

# 食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第四部会 第13回会合議事録

1. 日時 平成23年12月12日（月） 14：01～16：45

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（キノメチオナート）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

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

(専門参考人)

長野専門参考人（元中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター副所長）

(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、横山評価専門官、磯技術参与、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 キノメチオナート農薬評価書（案）（非公表）

資料3 キノメチオナート論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 キノメチオナート報告書（2年間慢性慢性試験ラット）

机上配布資料2 キノメチオナート報告書（2年間発がん性試験ラット①）

机上配布資料3 キノメチオナート報告書（3世代繁殖試験ラット）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

お待たせいたしました、申しわけございません。ただ今から第13回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日は、評価第四部会の先生方は 6 名の先生、御出席をいただいております。また、専門参考人として長野先生にも今回も御出席をお願いしております。食品安全委員会からは 4 名の委員が出席をされております。

それでは、以降の進行を西川先生、よろしく願いいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（キノメチオナート）の食品健康影響評価についてです。

評価部会で審議する農薬は、あらかじめ幹事会でその特徴などを踏まえつつ審議をお願いする評価部会を決めています。本剤は、幹事会専門委員において事前に調整した結果、この評価第四部会での審議を依頼されました。

本日御出席の親委員の先生方におかれましても審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。よろしく願いいたします。

開催通知等で御連絡をいたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

それでは、事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料確認をお願いいたします。まず、本日の議事次第、座席表、それから部会の専門委員の先生方の名簿に加えまして、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、資料 2 は、本日御審議をいただきます農薬キノメチオナート評価書（案）のたたき台、資料 3 は、振り分けの際に用いましたキノメチオナートの論点整理ペーパー。

それから、本日、机上配布資料が 3 種類ございます。先生方に事前に御覧いただいた段階で、抄録の中身がよくわからないということで、単純な確認事項等のような形で内容を確認したいというようなものにつきましては、事前に報告書を提出させました。机上配布資料はその報告書 3 種類でございます。右肩に机上配布資料 1 とございますのがラットの 2 年間毒性試験に関する報告書、1971 年 8 月 3 日というのが右肩のほうに日付が入っているものでございます。それから、机上配布資料 2、こちらもタイトルとしては「ラットでの慢性毒性試験」というものでございます。それから、机上配布資料 3 でございますが、資料ナンバーの真下に 1966 年 4 月と書いてございますが、「ラットに関する次世代に及ぼす影響についての試験」というタイトルのついた報告書でございます。

本日の配布資料は以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

○ 西川座長

それでは、農薬（キノメチオナート）の食品健康影響評価についてを始めたいと思いません。

経緯も含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

審議に先立ちまして、本剤の評価に当たりまして事前に評価書のたたき台を先生方に御送付いたしましたところ、太田先生のほうから、本剤の遺伝毒性試験に今回も関与していたという御報告をいただきました。前回は前々回も同じことを御説明しておりますので、詳細を御説明するつもりはございませんけれども、座長の御判断により必要であるとお認めになった場合には、本日の御審議に御参加をいただくこととなりますが、その点について、本日は一応、太田先生のほうからは参加しないほうがいいのではないかというお申し出を受けておりますが、座長、いかがでございましょうか。

○ 西川座長

了解しました。

それでは、経緯も含めて事務局から説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、よろしくをお願いいたします。

まずは経緯ですけれども、資料 2、3 ページでございます。こちら、国内では 1961 年に登録されておりました、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されております。今回、かんきつ、りんごへの適用拡大申請に伴いまして、2011 年 4 月に厚生労働大臣から意見聴取されたものでございます。

引き続きまして、6 ページをお願いいたします。キノメチオナートは、6 ページの 6 番、構造式に示すような構造をしておりまして、代謝過程で触媒的に働く金属イオンを捕獲して、酵素活性を阻害することで抗菌作用を示すと考えられているものでございます。こちら、與語先生のほうから、今私が申し上げた作用点に関する情報なのですけれども、2010 年の時点で不明ということなのですが、抄録を見る限りこのように書いてあるので、評価書の記載自体はこれでよろしいのではないかという御意見をいただいております。

それでは、7 ページ、お願いいたします。まず、7 ページの 13 行目から、事務局からということで御記載させていただいているのですけれども、参考資料と扱わせていただきたいという御提案させていただき資料がございまして、こちらに関しましては、動物試験については文献引用であり詳細不明なため、毒性試験については同様に不明で、ADI 設定には用いなかったというような脚注をそれぞれつけさせていただいております。書きぶりについては個々の試験のところ御確認いただければと思っております。

まず、動物体内運命試験から御説明させていただきます。

16 行目からラットの試験でございます。2 mg/kg もしくは 100 mg/kg を単回経口投与又は非標識体を 14 日間反復経口投与した後に、標識体を単回経口投与するという試験が行われました。投与 72 時間後、腎臓、血漿、肺で残留が認められております。

こちらなのですけれども、事務局からということで評価書を書かせていただいておりますが、抄録中で代謝物の記号で不一致が認められましたので、事前に申請者に照会いたしまして、今日、机上に配布させていただいております抄録では、統一が出るように修正し

たものを置かせていただいております。

続きまして、8 ページ、1 行目から、代謝の試験でございます。こちらは 10 mg/kg とあと 2 mg と 100 mg で十二指腸内に投与しております、尿、糞、胆汁中の代謝物を同定・定量した試験が実施されました。胆汁中では代謝物 C 又は C の抱合体の D が存在いたしておりました。尿と糞中では C 及び D が認められ、そのほかに糞中には F の抱合体、尿中には G などが認められております。

こちらは根本先生のほうから、6 行目以降、御修文をいただいております。

それから、玉井先生のほうから投与量について御指摘いただきまして、こちらについては事務局のほうで 10 mg/kg というふうに変更させていただいております。

また、10 行目からの事務局からの事前のコメントですけれども、こちらにつきましても、代謝物の記載が抄録の中で統一がとれておりませんでしたので、確認の上、抄録のほうを修正しております。また、使用動物数のわからない部分がありましたので、これに関しましても抄録に反映しております。

続きまして、排泄の試験です。14 行目からになります。単回経口投与、高用量の 100 mg の単回経口投与、または 2 mg の反復経口投与で、呼気、尿、糞中排泄試験が実施されております。呼気の部分は玉井先生に追記していただいております。投与後 72 時間で 92% TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、糞中への排泄が尿中よりも高いことが示されております。

9 ページの 2 行目から、ラットの試験——別の試験ですね。吸収ですけれども、単回経口投与の試験が実施されました。血漿中の薬物動態学的パラメータは表 2 のとおりでございます。

事務局からということで、13 行目からなのですけれども、1 mg 投与群と 10 mg 投与群の AUC の差が小さかったので、こちら、用量による差が見られなかったので、あらかじめ申請者にこの点確認しました。

結果、玉井先生のほうからは、「相対濃度」という表現になっていて、単位もないということで、こちらを確認することで事務局の疑問に答えられるのではないかとということと、根本先生からは、投与量に 10 倍の違いがあるのに AUC の差が小さい理由として、血漿中のアルブミンへの結合が 1 mg 投与群で飽和に近くて、しかも結合が長く続いていた可能性について御指摘いただいております。

申請者からの回答が帰ってきておまして、これですと、通常  $C_{max}$  ということで血漿中の濃度が出されるのですが、今回、抄録中で P というふうに表記がされておまして、こちらが動物の体重 1 g 当たりの投与放射能当たりの血漿又は組織 1 g 当たりの測定放射能ということで表記されているということで説明がありました。

続きまして、吸収率についてなのですけれども、こちらは低用量を投与した胆汁中排泄試験から吸収率は雄で 83% となりました。玉井先生のほうから、投与量を明記する必要があるのではないかとということで御指摘いただいております。

続きまして、10 ページの 2 行目から、分布でございます。こちらはキノメチオナートを高用量で単回経口投与しております。大部分の組織・臓器中の残留放射能は投与 4 時間後で最大値を示しまして、血漿、肝臓及び腎臓で高い分布が見られました。144 時間後の放射能はわずかとなっております。

12 行目、事務局からということで、オートラジオグラフィの試験結果が抄録中にあったのですけれども、オートラジオグラムのほうが確認できなかったことなどから、たたき台では記載していませんということで、御検討をいただいております。

玉井先生のほうからは、記載の必要はないということで、根本先生からも、別のページの表 2 に定量値が出ているので、事務局案でよいというふうにお答えをいただいております。

14 行目から、排泄でございます。こちらはやはり低用量又は高用量の単回経口投与で試験が実施されております。投与後 48 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、糞中への排泄が尿中よりも高いことが示されております。

11 ページ、3 行目から、胆汁中排泄試験です。こちらは胆管カニューレを挿入したラットに低用量を単回経口投与してございまして、48 時間後の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 5 のとおりになっております。これらの結果から、投与された放射能が腸肝循環により再吸収されるということが推察されております。

同じ 11 ページの 14 行目からになります。こちら、ラットの吸収と分布の試験なのですけれども、代謝のほうの抄録の 14~17 ページと 34~36 ページに同じ試験を含む記載がございまして、重複した部分がありました。こちらについて申請者に確認した結果、14~17 の一部と 34~36 が重複してございましたので、記載をまとめまして新たに抄録のほうを修正しております。

根本先生のほうから、代謝の 14~17 の試験は幾つかの論文をまとめたもので、そのうちラットの実験結果は重複しているということと、この 1968 年の分析報告では、主代謝物として B を検出しているのですけれども、ほかの動態試験では B が検出されていないということで、推定代謝経路としてこちらの試験から得られている情報が重要な位置を占めているので、この内容を報告した資料を参考資料とする事務局のたたき台の案、こちらについては議論をお願いしますというふうにご意見をいただいております。

試験の内容ですけれども、12 ページ、2 行目からになります。こちらは標識位置がこれまで御説明していたものと違いまして、これまで御説明していたものはベンゼン環のほうを標識したものだのですけれども、こちらは 2 と 3 位の炭素標識をしているピラジン環ですかね、こちらを標識したキノメチオナートとカルボニル基を標識したキノメチオナート、また S の部分を標識したものを使って実施されております。

1 番の吸収ですが、S のほうを標識したキノメチオナートを単回経口投与いたしまして試験が実施されております。6 行目の「単回経口投与投与」とダブっておりますので、こちらは 1 つ削除をお願いできればと思います。

結果ですけれども、血漿中放射能濃度は投与 90 分後に  $C_{max}$  に達しておりまして、 $T_{1/2}$  は 26 時間という結果になっております。

分布につきましては、主要組織における残留放射能濃度は表 6 のようになっております。消化管ですとか血液中の濃度が高くなっている結果になっております。

20 行目から、事務局からということなのですが、平均動物体内濃度について申請者に確認しておりまして、こちら、申請者からの回答としましては、平均動物体内濃度は換算濃度 C であらわされ、換算濃度 C は相当濃度 P に投与量を掛けた値で、単位は  $\mu\text{g}/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であらわされるということで、抄録のほうにこの内容を追記させていただいております。

22 行目から代謝ですけれども、 $2\text{ mg}/\text{kg}$  で経口投与して、代謝物の同定・定量試験が実施されております。残留放射能の主な成分は代謝物 B でした。尿中には少なくとも 6 種類の代謝物が認められ、代謝物 B のほかは、グルクロン酸及び硫酸抱合体、水溶性化合物などが検出されております。

根本先生のほうから御追記をいただいておりますが、29 行目から、カルボニル基の開裂に伴う  $\text{CO}_2$  の生成とキノキサリン骨格を持つ代謝物 B となり、その後 B が C、D、G などに代謝される経路が考えられております。

根本先生のほうから、評価書の 13 ページの 1 行目からですか、後半部分を裏づける資料が見つからないと御指摘いただきまして、こちらは事務局の誤記でした。申しわけありませんでした。

