわからないだろうと思って、ちょっと言葉を足したというだけのことでございます。

それから、この抄録は、この 2 つの幼植物を使った実験というのは、これは学術雑誌に投稿したものを要約しているだけで、もともとこの開発会社がおやりになったのかもしれませんけれども、とにかく、いわゆる登録のためのデータではないのですね。ですから、幼植物を使って植物での代謝経路を研究するためにやっただけですので、安全性評価というものには余り定量的な意味はない。定量的には何ができるかという意味では意味はありますけれども、だから、どうも海外評価のやつを見ますと、アメリカはこういうデータを多分見ていませんね。

それから幾つか、消失したという言い方がよくわかりません。これ、実験系から、多分この薬は揮散しやすい薬なのですね。ですから、開放系でやっているとどんどん、植物に吸われるまでもなく大気中に飛び出してしまっている、その可能性があります。

それから幾つか、これは後で御議論いただくのでしょうかけれども、植物が E という代謝物をつくるかというところなのですね。どうやら後でやったりんごやぶどうとかを使った代謝試験ではどうも検出されていないので、どうもこれは土の中でできて、それを吸収しているのだろうということと、それから、水耕液も滅菌でどうもやっていない可能性があるのですよね。そうすると、こういうものが微生物により何日か試験をやっているうち

に生成した。それを植物が吸った可能性があります。

ただ、ここで疑問になりますのは、では動物でこの E という代謝物は全くできないのかということになるのですが、E は検出されていないようですけれども、E から一歩進んだものがカルボン酸でしたか、何かができていたような代謝経路図があったように思うのですが、例えば F という化合物ですか。これは水酸基が入っていますね。そうでもないか、どれかな。何か、どうせまたこれができないとなると、やはり評価するときの基準というか、規制のやり方をいろいろ考えなければいけない問題だろうと思います。

それとあと、例えば 16 ページにあった実験の時期を明確にしてくださいということなのですが、これは収穫前の何日とか処理してから何日と書いてあるのですが、その関係がいまいちはっきりしませんので、いつ処理して、いつ収穫してというはっきりした日付を抄録の中にちょっと入れていただければ、もっとデータとしてはっきりすると思いますので、そういう要望を出しました。

以上でございます。

○ 三枝座長

あと、先生が疑問を提出されていますけれども、これは申請者に一応回答を求めたほうがよろしいですか。

○ 石井専門委員

そうですね。要するにもとのデータを見ればはっきりするのだろうと思うのですよね。例えばなくなったというので、それは一体どういう状態でなくなったのかとか、それから、いろいろな収穫時期だとか処理時期なんていうのは、これはもとのデータを見れば書いてある話ですので、そこはやはり抄録に書き加えておいていただきたいと思います。

○ 三枝座長

では、事務局のほうで、その追記のほうをお願いします。

○ 横山専門官

先生、すみません。申請者に確認する内容なのですが、確認させていただいてもよろしいですか。

試験条件、試験時期、こちらを追記するということと、あと 13 ページでいただきました蒸散については、ちょっと説明が抄録にございませんので、確認の上追記するということ。あと、代謝経路について、代謝物 E が土壌でできたもので植物体内ではできないのではないかということで、もう一度代謝経路について見直してもらうということで……。

○ 石井専門委員

代謝の 30 ページにかいてあります絵が、親が E というものにできるという太い線がかいてあるのですが、これは植物の中でできるというのを意味していますので、そこはやはり、これが見つかったということは事実なのですが、必ずしも植物が代謝したかどうか。

○ 横山専門官

いんげん幼苗などの試験を踏まえて見直すという、試験結果を踏まえて見直すということ。

○ 石井専門委員

そうですね。ただ、いんげんの試験、古い試験を採用するかどうかという問題もあるのですが、これは参考資料として使えるとは思いますが、一番大事なのは、このぶどうの代謝経路のような、いわゆる新しくやり直した試験で、本当にこの A から E になるという経路が植物の中で起こっているのかということを確認してもらいたいのですね。メーカーさんの御意見はどうなっているのか。アメリカはどうも認めていないですね。

○ 横山専門官

ありがとうございます。

先生、すみません、もう一点。事務局の理解不足で申しわけないのですが、評価書の 12 ページになるのですが、先生に御追記いただきました表 9 の「水酸化物の遊離体」という記載なのですが、B、C については水酸化された代謝物なのですが、D と E については水酸化されていないようなのですが、こちらは。

○ 石井専門委員

すみません、それ、別にここに入れてもらう必要はなかったのですが、自分の覚えのために、主にこういうものだということの意味でちょっと書いたのですが、別に消していただいてもいいです、これは。

○ 横山専門官

それでは削除させていただくということでよろしいでしょうか。

○ 石井専門委員

はい。

○ 三枝座長

確認ですが、表 9 の先生が加筆していただいた「水酸化物の遊離体」とか「水酸化物の抱合体」というのは削除してもよろしいのですか。

○ 石井専門委員

はい。その文字は取ってください。

○ 三枝座長

では、そのようにしてください。お願いします。

○ 横山専門官

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

1 点、すみません。石井先生、御確認なのですが、11 ページのところで、先ほど事務局の書いたものでも間違っていないのだけれども、試験条件とかを読む人にわかりやすくしたのだという御意見をいただいたのですが、一般的に評価書のつくり方としては、このところは表中のタイトルをそのまま持ってきて、これこれ表幾つに示されている

ということを基本的にはまとめているのですね。なので、先生の追記いただいた部分というのが、試験の中身をはっきりさせていて、こうこう、こういうようなこととということと表中のタイトルをつないだ形にしたほうがいいのか、その辺、一般論ですと、もうその表のタイトルを並べているというのが通例の書き方なので、その辺、どのように取り扱えばいいか、御意見をいただければと思います。

○ 石井専門委員

この場合に限定して言いますと、例えば最初の案では、試料中の残留放射能の分布は表 7 にと書いてあるのですが、この試験は 2 つで、しかも表が 3 つあるわけですが、その表 7 というのは一体どの部分を指すのか、表 8 はどの部分を指すのかということをタイトルにもし入れていただければ、事務局案でもよろしいかと思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、タイトルのつくり方と文中をきちんと整合性をとらせて、もう少しわかりやすい形にタイトルも修正をして、この部分の書き方を工夫させていただきます。

○ 石井専門委員

それで結構でございます。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 三枝座長

では、そのように修正して、一応石井先生に確認していただくということでお願いします。

臼井先生、コメントをお願いいたします。

○ 臼井専門委員

今、石井先生のほうからは本質的な問題についての提起がございましたけれども、それで結構だと思いますが、私のほうからは、ちょっと本質的ではないのですが、文章の整合性といいますか、あとりんごとぶどうの散布した上に土壌を被覆したというのは、揮散を防止するためにというふうに書いてありまして、先ほど石井先生も御指摘されましたように、この薬剤は蒸気圧が低くて揮散しやすいようです。それであつたほうがよろしいかなと思ひまして追記させていただきました。

あと、先ほどの代謝物の B と C につきまして、これも本質的ではないのですが、しかも、この評価書に参考とした引用の論文が古いもので詳しいことがわからないのですが、代謝の 18 ページを見ていただきますと化合物の植物体に及ぼす影響というのがあるのですが、これとちょっと作用機構と関連させてみますと、A は親化合物ですが、これは発芽阻止で、作用機構としては具体的にはセルロースの生合成を阻害して細胞分裂のときの細胞板というのができるのです。これはペクチンとかセルロースが合成されて 2 分裂するときに合成されるようですが、B と C につきましては茎葉枯死作用があるということなのですが、これは水酸化体ですので、呼吸とか光合成時の ATP 生合成の脱共役作用があ

るようだといえますか、これも文献が古いのですが、そのようなことが記載されておりました。ちょっと本質的ではないのですが、御参考にとりまして。

○ 横山専門官

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。

永田先生、振って申しわけないのですが、今、御議論の中で、植物では出てくるけれども動物では余り出てこないようなデータがありますけれども、その辺でコメントいただけますでしょうか。

○ 永田専門委員

私の経験ではないのですが、CN に直接代謝するような反応は動物なんかではほとんど見当たらないと思うのですね。それで、評価書 8 ページをちょっと開いていただきたいのですが、ここに尿中・糞中の代謝物の量が書いてありまして、全部は統一といえますか、傾向はちょっと外れているものもありますけれども、例えばウサギの尿中の濃度と糞中の、今議論になっている E と D ですね。糞中のほうが高いですね。尿中のほうが低い。恐らくこれは腸内細菌で分解されるか何かで、そうすると、先ほどの植物の話とも整合性がとれると思いますので、無理やりというわけではないのですが、こういうものは一般的代謝量がほとんどないということと、ほかに今までそういうデータがほとんどないということ。それから、今のお話ししましたようなことからすると、対象の動物の中では直接そういうものができていない。動物がやるというのではないということですね。だから、恐らく腸内細菌によって分解されてきたものが吸収されて血中に出てくる、尿中に出てくるということになったのではないかというふうに私は思いました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。そうすると、先ほど石井先生からコメントがありましたけれども、滅菌水でやっていないのではないかという御発言がありましたけれども、それとも関連して理解が進んだと思うのですけれども、石井先生、その点はいかがですか。

○ 石井専門委員

そうですね。幼植物を使った実験で、これは水耕液の中に入れて根から吸わせているので、そのところで一方で 2 つ実験をやっているのですけれども、1 つは出てきて 1 つは出てきていない。だから、それは多分微生物の水耕液の中で分解が起こったのではないかなとは思いますが。土の中は微生物がいっぱいいますので、それは当然できるだろうと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それから、私が皆さんと議論したいと思いますのは、最後の全体の評価でも出てくるのですけれども、ここにありますが、例えばぶどうの場合は放射能の大部分がというか、

76%近くが代謝物 E であったという、もともとは多くて 0.392 µg/g ぐらいの量ということなのですがけれども、それから、りんごの場合は、これもやはり 56%ぐらいあるのですけれども、その量が 0.042 µg/g と、これが少量か、懸念すべき量なのかということで皆さんの御意見を伺いたいと思うのですけれども、石井先生、この量は多いのでしょうか、少ないのでしょうか。

○ 石井専門委員

除草剤の場合は植物に直接かけない場合がほとんどです。かける場合もありますけれども、かけない場合がほとんどですので、そちらでこれだけ出るということは、やはり除草剤としては多いのですよね。だけれども、農薬としては、このぐらいのレベルというのは少ないと思います。

1 つやはり気になるのは、今、厚生労働省さんのほうで取り締まりというか規制されているのは、0.01 ppm というオーダーで一応規制がかかっておりますので、これを超えると、もし何の基準もなければ、これはひっかかるわけですね。超えていなければほうっておいてもいいのですけれども、超えた場合は何かしておかないと、どこかでだれかが見つけて規制値を超えていますよという話になりかねないので、やはりそこは考えておかなければいけないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。では、この点につきましては、最後の評価対象をどうするかというところでもう一度議論したいと思いますので、よろしくお願いします。

それでは、引き続きまして土壌中運命試験のほうに進んでいただきたいと思います。

○ 横山専門官

それでは 16 ページ、土壌中運命試験に参りたいと思います。

6 行目、土壌における代謝試験ですけれども、ジクロベニルの残留量と代謝物 E の経時変化を表 17 にお示しさせていただいております。ジクロベニルの半減期はピートを除いて短くて、植壤土及び砂質壤土で 1~2 週間、壤土で 3~4 週間でした。また、縦の浸透性は小さいという結果でございました。

17 ページ 4 行目、砂壤土における代謝試験でございますが、こちらは、8 か月後の非滅菌土壌中の代謝物は約 99%が代謝物 E で、滅菌土壌では大部分が親化合物のままでした。ジクロベニルの土壌中での分解は、主に微生物によるものと考えられました。

13 行目、好氣的土壌中運命試験ですけれども、結果は 18 ページ、放射能回収率は表 18 に、ラジオ HPLC 分析による放射活性の分布は表 19 にお示ししたとおりです。

こちら、石井先生と臼井先生から修文をいただいております、6 行目「CO₂以外はすべて親化合物であり」という御追記と、10 行目、植壤土が 112 日後の測定ということで御追記いただきました。そうしますと、11 行目のシルト質植壤土、こちらは 273 日後ということで追記が必要かなと考えますが、後で御意見をいただければと思います。また、16 行目から 18 行目につきましては、石井先生から削除いただいております。

結果といたしましては、処理後 273 日の壤質砂土では代謝物 E が 47.5%TAR 検出、植壤土では E、69.4%TAR、シルト質植壤土では E が 51.7%TAR 検出されております。半減期は壤質砂土で 101 日、植壤土で 77.9 日、シルト質植壤土で 70.7 日という結果になっております。

19 ページ 6 行目、好氣的湛水土壤中運命試験、説明させていただきます。

これは試験系 2 つで実験がなされまして、放射能の分布は表 20 に、親化合物及び主要代謝物の各画分への分布は表 21 にお示ししたとおりです。

先生から御追記、または御修正いただいているのですが、18 行目「添加したジクロベニルの」という点、御追記いただきまして、あと、もとの評価書のたたきで「拡散」と記載した部分について、「揮散」もしくは「蒸散」ということで御意見をいただいております。

結果といたしましては、19 ページの最終行からになりますが、代謝物 E、代謝物 I 及び複数のマイナーな代謝物に分離しております。

それと、20 ページの 3 行目から結果の御追記を臼井先生にさせていただいておりますが、水+底質層の揮散を除いた分解による半減期（標準化したもの）は、それぞれの試験系で 307 日及び 65.6 日であったという結果になっております。

7 行目、石井先生からコメントをいただいております、抄録の 52 ページの意味が不明ということで、この試験中では水深 6 cm に維持されている湛水試験のはずなのですけれども、土壤水分含有量を $45 \pm 5\%$ の範囲で維持したとあるのが意味が不明ということで御意見をいただいております。

この試験につきまして、次の 21 ページ、表 21 ですけれども、下の水の試験系が 2 つありますうちの下の方の Engelse、下のほうの水の I の代謝物の下のほうの 30 日目と 100 日目の数値ですが、申請者に確認したところ間違えていたということがわかりましたので、修正させていただきました。すみませんでした。

この試験は以上で、次に 21 ページ 6 行目、土壤吸着試験が実施されております。ジクロベニルにつきましては、有機炭素含有率により補正された吸着係数は 407 から 492 という結果でした。

また、13 行目からは代謝物 E の土壤吸着試験が実施されております、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 15.4~23.6 という結果になっております。

続きまして 22 ページ、加水分解試験、御説明させていただきます。

pH5、7、9 で試験が実施されております、いずれの pH においてもジクロベニルの分解はほとんど認められておりません。

16 行目、水中光分解試験ですけれども、主要分解物の経時変化は表 23 にお示ししたとおりでございます。結果ですけれども、北緯 35 °C、東京の春の太陽光換算による推定半減期は、pH5 ですと 6.81 日、pH7 で 5.39 日、pH9 で 4.59 日、自然水ですと 2.19 日でございます。10%TAR 以上を生成した光分解物は、分解物 K と L が同定されております。

す。

臼井先生から御指摘いただいておりますが、農薬抄録の 82 ページの K と L の化合物名が入れ違っているということで御意見をいただいております。

続きまして、12 行目、土壌残留試験でございます。

結果につきましては表 24 にお示しさせていただいておりますが、親化合物につきましては圃場と容器で試験が実施されておまして、いずれも 2 日から 39 日という結果になっております。ジクロベニルと E を足し合わせたものと 2 日から 40 日という結果になっております。代謝物 E に関しましては容器内でのみ試験が実施されておまして、24 ページになりますが、108 日から、長いものでは 300 日以上という結果が得られております。

続きまして、24 ページ 3 行目、作物残留試験、御説明させていただきます。

作物残留試験は、果樹、稲及び小麦等を用いてジクロベニルと代謝物 E を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されております。結果のほうは別紙 3 を添付させていただいており、そちらにお示しさせていただいております。ジクロベニルと代謝物 E とも、得られている試験の範囲では、この評価書別紙 3 に記載させていただいております範囲では、可食部においては定量限界未満で、最大残留値は散布 98 日後の稲わらで認められた 0.006 mg/kg 及び 0.036 mg/kg でございました。

12 行目、魚介類における最大推定残留値でございますが、ジクロベニルの水産 PEC は 0.22 µg/L、BCF は計算値で 44、魚介類における最大推定残留値は 0.048 mg/kg でございました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは石井先生、コメントいただけますでしょうか。

○ 石井専門委員

今、どこから行きますか。土壌中の、例えば 17 ページの (3) の好氣的土壌運命試験、ここが今、私がわからないと言った意味のところなのです。これ、45 で±5 と書いてあるのですね。そのことが、どうも代謝物の抄録の代-52 ページのところに書いてあるということなのですね。この書いている位置が、抄録の書いている位置が違うのではないかと。この 17 ページの (3) の好氣的土壌中運命試験というのは、この抄録でいうと代謝のページの 44 ページから始まるデータですよ。44 から、そうですね。そのことが代謝のページの 52 ページに書いてあるようなことになっているのですね。52 ページは、プレインキュベーションがあって、その次にこの本番の試験、試験装置 1 と書いてある試験に組み込むことになるので、だから、この下の 5 行目というのはここに書くべきことではないのではないかと考えたのですが、どうでしょうね。

○ 三枝座長

石井先生、下の 5 行目というのはどこのことですか。

○ 石井専門委員

代謝物の 52 ページの下 5 行目、薬剤添加及びブレインキュベーションというのが、いわゆる水底質の試験系のところに書いてあるものですから、だから、これがそんなわけはないだろうと。これは本来、44 ページからの試験のところに書いておかなければいけないことなのだろうと思うのですね。

○ 堀部課長補佐

先生、これ、代謝の 45 ページの試験方法の処理方法という欄と、どうも全く同じものが 52 ページの下 5 行に記載されているので、ここ、確認をして、恐らく 52 ページのほうに余計なことが入っているのではないかと思いますので、申請者側に確認をして、必要に応じて適切な形にさせるようにしたいと思います。全く同じ文言が入っているようでございますので確認をさせていただきます。

○ 石井専門委員

カットアンドペーストをやるときに、張りつけ間違いをしたのだろうと思うのです。

○ 三枝座長

では、今の点は事務局からメーカーのほうに確認していただきたいと思います。

石井先生、そのほかにコメントはございますか。

○ 石井専門委員

先ほど、18 ページのところでポリウレタン中の抽出物の云々というところを消したのは、実は上のほうに書き込んでしまったものですから重複するかなと思って消しただけで、どこをやったかというところ「揮発した放射能」というところですね。これはポリウレタンに捕まっているのは有機化合物をトラップしていますので、重複するといけないので下を消したという意味です。それだけのことです。別に間違いとか何かというのではないです。

それと、あとはどこだったかな。そんなものですかね、私から申し上げるのは。

○ 三枝座長

20 ページに先生のコメントで、5 行の意味がわからないというのは。

○ 石井専門委員

ですから、それは今のやつです。カットアンドペーストが間違えたのだろうなと思います。それは解決しました。私のほうは以上ですね。

それから、さっき何か日数を入れたほうがいいのかとおっしゃったところがありますね。273 日でしたか。それはそうですね。評価している時点が違っていると困るので、それは入れておいていただければと思います。臼井先生のコメントで、私のところではないかもしれないけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは臼井先生、お願いいたします。

○ 臼井専門委員

私のほうは本質的ではないのですが、やはり（４）番の好氣的湛水土壤中運命試験で半減期を入れましたのは、その前の（３）番の好氣的土壤中運命試験のほうに書いてあるので、同じ記載があってもよろしいのではないかなと思って追記させていただきました。

あと、土壤中の先ほどの E のできる反応などは、酵素系が調べられた論文があったのですが、どうしても、どういう論文に記載されていたか、すみません、忘れましたけれども、最初の酵素はニトリルヒドラターゼによるとか、そういう論文があって、結構土壤中の微生物による分解というのは研究されているようです。先ほどの植物でどのようにして E ができるかというのは、残念ながらわかりませんでしたけれども、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。先生、確認なのですが、18 ページの先ほども出しましたが 11 行目のシルト質植壤土で、その後に括弧して日にちを入れるということによってよろしいですか。

○ 臼井専門委員

はい。私の文章の流れから植壤土に入れただけでしたけれども、両方あったほうが誤解がないと思います。

○ 三枝座長

では横山さん、先ほど指摘していただきましたけれども、ここに数字を加えるということをお願いします。

○ 横山専門官

ありがとうございます。

それと、申しわけありません。1 点確認させていただいてもよろしいでしょうか。19 ページの下から 3 行目、18 行目になりますけれども、臼井先生と石井先生からそれぞれ、「拡散」のところなのですが、「揮散」か、もしくは「蒸散」ということで違う御意見をいただいてしまいまして、すみません。

○ 臼井専門委員

そうですね。私のほうは農薬抄録に「揮散」と書いてありましたので、そのまま「揮散」と直しただけなのですが、どちらでも。

○ 石井専門委員

英語で何といったっけ。バイパリゼーションと書いてあるのですかね。英語で何と書いてあるか。

○ 三枝座長

どちらがよろしいでしょうか。

○ 臼井専門委員

では、ちょっとあえて言わせていただけると、「蒸散」という言葉はトランスピレーションなのですが、葉から蒸発して揮散するといいますか、そういうときによく「蒸散」と、水の場合ですけれども使いますので、これは土壤から出ていると思いますので、もし

しかしたら抄録で使っているとおり「揮散」のほうがよろしいかもしれません。

○ 石井専門委員

「蒸散」というと水が関与しているイメージがありますかね。では「揮散」でよろしいのではないのでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは「揮散」ということでお願いいたします。

○ 横山専門官

ありがとうございます。

○ 三枝座長

あと、臼井先生、23 ページにコメントをいただいて、K と L は入れ違っているのではないかという、これはいかがでしょうか。

○ 臼井専門委員

すみません。ちょっと言葉足らずだったかもしれませんが、代謝の 82 ページを見ていただくと、上のほうに K があって下のほうに L があるのですが、上は 4-クロロですので L、下が 4-ヒドロキシですので K、そういう順番になると思います。

○ 横山専門官

確認の上、修正させていただきます。ありがとうございます。

○ 三枝座長

それでは、確認していただくようお願いします。

それでは一般薬理のほうに進めたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山専門官

24 ページ 19 行目から一般薬理試験でございます。

結果については 25 ページ以降の表 25 にお示ししたとおりでございます。症状といたしましては心電図、心拍数、動脈血圧、呼吸数の試験、ラット、ネコで実施されておまして、こちらで一過性の心拍数低下などが認められております。

あと、26 ページですと摘出子宮筋運動、摘出回腸、摘出小腸の試験で自動運動抑制が見られております。

あと、自律神経のウサギの摘出小腸の試験ですけれども、資料をお送りした段階では系統不明であったのですけれども、事務局のほうで申請者に確認いたしまして、ニュージーランドホワイトウサギを使用したということがわかりましたので、この点だけ追記させていただきました。

26 ページの下のほうになりますが、川合先生から御意見をいただいております、「ラットやモルモット、特にラットは現在汎用される系統とは異なります。可能であれば脚注を設けそれぞれの由来と特性を申請者に確認したうえで明記してください」という御意見をいただいております。

続きまして、27 ページの急性毒性試験を御説明させていただきます。

ラット、マウス、モルモット、ウサギを用いて試験が実施されております。経口、皮下、腹腔内、あと吸入で試験が行われております。どの試験でも比較的 LD₅₀ については大きな値が得られております。

事務局のほうで修正させていただいた内容がございまして、経口の 1962 年の試験と、表 26 の一番上の試験として経口の 1962 年の試験と同じ、27 ページの表の一番下の経口の、これも 1962 年の試験、こちらと、次のページ、28 ページのやはり 1962 年の経口の試験の 1 つ目と 3 つ目の試験、こちらと 28 ページの一番下の腹腔内の、こちらも 1962 年の試験で、次のページにわたって結果が書かれているのですが、こちら、抄録の同じページにこの非活動的、食欲低下、鎮静状態、昏睡という症状が記載してありまして、どの結果に対応する結果かわかりませんでしたので、申請者に問い合わせたところ、28 ページの一番下の行から始まります腹腔内の試験の結果という回答が得られましたので、経口の試験のほうからはこの症状を削除させていただきました。

29 ページに参りまして、先生から御意見をいただいております、まず川合先生から、表中につけた波線の部分についてなのですけれども、ラットとマウス、「系統不明」という記載がございまして、この由来を問い合わせることという御意見をいただいております。あと「肝臓の変化」とだけ記載した部分がございまして、こちら具体的に記載すべきという御意見をいただいております。

三枝先生から同様に、昏迷と肝臓の変化につきまして具体的に説明がないということで御指摘いただいております。こちらにつきましては、抄録を確認した限りでは、これ以上の情報が得られないということになっております。

また、廣瀬先生から、同様に波線部なのですけれども、「進行性鬱状態」、「筋肉硬化」というのはどのような症状なのでしょうか。適切な表現への修正が必要ですよという御意見をいただいております。

○ 三枝座長

そこまでで一応……。

○ 堀部課長補佐

感作性まで行かせてください。

○ 横山専門官

すみません。それではもう一つ、30 ページの 9 番、2 行目になります。皮膚に対する刺激性と皮膚感作性試験なのですが、皮膚刺激性はウサギで実施されまして陰性でした。また、皮膚感作性試験は Maximisation 法でモルモットで実施されまして、こちらも感作性はないものと考えられております。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

これはたくさんやってありますけれども、古い試験で、なかなか川合先生にお答えでき

るような状況にはないように思いますけれども、先生、コメントをお願いします。

○ 川合専門委員

確かに 62 年というと、実験動物の世界ではなかなか近交化がまだ進んでいなかったかもわかりませんが、ただ、我々、覚悟しなくてはならないのは、動物の系統、ブリーダーによってかなり生物反応が異なる場合もあるのですね。発がん性で系統によってかなり腫瘍発生が違うということは極めて普遍的な事実なのですけれども、そうではなくて、我々が経験した中では、やはりどこかのどういうオリジンのどういう系統のものだったら、このぐらいの生物反応があって、違う動物を使った場合に、それが随分変わるというケースも今まで経験しておりますから、ですから、この動物をなぜ使ったではなくて、どんな特性のものなのかということだけ少しお教え願えれば、多分この評価書をお読みになる第三者の方も「ああ、そうか。これは例えば Wistar オリジンとはちょっと違うのだな」とか、いろいろな意味で参考になる点があると思いますので、一応少しお書きになったらどうかなと思いますね。

○ 三枝座長

これは回答が得られるかどうかかわからないのですけれども、一応問い合わせていただいて、それでわかる範囲で情報を得ていただければと思います。

あと、川合先生御指摘の、この Carworth Farm と Hooded Lister って、私、ちょっと調べてみたのですけれども、どちらもアウトブレッドで、それで、それを交配する意味がどういうものかわかりませんでした。多分メーカーもわからないのではないかと思いますけれども。

あと、先生御指摘の肝の変化というのは、どうもこれしか答えが得られないようなのですけれども。

○ 川合専門委員

でも、場合によってはこれは、やはり何らかの実験者のコメントというのをもらっておかないと、我々、責任を持っていて、これを第三者の方に我々が説明するわけにいきませんので、しつこいようですけれども、どんな病態なのかということで、これがこんな試験だから病理標本があるだろうとかいうことが言いにくいから、一般のブリーダーのところだったら多分標本はとってあるだろうと思うのですけれども、やはり実験者のコメントという形でいいから、何がしかの形でやはり一度プッシュしておく必要があるのだと思います。このままですと、やはり第三者のプロ的な人が見た場合に「何だ、ここは」というようなことでおしかりを受けてしまう可能性があるから、念のため再度プッシュしていただければいいなと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、廣瀬先生からいただいたコメントも含めて申請者に、調査会でこういうことが疑問として提出されたので、わかる範囲で答えてくださいということをお願いします。

あと、皮膚に対する刺激性と、この「皮膚」と追記していただきましたけれども、これでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

どうぞ。

○ 納屋副座長

専門外のパートにちょっと口を挟んで恐縮なのですが、25 ページと 26 ページの表 25 の記載ぶりについて、ちょっとお願いがありまして発言させていただきます。

in vitro の試験につきましては、摘出子宮筋運動ですとか摘出精管、摘出回腸、摘出小腸というふうに書いてありますよね。その下は横隔膜の攣縮性と書いてありますけれども、これも *in vitro* ですから、書くとなれば摘出横隔膜というふうにさせていただくのがいいかと思います。

それから、25 ページの末梢血液循環というふうに書いてある一番下の欄、これも *in vitro* の試験です。中身を見ますとウサギの耳介標本を使っておりますので、書くとなれば摘出耳介というふうになるのでしょうか、あるいは摘出耳介標本となるのでしょうか。そのあたりのところは科学的に書いていただければと思います。