10 行目、排泄です。こちらは  $2\text{ mg}/\text{kg}$  体重で単回経口投与で試験が行われました。投与後 72 時間及び 382 時間の尿及び糞中排泄率は 75 及び 83% でした。また、カルボニル基の標識のラットでは、投与後 6 及び 56 時間で  $\text{CO}_2$  として呼気中へ 75 及び 96.8% TAR が排泄され、尿及び糞中に放射能は認められませんでした。この結果から、キノメチオナートを投与したラットでは、呼気中に  $\text{CO}_2$  は検出されなくて、キノキサリン骨格は分解されないと考えられております。

20 行目からの事務局からのボックスの御説明ですが、こちらは使用ラット数が不明でしたので、確認の上、抄録に反映しております。

22 行目から、ウサギ、イヌ及び畜産動物についての試験です。こちらは、まず代謝試験の抄録 16~19 ページは複数の報文のまとめで、試験の詳細が抄録から読み取れなかったため、たたき台では参考資料とさせていただいております。

まず、ウサギですけれども、単回経口投与しておりまして、尿及び糞中の排泄試験が実施されております。投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は 87% で、尿と糞への排泄率はほぼ同じという結果になっております。

続きまして、10 行目、イヌです。単回経口投与試験が実施されまして、血中濃度推移の検討と体内分布試験が実施されております。投与 1.5~3 時間で  $C_{max}$  に達し、また投与 216 時間後に肝臓及び腎臓でわずかな残留放射能が認められた以外は、主要組織中から放

射能は検出されませんでした。また、別の用量、1 匹当たり 0.4 mg 経口投与した試験ですが、主要な排泄経路は糞中で、投与後 192 時間の糞中排泄率が 61.5~73.6% TAR という結果が得られております。

こちら、引用文献の記載がございませんでしたので、確認の上、抄録中に追記してもらっております。

続きまして、25 行目から、畜産動物（ウシ）を用いた試験です。泌乳期ウシに 24 日間連続投与した試験です。肝臓で  $0.5\mu\text{g}/\text{g}$  の放射能が認められたほか、脳、心臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の残留放射能は検出限界未満であったという結果になっております。玉井先生のほうから、検出限界未満の数値を追記していただいております。

こちらの 32 行目から、事務局よりというところですが、抄録の 16 ページと 17 ページの記載に齟齬がありまして、こちらは申請者からの確認がまだとれておりませんので、確認の上、適切に評価書と抄録、修正させていただきたいと思っております。

また、その次、33 行目から、事務局からですが、抄録 21~22 ページに記載されていましたが複数の報文、こちらのまとめで試験の詳細が抄録から読み取れないということで、さらに植物体内運命試験で植物中に 10% TRR を超えて存在する代謝物が存在していないということから、こちらについては評価書のほうに記載をしておりますということ、あらかじめこのように問いかけさせていただいております。

以上、動物代謝になっております。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、動物体内運命試験について議論をお願いいたします。対応済みのところはスキップして、御議論の必要なところを集中してやりたいと思っております。

まず、8 ページの 11 行目に、当初、高用量でと書いてあるところが実際には中間的な用量であるので、そのままの投与量  $10\text{ mg}/\text{kg}$  に変更したということですが、玉井先生、いかがでしょうか。

○ 玉井専門委員

これで結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ほかにご覧ですか。

なければ、続きまして 9 ページの 13 行目から、これはラットの吸収に関する試験で、血中濃度の推移を見たものです。その中で相対濃度という表現になっているけれども、単位もないという玉井先生とそれから根本先生からも理由の考察をいただいておりますけれども、申請者から実は  $P_{\text{max}}$  であってという、そういう回答が出ておりますけれども、これについて玉井先生、根本先生、御意見を申し上げます。

○ 玉井専門委員

よろしいですか。今日いただいた抄録の代-29 というところを見ていただくと、ここに (3) 薬物動態パラメータとあります。この 3 行目に、右側に、血漿中の最大相対濃度  $P_{max}$  と、こういう……。血中濃度がこれ、通常の  $\mu\text{g}/\text{mL}$  とかじゃなくて相対濃度という形でありますので、この申請者からの回答というところがちょっと違っているのじゃないかと思うのですけれども。それで考えていくと、 $P_{max}$  についてはそういうことで相対的な濃度ということでもいいと思うのですけれども、AUC については、代-29 の AUC というのを見ると、これ、単位が時間になっていますよね。今、この評価書では時間掛ける濃度になっているので、これはちょっと違うのですよね。だから、これは多分、AUC 自身というのは、時間掛ける濃度で出しますので、 $P_{max}$  を使っていると思います、この AUC を出すのはね。だから、単位が違っているのではないかと。だから、AUC の単位は hour だけでいいのじゃないかと思います。そうしないと、事務局から最初に質問があったみたいに、投与量が 1 mg と 10 mg と 10 倍違うのに AUC の差がないということは、説明できないのですよね。

代-27 ページを見ていただくと、そこにグラフが 3 つありますけれども、一番下の図が多分、これは P、血漿中の相対濃度になると思うのですけれども、これは 1 mg/kg でも 10 mg/kg でもほぼ同じ推移してますよね。ということは、実際の濃度は、この 10 mg/kg のときはこれは 10 倍になるのですよね。だから、評価書の表 2 にあるような——ちょっとややこしいですけども、AUC が一緒になるということはありません。だから、10 倍違うはずですので、これは多分  $P_{max}$  を使った AUC の出し方ですので、見掛け上、投与量に応じた AUC の違いがないのは、ただ単に投与量で補整しているだけだと。だから、表 2 の AUC の単位は hour に直すべきじゃないかと思うのですけれども、いかがでしょう。

○ 西川座長

根本先生、いかがですか。

○ 根本専門委員

玉井先生のほうがこちらのほうは専門でございますので。その相対濃度というのを私もちょっと理解できなかったものですから、申請者からの回答がある前にこういう文を書きおきましたので。単純に比較しますと、こういうことも一つの可能性であるのじゃないかということで、後でディスカッションをされると思うのですが、この農薬は非常に血中に残っていると、遅くまで残っていると。半減期が、 $T_{1/2}$  が非常に長く残っていて、しかもそれがガルブリンと結合している状態で残っているという、そういうことが書かれておりましたので、可能性の一つとしてこれがあるのじゃないかということを書きました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、AUC については、単位を含めて申請者にもう一度確認するということがよろしいでしょうか。

じゃ、そのようにお願いします。

それから、次が 11 ページの 14 行目からで、これは参考資料ですか、ラットの試験ですけれども、B という代謝物が検出されているということで、これは参考資料とせずにしたほうがよいのではないかと根本先生からのコメントが出ております。

根本先生、よろしく願いいたします。

○ 根本専門委員

この農薬の推定代謝経路というのは、代謝の抄録の 112 ページにあるのでありますけれども、A から B という、この B が主代謝物であるというふうに考えられておまして、このものが蛋白と結合するというので、非常に長くアルブミン、血漿中に残っているということがあるということが参考資料となるもので報告されているのですね。毒性試験なんかで血液ジョウにかなり影響を与えるということもありますものですから、この B というのは重要じゃないか。しかし、この B というのを検出したという資料は 1968 年のもので、しかも Chemagro Report ですか、そういうちょっと私自身は手に入らなかったということで、事務局にこれは手に入りませんかということを問い合わせたのですけれども、それはちょっと今の段階では無理だということでもありますので、もしわかったならば、これは参考資料にしないで評価対象資料にしたら、そうしたら影響評価でも代謝物 B というものを記述できるのじゃないかということでメールを差上げたのですけれども。影響評価のところではいきますと、最近では代謝物 B までは研究することがないということがありますので、もし影響評価で代謝物 B というのが主代謝物としてあるというのが取り上げられなかったら、これは参考資料のままでも結構です。

○ 西川座長

事務局、B を主代謝物としては取り上げてないということでよろしかったですか。

○ 堀部課長補佐

最近の食品健康影響評価では、動物、植物の代謝経路については、それがすごく影響する場合を除いては細かくは書いていない状態でございます。今私どもから御提案しているものは、代謝経路については明記していない形で整理をさせていただいておりますが、先生方の御判断で、ここはどうしても必要であれば、それは当然取り寄せて、先ほど根本先生が御指示のような形もとり得ますけれども、そこは御判断をいただければ。最近では書いていないほうが多いということだけ申し上げておきます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

根本先生、よろしいでしょうか。

○ 根本専門委員

それからもう一つ、植物でもこれが主代謝物であるというのを、それも参考資料に分けられているのですけれども、そういうことが何カ所か植物のほうの代謝でも書かれていたということがありましたものですから、ということで申し上げたわけでありませう。

○ 西川座長

事務局、何かございますか。

○ 堀部課長補佐

先生、植物の参考資料というのは、パーツとして、今評価書案のほうはすべて本資料の形だと思うので。もしかしたら、果皮を家畜に投与した試験のところですか、21 ページ、同じページ。

○ 根本専門委員

それで果皮のところはずっと残っている形が代謝物 B であるというふうに書かれておりましたものですから。

○ 堀部課長補佐

先生、それでは、ちょっと申請者に問いかけて内容を確認させていただいた上で、記載すべきかどうかというのを、この報文があるのかどうかを確認しないといけないと思いますので、例えば取り寄せられるかどうかも含めて確認をした上で書きぶりについて検討させていただくということではいかがでしょうか。

○ 西川座長

いかがでしょうか。

○ 根本専門委員

それで結構です。

○ 西川座長

じゃ、そのようにお願いします。

それから、次は 14 ページの 32 行目から、臓器中の放射能の数値に齟齬があるので、申請者に確認をしているところですがけれども、まだ回答がないということで、これは回答を待ちたいと思います。

ほかに動物体内運命試験で補足等ありましたら、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。後ろの代謝物の一覧表の中で、実は G の記載が抜けておりました。48 ページでございます。A、B、C、D、E、F、H。I は水中だけで出てくるもので、この評価書に一切記載がないのですけれども、G は今の動物のところでも記載があるので、略称が抜けておりますので、ここを追記させていただきます。すみません。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。今、48 ページのところです。

特に補足等ないようでしたら、次に、植物体内運命試験から作物残留試験まで説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、15 ページの 2 行目からです。まずはりんごの試験です。水和剤に調製した標識物質を果実表面に 3 回塗布して試験が実施されました。結果といたしまして、90%以上の残留放射能が処理 14 日後に認められました。表面洗浄液中の残留成分は主に親化合物で、果皮中の放射能はリグニンへ取り込まれると考えられております。

事務局よりからということで、処理方法の記載がなかったので、問い合わせたところ、本文の 5 行目、塗布ということがわかりましたので、追記させていただきました。こちらは投与量なども不明でしたので、確認させていただいております。また、代謝物の記号が抄録中で一致していなかったため、その点も統一して記載、修正しております。

與語先生からは、試験条件など、こちらりんごは適用拡大の対象になっておりますので、きちんと確認するようというコメントを事前にいただいております。

りんごについては以上になります。

続きまして、なすの試験で、15 ページの 18 行目からです。こちらは葉面散布で試験が実施されました。果実と葉っぱ、こちらを試料として植物体内運命試験が実施されております。総残留放射能及び代謝物は表 9 にお示ししているとおりです。残留放射能中の主要成分はキノメチオナートで、主要代謝物 E のほかに微量代謝物が存在しましたが、10%TRR を超える代謝物は認められておりません。

こちら、與語先生からコメントをいただいております。16 ページの 1 行目の 10%TRR を超える代謝物は認められなかったという記載なのですが、表 9 にお示ししているとおり、代謝物 E は最大で 4.2%認められているということで、もうちょっと具体的に、例えば 5%以下であったというような記載はどうですかということでコメントをいただいております。