○ 三枝座長

納屋先生、御指摘ありがとうございます。では、そのように事務局で表現を統一することで修正をお願いします。

○ 堀部課長補佐

今の納屋先生の御指摘だと、今、最後に御指摘いただいたウサギ、もう一つ上の心拍数とかに関しても、これは *in vitro* というふうな記載があるので、ここも適切なものを確認をして修正をさせていただきます。後ほどまた評価書確認の際にごらんいただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

では、そのようにお願いいたします。

○ 納屋副座長

では、すぐお答えします。後になったら忘れてしまいそうなので、1 つ上は摘出心臓でいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。では、抄録を確認しながら適切な表現にさせていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

では、次に亜急性毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 横山専門官

それでは、30 ページ 11 行目、90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験でございます。

ラットを用いた試験ですけれども、毒性所見につきましては次のページ、表 28 にお示しさせていただいております。

まずこちらでいただきました御修正について御説明させていただきますと、31 ページ

の表 28 なのですけれども、川合先生のほうから「上皮細胞内に」という追記をいただいております。

30 ページに戻らせていただきまして、やはり川合先生から事前に御意見をいただいております、「『症状観察及び機能検査において検体投与の影響はみられなかった』の文章は一般毒性と神経毒性の双方を含む記載かもしれませんが、『神経毒性』については別行で改めてコメントを明記すべきでは」という御意見をいただきまして、この点を踏まえまして、19 行目から事務局で修正させていただきました。「Irwin の多次元観察法を参考にした症状観察並びに正向反射、視覚、聴覚、握力及び自発運動量の機能検査において検体投与の影響はみられなかった」。こちら、修正したものです。

また、本試験の結果ですけれども、「140 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm であると考えられた。神経毒性は認められなかった」ということでまとめさせていただいております。

31 ページ 5 行目ですけれども、事務局から問いかけさせていただいております、抄録では、140 ppm 以上投与群雄の肝比重量増加及び雌の腎絶対重量増加を有意な変化として記載していますが、たたき台では農薬専門調査会におけるこれまでの考え方に従いまして、絶対重量と比重量が同じ方向に変化したもののみ毒性とさせていただき記載させていただいております。御検討くださいということでお問い合わせさせていただきまして、川合先生、三枝先生から了解の旨のコメントをいただいているところでございます。

続きまして、31 ページの 7 行目、90 日間亜急性毒性試験でございます。

こちらでは、毒性所見につきましては表 29 に示させていただいております。

次のページの 32 ページの表 29 でございますが、川合先生のほうから御追記いただいております、肝細胞のところの「細胞」というところを御追記いただいております。

31 ページに戻りまして、結果といたしましては、10,000 ppm 投与群の雄で 5 例が死亡いたしました。本試験において 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 100 ppm であると考えられたというふうなたたき台ではまとめさせていただいております。

32 ページの 5 行目、事務局からですが、抄録では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で認められた腎比重量増加を有為な変化として記載していますが、さきの試験と同様に、たたき台ではこれまでの考え方に従いまして、やはり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して整理させていただいております。御検討くださいということで問いかけさせていただきまして、こちらにつきましては川合先生よりコメントはありません。三枝先生から了解という御意見をいただいております。

そのほか、三枝先生から、2) 番の御意見になるのですけれども、無毒性量の 10 mg/kg 体重/日につきましては、EPA では 5 mg/kg としている。計算方法の相違かというふうにご意見をいただいております。こちらにつきましては、抄録に記載された無毒性量は 100 ppm のみでしたので、本たたき台では JMPR の文献に基づく平均値から求めた検

体摂取量を記載させていただいております。

また、高木先生からですが、「雌の対照群に 2 匹死亡が認められており、実験の質がどうであったか気になります。また、100 ppm 以上の群にも死亡が認められ、その死因について検体の影響であるのか否か不明です。したがって、100 ppm を毒性所見なしと判断するのはいかがでしょうか」という御意見をいただいております。後ほど御意見をいただければと思います。

32 ページの 7 行目から、90 日間亜急性毒性試験でございます。

イヌを用いて試験が実施されておまして、結果については表 31 にお示しさせていただいております。まず表 31 につきましては三枝先生のほうから、450 ppm、雄のところは斜線を引いておりましたが、削除ということで御意見をいただいております。こちらは事務局のほうで記載ミスをしておりました。すみませんでした。

11 行目から、事務局からですけれども、抄録では肝絶対及び比重量増加が雄では 150 ppm 投与群から、雌では 450 ppm 投与群から認められております。有意差検定は実施されておませんが、毒性所見としております。妥当性について御検討ください。

2 つ目として、50 ppm 以上投与群雌雄の副腎で絶対及び比重量が増加しているように数字が動いておりますが、この取り扱いについて御検討くださいということで事前に問いかけさせていただきました。

これに対しまして川合先生から、1) については見解に賛同いただきまして、2) につきましては、イヌの 1 年間慢性毒性試験では副腎の病変が記載されているので、亜急性の変動も無視すべきではないという御意見をいただきました。

三枝先生からは、1) については了解いただき、2) については、イヌ 1 年慢性毒性試験結果から副腎の影響が示唆されているが、用量相関に乏しく微妙な数値であり毒性としない。なお、1 年の試験結果から無毒性量は担保されると考えるという御意見をいただい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す。

それでは、川合先生、いろいろコメントをいただいておりますので、よろしくお願いします。

○ 川合専門委員

最初の 90 日間のラットの試験、やはりタイトルのように、神経毒性のことがタイトルに入っているから、きちんとこういうふうに分けていただいたというのは大変いいなと思いますね。ですから、タイトルと中身が合うようにしていただけたというのは大変結構かと思います。

それから、あとはあまり大きな点はないのですけれども、ここで述べるのも何ですけれども、少し気になっているのは、後から議論をもう一回したいと思うのですけれども、赤

血球系の変動が若干、亜急性レベルでもあることはあるのですね。このあたりは少し受けとめておかないといけないかなということでございます。多分この薬剤、代謝物みたいなものでも出ているから、1つの薬物の毒性の標的になる可能性があるから、その点だけは少し御考慮いただけたらと思います。

それから、また飛んでしまうのですけれども、三枝先生と見事に2人で結論が出ているのですね、これ。副腎の話。たしかこの点だけで見た場合に、本当に判断できるかというところではないと思うのですね。でも三枝先生にデータまで見ていただいて、一応その程度は容認できる範囲だろうというような御判断がございましたので、ここは三枝先生の御意見を採用してもいいかなと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

あとは、高木先生、この(2)の試験で実験のクオリティーに問題があるのではないかなという、これは61年ということを見ると、なかなか動物の管理も今のようにできなかったと思うのですけれども、その点に関して、これは例えば、その死因を問い合わせるとか、そういうことをしたほうがよろしいということでしょうか。

○ 高木専門委員

もしわかりましたら、事故によるものなのか、病気によるものなのか、それともほかの要因によるものなのかが、もし情報があればということです。

○ 川合専門委員

では、今の高木先生の、私も実は同じことを思って、コメントを書くかどうしようか迷ったところなのですけれども、61年ごろは、まだ実験動物の世界ですと、本当にSPF化されたものが普遍的に行われているかというところ、必ずしもそうでもないような時点だから、いろいろな背景的な疾患が出てもいいと思うのですけれども、余りにも古過ぎるから、今の時点でどうするかあれなのですけれども、再度記録を見ていただいて、剖検所見のローデータとか何かで、何らかのこのことに関係した記載がないのかだけは再確認して、その上で判断したいと、こういうふうをお願いしてみたいかなと思います。何せ61年というと、本当にまだ実験動物の世界は歩み出したところですから、100%の答えをいただくというのは難しいかも知れませんが、ただ、我々としては責任を持ちたいから、やはりキャッチボールはしてみたいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、この死因について情報があれば申請者に聞いてみるということでお願いします。

津田先生、何かございますか。

○ 津田専門委員

いや、何もないです。

○ 川合専門委員

私なんか、古い大昔から毒性試験をしているのですけれども、幾ら古い 60 年代の初めといっても、実験をやったら記録くらいはせめて残っていてほしいと願う気持ちのほうが強いんですね。剖検記録の用紙とか、あるいはノートみたいなものが何かは残っているかなと思うから、お願いしてください。

○ 横山専門官

できる限り調べさせるように問い合わせたいと思います。

○ 三枝座長

50 年前の仕事ですから大変でしょうけれども、あればということで、よろしくお願いします。

では、先ほどの副腎のことは川合先生から御了承いただきましたけれども、津田先生、高木先生、何か御意見ございますか。よろしいですか。

それでは、慢性毒性のほうに進みたいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 横山専門官

それでは、33 ページからの慢性毒性試験でございます。

まず 1 年間慢性毒性試験で、イヌで実施されております。結果のほうは 34 ページの表 32 にお示ししております。

まず表 32 につきまして、三枝先生と廣瀬委員から修正をいただいております。廣瀬委員、今日は御欠席ということで、あらかじめいただいたコメントについては今回記載させていただいております。雄の 6 mg/kg 投与群なのですけれども、ヘマトクリット値、削除で、平均赤血球容積、MCV ですね、こちらを追記ということで御修正いただいております。

また、結果といたしましては、34 ページの 2 行目に戻るのでございますけれども、こちらのほうも川合先生から御追記いただいております、貧血ということでいただいております。こちらの試験では、6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で総コレステロールですとか貧血、肝絶対重量及び比重量増加などが認められ、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日というふうにまとめさせていただいております。

12 行目からになりますけれども、事務局から、申請者は、1 mg/kg 体重/日投与群の雄で見られたトリグリセリド及びリン脂質の有意な増加、同用量の雌で見られた尿量増大及び甲状腺絶対重量の有意な増加などについて、病理組織学的病変が見られず、臓器の機能低下を示す兆候も見られないことから毒性としておりません。したがって、本評価書のたたきにおいても、抄録と同様に無毒性量を雌雄とも 1 mg/kg 体重/日としてまとめさせていただいております。この妥当性について御検討ください。

また、2 つ目として、臓器重量については、病理組織学的所見は見られないものの、絶対重量及び比重量とも同じ方向に有意差を持って増加または減少しているものは毒性所見とし、片方のみについては毒性としませんでした。

3) としまして、6 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹で見られました肝細胞肥大につきまし

ては、1 例の所見ではありますが、イヌの 5 頭の試験ということで毒性とさせていただき取りまとめさせております。この点についてあらかじめ問いを投げかけさせていただいております。

これに対しまして川合先生から、1) 番につきましては、若干の異論もあるかと思いますが、評価の視点を十分に説明できるのであれば事務局見解で可と考えます。次のページ、35 ページに参りますが、3) については事務局見解に賛同しますという御意見をいただいております。

三枝先生からは、まず事務局の問いかけの 1) については抄録の見解を御支持いただきました。なおということで、甲状腺絶対重量については、必要であれば試験機関の背景データを要求ということで御意見をいただきました。また、事務局からの問いかけの 2) と 3) につきましては了解ということで御意見をいただきました。そのほか、2. といたしまして、上記表注釈の波線部につきまして、「有意差検定は実施されていないが検体投与による影響と考えられた」というものについては、皆様との議論を希望しますということで、具体的には肝細胞肥大、雌雄 36 mg で全例、雄 6 mg では 1 例ということで御意見をいただいております。

続きまして 35 ページの 2 行目、2 年間慢性毒性試験でございます。イヌを用いた試験ですが、こちらにつきましては、まず 9 行目からの雄では「ALT 減少」というところにつきまして削除、または ALT の減少の診断的意義は低いというふうに御意見をいただいております。

これに関連いたしまして、少し飛ぶのですが、この ALT の減少につきまして三枝先生から、この枠で囲んだ 35 ページの 14 行目から始まるボックスの中ほどになるのですが、ALT 減少について逸脱酵素の減少は毒性所見ではない。なお、EPA は「増加」としている。オリジナルデータの確認が必要ということで御意見をいただきまして、確認いたしましたところ、EPA が「増加」ととっているのは雌の 350 ppm であったかと思うのですが、こちらでは確かに増加しているのですが、T 検定の結果、有意差なしという結果が出たということで、具体的なデータにつきましては机上配布資料の 2 として、本当のもとのデータになってしまって大変不親切な資料の配付で申しわけないのですが、オリジナルのレポートのほうでは統計検定がなされていなくて、申請者のほうで追加でやったということで、この元データのところには検定の結果が反映はされていないのですが、T 検定の実施結果というのは抄録のほうに記載してありますもので、こちらが個別別の数字になっております。後でまた御意見を伺えればと思うので、お願いいたします。

戻りまして、すみません。行ったり来たりしますけれども、35 ページの 14 行目からの「事務局より」というところですが、350 ppm 投与群雌の甲状腺絶対重量増加に関して、対照群雌で甲状腺絶対重量が異常に低い動物、1 g 以下ということなのですが、2 例あったことが原因と説明されておりましたので、検体投与の影響とはせずに、たたき

台を取りまとめさせていただいておりますが、御検討くださいということで御質問を投げかけさせていただきました。

これに対しまして川合先生から、甲状腺は 1 年間の試験で毒性の標的組織として評価されています。そこで評価の慎重を期すために背景データを提示して、重量が低かった 2 例について具体的にデータを提示していただくよう要請してくださいというふうにいただいております。

また、三枝先生から、妥当性については皆様との議論を希望しますということで御意見をいただいております。高木先生からは、単に対照群の甲状腺重量が低いのが原因であれば、中用量群でも甲状腺重量増加が見られてよいのではないのでしょうかという御意見をいただいているところでございます。

続きまして、36 ページの 2 行目、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、御説明させていただきます。こちらにつきましては、抄録では慢性毒性試験という表記がされている試験でございましたが、試験内容から併合試験というふうに、このたたきでは整理させていただいておりますが、この妥当性についてもあらかじめ問いかけさせていただいているのですけれども、また御意見をいただければと思います。

こちらの結果ですが、毒性所見は表 35、腫瘍発生数に関しましては表 36 にお示しさせていただいております。

まず表 35 につきまして、三枝先生のほうから、雌の 3,200 ppm の線維化というところで御追記いただいたのですけれども、抄録の記載につきまして事務局のほうで問い合わせているところでして、その結果では雄のみに出た変化というふうに抄録の修正がなされてまいりまして、それに基づきまして改めて削除させていただいたところでございます。抄録が行き届いておりませんで申しわけありませんでした。