また、與語先生からの修文をいただいた部分で、2 行目から、「よって」からですが、「よって抽出されない結合残留物は、果実中では 35.5%TRR、葉では 3.8%TRR」で、この後が「結合残留物であると考えられた」なのですが、ここを「3.8%TRR であった」というふうに修正ということで、追加でコメントをいただいております。こちらは修正をお願いできればと思います。

続きまして、16 ページの 11 行目からのみかんでございます。こちらは葉面散布で試験が実施されております。試料は果実と葉を使用しております。各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 10 にお示ししたとおりでございます。

與語先生のほうから、18 行目からなのですけれども、こちらもしっかり記載する必要があるため、結果の要約を申請者をお願いしていただきということでコメントをいただいております。

17 ページの 5 行目から、結果ですけれども、りんご、なす及びみかんの植物体内運命試験における代謝経路は、こちらは與語先生から追記いただいたのですが、チオカーボネート部位の加水分解により代謝物 E が生成し、E はさらに微量の未同定代謝物へ変換され、植物体構成成分へも取り込まれると考えられております。

また、8行目からなのですけれども、事務局からということで、抄録の37～41ページの記載なのですが、引用文献などをまとめた内容になっており、詳細がよくわからないことですか、先ほどもちょっとお話しになりました暴露評価対象物質の検討のための情報が含まれていなかったということから、記載してなかったのですけれども、こちらについて與語先生のほうから御解説いただいたのと、波線部のところで、代謝物 B を經由することを記載したほうがよいというふうに御指示もいただいております、先ほどお話しいただいておりますように、こちらの内容を取り寄せた上で確認ということとさせていただきますとさせていただきます。

続きまして、土壌中運命試験で、10行目からになります。好氣的土壌中運命試験からです。こちらの試験ですけれども、キノメチオナートの分解は滅菌土壌に比べて非滅菌土壌で速いという結果が出ておまして、推定半減期は滅菌土壌で17.1日、非滅菌土壌で0.1日という結果になっております。

また、土壌中の主な分解物は E となっております。キノメチオナートの好氣的土壌中における代謝経路は、チオカーボネート部位の加水分解により E が生成し、E はさらに分解されて CO<sub>2</sub> となるほか、土壌結合残留物としても取り込まれると考えられております。

こちらの17～18ページまでの本文の記載なのですけれども、根本先生と與語先生のほうに修正又は追記をいただいております。また、抄録の E の構造式がほかの部分と整合がとれておりませんでしたので、この点申請者に確認いたしまして、抄録の記載を修正しております。

15行目からの與語先生からの御指摘ですけれども、17ページの14行目からの記載ですけれども、波線部ですね、土壌水分を調整したのはプレインキュベーションの前後と思っております。申請者に御確認くださいという御指摘をいただいております。

また、18ページの3行目からの数字の記載なのですけれども、表から計算した値ということで、「69.1」を「69」、「18.7」を「18.6」というふうに修正いただいております。

また、根本先生からは、CO<sub>2</sub>は無機化合物ですが、E から何段階かの分解を経た後に生成されます。途中段階のものは有機化合物ということで、本文中の修文をいただいております。

続きまして、17行目ですが、好氣的土壌中運命試験です。こちらは、土壌中代謝物が検索されました結果、代謝物 B、代謝物 B の高分子体の生成、さらに代謝物 B の分解が生じると推察されております。

與語先生のほうからなのですけれども、18ページの「High organic silt loam」というものの訳がどういう日本語を使ったらいいかわからなかったもので、あらかじめお伺いしておまして、これに対して「高有機質シルト質壤土」という言葉がよろしいのではないかと御連絡いただきました。さらに、私ども、この評価書の25行目、「High organic silt loam」という英語を削除してしまったのですけれども、この「高有機質シルト質壤土」

というのが正式な土壌をあらわす語としてちょっと見当たらないということで、英文ですね、この括弧内のものはそのまま残すようにという御指示を追加でいただいております。

また、19 ページの 3 行目からなのですけれども、抄録の 68~70 ページの記載なのですけれども、引用文献のまとめで、やはり試験の詳細がよくわからなかったもので、こちら、参考資料というふうに扱わせていただいております。

また、抄録中で不明な点が、グラフが何を指すかとわからない部分がありましたので、確認させていただいております。

続きまして、土壌吸着試験、5 行目からになります。4 種類の国内土壌で実施された試験です。こちらは、水槽中でキノメチオナートが検出されず、土壌吸着率や吸着係数——Koc ですね、こちらなどが算出されておられません。

與語先生のほうから、本文の 10 行目と 11 行目、削除いただいております。

また、コメントとして、非滅菌土壌を使用したため、速やかに分解されたと推測します。もしもそうであれば、分解しないことを前提とした試験の本来の目的を果たしていないこととなります。もしも、申請者がそのことを理解した上でこの部分を記述しているのであれば、やはり滅菌に関する情報が必要ですよというコメントをいただいております。

続きまして、4 番、15 行目からの試験なのですが、こちらは 3 種類の土壌で実施しております。土壌の記載につきましては、先ほどの御説明と同じように、「高有機質シルト質壤土」というふうに記載しまして、括弧内の「High organic silt loam」というのは残したままということにさせていただければと思います。

20 ページの 4 行目からになりますが、こちらは参考資料とさせていただいた旨、あらかじめコメントさせていただいております。

また、與語先生のほうから、3 番、1 つ前の国内土壌の試験と違って、この 4 番の試験では滅菌土壌を使用したために吸着係数を求めることができたのではないかと。このことから、使用した土壌が滅菌したかどうかわかれば、本剤の土壌中挙動の特性がより明らかになるのではないかとコメントをいただいております。

水中運命試験です。こちらは 7 行目からになります。結果といたしましては、pH に依存して分解速度が上昇し、推定半減期は pH 5 で 7 日、pH 7 で 2 日、pH 9 で 2 時間でした。

15 行目から、水中光分解試験で、緩衝液と自然水で試験が実施されまして、推定半減期は表 11 のとおりで、pH 5 の緩衝液では太陽光換算ですと 0.5 日、自然水ですと 0.2 日という結果になっております。同定された主要代謝物は E のみで、最大で 13.5~17.2% TAR 認められております。

30 行目から、水中光分解試験、蒸留水で実施されております。半減期は太陽光換算で 8.4 時間となっております。こちら、抄録のほうで太陽光換算の条件、北緯 35 度かどうかですとか東京のものかどうかというような情報が不明でしたので、あらかじめ申請者のほうに確認しております。

回答といたしましては、報告書では、太陽光下での半減期が東京・春の結果であるか記載がなく確認できないため、通知に記載された算出方法で、試験で得られた半減期から計算したところ、約 9 時間の計算結果を得ていて、本試験結果報告書に記載された太陽光下での半減期が 8.4 時間とされていることもあり、東京・春の太陽光強度であると推察されたというふうに回答が来ております。

9 行目から、水中光分解試験（自然水）の結果です。滅菌自然水で最長 90 分間、キセノン光を照射した試験です。太陽光換算で推定半減期が 0.2 日でした。10% TAR を超える主要な代謝分解物は J のみで、最大 22.7% TAR で、ほかには 6 つの分解物が認められております。

こちらの 90 分間という数字ですが、こちらでも申請者に確認しまして、90 分で問題ございませんでした。

あと、與語先生から、分解物 J について別紙のほうに記載していないという御指摘をいただきましたので、追記させていただきました。

19 行目から、光分解試験です。こちら、太陽光又は紫外線を照射して実験されております。こちらの結果は、キノメチオナートから分解物 B、E が生じております。また、土壌の薄層に標識されたキノメチオナートを処理して、水銀ランプを照射したという試験も実施されておりました、こちらの推定半減期が 14 日という結果が出ております。分解物としては、分解物 E 及び E の二量体が生成すると推定されております。これらの試験なのですけれども、試験の詳細が不明である部分がございます、参考資料とさせていただきます。

6 行目から、土壌残留試験です。容器内と圃場で試験が実施されておりました、推定半減期はいずれも 10 日以内と短いものになっております。

6 番、作物残留試験です。まず、キノメチオナートを分析対象とした試験では、みかん（果皮）の 2.46 mg/kg というのが最大値でした。また、キノメチオナートと代謝物 B の骨格を含む代謝物という説明なのですが、これはキノメチオナートのカルボニル基が開裂した骨格を持つものということだと思っております、こちらの結果なのですけれども、みかんの果皮で 3.16 という結果が得られております。これは最大値ですね。

與語先生のほうから、19 行目、当初 1.87 と記載しておりましたが、こちら記載ミスでして、2.46 に修正させていただきました。

また、與語先生のコメントのみかん（果皮）の 3.16 のほうもおかしいのではないかと、いう御指摘の記載につきましては、ちょっと事務局の勘違いで與語先生のコメントを記載してしまいましたが、こちらはこういった御意図ではなかったということで、削除をお願いできればと思います。

以上、作物残留試験まで御説明させていただきました。

○ 西川座長

ありがとうございました。

それでは、同様にポイントだけ議論していきたいと思います。

まず、16 ページの 18 行目に與語先生のコメントがありまして、これはみかんの結果だけのことですか、あるいは全体ですか。結果の要約を申請者に確認してほしいというコメントですけれども。

○ 堀部課長補佐

これはみかんについての要求事項……。

○ 西川座長

みかんのことですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

じゃ、それはそのようにお願いいたします。

それから、18 ページの 15 行目から、これも與語先生から、これは好氣的土壤中運命試験についてのことですが、土壌水分を調製したのは、プレインキュベーションの前後と思われるので、その点を申請者に確認してくださいということで、これはこのようにお願いしたいと思います。

それから、19 ページの 13 行目から、與語先生からのコメントで、これは土壌吸脱着試験についてのことですが、滅菌しているかどうかは重要な点であるので、その旨を申請者に確認してくださいということですね。これもそのようにお願いしたいと思います。

それから、21 ページの 7 行目から、これは水中光分解試験②のことについてですが、その試験を実施した時期が東京・春の太陽光強度であると推察されるという回答が出てますけれども、これは與語先生は御覧になっているのですでしたか。まだのようでしたら……。

○ 堀部課長補佐

これは先週の末の段階で、座長、副座長に最終版をお送りはしております、先ほど事務局の勘違いで消させていただいたところも與語先生は御覧いただいておりますので、恐らくこの内容を與語先生は御覧いただいたと思います。特段のコメントはいただいております。

○ 西川座長

ありがとうございます。じゃあ、これは対応済みということにしたいと思います。

以上で議論すべきところは終わりかなと思うのですけれども、特にほかに御意見等ございましたら、お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

先生、先ほどの 16 ページのなすの代謝物の 5%、10%の書きぶりについては、ここは與語先生にももう一度御相談させていただくということでよろしいでしょうか。

○ 西川座長

すみません、1 個飛ばしました。統一的に 10%にするのであればこのままで構わない

けれども、それでいいのかという、そういうことですね。その点を與語先生に確認していただきたいと思います。

それでは、続きまして一般薬理試験から眼と皮膚に対する刺激性・感作性試験までですね。説明をよろしくをお願いします。

○ 横山評価専門官

一般薬理試験ですが、22 ページの最終行から始まっておりまして、ラット、マウス、ウサギを用いて、23 ページの表 13 のとおり試験が実施されております。こちらにつきまして若干不明な点がありまして、24 ページの 5 行目からですが、ウサギの腸管輸送ですとかラットの炭末輸送の尿量試験なので、動物使用数が記載されていないので、申請者に確認しましたが、このたたき台の数字のとおりで合っております。

また、川口先生のほうから、抄録が整っていないので、一般薬理試験が評価に値するかどうかということで御指摘をいただいているところです。

続きまして、急性毒性試験なのですが、表 14 のとおり試験が実施されておりまして、こちらにも観察された症状が不明なところもありますが、抄録にある範囲で情報を記載させていただいております。ラット、モルモットの経口では 1,500 以上という結果が得られているところです。また、経皮、腹腔内試験、あと吸入試験が実施されておりまして、いずれも強い結果ということではないかと考えております。

25 ページで、こちらにつきまして、まず抄録に記載されていた試験で情報が少なく LD<sub>50</sub> が求められていないものについては、たたき台に記載しておりません。

川口先生から、抄録の 7、8 については記載しないということには仕方がないということなのですが、抄録自体整っていないということで、この毒性試験が評価に値するかということで疑問を投げかけていただいております。

続きまして、眼・皮膚刺激性と皮膚感作性試験で、こちら、眼粘膜に対しては、無洗顔群で重度の刺激性、洗顔群では刺激性は認められておりません。皮膚に対しては弱い刺激性が認められ、モルモットを用いて Maximization 法で実施した皮膚感作性試験では陽性という結果になっております。

12 行目からなのですが、眼刺激性試験で洗顔群で投与 45 秒後に洗顔してしまったということで、ガイドラインでは 24 時間は洗顔してはならないという記載がございましたので、当初、この洗顔群の情報はたたき台に記載していなかったのですが、津田先生のほうから、重要な情報ということで、記載するようにと御指示をいただきまして、追記させていただきました。

以上、皮膚感作性試験まで御説明させていただきました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

まず、一般薬理試験について、使用動物数の記載がなかったので申請者に確認したところ、その数がわかったということですね。

それで、川口先生から、抄録が整っていないので、この薬理試験は評価に値しますかというコメントが出ておりますけれども、説明をよろしくお願いします。

○ 川口専門委員

動物数がわかったということで、少しはいいのかなというような気がしますが、余りにも情報が少ないので、何かこんなもので評価していいのかというのがちょっと経験不足でよくわかりませんでした。

○ 西川座長

ありがとうございます。動物数がわかったということから、評価は可能であるというふうに受け取りました。

次に、急性毒性試験について……。

○ 津田専門委員

先生。

○ 西川座長

どうぞ。

○ 津田専門委員

ちょっとよろしいですか。訂正というかコメントにも挙げていたのですが、23 ページの消化器系、「腸管輸送」は「腸管運動」に直してください。

○ 西川座長

23 ページの下から 2 つ目の消化器系のところの「腸管輸送」を「腸管」……何とおっしゃったのですか。

○ 津田専門委員

腸管運動です。これはバルーンで見ている。運動です。抄録のまとめも間違っているのです。多分、事務局が間違えたのかと思います。

○ 西川座長

その点、修正をお願いします。

続きまして、急性毒性試験について、これも川口先生のほうから先ほど薬理試験と同様のコメントが出ておりますけれども、説明をお願いいたします。

○ 川口専門委員

これも私の経験不足と思いますが、このようなもので評価に値するのかというのが、単に思った程度でございます。

○ 西川座長

長野先生、山手先生からは事務局の案でよいというコメントが出ております。どちらにしても、急性毒性試験はそんなに強いものではないというふうに思われます。

それから、次に眼の刺激性及び……。

○ 津田専門委員

先生、もう一つよろしいでしょうか。細かいことですが、吸入の LC<sub>50</sub> で長野先生から

も修正がされていますが、これは内容を見ると異様なのですね。最小致死量のほうが LC<sub>50</sub> よりも大きいという、よく理解のできないことが書いてあります。ですので、何か取り扱いを考えていただきたい。

○ 堀部課長補佐

抄録の毒-13 ページをごらんいただきたいのですが、津田先生の御指摘の部分は多分ここだと思うのですが、試験結果という表のちょうど中段に、LC<sub>50</sub> に関して、雌で 2,162 で、評価書では 3 けたにするということで 2,160 と長野先生から直していただいたのですが、その下の段をごらんいただくと、最小致死量が 2,406 という数字がありまして、それから (1,056) という数字があって、症状を呈することなく死亡した例のみでいくと 1,056 という数字があるので、それを一緒にすると 2,100 幾つという数字が出てきたのかなというふうには思ったのですが、その点をどのように取り扱えばいいかは御指示をいただければと思うのですが。

○ 西川座長

申請者に確認したほうがいいですね。

○ 津田専門委員

多分、予想するに、これは鼻暴露なのですね。操作中に死んだのじゃないかと思うのです。それを入れちゃったのだと思うのですが、そこを確認して整合性のとれたようにしてほしいと。

○ 西川座長

じゃあ、その点確認をお願いします。

それから、眼の刺激性、それから皮膚感作性等の試験についてですが、眼粘膜に対する試験で洗顔群の情報が記載されてなかったのですが、津田先生のほうからは、それも重要な情報であるので記載すべきであるというコメントが出ております。

補足をお願いします。

○ 津田専門委員

24 時間洗ってはいけないというのは、無洗顔群でその後でフローセンなんかで調べるときに、洗うことが必要な場合には 24 時間以降に洗いなさいということで、洗顔群は洗顔群でまた直後に洗う実験をするということですので、両方を記載することが必要です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ほかに御意見ございますでしょうか。

○ 山手専門委員

今の点で……。

○ 西川座長

どうぞ、山手先生。

○ 山手専門委員

聞きたいのですけれども、この場合は、直後の洗顔という、「直後」という言葉は入れる必要はないのでしょうか。

○ 津田専門委員

洗うときは直後ですので、通常要らないと思います。

○ 山手専門委員

通常要らないということでもいいでしょうか。

○ 津田専門委員

はい。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。

ほかにございますでしょうか。

ないようですので、それでは亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

25 ページの 16 行目、最終行から、まずラットの 90 日間亜急性試験でございます。

26 ページ、御覧いただきまして、毒性所見は表 16 にお示ししております。まとめとしましては、60 ppm 以上の投与群の雄で体重増加抑制、60 ppm 以上の投与群の雌で MCH 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm で考えられたということで取りまとめさせていただいております。

こちらにつきまして、あらかじめ 14 行目から御意見を伺いたい点として記載させていただいたのですけれども、体重についてなのですが、申請者では雄で 500 ppm 投与群、雌では 150 ppm 以上投与群の体重増加抑制を影響としておりますが、本たたき台では抄録の 23 ページの体重増加量と 26 ページの表で有意差の見られた用量を影響としておりますということで、こちら、23 ページの表は経時変化などがわかるような表になっておりまして、ちょっと御覧いただいたほうがよろしいかと思っておりますので。まず、抄録の毒-23 ページで、こちらの上から 2 番目の 3、体重増加量という表になりますが、こちらの結果と毒-26 ページのこちらの⑥に記載のあります表、こちらの 2 つの体重の表がございまして、こちらから有意差の見られたものを影響としてとっておりまして、御検討をお願いした次第です。

これに関しまして長野先生から、体重への影響は雌雄とも 150 ppm 以上と思えます。理由としましては、毒-23 の 3 の表の体重増加量をもとに判断すると。毒-26 ページの表の剖検時体重は絶食した体重であると思われること、また各群の測定条件が同じであるという保証がないので、NOAEL のデータにしないほうがよいと思えますという御意見をいただいております。

この取りまとめについて詳細がちょっとわからない部分もありましたので、あらかじめ申請者に確認しましたところ、毒-26 ページのほうの表は、試験終了時——と殺時ですね、こちらの平均体重で、毒-23 ページのほうの体重増加量につきましては、各週の平

均体重をあらわして、毒-26 ページの表中の体重を最終体重、毒-23 の表中には測定週として試験終了時の数値を追記したということで回答が来ております。

次に、15 行目からなのですがすけれども、申請者は雄で 500 ppm、雌では 150 ppm 以上で貧血症状を毒性としているのですが、雌では 60 ppm 以上投与群で平均赤血球色素量ですか、こちらの減少に有意差が認められておりましたので、毒性として記載させていただいております。

こちらについて津田先生から、こちらの MCH の減少のみでは貧血としません。また、変化も軽微で、用量依存性が明確でないので、省いてよい。長野先生からは、60 ppm 投与群の MCH 減少は、同時に RBC とか Hb、Ht に変化が見られないので、毒性としないのが一般的だと思います。山手先生からは、毒性変化として造血毒性が疑われるので、事務局案のほうに同意ということで、さらに川口先生からも事務局案に同意ということで御意見をいただいております。

また、こちら 1 行目から、川口先生から御意見いただいているのですが、毒-32 ページということで御指摘いただいている、生化学検査の毒性が反映されていないのではないですかという御指摘をいただいております、毒-32 というのが抄録ではイヌの試験に該当しております、こちら、御指摘の箇所について、申しわけないのですが、後ほど確認させていただければと思います。

続きまして、3 行目からの 90 日間のイヌの亜急性試験で、毒性所見のほうは表 17 にお示しさせていただいております。結果としましては、20 mg/kg 投与群の雄で RBC 減少等、同群の雌で空腸の細胞浸潤が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられたというふうに取りまとめさせていただいておりますが、これにつきまして、14 行目からなのですがすけれども、事務局から、200 mg/kg 以上投与群の雌の脾臓の絶対及び比重量の有意な増加について、抄録では病理組織学的変化が見られなかったため毒性としていないのですが、貧血状態が認められていることから、たたき台で毒性としてまとめさせていただいております。また、同群の雄では増加傾向が認められていますが、有意な増加でなかったため毒性としませんでしたので、この点御確認をお願いしております。

これに対しまして津田先生からは、絶対及び比重量の両方の有意な増加は一般に毒性とするので、これでよい。長野先生からは、事務局の意見でよいと。続きまして、28 ページで長野先生から、事務局の意見でよい、山手先生からもこれでよい、川口先生からもよいというふうに御意見いただいております。

川口先生からさらに別に、2 mg/kg の雄の Hb 減少を毒性ということで、毒性とするならば検討が必要ということで、表 17 のほうに Hb の減少について御追記いただいたところでございます。

続きまして、28 ページ、3 行目からのラットの亜急性神経毒性試験で、こちらにつきまして、毒性所見は表 19 にお示ししております。結果といたしまして、1,000 ppm 以上

投与群の雄で Hb 減少等、同群の雌で体重増加抑制等が認められたので、一般毒性の無毒性量は雌雄とも 100 ppm、神経毒性は認められなかったというふうに取りまとめさせていただきます。

川口先生のほうから、PLT と Ret のほうの増加について、こちら御追記いただいております。こちらについては事務局のほうで確認しましたところ、有意差のないものでしたので、記載するというのであれば、表の脚注に、有意差はないが影響としたというような記載が必要かどうか、こちらについても後で御指示いただければと思います。

以上、亜急性毒性試験でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず 26 ページの 90 日間のラットの試験についてです。雄の体重増加抑制をどの分岐からとるかについて、90 日間といえども 2 つのデータがありまして、剖検前に絶食する前に測定した数値と、それから剖検時に絶食後に測定した値があつて、長野先生のほうからは、絶食を加えないデータのほうがより正確ではないかという御意見が出ております。

長野先生、よろしく申し上げます。

○ 長野専門参考人

一般的には、体重というと、やはり体重という項目の中で持ってきたものを使うというのが一般的だと思います。特に、この抄録の内容をずっと見てきますと、どうも試験の質自体がかなり不安だなと思います。その中で、こういう現象というのは、試験が終了してから解剖までの間にどうも差が出るような操作をしてしまったような気がしました。そういう意味で NOAEL には使わないほうが良いと判断しました。