先生からコメントをたくさんちょうだいしております。37 ページの 5 行目から、川合先生から、本文中の波線部の「慢性腎症の軽度増加等」及び表中の波線の「慢性腎症」についてということで、ここは慢性腎症の頻度なのか、程度のことなのか、記載がないので明記するようというふうに御意見をいただいております。これは要約ですとかほかの部分にも関係いたします。抄録 62 ページでは、「この系統のラットの自然発生腎変化が増強、促進された」とあり、64 ページのネフロパチーの頻度も高くなっているという記載があり、参照するようという御意見をいただいております。2 つ目といたしましては、表中の波線部の「尿黄褐色化」についてですが、この色調変化の原因を問い合わせるようという御意見をいただいております。

三枝先生からは、本文中の波線ですけれども、「慢性腎症の軽度増加」について、申請者も述べているように、ラットが自然発症する慢性腎症の発病が促進された。総合評価及び要約の記載にこの点を加味したほうがよいという御意見をいただいております。

また、廣瀬委員からは、事実であれば仕方ありませんが、表中波線部の血中グルコースが減っているということと尿糖の増加が矛盾した所見になる。どちらかの毒性学的意義が

低いものと推察されるという御意見をいただいております。

続きまして、38 ページの表 36 につきましても御修正をいただいております、三枝先生のほうから、表中の 4 段目、肝臓/胆管の肝細胞がんについて御追記いただきましたのと、あと、修正といたしまして 5 段目の腺腫と肝細胞がんについては、足し合わせた数字ということを明記するという修正をいただきました。また、腎臓の 3,200 ppm の雄ですけれども、こちらは括弧内の数字が 52 週と 78 週の発生数だということがわかるように記載を修正いただいたところでございます。

また、コメントといたしまして、一番下の表中の血液、白血病のところですか。こちらのところに「このデータは不要か」という御意見をいただいております。

事務局からは、先ほど申し上げましたが、こちら、併合試験と判断しております、この点について御意見を賜れればと思います。2 つ目としまして、血液学的検査結果において 400 ppm 投与群の雌雄で変動が認められているのですが、有意差があるものの、いずれも正常範囲というふうに抄録での説明があったことから、毒性所見とはせずに取りまとめさせていただいております、こちらの妥当性について問いかけさせていただいております。これに対しまして川合先生からは、2 つ目に関しまして、「正常範囲内」と立証できるに足る背景データがあるか。念のために申請者に要求して確認したらどうでしょうか。本試験以外にも貧血を示唆する赤血球系の変動があり、本剤の重要な毒性の一環ではないかを念頭に置いて吟味する必要がある旨の御意見をいただいております。

三枝先生からは、まず 1) については、併合試験と判断することに関しましては、皆様との議論を希望される。2) に関しまして背景データを要求するということで御意見をいただいております。

また、高木先生からは、EFSA の評価書では最高用量が MTD を超えているものの、MTD 以下の中用量で認められた雌の肝臓の腺腫が背景データを超えていることから、「Limited evidence of a carcinogenic effect」という表記で 400 ppm を発がん性の NOAEL にしています。データを見る限り、EFSA の評価のほうを支持されるということで御意見をいただいております。

また、廣瀬委員から、精巣間質細胞腫は用量相関性もなく投与の影響とは考えられませんが、肝細胞腫瘍については用量相関があり、高用量では有意差も認められますので、投与の影響と考えられますという御意見をいただいております。また、次のページになりますが、残留性試験の結果は、動物体内運命試験に移動できないのでしょうか。残留によると考えられる毒性が観察されておらず、ここで記載することには違和感を感じる。また、残留試験の方法についてもう少し詳しい記載が必要という御意見。また、最後に、F344 ラットの白血病は恐らく LGL 白血病と思います。悪性リンパ腫とは起源が違いますので、別々に記載すべきですという御意見をいただいております。

それで、申しわけありません。こちら、津田先生のほうから追加で、今御説明した内容に追加して、さらに御意見をいただきまして、そちらを反映したものを机上配布資料 3

として配付させていただいております、こちら、ごらんいただければと思うのですけれども、よろしいですか。

津田先生からいただいた御意見は、配付資料の 38 ページの一番下から始まるのですけれども、ラット 2 年間慢性毒性試験における肝の「結節状肝細胞増殖（過形成）」と「腺腫」についてコメントということで、結節状肝細胞増殖は非腫瘍性病変とし、腺腫とは別のカテゴリーで論じられています。「結節状肝細胞増殖」と診断するからには変異細胞巣とは区別される周囲圧排性の結節性病変であるはずですが、したがって現状では腺腫と診断されますということで、そのことを踏まえた場合のまとめ方につきまして御意見をいただいております。最高用量（3,200 ppm）で雌雄とも有意差が出るとは思います、別々に扱えば差はなしかもしれません。表中に示されていないことと母集団数がないので、よくわかりません。個表があれば事務局で計算するようにとの御意見をいただいております。

ちょっと資料があちこちに行ってしまい、わかりにくくて申しわけありませんが、この試験に関しましては以上のように御意見をいただいているところでございます。

結果のまとめといたしましては、36 ページに戻るのですけれども、こちらにつきましても御修正をいただいております、17 行目からまとめになっているのですが、川合先生のほうから修文をいただきまして、「貧血」を追記ということでいただいております。

無毒性量に関しましては、肝臓の重量の増加ですとか、その他の症状が認められたので 50 ppm というふうにまとめさせていただいておりますが、また毒性所見のとり方なども含めて御検討いただければと思います。

続きまして、資料 39 ページの 2 行目に戻らせていただきまして、これは資料 2 のほうに戻らせていただきます。発がん性試験になりますけれども、ハムスターで実施された試験でございます。

こちらにつきましては、まず表 38 に毒性所見をまとめさせていただいておりますが、三枝先生のほうから「肝小葉中心部肝細胞腫大」というところは「小葉中心性肝細胞肥大」というふうに御修正いただいております。これを踏まえまして、本文中の 14 行目の最後、「腫大」という文言につきましても「肥大」というふうに改めさせていただきました。

こちらの試験につきましては、39 ページの 23 行目からになりますが、川合先生から「消耗」という表中の言葉についてなのですけれども、この用語でよろしいかどうか。「肝細胞の消耗」というのは病理学的に不明な用語というふうに御意見をいただいております。

三枝先生からは、「肝小葉中心部肝細胞腫大」については、先ほど御紹介させていただきましたとおり修正をいただいております。波線部の「消耗」については、できれば組織写真をごらんになりたいという御意見をいただいております。

また、高木先生からは、ハムスターを試験に使用した理由を一言入れたほうがわかりやすいという御意見をいただいております。

さらに、廣瀬先生から、同じこのハムスターを使った理由に関してなのですが、本剤によるハムスターとマウスの肝毒性を比べたデータが記載されておらず、ハムスターがマウスより感受性が高いのか判断できません。また、この試験は肝毒性を検討する試験ではなく、発がん性を検討する試験ですので、できればハムスターが発がん性（特に肝、造血器など）に対してマウスより感受性が高いのか低いのかという観点からの考察が必要と考える旨の御意見をいただいております。

この点、高木先生からも御指摘いただいております、39 ページの本文に戻らせていただきますが、抄録の記載から確認できた範囲で、5 行目からハムスターを使った理由というのを少し追記させていただきました。「13 週間混餌投与の予備検討において、ハムスターはマウスに比べて肝障害等の検体感受性が約 6 倍高いと考えられたことから本試験の使用動物とした」というところまで抄録で確認できまして追記しているのですが、これについては、また廣瀬委員からも御意見をいただいているところでして、後ほどこの点についても御意見、御検討いただければと思います。

結果といたしまして、14 行目以降になりますが、675 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、肥大などが認められて、その他の投与群では検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 132 ppm、発がん性が認められないというふうに今まとめておりまして、この点につきましては御意見をいただいているところでして、また御意見をいただければと思います。

続きまして 40 ページですけれども、2 行目、代謝物 E の 2 年間慢性毒性試験の御説明をさせていただきます。

こちらにつきましては、少しおわびしたいのですが、今回、このジクロベニルの評価なのですが、抄録に基づく評価ということで先生方には抄録の情報をお送りしているところです。一方、この代謝物 E の 2 年間慢性毒性試験なのですが、フルオピコリドの参考資料 1 としてお送りさせていただいているものになりますが、フルオピコリドのほうの評価書中、39 ページ、40 ページに記載されております、この 2 年間発がん性試験（ラット）というものと、試験施設、試験年代、試験動物など全く同じで、同じ試験というふうに考えられるのですが、このフルオピコリドの際には試験の詳細な報告書が提出されておまして、そちらの内容に基づきまして、こちらの専門調査会のほうで参考資料と扱うというふうに扱われた資料でございました。その理由は 40 ページに書いておまして、40 ページの一番上の 2 つ目のパラグラフの下ぐらいからなのですが、「各群の検索組織数にばらつきがみられ、再評価の結果の妥当性について確認できなかった。食品安全委員会は、本試験の結果は肝臓所見の発現頻度を正確に反映したと判断できないことから、本試験は参考データとした」というふうに結論づけられている試験でございました。本来であれば、この試験の御確認をいただくに当たり、先立ってこういった情報提供をさせていただくべきところでしたが、今御説明させていただくことになってしまい申しわけありませんが、この点も踏まえて、この試験の扱いについては御意

見をいただければと思うところなのですけれども、内容につきましてはラットを用いた試験でございまして、毒性所見は表 40 にまとめたとおりになっております。

結果としましては、赤血球数ですとかヘモグロビン、ヘマトクリット値などの減少が認められたので、無毒性量を 100 ppm というふうにまとめさせていただいております。

これに関しまして、41 ページでは事務局のほうからあらかじめ、「500 ppm 投与群の雌で総摂餌量の僅かな低下がみられ、摂餌効率も僅かながら低下した」との記載があるので毒性所見に記載しました。御検討くださいという旨の問いかけをさせていただき、川合先生、三枝先生から支持するという旨の御意見をいただいたところです。

また、高木先生から、肝細胞の変性及び空胞化、副腎の出血と皮質変性が増加していますが、老化または自然発生的変化で説明できるのか疑問ですという御意見をいただいているところでございます。

続きまして、41 ページ 5 行目、代謝物 E の 2 年間慢性毒性試験について御説明させていただきます。

こちらはイヌで実施されておまして、本試験では、500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量が 180 ppm であると考えられております。

一般毒性については以上でございます。お願いいたします。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。かなり量が多いですけれども、順繰りに進めていきたいと思います。

では川合先生、1 つは貧血とか、そういうところも踏まえてコメントいただけますでしょうか。

○ 川合専門委員

まず、私は 2 つ問題提起をしてみたいと思うのですよ。この場合に慢性腎症というのが大変あいまいに複数の試験で出ているから、私、ちょっと農薬抄録のほうから引用して書いたのですけれども、単なる慢性腎症というのは、診断名だけなのですよ。だから、それを何とかするという事。これは要約の部分にも少し書いたのですけれども、それにつきましては、その次の 37 ページのほうに少し書いておきましたので、やはりこれは慢性腎症の程度なのか頻度なのか、それが増えたのか減ったのか、どうなのかという中身はやはり書くべきだろうと思います。

第 2 というのは、やはり少し貧血系についてもあちらこちらで出たりしていますから、私は、この剤は代謝物まで含めて、今日の冒頭にも申し上げましたように、やはり貧血も一つのターゲットとして取り上げて結論づけていく必要があるのではないかなと思います。

あとは、個々のところでもし必要があれば意見をいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

腫瘍性の問題に行く前に、ここで高木先生、津田先生から何か御意見がございましたら

伺いたいのですが、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

今のことですか。私のコメントについてですか。

○ 三枝座長

まだ、その手前のところで。

○ 津田専門委員

特にありません。

○ 三枝座長

高木先生、いかがでしょう。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。今の川合先生の御質問のうちで、慢性腎症の発生頻度か程度かという御質問が 1 つあったのですけれども、例えば抄録の毒-64 ページというところ、そもそもの表のつくり方である程度の答えが出ているように見えるのですが、この表自体が所見の発生頻度の表になっておりますので、頻度の増加であることはまず明白だろうというふうに思われます。程度に関しましては、ここでは逆に言及がございませんので、程度の変化がどれぐらいあったかということは、この抄録上は追いかけることができない状況です。そのことを踏まえて、この点についてどのように対処させていただいたらよいか、御指示をいただければと思います。

○ 川合専門委員

今の話で結構です。やはり慢性腎症というので言い切ってしまうと、すべて語っているような扱いはやめましょうという、この場合、実験者は頻度で見た場合に増えたというのだったら、それはそれで一つの見解ですから構いません。

○ 三枝座長

あと、高木先生からイヌの慢性毒性の甲状腺の問題が指摘されていますけれども、この点、高木先生、コメントいただけますか。

○ 高木専門委員

その対照群の甲状腺重量が低かったため最高用量で増加したというロジックなのですけれども、そうしたら、最低用量で 1 つ上がっていますけれども、中用量でも当然上がるべきものなので、ちょっとそこところは矛盾しているので、上の川合先生のおっしゃるようなことを聞いていただければと思います。

○ 三枝座長

高木先生御指摘のように、何で最高用量だけなのだという、対照群がおかしいのだったら全部おかしい。それはもう当然のことなのですけれども、その辺を確認していただけますか。

あと、私のほうから指摘させていただいたのは、先ほどの説明で納得しましたので、これは無視していただければ結構です。

妥当性というところで、これ、川合先生、何かコメントはありますか。これは今申し上げた背景データとの関係もあるのですけれども、その結果を見てから考えるということで、ADI のほうには余り関係ないと思いますので。

では、甲状腺の背景データということでよろしくお願いします。

次に進みまして、慢性毒性/発がん性併合試験かということは、これはこの表現でいいと思うのですけれども、先生方、よろしいでしょうか。

それで、腫瘍の発生について、これはまず津田先生からコメントいただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 津田専門委員

机上配布資料の 3 のところに書いたとおりでありまして、データを見ますと、抄録で見ますと毒-70 ですか。要するに、結節性過形成病変、名前そのものは非腫瘍性でいいのですが、中身を見ると結節性であるということ。そうすると周囲圧排性であろうということから、これはアデノーマである可能性が十分にある。もう一つは、ラットに結節性過形成病変という非腫瘍性病変は極めて珍しい。マウスには幾らでもあります。というのは、その中にポータルトライアドがあるということ。要するに肝臓の形態を持ったままブクッと膨らんでいる状態です。それは通常リバーシブルであるし、周囲との境界が明瞭ではない。結節性には余り見えなくて、膨らんで見えるわけです。そういう所見から言うと、結節性病変で非腫瘍性というのは、ラットには珍しい、ですからこれはアデノーマである可能性が高いということになります。