○ 西川座長

私も今の説明を聞いて、長野先生の御意見がごもっともかなと思いましたが、ほかに御意見ございますか。

よろしいですか。どっちを——山手先生どうぞ。

○ 山手専門委員

今議論されているのは 60 ppm の最終体重というやつですよ。

○ 西川座長

そうです。

○ 山手専門委員

それが絶食したときの体重ではないかということで、これは血液をとるときに絶食したという記述はどこかにありましたかね。絶食して……。

○ 長野専門参考人

記載したものはあります。

○ 山手専門委員

ありましたか。

○ 長野専門参考人

あります。

○ 山手専門委員

ああそうですか。絶食は多分しているとは思うのですけれども、私自身は、最終体重で 60 ppm に影響——95 ですよ。95%ということ、その辺が絶食したか否かが、していると——わかりませんが、わからないという点があることを含めれば、とっておいたほうがいいのじゃないかなと思ったのですけれども。1983 年の試験ですね、これはたしか。その当時、していると思いますけれども、していない可能性も含めると、はっきりしていないということを含めれば、最終体重ということで、有意差があったということは、60 ppm のところはとっておいたほうがいいかなという気が私はいたします。

○ 西川座長

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

新しい抄録のほうを見ますと、毒-23 ページの表にも追記してきているのですよね、申請者は。ですよ。申請者としてはとってほしいということなのでしょうかね。

○ 横山評価専門官

こちらは、毒-23 のほうの表の最後に、この毒-26 のほうの最終体重というものを記載してきたというふうに理解しています。

○ 川口専門委員

それを加味すると、一応とっていたほうがいいのじゃないかと思われま。

○ 津田専門委員

すみません。

○ 西川座長

あっ、どうぞ。

○ 津田専門委員

僕も書いたものであれですが、僕は山手先生と同じ意見で、当然とるべきだと思っています。

○ 西川座長

毒-23 の真ん中の表を見ますと、60 の群では 13 週では 102 で、むしろ体重が若干ふえているのですよね。これは経時的に体重推移を見ているんですけども、13 週の時点では 60 の分は 102 と書いてあって、むしろコントロールよりも少し重いので、僕は長野先生の意見がいいのかなというふうに考えました。

○ 津田専門委員

用量を上げていくと体重抑制が明確になりますよね。それから、後ろに行くに従って体重増加抑制が明確になりますね。そして、有意差が少なくとも 60 では最終的に出ていま

すので、僕はとったほうがいいと思います。

○ 長野専門参考人

やはり僕はこの 13 週という、一番最後の週の最後の日ですよね。それで、体重をはかったと。多分、翌日あたりから解剖しましょうという。そしたら急に、その最終のときには対照群では 102%だったのに、解剖したら下がったと。これはちょっと普通では考えられないかなというふうに思います。多分、絶食した場合でしたら、検体も除いているわけですよね。

○ 山手専門委員

私のほうも長野先生の御意見はわかるのです。絶食したという確定的なことがないので、それだったらとっておいたほうがいいのかなとは思いますが、ただ、この最終終了時の体重を見ると、150 ppm の雄を見ると、13 週、96 でしたのが 90 なので、それぞれ 5 g ずつ減っているの、ひょっとしたら絶食しているのかなとは思いますが、それはあくまでも推測です、もう。わかりません。

○ 西川座長

これはパーセントでしょう。

○ 山手専門委員

ええ、パーセントです。ただ、終了時、103 週で差がなくても、最終剖検時の体重をはかると影響が出たということは、あってもおかしくはないと思いますけれども。わかりません。

○ 西川座長

ADI には関係ないのでどちらでもいいのですけれども、どうしましょう。今の説明を伺っていると、長野先生のお考えのほうがいいかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

座長にお任せします。

○ 西川座長

じゃあ、そのようにしたいと思います。

それから、もう一つ同じ試験で、MCH の減少をとるかとらないかという話があって、これも一応意見が分かれておりますけれども、この所見についてほかの剤の扱いはどうなっていましたでしょうか。

○ 堀部課長補佐

基本的には、動いているものであれば、事実として表に書いているというケースのほうが多いように思いますが、先生方のエキスパートジャッジとして、これは毒性でないという御判断をいただくのであれば、削除というのもエキスパートの判断としてあり得ると思います。お任せばかりで恐縮ですが、そのような状況だと思います。

○ 西川座長

いかがでしょうか。津田先生はこれを毒性ととる必要がないという御意見、長野先生も同じですね。一方、山手先生と川口先生はとるということで、意見が分かれましたがけれども。

○ 山手専門委員

あくまでも貧血が毒性だという前提で考えれば、この変化は軽微で、毒性のほかの項目を伴ってなければ、それは貧血という毒性はとれないと思うのですけれども、何か血液に対する毒性を疑って所見をとるとするならば、この RBC、Hb、Ht、MCH も含めて、一つでも動いていれば、やっぱり有意差があればとっておくべきだと私は考えているのですけれども。これはほかの試験、剤においても多分そういうとり方をしていると思います。

○ 西川座長

他の剤でも MCH 減少だけを毒性と評価したということがあるようですので、ここは安全サイドに立ってとる方向にしたいと思えますけれども、いかがですか。この剤そのものが造血器に対する影響があるということを含めてですけれども。

○ 長野専門参考人

やはりこれ、こういう場合、いつでも自分で報告書を書く場合とか、どうしようか迷う例ですよ。それで、やはりほかの試験での例と合わせればいいという、そちらでお願いいたします。

○ 西川座長

じゃあ、既に同様の評価をした剤があるということ踏まえて、今回のこのケースも毒性として採用するということにしたいと思えます。ありがとうございました。

それで、この試験で、川口先生から生化学のということ、これはイヌの試験と勘違いされたということでしょうか。

○ 川口専門委員

誤植です。なぜか変なところをコピー・ペーストしてしまったみたいで。毒-25 ページのところに生化学の検査の値があるのですけれども、雄のコレステロールの値が 500 で、1 番と 2 番が両方の時期で有意差がついてはいるのですけれども、有意差がついているので一応とるということであれば、これをとったほうがいいのか。そのことです。完全に誤植で、申しわけありません。

○ 西川座長

この Bil と TG じゃなくて……。

○ 川口専門委員

そうです。

○ 西川座長

コレステロールということですか。

○ 川口専門委員

はい。

○ 西川座長

確かに雄の一番高い用量では減少しているようですけれども、コレステロールの減少というのは毒性ととっていましたか。否定はできないでしょうけれども。

○ 堀部課長補佐

肝臓に影響がある場合だと特にとっているとは思うのですけれども。中性脂質はこの試験、どうもはかってないようなのでちょっとよくわからないのですが、コレステロールの減少というのを毒性と見るべきかどうかは、まさに先生方の御判断かなと思うのですが。

○ 西川座長

御意見ありましたら。長野先生、いかがですか。

○ 長野専門参考人

多分、コレステロールは、体重が下がっているわけですから、その影響だと思います。

○ 西川座長

そうですね。というふうに理解できますので。でも、体重が減ったことを毒性と考えれば、それに随伴する所見ではありますよね。一番高い用量の所見ですので、これも大勢に影響はないですが。

ちなみに、コレステロールの減少を毒性とした評価というのはあったのですか。事務局にお伺いします。

○ 堀部課長補佐

とっさには記憶にないのですけれども、どうしましょう、少し事例を調べて、とっていただければという感じでしょうか、それとも……。ちょっととっさには出てまいりません。すみません。

○ 西川座長

ちょっと事務局に調べていただいてということによろしいですか。

じゃあ、そのようにお願いします。

次が、2番目の……。

○ 横山評価専門官

先生、申しわけありません。今の試験のところで先生御指摘の Bil のほうは、雄の最高用量に追記ということになります。こちら、1カ月後に有意差がついて、3カ月後ではついてないようなのですけれども、この辺の考え方を御教示いただければと思うのですけれども。

○ 西川座長

毒-20……。

○ 横山評価専門官

毒-25の表。

○ 西川座長

5ですか。川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

一応、Bil 等については、下に注釈が書いてあると思うのですが、ALP、GOT、GPT、Bil はほにゃほにゃと否定しています。その記載があるので、いいのじゃないかと思いましたが。否定でいいのじゃないかと思いますが。

○ 西川座長

じゃあ、Bil については毒性とは判断しないということにしたいと思います。

次に、2 番目のイヌの 90 日試験について、これも、2 つあって、1 つは脾臓の絶対及び相対重量の増加については、これはルールに従えば毒性ととってきていますので、そのようにしたいと思います。逆に、有意差がないものは毒性としないという判断にしたいと思います。

それからもう一つ、川口先生のほうから、雄の 2 mg/kg 体重/日の群で Hb の減少があるのですが、それを検討する必要がないかということです。

川口先生、お願いできますか。

○ 川口専門委員

毒-31 のところの上のほうの表に Hb がありまして、4 週の測定値のほうだけなのですけれども、一番最低用量の 2 のところにも 93 ということで、一応有意差はついております。どうしたものかと思って取り上げてみました。

○ 西川座長

これはちょっとデータを見てみたのですが、13 週のところでは一番高い用量の 200 の群でしか Hb などの減少が見られないということで、通常は 13 週のデータを重視するのは当然だと思いますけれども、いかがでしょうかね、ちょっと御意見を。

○ 川口専門委員

あと、下のほうの文章に、下から 7 行目か 8 行目ぐらいに、「2 mg/kg 投与群雄で血色素の有意な減少が」というふうに書いているのですが、この否定の仕方がちょっとよくわからなくて、このルールでいくと、Hb の減少というのは 200 mg/kg のところにしか書けないのじゃないかなというような記載の書き方をしていると思うのですが、それも含めてです。

○ 西川座長

だから、4 週のところのデータは、13 週でないからという、否定できるとは言えないと思いますね。もちろん、貧血は一過性にあったというふうに判断すべきだと思うのですが、この 93%ですか、7%ぐらいの減少を明らかな毒性ととるかどうかというようなところもあると思うのですよね。

山手先生、御意見ありますか。

○ 山手専門委員

これは統計処理されて有意差がついているということですね、0.05 です。多分、申請者の解釈は、2 では 93 で、4 週のみで 93 と。13 はないと。一方、20 も同じ傾向だ

けれども、4週目の83は重いだらうという見方だと思います。有意差の0.05と0.01をどう解釈するかという。匹数が少ないので、そういう解釈だと思いますけれども。私自身は申請者のほうの考え方でいいのかなという気がします。2の4週目の93はこの場合はとらなくてもいいのかなという気がしますけれども、非常に難しいところです。

○ 西川座長

ありがとうございます。イヌの試験で各群の匹数が少ないということも当然考慮しないといけないのですけれども。

長野先生、いかがですか。

○ 長野専門参考人

4匹ですよ。4匹で5%と1%の差というのは、どういう計算になっているのかなという気はします。そういう意味ではちょっと判断のしようがない数字かと思いますが。

○ 西川座長

4週のみで見られた一過性の軽度の貧血傾向ということはあると思うのですけれども、あえて毒性とまではする必要がないと思うのですけれども、いかがでしょうか。

川口先生はこれを毒性ととるべきという御意見でしたでしょうか。

○ 川口専門委員

そうですね。毒性の30日の申請者がこれを否定している根拠で、4週と13週、両方ではないからみたいな書き方をしているので、もしそのとおりの理論でいくのであれば、今回とるのは200 mg/kgだけでいいのじゃないかと思うのですけれども。

○ 西川座長

そうですね。この考察がちょっとおかしいですよ。

○ 山手専門委員

多分、この20の4週の変化は、赤血球、Htも全部下がっているんで、そこを含めてやはり意義があるだろうと。先ほどのMCHの話とちょっと関連するかもしれませんが。この場合は多分、4つ組み、5つ組みになるのでしょうかけれども、それを含めて、20 mg/kgのHbの83の減少は意義があるだろうというとり方をしていると思います。もしそうであれば、農薬抄録のほうもそういう記載をするようにという指示をして、この委員会では2の4週はとらないという方向でいいのじゃないかなと私は思いますけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。

今の山手先生の御意見はごもっともな意見だと思うのですけれども、よろしいですか。

じゃあ、本部会ではそのように評価するとして、申請者に考察を少し検討してほしいということを伝えてください。

それから、3番目のラットの亜急性神経毒性試験について、これも川口先生から、血小板と網状赤血球の増加が、有意差がないけれども増加しているんで、この剤が貧血を引き

起こす剤であるということから考えて、意味があることなので——はいどうぞ。

○ 川口専門委員

毒-43 の表を見てみますと、雌のほうの最高用量に一応有意差はついている表記があるのですが、御確認いただけますか。

上のほうの表に、血小板と網赤血球数というのがあって、一応有意差の矢印がついてはいるのですけれども。

○ 西川座長

本当ですね。有意差があるのですね、これ。

○ 横山評価専門官

先生、申しわけありませんでした。

○ 西川座長

ですから、これは脚注なしでそのまま表に追加ということをお願いしたいと思います。

○ 横山評価専門官

はい。ありがとうございました。

○ 西川座長

ありがとうございました。

それでは、続けて……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、確認をお願いしてもいいですか。先ほどのラットの 90 日の体重なのですから、これは 150 は毒性だという理解で間違いないですね。

○ 西川座長

雄雌とも 150 が……。

○ 堀部課長補佐

雄雌とも 150 ということで。

○ 西川座長

そういうことです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。すみません。

○ 西川座長

では、慢性毒性及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

28 ページの 19 行目からになります。ラットの 2 年間慢性毒性試験です。こちら、本試験において、投与群では、検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 12 ppm であると考えられたというふうに取りまとめさせていただいております。こちらは不明な点がございましたので、あらかじめ報告書を取り寄せまして、今日、机上に配布させていただきました。川口先生のほうからは、ちょっと抄録が

整っていないということで、参考資料扱いが妥当ではというふうに御意見をいただいております。

あと、事務局のほうから、これは情報提供ですが、事務局のほうで参照しております海外評価書では、本試験を ADI の設定根拠としているようなこともございます。また、ちょっと評価書のほうが少しわかりにくくて申しわけないのですが、こちらの今御説明した 1 番のこのラットの 2 年間慢性毒性試験は、評価書ですと 32 ページの (5) 2 年間発がん性試験、ラットの試験なのですが、こちらをまず実施しまして、最低用量で肝臓の絶対重量の増加が認められたということで、追加で実施した試験という位置づけになっておりまして、この辺も 5 番の試験とあわせて御検討をいただければと思います。補足でした。

続きまして、29 ページの 7 行目で、イヌの 1 年間の試験です。毒性所見については、表 22 にお示しさせていただきました。こちら、まとめとしましては、75 ppm 以上投与群の雌雄でクッパー細胞の増加等と、ちょっとこちらは先生からいろいろ御意見いただいております、未確認の部分があるのですけれども、後で御意見をお願いしたいと思うのですが、無毒性量は雌雄とも 25 ppm ということで取りまとめさせていただきます。

加筆ですとか表 22 の御修正をいただいております、それとさらに少し順番に御説明させていただきますと、まず事務局から、21 行目からで、雄の最高用量で前立腺過形成と炎症が出ておりまして、これを毒性所見と考えたらよいかどうか、あらかじめ伺いさせていただきます。先生からは、削除でよろしいということで御意見いただいております。

続きまして、30 ページの 1 行目、クッパー細胞の増加には用量相関性が明らかに認められていないのですが、肝臓の所見があったので、雌雄とも 75 ppm 以上で毒性のほうにまとめさせていただきます。御検討をお願いしております。

長野先生から、クッパー細胞をエンドポイントとして無毒性量を雌雄とも 25 ppm とすることはできないと考えます。理由として、雄は 25 ppm 群でも、75 ppm 以上と同様にクッパー細胞の所見があり、雌は用量相関性がない。また、抄録の中にはクッパー細胞の所見が増生というような記載が見つかりませんでしたという御指摘です。

山手先生からは、表 22 に記載されている肝所見の出現意義が毒性学的にやや不明ですが、肝毒性はあると思います。繊維化や胆管増生から判断すると、慢性的な肝炎の影響が示唆されます。よって、クッパー細胞の所見は取り上げる必要があると思います。

川口先生から、クッパー細胞の増加という所見はありませんというふうに御指摘いただきました。

これは追加の御説明ですが、2 行目から、JMPR と豪州では、本試験を ADI 設定根拠としておりますという旨の御説明です。

続きまして、4 行目から、28 か月のイヌの慢性毒性試験です。こちらは試験の詳細が不明なので、たたき台では参考資料とさせていただきます。結果といたしましては、

検体投与による影響は認められなかったので、本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 50 ppm であると考えられております。

先ほどの参考資料とすることについては、長野先生から、試験条件の詳細が不明で、また使用動物数が少ないためという理由としたほうがよい、山手先生からは、参考資料でよいと、川口先生からも参考資料でよいというふうにあらかじめ御意見をいただいております。

続きまして、31 ページの 2 行目ですが、マウスの併合試験です。毒性所見は表 24 に取りまとめさせていただいております。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 270 ppm 以上投与群の雄で脾の比重量増加、90 ppm 以上投与群の雌で脾絶対及び比重量の増加が認められたので、無毒性量は雄で 90 ppm、雌で 90 ppm 未満であると考えられた、発がん性は認められなかったというふうに取りまとめさせていただいております。

表 24 につきましては、川口先生から、最高用量の雌の体重増加抑制について御追記いただいております。

あと、試験の扱いですが、20 行目からで、抄録で本試験のタイトルは発がん性試験となっているのですが、本試験で検査された項目をガイドラインなどに照らし合わせまして、このたたき台では併合試験と整理させていただきました。

21 行目からですけれども、貧血症状を考慮しまして、800 ppm 投与群の雄及び 270 ppm 以上投与群の雌の脾髄外造血を毒性としてまとめさせていただきました。抄録では血液学的及び病理組織学的変化がないことから毒性としていませんが、雄では 270 ppm 以上投与群の脾臓の比重量増加を毒性とまとめさせていただきました。また、雌では、90 ppm 以上投与群の脾臓の絶対と比重量の増加に有意差があり、用量相関性もあるので、毒性とまとめております。

長野先生、山手先生、川口先生から、この案でよろしいとの御意見をいただいております。

また、32 ページの 1 行目から、Cre の増加には用量相関性が乏しいのですが、毒性としてよろしいかどうか御質問させていただきました。津田先生から、事務局案でよいと、Cre も、腎病変の増加が見られることから、毒性としてよいというふうに御意見いただいております。長野先生、山手先生、川口先生からも残してよいという御意見をいただいております。

続きまして、32 ページの 3 行目、ラットの 2 年間発がん性試験です。こちら、まず検体摂取量についてなのですが、長野先生から御指摘いただきまして、少な過ぎるということで、確認しました結果、動物当たりの投与量ということがわかりましたので、表のほう、記載を改めさせていただきました。抄録のほうを確認したということです。

毒性所見は 33 ページの表 26 にお示ししたとおりです。投与に関連した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 150 ppm 以上投与群の雌雄

で肝臓の空胞化を伴う肝細胞腫大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm であると考えられた、発がん性は認められなかったというふうにまとめさせていただきました。

こちらにも、試験の扱いですが、7 行目から、試験自体のタイトルは併合試験となっておりますが、1 年間慢性毒性群がなくて、経時的な検査が不足していると考えましたので、発がん試験というふうにさせていただきました。

また、8 行目からですけれども、農薬抄録では、すべての投与群で肝臓の絶対重量が増加したので NOAEL を設定できないとしています。たたき台では、150 ppm 以上の肝臓の病理組織学的変化を毒性として NOAEL を設定しました。抄録では、追加の 2 年間慢性毒性試験を実施して、2 試験を総合的に判断して、本試験の NOAEL を雌雄とも 60 ppm としています。この 2 試験では用いたラットの系統が異なり、動物数が違いますので、総合評価はできないのではないかとということで、質問を投げかけさせていただきました。

これにつきまして、津田先生から、肝臓の比体重変化のデータがあれば評価が容易になる。山手先生からは、肝毒性はあると思います。絶対重量の増加のみでは毒性と判断できないので、示される解釈でよいと思います。長野先生からも、事務局の意見でよろしいという意見です。川口先生からは、相対重量がないので、評価が困難ですという御意見をいただきました。

これにつきまして、報告書も確認させていただいたのですけれども、比重量、肝臓の相対重量については特段の情報がそもそも載っておりませんでしたので、この辺も踏まえて後で御意見いただければと思います。

続きまして、9 行目から、事務局からですが、生存率は 25%を下回ってはいないので、ガイドライン上は許容できる範囲ですが、途中死亡動物に各群の差が雄のほうで大きくなっているということで、質問を投げかけさせていただきました。

長野先生から、各群の差が雄で大きくなっていますが、最高用量群と対照群の間に差がないので、発がん性の評価に問題はない。山手先生から、この程度であれば、評価する方向で検討する必要がある。川口先生から、病理組織学的検査なども含め、抄録に不備が多過ぎます。本試験は評価に値しますかという御指摘をいただいております。

続きまして、34 ページの 1 行目からの事務局からですが、3 世代繁殖試験、後で御説明しますが、こちらで生殖への影響が認められています。精巣の精子形成への影響はどの用量から毒性所見と考えればよろしいか、質問を投げかけさせていただきました。

長野先生からは、500 ppm 群だけだと思います。なお、精子形成の減少のデータは問題があるということで、まず、使用動物数と検査動物数の間に差があり、どの動物を対象に病理検査を実施したのか不明。また、90 日間亜急性試験では精巣への影響が認められず、2 年間試験のみで見られた精子形成の減少の意義が不明という御指摘をいただいております。山手先生からは、有意差についてメーカーに確認してほしいという御指摘です。2 年間飼育のラットには精巣腫瘍ができるので、精子減少の所見の理解は会議で検討する必要

があるという御意見をいただいております。

続きまして、2行目の事務局からで、こちらは試験の報告書を取り寄せて確認した内容で、先ほど申し上げたとおり、肝の比重量と雌雄別の病理組織学的検査の結果が報告書でもそのような取りまとめはされておりました。

次に、4行目、2年間発がん性試験（ラット）でございます。こちら、結果としましては、投与群で良性腫瘍の数は増加したが、悪性腫瘍の発生数は対照群とほぼ同等であったというふうに取りまとめさせていただいております。試験の扱いとして、1群当たりの動物数が少なかったため、発がん性は認められなかったという記載はしませんでした。また、この試験自体、参考資料として整理しております。

長野先生のほうから、平均検体摂取量、本文の6行目ですが、100 mg/kgと記載してしまったのですが、これはそうではありませんと御指摘いただきまして、抄録を確認しましたらやはりそうではございませんので、削除させていただきました。申しわけありませんでした。

また、この試験につきまして、35ページの上のほうですが、川口先生から参考資料でよいが、評価に値するものかどうかという御指摘をいただいております。

以上、慢性毒性までです。

○ 西川座長

ありがとうございました。

それでは、まず最初がラットの2年間の慢性毒性試験で、29ページに、古い試験であるので、川口先生から——その前にメーカーに報告書を確認したところ、一応それが提出されたということです。その机上の配布資料ですけれども、それを見た上で、川口先生、いかがでしょうか。この御意見をお願いします。

○ 川口専門委員

机上配布資料があるのはわかりましたけれども、中身は見る暇もありませんので、検討しておりません。

○ 西川座長

これは既にメールで送っていただいたものでしたでしょうか、あるいは持ち帰りはだめということですか。

○ 横山評価専門官

先週の遅い段階にメールでお送りさせていただいております。

○ 西川座長

ですから、この会議の後にでも少しゆっくり御覧いただければと思います。

○ 川口専門委員

了解しました。

○ 西川座長

一応、不明な点が多いのですが、評価するという方向で進めたいと思います。特

にこの試験が Jmpr と豪州での ADI 設定根拠となった試験でありますので。

よろしいですね。

次が 2 つ目のイヌの 1 年間の試験ですけれども、30 ページの 1 行目にクッパー細胞についての御意見が出ております。それで、抄録を見たところ、所見としてはクッパー細胞としか書いてなくて、クッパー細胞の増加とまでは書いてなかったというふうに理解しております。それで、この扱いですが、やはりその点については、細かいといえれば細かいのですけれども、どういう毒性所見であったかがよくわからないので、申請者に確認することにしたと思います。