結果を見ると、恣意的か非恣意的かは知りませんが、雄のほうに腫瘍について、アデノーマとがんと足しても p バリューがつかない。それを加味して全部入れますと、雌雄ほとんど変わらない頻度で腫瘍の発生があるということになりますということがコメントです。

評価書の 38 ページですけれども、ここのところの数字が変わってくるということで、合計しますと雄のほうは、肝細胞がんプラス肝細胞腺腫の合計と合わせますと、39 ページですね、14 になりますね。そうすれば、これは有意差が出てきて、雌のほうが 17、雄のほうが 14 と、最高用量だから ADI には関係ないのですけれども、この辺をはっきりしたほうがいいというふうに思いました。

ちなみに INHAND——INHAND といいますのは、国際的な腫瘍のクライテリアを、今、いわゆるパソロジーのグループが積極的にやっております。INHAND と言うとわかりにくいので、そのまま読みますと、International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions in Rats and Mice ということで INHAND と略しておりますが、そこでは世界的・標準的な診断法で、アデノーマと、それからハイパープラシアの区別は、圧排性が明らかであるかどうか。周囲とマージしていなければアデノーマであると。もう一つは、細胞のいわゆる酵素変異があるかどうかということですけれども、ここには触れていないので、もしどうしてもこれをきっちりと詰めるのならば、これは八

十何年ですから標本が残っていれば、あるいはブロックが残っていれば、GSTP を染めれば明らかになると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それで、先生にサジェスションいただきたいのですが、この表のあらわし方なのですが、先生がつくっていただいた机上配布の 39 ページの、これを採用させていただいて肝細胞の腫瘍の……。

○ 津田専門委員

合計ですね。

○ 三枝座長

……という形でよろしいでしょうか。

○ 津田専門委員

はい。そうすると、雄が 3,200 で……。

○ 三枝座長

がんを加えると 11 ですか。

○ 津田専門委員

そうです。11 ですね。それから雌のほうは 12 ですね。要するに結節状過形成が足し算になるということです。

○ 三枝座長

そのように修正していただけますか。津田先生がつくってくださいました、この表を加味して全体をまとめるという形で。

○ 堀部課長補佐

すみません。これ、事務局のほうでまとめさせていただいた表なので……。

○ 津田専門委員

私は数字を示しただけで。

○ 堀部課長補佐

数字は抄録のほうから拾った数字と、先生に拾っていただいたものが同じでございますので、要すれば、肝臓に関しては結節状肝細胞増殖と腺腫とがんまでセットにして、それを、だから別々の数字もあったほうがよろしいですか。それぞれの所見の数字があって、最後に 3 つ足したものを書くという形がよろしいですか。

○ 津田専門委員

結節状過形成だったですか、書いてある本来の名前は。

○ 堀部課長補佐

肝細胞増殖。

○ 津田専門委員

結節性増殖と書いて、過形成と書いてあったのはアデノーマと考えられるということ

入れ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。

○ 堀部課長補佐

1 点だけよろしいですか。今朝、この点に関して、ちょっと廣瀬先生とも話をしたのですけれども、もしも慎重を期すのであれば、ここのところの結節状過形成なるものが一体どんな診断をしたものなのかということを確認をして、アデノーマと思われるけれどもどうなのだろうということを確認をした上で、ハイパープラシアであれば非腫瘍性病変としておけばいいし、アデノーマ系のものだったということであれば、この表に加えるというのが素直、こちらではそう考えられるという判断はできますけれども、一度申請者に投げたらどうだろうという御提案をいただいておりますけれども、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

賛成です。

○ 三枝座長

それで結構だと思います。それで、津田先生も御指摘されましたけれども、その圧排性があるかどうかということが写真をつけていただければ、それが明瞭だと思いますので。

○ 津田専門委員

もう一つ、過形成と言うからにはポータルトライアドがその中にある、肝臓の本来の構造が残されているということが大事な診断根拠でもあります。もう一つは、可能ならば GSTP の免疫染色を見せていただきたい。ネガティブであつたら過形成である可能性もあるということです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

手に入るかな。

○ 津田専門委員

スライドグラスを上手にはがしてやれば……。

○ 三枝座長

83 年ですから、多分手に入ると思うのですけれども。

あと先生、腎臓がんのほうでコメントをいただけますか。3,200 ppm で、私、修正させていただいたのですけれども、52 週とか 78 週までに出ているのですね、腎臓は。

○ 津田専門委員

何ページですか。

○ 三枝座長

38 ページです。以前先生に伺ったときに、ラットの腎がんは極めて珍しいということなので、それで、これも高用量ではありますけれども、かなり影響があるのではないかと

うかということが書いてありますけれども。

○ 津田専門委員

通常多くても 1%以下ですので。これは母集団はどれだけいるのでしょうか。

○ 三枝座長

70。

○ 津田専門委員

70 ですか。70 をそのままだとすると多いですね。ですから投与に関係するということは十分に考えられます。p バリューは出ないかもしれないけれども、そういう解釈をすれば投与に関係するということになります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、肝臓と腎臓の腫瘍発生については議論されましたけれども、そのほかに高木先生のほうから、この実験についてコメントをいただいていますけれども、これ、ちょっと御説明いただけますか。

○ 高木専門委員

先ほど言った内容のとおりなのですけれども、EFSA のほうの評価書では、この肝の腫瘍を採用して NOAEL を 400 ppm としているということでもあります。私もデータを拝見して、そっちのほうの方がよいのではないかということです。

以上です。

○ 三枝座長

確認ですけれども、そうしたら、発がんに関しては 400 ppm という理解でよろしいですか。慢性毒性としては体重増加とか貧血とか肝臓の重量増加というのがあって、それで無毒性量としては 50 ppm とするということなのですけれども、その点ではよろしいですか。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

先生、そうしますと、普段ですと発がん性に関しての無毒性量というのは余り記載はしていなくて、それよりも一般毒性の無毒性量が低いところにございますので現行の記載になると思うのですが、ただ、一番最後のところに「発がん性は認められなかった」という記載がございますので、これを削除させていただくという整理でよろしかったでしょうか。

○ 津田専門委員

発がん性の、ある、ないはきちんと表記されていると思いますが……。

○ 堀部課長補佐

基本的に、発がん性があった場合には、この発がん性に関してないという表現がつかないというのが一般的で、それでもう一つ、あるとすれば、例えば 36 ページの 16 行目と 17 行目の間ぐらいに、このがんがこのがんが増加したということをステートメントとして明確に、この投与群で、例えば 3,200 ppm 投与群において腎臓腺がんと肝臓のがんが

増加したというようなことを明確に書いているという処理をさせていただいておりますので、一般の記載ぶりに合わせさせていただけるのであれば、そのような記載を追記させていただきます。

○ 津田専門委員

そうですか。私の記憶では、最後の評価書ですか、まとめですか——に発がん性がある、ないということは明記したように記憶していたのですが、間違っていますか。

○ 三枝座長

辺縁性に関係があるかないかということで、閾値が設けられるかどうかということの記載はあったと思うのですけれども。ただ、今おっしゃったように、事実としては記載したほうが良いと思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

今、ちょうど別の評価書が先生方のお手元に届いておりますので、参考にごらんいただければ、私の発言が御理解いただけるかと思うのですが。今、別でお配りしておりますフルオピコリドの評価書の 38 ページのところ、マウスの 18 か月発がん性試験で、こちらのほうでも 39 ページにありますように肝臓の肝細胞腺腫の増加が認められておりますが、この際の記載ぶりが、ちょうど同じような状況になると思うのですが、38 ページの下から 3 行目あたりからで、腫瘍性病変についてはこういうふうな肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したということが書いてあって、39 ページの結論部分は無毒性量のみを記載し、発がん性がなければ、ここに発がん性が認められなかったという記載があるのですけれども、腫瘍性の病変がございますので、発がん性は認められなかったという記述はしていないというのが、これが最近一般的な整理方法として記載されているところでございます。

もう一つ、発がん性に関してのコメントがあるところとすれば、後ろのほう、食品健康影響評価のところ、そのフルオピコリドの評価書ですと 51 ページの表になるのですけれども、今ごらんいただいたマウスの 18 か月間発がん性試験の備考欄をごらんいただきますと、ここに雌雄で肝細胞腺腫増加というようなことが入ってくるというのが一般的な整理で、今、そういうふうな整理をさせていただいているところでございます。補足の説明でございました。

○ 三枝座長

津田先生、それでよろしいでしょうか。

○ 津田専門委員

そういうふうなら……。しかし、どうして最初にないのですかね。

○ 三枝座長

最初にというのは。

○ 津田専門委員

要約と後ろの、何ですか。

○ 三枝座長

食品健康影響評価ですか。

○ 津田専門委員

食品健康影響評価と、今になって長いことやって何だと言われるかもしれないけれども、どうして違うのでしょうかと。

○ 堀部課長補佐

すみません。今、ジクロベニルの評価書の腫瘍性病変の話は、がんがあるということになれば食品健康影響評価と要約にも何らかの記載が必要になりますので、例えば肝細胞腺腫が有意に増加したが、例えば遺伝毒性はないと考えられるとか、ちょっと先の話ですから予断は許しませんけれども——ので閾値は求められたとか、何らかの、ここに発がん性のコメントが抜けておりますので記載をさせていただきます。そこは抜けておりますので、食品健康影響評価と要約には追記をいたします。すみません。

○ 三枝座長

今までもそういう表現になっていたと思いますけれども。

○ 津田専門委員

そのことを申し上げたのです。

○ 堀部課長補佐

すみません。

○ 三枝座長

では、御理解いただけたようですので、よろしくお願いします。

○ 津田専門委員

それと、すみません。腎腺がんと書いてあるのは腎細胞がんですね、恐らく。

○ 三枝座長

では、その腎細胞がんということでお願いします。

あと、代謝物のほうの発がん性試験なのですけれども、高木先生のほうから、なぜハムスターを使ったのだというお問い合わせがありましたけれども、高木先生、この事務局案の書きぶりでいかがでしょうか。

○ 高木専門委員

書きぶりについてはそれで、そのほうがなぜ使ったかということがわかってわかりやすいと思います。ただ、廣瀬先生のコメントがありますので、正確を期するためにはそちらのほうがよいかと思います。

○ 三枝座長

これは一応、廣瀬先生のコメントに従って申請者のほうに問い合わせさせていただいて、テキストの書きぶりとしては高木先生も御納得いただけたようなのですけれども、それを裏づけるようなものを申請者に要求してください。よろしくお願いします。

○ 津田専門委員

すみません。ちょっと脾臓の毒性があるみたいですね、アイレットに対する。それで、ハムスターは脾臓がんにはしばしば使われますので、そのことと関係あるかもしれないと思って読んでいました。

○ 三枝座長

どうも、貴重なコメントありがとうございます。

あともう一つは、先ほど事務局から説明がありましたけれども、ここに挙げた代謝物 E の慢性毒性試験が、ほかの部会で評価したときに、細かいデータを見た上で、これは評価に値しないデータではないかということがありましたので、これについては部会で詳細に検討されていますので、そちらの結果を尊重したいと思いますけれども、その点はいかがでしょう。川合先生、それでよろしいですか。

○ 川合専門委員

基本的にはよろしいと思います。

○ 三枝座長

納屋先生、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

すみません、異存はありません。

ちょっとハムスターの発がん性試験について、専門外ではないのですがコメントをさせてください。実は 1991 年にハンチントンリサーチセンターというところで報告書が上がっております。したがって、それよりも前にこの実験はやられているわけですね。ところが、その当時、ハムスターの発がん性試験が発がん性試験として科学的にマウスよりもすぐれているのだというふうな科学的な合意は、当時まだなされていなかった時代でした。にもかかわらず、マウスの発がん性試験をやらずしてハムスターのデータをやってきたというのは、きっと何かがあるのです。ただ、それ以上は申しませんが、ハムスターの発がん性試験の背景データをこの実施施設に求めるということは、やはり必要ではないかなと思うのです。どうしてこのデータを我々は信用していいのかという観点からすれば、背景データを求めてもおかしくはないと思います。これをぜひとも部会の要求事項として出していいただければと思いますので、毒性の先生方に御検討いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 津田専門委員

先ほど申し上げた範囲で、糖尿が来ていますね。ですから、ラ代島がおかしいのではないかと考えます。もしそうなら使える動物はハムスターだけだということで使った可能性があるのではないかと想像していました。確かに納屋先生のおっしゃるとおりおかしいです。マウス抜きでハムスターをやるというのは、よほどの理由があると思います。

○ 三枝座長

貴重な御指摘がありましたので、その点について明快な回答を得られるように、よろしくお願いいたします。

○ 納屋副座長

すみません、もう一点。全く関係ないお話を申し上げます。

今日の参考資料 1 として添付していただいたものの 41 ページ、表 49 の下の 2 行目、よろしく願いいたします。今となってはもう訂正してはいけないような時期であろうと思いますが、何分よろしく願いいたします。

○ 三枝座長

それでは、よろしくお願いします。

あと、もう一点ですけれども、41 ページのところに高木先生からコメントをいただいていますけれども、肝細胞の変性及び空胞化、副腎の出血と皮質変性が増加しているという点について、ここで高木先生、コメントをいただけますか。

○ 高木専門委員

肝臓と副腎の変化については、自然発生か、または老化で申請者のほうは説明しているのですけれども、データを見ると、例えば肝臓の肝細胞変化は雌の 0 ppm で 0 例が 500 ppm で 13 例に増加しているので、自然発生的変化とか老化とか言えるような数値にはちょっと見えなかったので、コメントを出しました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。先ほども申し上げましたけれども、この実験については、ほかの部会で疑義が出たところでもございますので、参考データ程度であるということで、これ以上の議論はやめにしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

○ 納屋副座長

廣瀬先生が御指摘になられた 37 ページの一番下のボックスのところは、血糖値の上昇をとるのか、尿糖の増加をとるのかというところ、まだここ、取り扱いが決まっていませんでした。それで、津田先生が脾臓のことが気になるというふうにおっしゃっていらっしゃいますので、血糖のほうを下げた尿糖の増加を残しておいたほうが、毒性の特徴をよりあらわすのかなというふうに私個人的には感じたのですが、津田先生、そのあたりのところはいかがでしょう。

○ 津田専門委員

賛成します。

○ 三枝座長

では、尿糖の増加を取るということでよろしいですか。

○ 納屋副座長

いや、残す。

○ 三枝座長

残すという、では、そういうことで修正していただければと思います。よろしくお願いします。

○ 高木専門委員

すみません。私としては全部残してもいいのではないかなと。そういう現象があったということで、標的も、脾臓もありますけれども腎臓にも何か影響があるみたいなので、いろいろな標的器官があつての結果かもしれない可能性があるということで、両方残してもいいのではないかなと思います。

○ 三枝座長

今、高木先生のほうから両方という、現象として両方見られたということで、複合的なというか、腎障害と脾臓の両方があるという御意見がありましたけれども、川合先生、いかがですか。

○ 川合専門委員

基本的に、やはり似て非なるものだろうと私は思いますね。だから、そのところを考えてみると、両方とも生かして何かコメントすることができるのが一番いいかなというふうに私は個人的に思いますね。

○ 三枝座長

お2人の方から両方、お2人の方から片方というような話がありましたけれども。

○ 納屋副座長

廣瀬先生がせっかく御指摘くださって、そこを全く対応していないような形で多分幹事に、今のお2方の先生の御意見を尊重しますと、そのような形になります。そのときに一番お困りになるのは三枝先生です。ですから、三枝先生が御納得いただける形でまとめていただくのが僕は一番いいと思います。

○ 三枝座長

わかりました。では、御指摘はいただきましたけれども、見られた結果を尊重するというので両方ということをお願いします。

それでは、時間も迫っていますので次に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山専門官

先生、すみません。1点、少し戻って申しわけないのですが、本日配付した机上配布資料の3の38ページ、表36の一番下の行になりますが、脾臓ですとか小腸、胸腺リンパ節の、この欄の記載ですね。それと一方、廣瀬先生からは次のページにございますが、このボックスの中の一番下の3番なのですけれども、悪性リンパ腫とは白血病は起源が違うので別々に記載すべきという御意見がありまして、記載するのであれば、何か別に記載ということで御意見をいただいているのかと思うのですけれども、こちら、いかがいたしましょうか。

○ 三枝座長

では、津田先生、コメントをいただけますか。Fisherの、この白血病をまとめた表の中にあるのですけれども、廣瀬先生のほうから、起源の違うLGLの白血病とほかのものが全部一緒くたになっているのではないかという御意見です。私はそれに近いのですけれ

ども、まとめて増えた、増えないと言うよりは、むしろこれは要らないのではないかという意見なのですけれども、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

それでいいと思います。ただ、抄録を見ていて転移という項目がありますね、各所に。非腫瘍性のところに転移とあるので、僕は何のことかと思ったのですけれども、これは白血病の転移だろうと思ったのですが、この辺がちょっと変ですね、書きぐあい。転移が非腫瘍って何ですかというのが……。

○ 三枝座長

この点、川合先生、いかがですか。

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私も同意見で、悪性リンパ腫と白血病を分けて記載すべきものと思います。あと、転移のこともちょっと気になりますので、それも問い合わせていただければ。

○ 三枝座長

そうしたら、私の意見なのですけれども、この部分を削除するということではいかがでしょうか。それで御同意できますでしょうか。津田先生は御同意していただいたと思うのですけれども、高木先生、削除でいかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私としては、悪性リンパ腫と白血病を分けた数値を見て、多分ないとは思いますが、それを確認して削除ということにしたほうが、より適切ではないかなと思います。

○ 三枝座長

私の記憶では、これは全く区別していないのですよね、データとしては。事務局、いかがでしたか。

○ 堀部課長補佐

抄録の 74 ページをごらんいただきたいのですけれども、区別しているというか、図らずも区別されているところと区別せずに書かれているところと臓器によって違うようございまして、例えば脾臓とかですと悪性リンパ腫／白血病となっており、小腸とかですと悪性リンパ腫と単独になっているので、多分図らずも区別していないか区別できなかったかというのが正しいようには感じます。

それから、ここ、臓器も全部並べた形で、この表の 36 の作表自体は毒-75、右側のところの真ん中の表をそのまま引用しているのですけれども、臓器をあわせた形で悪性リンパ腫と白血病というのを全部ごちゃまぜにしたという形になっているので、例えば全削をしていただくのか、高木先生は、今、区別をしてということであれば、それができるのかどうかということを投げかけてみて、それから、もし例えばターゲットのがんごとに区別をしなければいけないのかどうかという点も御指示をいただければ、それを申請者に聞くことはできるとは思います。期待はできないと思うのですけれども、すみません。

○ 川合専門委員

その場合、我々からどちらにしようかということもいいのですが、オリジナルデータ、向こうの病理の記録にどういう形になっているかを聞いてやらないと、我々が決めたオリジナルデータと全然フィットしてこなかったら、これは何かわけがわからないことを我々がしたということになりますから、だから、オリジナルデータではどんなふうになっているでしょうかと聞いて確かめて、それから対応してください。そうでないとけつたいなことになります。やはりレポートというのは、あくまでもオリジナルに戻って判断すべきと思いますが、いかがですか。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、申請者のほうに区別できているのかどうかということの確認をしていただいて、それでこの取り扱いを考えたいと思います。

○ 川合専門委員

しつこいようですが、あくまでもオリジナルの病理の観察の記録です。そういうふうに具体的に、そこははっきりしておかないといけないと思います。

○ 三枝座長

あと、そのときに、先生も御指摘になりましたけれども、転移した先の話なのか原発巣なのかという、それをはっきりしていただいたほうがいいと思います。

それでは、大分時間も押し迫っていますので、生殖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。

○ 横山専門官

先生、申しわけありません。時間も押していて申しわけないのですが、私だけ理解できていないようでしたら大変申しわけないのですが、イヌの 1 年の慢性毒性試験について御意見をちょうだいしていないように思うのですが、35 ページの上のほうですね。三枝先生の甲状腺絶対重量については必要であれば背景データを要求するといくう点と、あと、有意差検定をやっていないけれども毒性の影響ととった肝細胞肥大ですね。こちらについてどう扱うかという点について御確認をお願いしたいのですが、

○ 三枝座長

積み残しがありました。私、コメントで書きましたけれども、36 mg では全例で、6 mg では 1 例だけということで、流れとしてはこれは毒性ととってもいいのではないかと私は思ったのですが、ほかの先生方、いかがですか。川合先生、いかがですか。

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

どのところですか。

○ 三枝座長

35 ページの上のカラムの一番下のところですね。

○ 高木専門委員

三枝先生の意見に賛成いたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。津田先生、それでよろしいですか。ありがとうございます。では、この表現のままでいいと思います。

あと、甲状腺に関しては皆さん御支持くださったようですから、必要であれば背景データが要るということで特に問題はないと思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。もう一点だけ確認をさせてください。ハムスターの発がん性試験中の「消耗」という言葉に関しては、申請者側に確認をさせていただくということによろしいですね。わかりました。

○ 横山専門官

すみません、もう一点よろしいでしょうか。38 ページのラットの 2 年併合試験のところで川合先生からいただいております、正常範囲と立証できる血液学的検査の背景データですね。こちらについて御確認をお願いできますでしょうか。これは要求するという方向でよろしいでしょうか。

○ 川合専門委員

私、気弱だからあまり強く文章に書いていないのですけれども、やはりこれは聞いておくべきだなと思います。これは大事な点だと思いますね。特に毒性としては、試験によってははっきり出てくる場合と、種が変わったり期間が変わると弱かったりするから、やはりそこはきちんとオリジンの変動を確かめていくべきだなと思います。

○ 横山専門官

ありがとうございました。

○ 三枝座長

それでは、そのようにお願いします。

○ 横山専門官

申しわけありませんでした。それでは発生毒性試験、41 ページの 18 行目の 2 世代繁殖試験から参ります。

こちらにつきまして、ラットの試験で毒性所見は表 42 にお示ししたとおりでございます。本試験で親動物では 2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、児動物では同群雌及び 350 ppm 投与群雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物で 350 ppm、児動物で 60 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。

続きまして、42 ページ 9 行目、発生毒性試験、ラットの試験でございます。

毒性所見は表 43 にお示しさせていただいております。60 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少が認められ、こちらは納屋先生に御修文いただいておりますが、胎児においては 60 mg/kg 体重/日投与群において骨化遅延が認められたので、

無毒性量は母動物及び胎児とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、御追記で「催奇形性は認められなかった」というふうにいただいております。

こちらにつきまして、43 ページになりますが事務局から、抄録において 150 mg/kg 体重/日投与群の胎児で認められた骨格変異の増加は数匹に偶発的に見られたもので、主に胸部肋骨の過剰骨形成に起因するものであることから毒性所見としておりません。また、60 mg/kg 投与群から認められる骨化遅延も検体投与と関連しない偶発的なものとまとめさせていただいております——すみません、抄録のほうの扱いですね。一方、米国では胎児動物の NOEL を 60 mg/kg としており、EU では抄録と同様に NOAEL を 180 mg 以上としております。本たたき台においては、骨化遅延及び過剰肋骨を毒性所見として、胎児動物の無毒性量を 20 mg/kg 体重/日と設定させていただいておりますという点につきまして、妥当性についてあらかじめお伺いさせていただきました。この点につきまして、納屋先生、八田先生から同意していただく旨の御意見をいただいております。

続きまして、43 ページ 3 行目、発生毒性試験（ウサギ）でございます。

こちらにつきまして事務局から、申請者は、135 mg/kg 体重/日投与群で認められた奇形胎児の高い発現率は、母動物に対する毒性のためとして胎児の毒性所見としておりません。この妥当性について御検討くださいとあらかじめお尋ねさせていただいたのですけれども、それに関しまして納屋先生から、抄録の表では頭蓋骨間隙拡張などの発生率に統計学的有意差はない。しかしながら、抄録本文の記載に有意との判断がある。ここに不整合がないか申請者に確認してください。表の検定結果が正しいとすると、「135 mg/kg 体重/日投与群で頭蓋骨間隙拡張の発生率が高かったが、統計学的には有意でなく、毒性の強く現れた 3 匹の母動物から得られた胎児で観察されたことが原因と考えられた」となる。なお、本文の記載が正しいのであれば表の検定をやり直すことが必要。

また、八田先生から、母体ごとでの作用のばらつきということであれば、litter base での統計解析を行うべきと思いますが、資料を見る限りそれはなされていないようです。また、そのような解析を行ったとしても、胎児の発生異常が剤の primary な影響なのか、そうでないかということはこの試験で議論し判断すべきではないと思います。したがって、135 mg 投与群での奇形胎児出現率については、現在の解析方法で有意差を認めるのであれば、文末は「催奇形性が認められた」とすべき。統計学的に有意差があるが催奇形性はないという結論は矛盾している。また、litter base 解析を行い、母獣当たりの奇形胎児出現率を比較した上で、3 匹の母獣での高い奇形胎児出現率が有意なものでないと否定した上で、（統計学的には）催奇形性は認められなかったとすべきですという御意見をいただいております。

この点につきまして申請者のほうに確認させていただきましたところ、申しわけありません、抄録の 97 ページになるのですけれども、こちらにございます 97 ページの表の脚注に※みたいなのがありまして、1 つ以上の奇形を持つ同腹児が占める割合が 135 mg/kg 群において対照群に比べて有意に高いという記載がございますが、これが 135

mg/kg の胎児の大異常の発現胎児数 (%) というので、11 (9.6) というカラムがあると思うのですが、この結果に有意差がついたということらしいのです。申請者としては、抄録の 95 ページ、口頭で大変わかりにくい説明で申しわけないのですが、95 ページの説明なのですから、3 行目からの 135 mg/kg 投与群において奇形胎児の発現率が有意に高かったというところなのですが、意図するところというのは、135 mg/kg 投与群の大異常（外表及び内臓奇形）において 1 つ以上の奇形を持つ同腹児の占める割合が対照群と比較して有意に高かったというふうな意図で書いたというふうな確認をしております。口頭での説明でわかりにくかったかとは思いますが、後ほど御検討をいただければと思います。

43 ページの結果のところに戻りますが、まとめさせていただきましたのは、こちらは先ほどの先生からいただきました御意見にもあるとおり、それとは別に納屋先生のほうから修正をいただいております。9 行目から、「胎児動物」の「動物」を削除、あと 11 行目、「毒性のため」というのは「毒性によるもの」ということで修文いただいております。結果といたしましては、また御議論いただければと思います。

続きまして 44 ページ 2 行目、代謝物 E の 3 世代繁殖試験、御説明させていただきます。

こちらはラットの試験で、親動物では 180 ppm 投与群の雌で体重減少が認められ、児動物においては 180 ppm 投与群で離乳時の体重減少、同投与群の雌雄及び 100 ppm 投与群の雌で肝比重量の増加が認められたので、無毒性量は親動物で 100 ppm で、児動物 60 ppm というふうにまとめさせていただきました。

この点なのですが、あらかじめ問いかけさせていただくべきであったかと思うのですが、7 行目、肝比重量の増加というのがございますが、こちらは肝比重量だけの増加でして、絶対重量のほうは増加していなかったということで、調査会での最近の判断によりますと、こういった場合は影響ととらないということでして、あらかじめ御説明しなくて申しわけございませんが、その判断でまいりますと、100 ppm は影響ととらなくてもよいかどうかという点も含めまして御検討いただければと思います。

引き続きまして、13 行目から代謝物 E の発生毒性試験です。ウサギの試験で、毒性所見については表 44 にお示しさせていただいております。

こちらにつきましても納屋先生から御修正をいただいております。18 行目から「対照群を含めた各群で母動物の死亡（と殺）が観察され、その発現例数は対照群 2 例、10 mg/kg 体重/日投与群で 1 例、30 mg/kg 体重/日投与群で 2 例、90 mg/kg 体重/日投与群の母動物で 5 例」というふうに死亡動物数を明確に記載いただきました。結果といたしましては、90 mg/kg 投与群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児で平均体重の低値傾向が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 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。

以上でございます。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。

それでは納屋先生、よろしくお願いします。

○ 納屋副座長

今までほかの一般毒性関係の御議論を聞いていましたところ、やはり 42 ページの (2) に関しましては文章を変えたほうがいいですね。といいますのは、参照とすべきフルオピコリドのラットの催奇性試験の書きぶりに合わせたほうがいいのかと思いました。ここではっきりと催奇性はなかったというふうに言うよりも、高い用量では子供に対する影響も出ているということなので、こちらの書き方に従った書き方をすべきではなかったかなと反省をしております。参考資料 1 の 42 ページに (2) がありますよね。ここの書き方に合わせた書き方をしていただくことが必要であろうと思います。ウサギについてはちょっとペンディングなので、後でまた八田先生と相談しながら取り扱いについては考えたいと思います。