それから、30 ページの 2 行目に、長野委員からのコメントがあって、これはどういうことですか。長野先生、説明をお願いします。30 ページの 2 行目のボックスです。

○ 長野専門参考人

これは、評価の項で記載していたのですが、要するに、この評価書の中で ADI の根拠となった試験が 11 の 1 のラットの 2 年間の慢性毒性試験になっていますが、豪州の評価書等と同様に、このイヌの試験も一緒にして評価しないと 0.6 という数字が出てきませんという意味合いで書いてあります。

○ 西川座長

わかりました。ありがとうございます。

じゃ、これは最後に議論するというようにしたいと思います。

それから、3 つ目のイヌの 28 か月間の慢性毒性試験、これは参考資料にするということで、皆さんからのその取り扱いでよいという御意見が出ております。これ、各群 2 匹の試験なのでやむを得ないとは思いますが、1 つ、その中の 1 匹に肝臓に好酸性封入体というのがたしか出ていたと思うのですが、それは記載する必要があるかどうかについて御意見をいただければと思います。

○ 堀部課長補佐

抄録の毒-69 ページ、ごらんください。⑦番の組織学的な所見のところの「検体投与に起因すると思われる」という文章が始まるころなのですけれども、その後ろ、50 ppm 群の雌の 1 匹の肝臓に好酸性の核内封入体と核の大小不同や好塩基性の封入体を有する巨核細胞が見られる例があったという事実が記載をされております。この部分を記載すべきかどうかということをお議論いただければと思います。

○ 西川座長

山手先生、お詳しいと思いますので、御意見をお願いします。

○ 山手専門委員

封入体ということですので、感染症としてはイヌのウイルス性肝炎というのがありますけれども、核内に好塩基性の封入体をつくります。ただ、その場合は肝臓の凝固壊死を伴いますので、この所見を見る限りでは違うのじゃないかなと思います。

一方で、イヌに限っていえば、肝臓の細胞質内に生理状態でも核内封入体が出るという

所見があります。これはブリックボディと言われているのですけれども、肝臓、腎臓の核内に生理的状态で封入体が出ることがあると。多くは加齢に伴って増えると言われていましてけれども、これ、週齢からいえば、そこまでは加齢というほどではないですけれども、通常の固体でも出る所見だと思います。ですから、この封入体に関しては記載する必要がないと私は思います。ただ、核の大小不同というのがちょっとついているところが、そこまでどう読み取ったのかがわかりません。ただ、1例であるということと、イヌでは核内封入体が生理的状态でもあるということを考えれば、僕は必要はないと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ほかにございますか。もしないようでしたら、あえて記載しないということにしたいと思います。ありがとうございました。

それから、次が4番目のマウスの21か月の慢性毒性／発がん性併合試験についてです。これについてはいろいろ御意見をいただいているのですが、結果として皆さんの意見が一致しているようですので、事務局案のとおりの形でいきたいと思います。

それから、5番目のラットの2年間の発がん性試験について、いろいろ検体摂取量等の修正がありますけれども、主なところは、まず33ページの8行目にあります肝臓の絶対重量についてですが、確かに比重量のデータがないので評価が難しいということになると思いますが、この点について何か御意見、補足等ありましたらお願いいたします。

これは、だから、34ページの2行目にメーカーに確認中ということがありますので、それに含まれるというふうに理解してよろしいですね。そうですね。

○ 横山評価専門官

恐れ入ります。確認としましては、報告書を手に入しまして、それが机上に配布させていただいたものなのですが、それを見る限りでは比重量についての記載が報告書にはございませんでした。すみません。

○ 西川座長

失礼しました。報告書は提出されたけれども、そこには肝の比重量、それから雌雄別の病理組織学的な検査の結果がなかったということです。御意見をよろしくお願いします。

○ 山手専門委員

この委員会の方針としては、絶対重量と比重量、双方が上がらないと毒性としてはとらないという方針なので、僕は基本的にはそれでいいとは思いますが。ただ、その当時、比重量まで意識して毒性試験を行ったかという点、1960年代なのでしてないのかなと思います。それで、絶対重量だけの動きを見ると、やはりちょっと10 ppm以上からふえているので、肝臓への毒性の影響はうかがえる所見かなとは思いますが。ただ、この委員会の方針としてはちょっと科学的にそれが評価できないので、従来どおりの絶対重量と比重量の増加でないということで、とらなくていいと私は判断して、これらのコメントを書かせていただきました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

今の山手先生の御意見に対してコメント等ありましたら、お願いします。

○ 長野専門参考人

この肝臓の絶対重量を見ていると、10 mg から 500 mg まで、用量が 50 倍違ってほとんど重量の変化がなくて、コントロールだけ下がっているのですよね。そういう意味で、本当にこれが被験物質の影響と言えるのかなということで、僕は外したほうが良いというふうに思いました。

○ 西川座長

肝臓の絶対重量はとらないほうがよいという御意見が出ました。よろしいですか。

じゃあ、一応そのようにしたいと思います。

それから、33 ページの 9 行目に死亡率等についての事務局からの質問があつて、長野先生は発がん性の評価は問題ないと。山手先生もこの程度なら容認できると。川口先生はちょっと不備が大き過ぎるので評価できるかどうかという、クエスチョンマークがついているのですけれども、いかがですか。

○ 川口専門委員

次のところも一緒にあわせて説明したいと思うのですけれども。毒-50 のところに病理の組織評価の一覧表と思われるものがあるのですけれども、まず最初に、タイトルからしてこれはクエスチョンマークなのですけれども、腫瘍性病変と書いている割には、下に書いてあるのは比腫瘍性病変が書いてあるとか、所見の中身、例えば肝臓の一番上、「細胞の質腫大」なんていう言葉はないはずで、ちょっと不備が多過ぎるので、評価する気にもならなかったというのが現状です。

○ 西川座長

確かに、細かく見ていくと変ですね。これは細胞質の腫大ですかね。

○ 川口専門委員

そうだと思います。

○ 西川座長

「の」と「質」が逆になっています。とか、ちょっと抄録に不備があるということですので。細かい点を除けば評価はしたいと思っておりますけれども、御理解いただければと思います。

次が、34 ページの 1 行目から生殖への影響について、精子形成の減少のデータのとり方に問題があるという指摘があります。それで、使用動物数と検査動物数の間に差があるということと、一体 2 年間の試験で観察された精子形成の減少がどんな意義があるとか、長野先生からコメントが出ております。

長野先生、説明をお願いいたします。

○ 長野専門参考人

やはり今、川口先生がおっしゃられましたように、この病理の検査自体、大変質が悪い内容です。それと、今、50匹で、その半分も検査してない。約3分の1です。その上で数字で評価するという自体は大変無理なのかなと。そういう意味ではやはり問題があると。その中で、精子の形成の減少というものが2年の試験で出た場合、普通、2年のがん原性試験のラットでしたらば、多くの動物にそうした所見が出てくるわけです。それが変化が出たからといって評価できるのかなという疑問を感じました。ただし、繁殖試験では妊娠数が落ちるということで、やはり関係するのではないかというふうには思いつつも、ちょっとすぐには信用できるデータではないというふうに思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

一方、山手先生のほうからは、一体これは有意差があるのかという疑問ですけれども、補足をお願いします。

○ 山手専門委員

私も大前提の条件というか考え方としては、今お二人の先生が言われたように、この試験は古い試験ですし、病理所見を含めると、きちっとした評価がされているのかなという疑問はあります。そういうことも踏まえて、何とか評価しようという立場で考えると、この精子形成の減少というのは、世代繁殖試験でやっぱり雄で不妊が出たりしていますので、問題点として挙げるべきだと。その上で見た場合、多分この検査匹数がばらばらなのは、途中で死んだり死後変化がひどかったり、あるいはうまく材料をとれていなかったりとか、ある意味ではちょっとその当時いろいろ不手際があったのかなと思いますけれども、もし統計処理で有意差があればとるべきかなとは思いますが、そういう解釈です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、とりあえず統計検定を含めて再考察を申請者をお願いするということにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生方、ちょっと教えていただきたいのですが、その場合の統計検定に何か御指定の手法はございますでしょうか。

○ 山手専門委員

フィッシャーでいいのじゃないですか。僕が気になったのは、対照の精子形成の減少は7/31ですよ。これに対して500 ppm、もちろんそれ、150もやってもらえばいいのですけれども、13/17ですよ。それをやっていたらいいと思うのですけれども。フィッシャー。

○ 西川座長

フィッシャー検定ですね。

○ 長野専門参考人

これは非腫瘍性病変です。本来でしたらば非腫瘍性病変は、グレードを含めてとるべき所見です。そういう意味では、本来ならばグレードを含めたカイ二乗検定というのが正当な方法だと思います。ただし、この資料をみますと、どうもグレードをとっていないようです。とすると、フィッシャーの出現率検定しかできないのかなと思います。

○ 山手専門委員

多分、その当時はまだグレードは来てないと思うのですけれども、生殖毒性は。

○ 西川座長

恐らく、グレードはとってないと思うのですけれども、ひょっとしてあるかもしれないので、その点を含めて確認していただくということにしたいと思います。

あと、最後の 6 番目のラットの 2 年間発がん性……。

○ 横山評価専門官

先生、申しわけありません。

○ 西川座長

はいどうぞ。

○ 横山評価専門官

1 つ、私のほうから御確認させていただくのを失念しておりました。こちらの試験、摂取量が動物当たりのグラム数ということなのですから、 $\text{mg/kg}$  という形での計算がなされておりませんで、こちらは混餌量から通常 JMPR などを使っている一般的な計算方法で摂取量を計算したものを評価書に記載するということでもよろしいでしょうか。

○ 西川座長

そうしないとほかの試験との比較ができないので、ぜひお願いいたします。

6 番目のラットの 2 年間の発がん性試験については既に対応済みということですので、しかも参考資料ですので、このとおりの修正案としたいと思います。

それで、次は……。ちょっと休みましようかね。

○ 前田評価調整官

確認させていただいてよろしいでしょうか。

○ 西川座長

はいどうぞ。

○ 前田評価調整官

すみません。先ほど御審議いただきました 31 ページの 21 か月のマウスの毒性でございますけれども、雄の 270 ppm 以上で脾の比重量増加という所見があるのですが、こちらは Cre の増加とセットということではないということで、毒性ととるかどうかということなのですから。

○ 西川座長

セットとおっしゃるのは、どういう……。

○ 前田評価調整官

脾の比重量だけの動きで、絶対重量はこれは有意差がない状況でございます。

○ 西川座長

800 ppm のところで脾臓の組織所見がありますので、この比重量だけでもとってもいいというふうに理解しておりますけれども。

○ 前田評価調整官

ありがとうございます。

○ 西川座長

休憩時間をとりたいと思いますので。5 分でいいですか。じゃあ、あの時計で 15 分まで休憩としたいと思います。

(休憩)

○ 西川座長

それでは、再開したいと思います。

次の生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

すみません。川口先生が先ほど急にお帰りにならなければならない用事ということで、途中で中座をされました。

○ 横山評価専門官

それでは、生殖発生毒性試験、説明させていただきます。

35 ページ、お願いいたします。まず、3 行目なのですが、代田先生からコメントをいただいております。年代の古い非 GLP の試験ばかりで構成されている点の問題ではないかと思っております。また、海外評価書で取り上げられていない試験が含まれているようですが、海外評価で取り上げられなかった理由はわからないでしょうかという御意見をいただいております。申しわけありません。海外評価で取り上げられなかった理由というのは、私ども調べた範囲ではちょっとわかりませんでした。