それから、44 ページの (4) 代謝物 E の 3 世代試験、これも参考資料 1 の中の 43 ページ、代謝物 M1 の 3 世代試験、ここの記載ぶりをすべてカットアンドペーストすべきものであろうと思います。

ということで、とりあえずラットの生殖、催奇性試験、それから代謝物 E についてはコメントをさせていただいて、あとウサギに関しまして、ちょっとまた八田先生からの御判断もいただきたいと思います。先ほど口頭で横山さんから説明いただいた内容は納得できません。したがって、このままではとまることになるか、あるいはもう一度きちんとした回答書をいただくか、あるいは、この用量では影響があったと我々が判断して先に進むかのどれかになろうかと思います。八田先生、あとよろしく願いいたします。

○ 八田専門委員

私も、先ほどちょっと御説明いただいたものは実はよく意味がとれませんが、結局、ウサギのところなのですが、まずちょっと書き方で、ウサギのところの 10 行目のところで、母動物の影響で子供には直接影響を与えていないということがあるんですが、薬剤を親に投与する実験でそれを議論するというのは無理だと思うのです。基本的には。だから、それはここにあって書く必要もないかなということがまず 1 点です。これは私が指摘されたほうのどこかに書かせていただいています。

もう一つは、**litter base** の解析をすべきだというふうに申し上げたのですが、実は何でもいつも、これは毎回のようには私は疑問に思っていたのですが、ガイドラインをよく見てみますと、生殖毒性のほうは **litter base** でやれと書いているのですね。発生毒性のほうはどうも胎児を全部ひっくるめてやっていくような、そういうようなガイドラインになっている。それに合わせてされているということなのですね、どうも。毎回毎回、このよく似た議論が出ますよね。ただ、多くの場合はそれが問題にならないと思うのですが、今回のように親の腹の違いがすごく出てしまうような状況があったときは、やはり **litter base** の解析をすべきです。

先ほどおっしゃったのがちょっと私は意味がわからなかったのですが、雌が、母親が 1 匹でも奇形の子を生んだとき、それを 1 とカウントしてということなのですか。そうすると、18 匹中の何匹かの雌が陽性だったというふうにカウントするということなのでしょうかね。それとも 1 匹の雌当たりの平均奇形胎児数を出して、それで n が 18 で、そこに出てくる数字が例えば 5 プラスマイナス 3 匹というような形で出てきて、それで 18 匹をまとめたのが一群ですよ。それで 0、15、45、35 という群で多変量解析をすべきだと思うのですよ。そういうことをした上で、135 mg/kg の親から生まれてきた赤ちゃんに奇形が多い、少ないというのをどっちに判定するかということで、生のデータがあったら実に簡単にできることなのですね。ですから、それを僕は要求したほうがいいのではないかと思います。今の文章のままだと矛盾してしまっていて、有意差があるけれども影響はないというふうな、それはちょっとおかしいと思いますということなのですが。

ガイドラインについては、これは何か、納屋先生、いかがですかね。私、毎回悩むのですけれども。

○ 納屋副座長

お尋ねいただきましたのでお答えいたします。繁殖試験につきましても腹単位で統計解析をするというのが基本だと思いますし、それから、催奇性試験につきましても、奇形等の統計解析も当然腹単位で行うというのが原則です。ですから、農薬抄録の毒・96 ページの下に、どんな統計解析をやったかというのが書いてございまして、これを見ていただきますと、a) で Wilcoxon の rank sum test というふうに書いています。これは腹単位の効果を考慮した、いわゆる腹単位の評価を行うというもののなのですね。これをすべてにやってくだされればよかったのですが、どうも奇形の隣の 97 ページに来ますと Fisher の直接確率法をやっているのですね。ここからおかしくなっております。ですから、本来は奇形に関しても Wilcoxon の rank sum test をやっていただくことが必要だったのだと思いますが、申請者があえて Fisher の直接確率でやってきたのだったら、ではそれはそれでもう評価してあげるよということになります。これは、だから腹単位の効果を考えない、ちょっとでも出たらもうアウトよというふうなやり方を御自分でなさったわけですから、そういうことで考えれば、ここの文章を全部変えて、申請者はこう考えたけれども我々はこういうふうに評価したという形をつくっても構いません。ただ、そうやったときには、次のパブコメに出したときに、申請者がパブコメ対応のコメントとしてそういうふうなことを出してお見えになる可能性もありますので、ここでは八田先生がここのボックスの中で御指摘になられたようなことを申請者に返して、向こうから文章としてきちんとした回答をいただく。その上で評価を進めるというのが適切なのかなと思います。

○ 八田専門委員

すみません。この話題からガイドラインにちょこっと離れてしまうのですが、ガイドラインの 58 ページに、ここが繁殖毒性試験なのですが、その (2) の児動物のところには、はっきりと母動物ごとの産児数というようなことでずっと書いてあるのですね。これがガ

イドラインの繁殖試験に関しては litter base でしなさいという規定といたしますか、指導といたしますか、それが催奇形試験のところにはないのですね。なので、私がさっきちょっと心配したのは、納屋先生がおっしゃったように、こちらでガッと強いクレームを出したときに、ガイドラインにないではないかというようなことが返ってきたときに、この委員会としてどう対応するかというのを考えるべきなのかなという不安がちょっとありました。

○ 堀部課長補佐

ちょっとガイドラインのつくりが見づらくて恐縮なのですが、先生の見ておられる局長通知のタブではなくて、後ろの課長通知というタブの 55 ページと 57 ページ、ちょっと小さくて見にくいのですが、55 ページに繁殖の統計解析の手法が記載されていて、57 ページに催奇の統計解析の手法が、多分 55 ページ、繁殖毒性の 5 番の下から 4 行目あたりに、データの統計学的分析に際しては、離乳期までは各自を独立した標本として扱わず、1 腹児を標本単位とすることが望ましいと。同じ記載は催奇形性のほうの 57 ページの一番上、7. のすぐ上なのですが、データの統計学的分析に際しては、1 腹児を標本単位とすることが望ましいとなっていて、望ましい規定としては両方とも litter 効果を考慮しなさいよということになっているので、今、八田先生がおっしゃったような、納屋先生の要求に対する懸念というのはここに書いてあるではないかと言えるのではないかと思います。よろしくお願いいたします。

○ 八田専門委員

すみません。私、局長と課長の通知の違いがわかっておりませんで、申しわけありません。

○ 三枝座長

そうしますと、今の御議論から生データを要求して再度見直すということのほうがよろしいでしょうか。

○ 横山専門官

1 腹児当たりの統計解析をやり直してもらったほうがよろしいですね。それで生データもお示しして御検討いただくということでお願いしてもよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

そのようにお願いします。

あと、代謝物 E のこちらの扱いは、納屋先生から御指摘がありましたけれども、参考資料にいただいたのに書きぶりを合わせるということでもよろしいですか。

○ 横山専門官

先生、すみません。よろしいですか。納屋先生から御意見いただきました代謝物 E についてなのですが、フルオピコリドの御審議をいただいたときには海外評価資料で見ているようなのですね。今回は抄録に記載がございまして、そのまま記載してよろしいものかどうかちょっと悩みましたので、御意見を賜ればと思うのですが、よろしいでしょうか。

○ 納屋副座長

子供の無毒性量がもう一つ上ではないかという御指摘をいただきましたよね。ここ、今こういうふうに書いているけれども、ここは無視したらもう一個上になるのではないかと。それを見たら、多分フルオピコリドのほうの書きぶりとびったり合って矛盾がなくなると思ったのでそう申し上げたのですが、見ている評価資料が違うので、ああ書くのがまずいということであれば、ここの 44 ページの 7 行の記載は削除していただいて、無毒性量が 1 つ上に上がる。児動物で 100 ppm というふうになるという形で構わないと思います。

○ 三枝座長

比重量だけだと、これは毒性ととらないという判断でよろしいわけですね。では、そういう判断で、この NOAEL は変わってくると思いますので、修正をしていただけますか。

○ 堀部課長補佐

先生、少し悩ましい点が、ちょっと時間を超過しているので次の宿題なのかもしれないのですが、実は今の御議論いただいている 3 世代繁殖の試験が、フルオピコリドのほうだと最高用量を NOAEL ととっていまして、今回の抄録の評価ですと 100 ppm に 1 段下がるのですね。60 ppm をネグったとしても 100 で 1 段下がってしまうのですけれども、このような場合に、共通代謝物なものですからどう取り扱うべきなのかということに関しては、例えば幹事会に判断をお願いするのか、あるいはここで何か、こうしたほうがいいのかという御提言をいただけるのかという点にいささか不安が残るところでございまして、ちょっと見解を伺えれば。というのは、先ほど申しましたように、片方は評価書評価で、EPA の判断を支持すると一番最高用量だけで毒性所見がないという答えになってしまって、うちの判断基準にのっとって農薬抄録を判断すると 1 段は毒性があるということになってしまっていて、ちょっと判断が分かれてしまっているのですけれども、その点、どう解釈いたしましょうか。

○ 三枝座長

すみません、今の確認なのですけれども、今のお話では、180 ppm では明らかに毒性があると。

○ 堀部課長補佐

うちの判断基準ですと体重減少を毒性ととりますので、そこが毒性、180 ppm を毒性ととると。一方で EPA のほうは、生存率の低下とか体重の増加抑制とかいうものは、これは用量相関性がないとか世代間で共通の所見がないから毒性としないとしていて、180 ppm の体重に関しては毒性ととっていないのですね。そこで判断が完全に分かれてしまっていて、それが 180 ppm の扱いを分けているのですけれども。

○ 三枝座長

私個人としては、ここの判断基準に従ったほうが良いと思うのですけれども、ほかの先生方、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

すみません、原著を確認させてください。それで NOAEL がさきの判断基準をそのま

ま踏襲できるのか、あるいは原著を確認した上でこの結論になるのか、世代間の再現性がないということも考慮に入れることができるかどうかですね。以前の場合には、我々は手持ちのデータがないからよそのデータを支持するというふうにしていますが、今回はきっちりフルデータがあるということです、それをもとに判断をすべきであろうかと思います。したがって、本日はここに関しての結論は出ないと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございました。それでは、申請者のほうにこの部分のレポートの提出を要求して、その上で御判断いただくことにいたします。ありがとうございます。

○ 三枝座長

八田先生、そのほかにはございませんか。よろしいですか。

それでは、遺伝毒性のほうにお願いします。

○ 横山専門官

45 ページ 4 行目からでございます。復帰突然変異試験、DNA 修復試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスの小核試験が実施されておりました、すべて陰性という結果でございました。ジクロベニルに遺伝毒性はないものと考えられます。

46 ページですけれども、増村先生から、マウス小核試験につきまして、農薬抄録では GLP という記載になっているのですけれども、報告書に GLP 陳述書がないということで御指摘いただいております。

続きまして、4 行目から代謝物 E につきましても、復帰突然変異試験、マウスを用いた宿主経路復帰突然変異試験、細菌を用いた DNA 修復試験、マウスを用いた小核試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が実施されまして、こちらにつきましてもすべて陰性で、代謝物 E に遺伝毒性はないものと考えられました。

こちらにつきまして、表 46 につきまして、47 ページ、増村先生から御修正いただいております、株の C46 という記載は間違いで G46、また、コメントにもいただいているのですけれども、宿主経路試験に加えて宿主経路試験に用いた菌株単独での復帰突然変異試験も行っているということで、記載ぶり、わかりやすいように修正いただいております。ただし、両方記載するとややこしいので前者のみ記載でもよいかもしれませんという御意見をいただいているところです。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

では、佐々木先生からコメントをいただけますか。

○ 佐々木専門委員

基本的には事務局の御説明どおりなのですけれども、先ほど 1 か所だけ誤りを見つけ

ました。どこかといいますと、47 ページのところですね。宿主経路試験なのですけども、中括弧で 1997 年と書いていますけれども、言っでは悪いですけども、こんな古色蒼然とした試験を 97 年にやるはずがないのと思って気がついて見たら、抄録の毒-158 ページ、この年号を見ますと 1977 です。これは多分 77 だと思います。

あと、それから、確かに増村先生のおっしゃるとおり、*in vivo*、*in vitro* とすると非常にわかりにくいことは、それはそうですが、せっかくやってあるのを全部眠らせてしまうのもあれですので、この菌株だけの試験を前のページの 46 ページの復帰変異試験のところに、そこに挿入したらいかがでしょうか、そのボックスの中に。つまり、*Salmonella typhimurium* の G46 として別に 1 行つくって、そして、この処理濃度も全く一緒ですし、そこに入れてしまえばわかりやすくなると思いますけれども。

○ 三枝座長

今の御指摘はフォローできましたか。

○ 佐々木専門委員

ですから、結論としては、このジクロベニルも、この代謝物 E も、両方とも遺伝毒性なしということは間違いないと思います。

○ 三枝座長

それでは、増村先生、お願いします。

○ 増村専門委員

宿主経路試験のところの扱いについては、今の佐々木先生の御提案でよろしいかと思います。サルモネラの *in vitro* の試験だけ別立てで、*in vitro* のほうの復帰変異の試験としてつけるという形で特に矛盾はないかと思います。全部の試験でもって陰性となっているので、それでよろしいかと思います。

1 点、46 ページの 2 行目のところで指摘させていただいた GLP かどうかということですけれども、これについてはまだ確認はされていないですね。ちょっと抄録 109 ページにあるのですけれども、もとの報告書が非常に薄いものでして、かつ、この抄録に書いてある記載にかなり誤記というか誤りが多くなっておりますので、恐らく GLP ではないだろうと思いますので、ちょっと御確認をいただきたいと思います。

以上です。

○ 三枝座長

では、今御指摘のあったところを確認してください。

○ 堀部課長補佐

遺伝毒性のところは、それでは抄録全体を見直して報告書に忠実な記載にするということでもよろしいですかね、先生。

それが 1 点と、それから、さっき直していただいた宿主経路のところに関しては、宿主経路試験、最近の書き方ですと *in vivo*、*in vitro* というところに宿主経路と書いているのが通例になっておりますので、最近の書き方に統一をさせていただきたいと思います

ので、その点は事務局のほうで整理をさせていただきます。ありがとうございます。

○ 増村専門委員

宿主経由のところについては、それで了解しました。さっきの GLP の話については、抄録の書きぶりが報告書と比べてかなり誤っているので、そっちに合わせてくださいということです。

○ 三枝座長

時間もオーバーしていますけれども、まず皆様に伺いたいのは、先ほどの発生毒性試験で結論が得られていない試験があるので、それで本日 ADI に持っていられるかどうかということが 1 点です。それと、対象物質として親化合物プラス代謝物 E にするのかということなのですけれども、E そのものが、先ほどもちょっと出ましたけれども、作物残留がほとんどないということも考えたときに、これを対象物にしたらいいのかどうかということも御議論いただいて、それは対象を親化合物だけにするのか代謝物にするかということなのですけれども、まず、ウサギの発生毒性試験で結論が得られなかったことが ADI を決めるのに支障が出るかどうかということで、納屋先生、いかがでしょうか。

○ 納屋副座長

すみません。フルオピコリドだと代謝物 M1 を規制対象物質にしていますよね。それに準じる必要があるかどうかということで変わってまいりますよね。同じように、こちらでも代謝物 E を規制対象物質とするということになれば、今、事務局案だと 3 世代試験の無毒性量がキーになっているのですか。もうキーになりませんか。60 ppm というところがキーになって、代謝物 E の場合には 3 mg/kg 相当、これが ADI の根拠となりますよね。ところが 1 個上がります。上がる可能性がありますね。少なくとも 100 ppm にはなるでしょう。180 ppm になるかどうかというところの判断ですということになれば、3 世代試験がキーにならないということであれば進めていただいて結構だろうと思います。2 つあるのではないかなと思いました。

○ 堀部課長補佐

ADI の設定根拠に関しては、代謝物 E の 3 よりも親化合物のほうのイヌの試験で 1 という数字がありますので、そちらがさらに低いものがあるので、数字としてはまず影響は出てこないとは思いますが、それ以上に、先ほどのウサギの発生毒性試験の催奇形性があるかどうかという判断、親化合物のウサギの発生毒性試験において催奇形性があるというような判断になると、ADI のセーフティーファクターのほうに議論が及んでしまうおそれがあるので、むしろ代謝物 E の御議論よりも、発生毒性試験の催奇の判断が ADI に影響してくるのではないかというふうにも考えられるのですけれども、この試験はもう軽微なものだからセーフティーファクターには影響しないよということであれば、3 世代のほうは影響はしないというふうに考えます。

○ 納屋副座長

御説明ありがとうございました。まず親化合物のウサギの試験に関しましては、最高用

量で奇形胎児が出ております。これは 45 mg は無視できるのでしたのですかね。そういうお話でこれはまとまっておりましたか。まとまっておりますね。ということであれば、45 mg では胎児奇形はなかったというお話をすれば、フルオピコリドの催奇性評価と同じ扱いになりますね。だから、最高用量では親動物にこういうふうな影響があつて、子供にも奇形が出たけれども、親動物に毒性が出ない用量では胎児に対する影響はなかったという書き方ができますよね。ということになれば、追加の安全係数は不要ということになります。

○ 三枝座長

納屋先生、もう一つ伺いたいのは、現段階で、その考え方で進みますと、ADI のほうにはあまり影響がないようなのですけれども、では ADI を決める方向でよろしいでしょうか。

○ 納屋副座長

代謝物 E のウサギの試験に関しましても同様なことが言えますので、私としては毒性発現用量と毒性が発現しない用量がきっちりと区別できていると考えますので、ADI を決めていただくことに支障はないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。八田先生、それでよろしいでしょうか。

○ 八田専門委員

はい。

○ 三枝座長

ほかの先生方、御意見ございますでしょうか。

○ 川合専門委員

今の話は、45 mg はどういう扱いになるのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

45 mg が無毒性量としてとれる。少なくとも 45 mg は無毒性量としてとれるということですね。

○ 川合専門委員

そこら辺だけは確認しておかないといかんなと思いますね。わかりました。

○ 三枝座長

それはいけると思います。

それで、もう一つは、対象物質を親剤だけにするか、それとも代謝物にするかということなのですが、最初のほうにもありましたけれども、植物代謝のほうでかなり出てくるというのがありました。それも微生物によって分解されてそれが出てくるのではないかということがあったのですけれども、もう一方で、作物残留試験のほうでは検出限界以下というデータもありました。この点に関して石井先生、コメントをいただけますか。

○ 石井専門委員

まず、フルオピコリドと今回のものとの違いは、フルオピコリドの場合は完全に代謝物なのですね。植物・動物代謝物。この場合は動植物に関係なく微生物によってできるということがまず違うのですね、同じ化合物でも。それで、動物にないものが植物にできる場合、そういう場合は本来ならば別の新たな化合物としてやはり評価、一式のデータを要求して評価すべきというのが本筋だと思うのですが、それはあまりにも過酷だろうから、今まではどうしてこられたかという、ある程度の、例えば急性毒性とか変異原性試験とか、あるいは比較的短い試験で評価できるなら、それで親化合物の中に含めて評価しましょうというやり方を多分ずっと評価、そういうやり方だったと思うのですが、今回の場合、量は少ないのですけれども、もし E を入れないとなると親化合物が残留しないのですよね、全く。そうすると、結局ほとんど何の規制も受けないという話になってしまう。それから、植物はそうなのですから、この ADI のことは飲料水のことも考えておかねばいけません。そうすると、そういう環境から入ってくることを考えると、やはり評価の対象、規制の対象にしておく必要はあるのではないかな。それを親に含めるのか、単独で設定するのか、そこが問題なのですね。

では、親化合物に含めるという形をとるならば、この代謝物 E が検出されたときに何が原因かわからないということが起こるのですね。親が残っていて E も検出されたなら、これは多分親から、要するにフルオピコリドのほうからできたのだろうとわかるのですが、E だけが検出された場合はどちらの農薬に起因するものかわからないということになるので、そうすると、それぞれで基準値が違ってしまうと判断に迷うわけですね。そういう場合は、この E について別に基準を決めておけば、そういう問題も起こらないのですが、これは我々がやるべきことかどうかという問題が 1 つあるわけですね。我々は、このジクロベニルについては親と E で評価しますよということさえ決めてしまえば、基準をどうされるかは厚生労働省さんの問題であるというふうに割り切るという手が 1 つあります。その辺を皆さんでどうされるか、ちょっと御意見を賜れればと思うのですけれども。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。1 つの参考としては、事務局でつけてくれましたように、フルオピコリドの場合はこういう根拠で代謝物であるものを評価して決めてあります。ですから、ほかの部会で決めていただいたものを尊重して、それを入れるという手もあると思うのですけれども、その点に関してはいかがですか。

○ 石井専門委員

それはそれで結構なのですから。同じ食品安全委員会の委員会で違う評価をしたのではまずいですから、それはそれで結構なのですから、そのときに、あと計算の仕方なのですね。規制をどうやってやるか、E を入れるのだという、フルオピコリドの場合 E は入ることになっていますけれども、その場合は、これは E のほうが毒性が強いのですね。毒性が強いという単純な素人の言い方をしますけれども、例えば急性毒性も強いし、それから慢性毒性の 2 年間の毒性値も、親よりもこっちのほうが強いというか低いし、

小さな数字ですよ。ジクロベニルの場合も、これはどういうことになるかなのですが、親と代謝物が同じ毒性機構、作用機構を持っていて、同じような強さの毒性ならば、それは普通親化合物に換算して足してしまうというやり方、よくとられる方法論ですね。今回は代謝物ではない、要するに植物の代謝物でない場合にどう考えたらいいいかなのです。我々のこの部会では、親と E でこのジクロベニルを評価しました、評価しますよという言い方さえ決めればいいのではないかなと思うのですよね。

○ 三枝座長

今の御意見では、代謝物を ADI の設定対象にするということによろしいですか。

○ 石井専門委員

それを、例えば質量数で変換して親に足し算して、その ADI の中に含めるのか、E は E で ADI を設定するのか、そこの違いがあると思うのです。フルオピコリドの場合は完全に代謝物ですから、これは多分質量数で換算して、分子量で換算して親の ADI の中に入れてしまっているのだと思うのです。今回の場合はそれでいいかという問題なのですね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。この点に関しては臼井先生、いかがでしょうか。今の石井先生のお話からすると、親剤をまいて、それが環境中で E に代謝されて、それが口に入ってきた場合を想定してということだと思えるのですけれども。

○ 石井専門委員

そのときに区別がつかないわけですね。

○ 臼井専門委員

今、E についての具体的な数値がどうなるかというのは、ある程度残留試験からわかっているのですが、毒性のほうは先ほど石井先生が言われましたように、E よりも、この親、ジクロベニルのほうが大きそう。まだ結論は出ていないと思うのですけれども大きそうだということで、フルオピコリドの場合は親より毒性が強いとか、そういうこともあって含められていると思いますけれども、残留試験の結果から見ると、かなり親より E が多い場合がある。これは植物体内で代謝されてできるのではないのですが、土壌中で変換されて吸収されて植物体内に残留するようなのですけれども、そういうことを考えますと、E を含めて一緒に測定できるような系があればよろしいのかもしれないのですが、E を含めてというか、E も独立に規制対象とする必要があるかもしれないという、そんな言い方しできないのですけれども——と思います。

○ 三枝座長

時間が迫って、委員の方々もお帰りになる時間が迫っているようなのですけれども、ここで、皆さんおそろいのところでこれは改めて議論したいと思うのですけれども、いかがでしょうか。今日は、ですから議論はここまでとして、最終的な結論は次回なりということにしたいと思います。それぞれ御意見があるでしょうけれども、皆さん、御都合で帰

らなければいけなかったりしますので、最終結論は持ち越しということでお願いできますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

すみません。永田先生、1 点だけ教えてください。ラットの体重で 70 g ぐらいのラットというのは弱齢ラットにカテゴライズされるべきか。では 300 g になったらいかがですか。

○ 永田専門委員

70 g というのは 3 週齢ぐらいだと思うのですよ。そうすると代謝酵素はアダルトとかなり違うのですよね。ただ、ないというわけではないですけども、前からもうラットの場合、言っていますけれども、雄と雌が決定的に違うのですよ。要するに、イマチュアとマチュアになったときに、例えばピンオゴレイを 1 つに例をとると、大体代謝にかかわっているやつはラットの場合はヒトよりちょっと多くて 20 弱ぐらいあるのですよね。それがドラスチックに下がるものから上がるものからかなりあります。だから、正確に言うと、あまりイマチュアを使うというのは評価としては妥当ではないというのが私の考えで、300 g ぐらいになると、恐らくこれは 2 か月かそこらぐらいですかね。10 週齢以上を超えてしまってかなりですよね。そうすると、もうほとんどアダルトですから、それ以降は比較的安定になると思います。

○ 堀部課長補佐

と申しましたのは、実は 90 日の試験の中で換算表を使って換算しましたという数字があって、先生から御指摘をいただいた部分なのですけれども、EPA の評価と数字が違うよという御指摘をいただいた部分なのですが、実は換算係数がラットのアダルトとヤングで違うのですね。今使っている換算係数というのはラットのヤングの係数でして、EPA が採用しているのはラットのアダルトの係数なのですよ。実は、そのときの試験のスタートが 70 g でスタートしていて、90 日飼った後の最終体重が 300 g という数字があったものですから、その場合に換算係数を、私も 70 g が 3 週齢ぐらいだというのは感覚的に持っていたものですから、どちらの係数を使うべきなのかというのをちょっと悩んで、それが指摘いただいたところの数字が倍、半分になっていたものですから、ちょっとその参考にとまって伺ったのですけれども。

○ 永田専門委員

先ほどの、早くやめるのだったらもう話もしませんけれども、1 つだけ。さっき、要するに農薬の中の E の取り扱いですね。先ほどの代謝の話をさせていただくと、恐らく今日の剤のジクロベニルの場合は、これはほとんど動物の体内では、いわゆる代謝酵素では代謝されない。ところが、このフルオピコリド、これは恐らくエステル、アミド結合でくっついていきますから、恐らくエステラーゼで簡単にこれは外れると思うのですよ。ただ、恐らくその後、いろいろなものに抱合を受けて、ちょっとデータを見たら M1 というのはあまり出てきていないですよね、このフルオピコリドの代謝を見ると。だから、恐らく非

常に代謝物が多いのは、あそここのところで切れて、いろいろな形の要するに抱合体も含めて、そういうもので多くなっているような気がするのですね。そうすると、代謝のレベルで考えると、例えば剤が実際入ってきたときに、今日の剤のジクロベニルというのはヒトの中では代謝されてあまり毒性はないだろうと。ところが、食べる植物、それに土壌で分解されてそういうものができて蓄積されて、食べるものとしてある程度取り込むのであれば、別にやはりその毒性は見る必要があるではないかというのを私は思いましたけれども、意見です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今までいただいた御意見も踏まえて、次回にまた議論したいと思いますので、よろしくお願いします。

それでは、事務局のほうから連絡事項とかがありましたら。

○ 堀部課長補佐

それでは次回の審議なのですけれども、今、先生方から申請者に確認をすべきとおっしゃっていただいたところの回答が出てきた後のほうがよろしいでしょうか。それとも、頭が柔らかいうちに ADI の議論をしていただくということであれば、来月に続けてお願いをするというの、どちらも考え得ると思うのですけれども、いかがいたしましょうか。まずその御判断だけいただければと思うのですが。

○ 三枝座長

後ろの制限はどうなのですか。いつまでに……

○ 堀部課長補佐

まだ少し余裕はありますし、あと、申請者に要求すればタイムクロックはとめられますので、どちらでもそんなには影響は出ません。

○ 三枝座長

そうしたら、私の判断ですけれども、対象を決めるのは次回引き続きやってしまいたいと思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、次回の進め方もおまとめいただきましたので、次回の日程を御案内させていただきます。年末押し迫って恐縮でございますが、本部会、今回は 12 月 21 日水曜日でございます。剤につきましては、このジクロベニルの ADI に係る継続審議と、それから、コメント返しの剤が 1 剤来ておりまして、その剤をお願いしたい、具体的にはトリシクラゾールという剤でございますが、コメント返しの御審議、2 回目審議でございます。そちらをお願いしたいと思っております。

次回幹事会につきましては、ちょっと 12 月の開催について現在調整中でございますので、また追って御連絡を差し上げます。

事務局から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。

座長不手際で結論が出ませんでしたけれども、御協力いただきましてどうもありがとうございました。夜遅くまでありがとうございました。