続きまして、ラット 2 世代繁殖試験で、5 行目からです。こちら、毒性所見は表 28 にお示しさせていただいたとおりです。結果としまして、親動物では 240 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められ、児動物では 60 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 60 ppm、児動物で 15 ppm であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかったとまとめさせていただきました。

20 行目から、事務局からで、現行のガイドラインと照らし合わせると、妊娠動物数は不足しております。本試験の扱いについて御検討をお願いしておりました。

36 ページ、代田先生から、まず JMPR 評価書に、ラットの系統なのですが、SPF/Cpb ラットと記載されておまして、抄録のほうで WISW というふうにありますので、確認をということでいただいております。

次に、確かに妊娠動物数が 20 匹に満たない群がありますが、その差はわずか。現行のガイドラインに照らして動物数が少ないのは雄で、雌と同数で試験を行うところ、雌の半

数しか使用していません。しかし、半数での評価ですが、この試験では生殖能力に影響は認められていません。以下の2では500 ppmでの影響との関係を知るためにも、この資料は評価資料として掲載してよいと考えます。世代別に摂取量が求められていない点は問題と考えられます。親動物と児動物と分けて算出されていないので、親動物の値しかNOAELは出せないのではないのでしょうかという御意見をいただいております。

次に、ラットの3世代繁殖試験で、2行目からです。こちらなのですが、この2番の繁殖試験と次のページに記載のあります3のやはり3世代の繁殖試験なのですが、抄録上、追加で試験を行ったというような記載がございましたので、当初分けて記載させていただきました。机上に配布していただきました報告書なのですが、取り寄せて確認しましたところ、1つの試験で、1回目の交配で妊娠動物が見られなかったので2回目の交配を行ったという試験でしたので、1つの試験にまとめるようにということで、代田先生から修文の御意見をいただいております、そちらを反映した内容で今日、御説明させていただきます。

こちらの試験ですが、結果といたしまして、36ページの11行目以降になりますが、1回目の交配で500 ppm投与群で妊娠動物が全く認められなかったことから、第2回目の交配では500 ppm投与群のみそれぞれ無処置の雌雄と交配させたところ、雄は、交尾した雌の全例が不妊であった。また、雌はほぼ全例が妊娠したが、出生児はほとんど成育しなかった。これらのことから、500 ppmは雄性生殖毒性を有し、無毒性量は親動物で150 ppm、児動物で60 ppm、繁殖能に対する無毒性量は150 ppmであると考えられたとまとめさせていただきます。

また、長野先生のほうから、この500 ppmのところですが、その原因は雄の繁殖性への影響という御追記をいただいていたのですが、こちらの代田先生にいただいた御意見と相反するものではなかったため、こちらのほうには代田先生の御修文案を載せた形になっております。御検討いただければと思います。

コメントといたしまして、19行目から、代田先生から、T-17（1966年）の追加資料に基づき再度修正しました。10の5、こちらは2年間発がん性試験——ラットのものですが——でも同じ用量で精子形成の減少は認められています。繁殖試験では雄に100日反復投与して交配しているので、少なくともこの期間の投与で生殖能力に影響があらわれると推測されます。他の試験成績との関連なども加えて考察が必要と思われます。農薬抄録の「安全性の考察」で言及されていない点は疑問ですと御意見をいただいております。

20行目から、事務局からですが、現行のガイドラインと照らし合わせると動物数は不足していて、試験結果の詳細も不明な点が多いのですが、生殖への影響が認められているなど、重要な知見が含まれているので、参考資料とはいたしませんでした。

それに対しまして、代田先生から、追加試験の結果は、雄動物の生殖能力に対する影響を示唆しています。できるだけ資料を集めて資料としてはいかがでしょうか。長野先生から、採用するべき。

あと、代田先生から御意見をいただいております。抄録の毒-77の表に、門歯と無毛というのが奇形の所見として記載されていますが、どのような奇形でしょうか。門歯とは下顎の奇形でしょうかという御質問をいただいております。これに関しまして報告書のほうを確認したのですけれども、「仔動物の全てを生まれたとき及び哺育中に肉眼的に観察した。出生後に奇形は全く認められなかった。哺育中において次の投与群の仔動物に門歯の奇形が認められた。60 ppm 及び 150 ppm 群の場合、各 1 匹の仔動物が無毛を呈した」という記載と、「原因は検体投与によるものではなくて、門歯は常にあとから大きくなるので、これを使用することが不十分であったことによるので、ラットの素質に帰すものだ」というような記載がございまして、そこまでの確認というふうになっております。また御意見をいただければと思います。

12 行目から、事務局からですけれども、こちらは追加試験について別に最初記載していたということなのですけれども、代田先生のほうから、2 回交尾の試験だったので、最初の 2 の試験に組み込んだという旨の御説明をいただいております。

こちらの試験は以上になっております。

続きまして、38 ページの 1 行目、発生毒性試験（ラット）でございます。母動物では 62.5 mg/kg 投与群で体重増加抑制が認められました。胎児では検体投与による影響は認められておりません。本試験における無毒性量は、母動物で 25 mg/kg、胎児で本試験の最高用量 62.5 mg/kg であると考えられた。催奇形性は認められなかったというふうに取りまとめさせていただいております。

こちらでも代田先生のほうから、WISW ラットというものについて確認をとということで御意見をいただいております。

11 行目のウサギの発生毒性試験です。こちらにつきまして、代田先生から、妊娠数の減少について、妊娠動物を使った試験なので、増減は影響に含まれません。評価するのは数が少な過ぎます。申請者の見解は？次に、平均胎児数減少並びに平均吸収胚数増加は胚胎胎児所見なので、記載の修正が必要と。抄録の表に示されている性比に有意差が認められていますが、性比の有意差でしょうか。性比に有意差が認められるのでしたら、考察が必要ですよという御意見をいただいております。この先生からいただいた修文とあと御意見を踏まえて修文させていただきまして、結果は 15 行目からで、母動物では 100 mg/kg 投与群で下痢、摂餌量低下、体重減少が認められた。胎児では 100 mg/kg 投与群で平均胎児数減少、平均吸収胚数増加及び平均発育遅延児数が増加した。無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg であると考えられた。催奇形性は認められなかったというようにまとめさせていただいております。

24 行目から、ラットの発生毒性試験です。こちらは、次のページに少し説明させていただいたのですけれども、動物数が少ないことなどから参考資料として取りまとめさせていただきました。結果といたしましては、代田先生に御追記いただいたのですが、750 ppm 投与群では体重増加抑制、摂餌量低下、全吸収胚、250 ppm 以上投与群で鎮静ある

いは被毛の粗剛が認められ、胎児では 750 ppm 投与群で平均発育遅延胎児数増加及び平均骨格異常胎児数が増加したが、いずれの投与群においても奇形は認められなかったという結果になっておりまして、無毒性量は母動物で 100 ppm、胎児で 250 ppm、催奇形性は認められなかったというふうにまとめさせていただいております。

事務局から、親動物の 250 ppm 以上投与群で有意差はないが、体重増加抑制傾向にあり、毒性と考えたほうがよいかどうか御質問させていただいております。

代田先生から、生存胎児数、胎盤重量、胎児体重には影響が認められていないので、体重増加抑制は母動物に対する影響を反映した変化と考えられますが、有意差がないので毒性とはとらえられません。750 ppm 投与群と同様の一般症状の変化が認められているので、無毒性量は 100 ppm と判断してよいのではないかと御意見をいただいております。

ここまで説明させていただきます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず 35 ページのラットの 2 世代繁殖試験についてです。36 ページの一番上のボックスに代田先生からのコメントが記載されております。

それで、まず最初のラットの系統が JMPR の評価書と違うので確認をお願いしますとありますので、これは申請者に確認してください。

それから、2 つ目は、評価資料として掲載するというので、これはこれでいいと思います。

それから、3 つ目は、世代別の摂取量が求められていないので、親動物の値しか、NOAEL しか出せないのではないかという。これは時々あることだと思うのですが、念のため申請者にその点について確認をお願いしたいと思います。

よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

補足ですけれども、オーストラリアの評価書の中では、コンバージョンテーブルでの換算が行われているようでございます。

それから、先ほどの動物の系統に関してなのですが、これも豪州の評価書ですと、WISW (SPF/Cpb) という併記みたいな書きぶりになっておりますので、両方とも申請者に確認した上で、適切に修正をさせていただければと思います。

○ 西川座長

よろしく申し上げます。

それから、36 ページの 2 つ目の試験、ラットの 3 世代繁殖試験について、19 行目から代田先生のコメントがボックスに記載されております。それで、精子形成の減少について考察がなされていないので、抄録の「安全性の考察」の部分で言及すべきであるということが書いてありますので、この点についても申請者に考察をお願いできないかということ

をお伝えしていただきたいと思います。

それから、37 ページに、これも 2 つ目のラットの 3 世代繁殖試験の①についてですけれども、門歯と無毛という所見が書かれているのですが、これをどんな奇形なのかイメージできないので教えてほしいということで、事務局からはこれが答えになるのですかね、そのコメントに対する。

○ 横山評価専門官

こちらは事務局で確認した範囲のもので……。

○ 西川座長

これは代田先生に見ていただいているのですか。

○ 堀部課長補佐

報告書はお送りしたのですけれども、タイミングが非常にぎりぎりになっていますので、代田先生にはもう一度御確認をいただく必要があると思うのですけれども。その前に、先生、これ、実はドイツ語から事務局で読み下したものなので、場合によっては申請者に説明をさせたほうがいいかもしれないなどは思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 西川座長

とりあえず代田先生にこの事務局の回答案を見ていただいて、これでオッケーであればいいのじゃないですかね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

それから、次に 38 ページの 3 番目のラットの発生毒性試験について、これもラットの系統についてとありますが、これはどうなのでしょう。WISW なのか Wistar なのかということですかね。

○ 堀部課長補佐

これもあわせて確認をさせていただいたほうがよろしいかと。こちらは実は豪州の評価書に記載がないので、ちょっと確認がとれておりませんので、先ほどのものと同じく申請者に確認をとらせていただければと思います。

○ 西川座長

よろしくお願いします。

それから、38 ページの 4 番目のウサギの発生毒性試験について、代田先生のほうから、評価するには数が少な過ぎるので、その点について——その点についてといいますのは、妊娠数の減少については申請者の見解を聞きたいということですので、これもあわせて確認していただきたいと思います。

それから、2 つ目は、これは既に修文に盛り込まれているということでいいのですけれども。

3 つ目の 3 ポツ目に、性比の有意差があるかどうかは問題であるので、もし性比に有意

差が認められるのであれば、それに関する考察が必要であるということです。したがって、これも申請者に確認をお願いします。

あと、5 つ目のラットの試験は、これは参考資料でもありますし、既に代田先生のほうからもコメントが出ておまして、それが既に盛り込まれているというふうに理解してよろしいですね。ですので、この修正案のとおりとさせていただきたいと思います。

特に御意見ございますでしょうか。

ないようでしたら、続きまして遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

39 ページの 3 行目からになります。遺伝毒性については表 29 のとおり実施されまして、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で陽性の結果が見られました。しかし、*in vivo* での小核試験及び優性致死試験ではすべて陰性であったことから、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられております。

15 行目からの事務局よりは、遺伝子突然変異試験は JMPR、優性致死試験は豪州資料を参照しております。豪州資料には 2 つの Ames 試験について記載されていますが、1 つ目の試験結果は検体から結晶が析出するなど試験に不備があったようでしたので、たたき台では参照しておりません。ということで、あらかじめ質問を投げさせていただいておまして、こちらについては林先生がこの試験について御確認してくださっていただいて、御意見としまして、特に問題はないものと思います。染色体異常誘発性にしても、高用量で急激に起こるものであり、高用量処理により非特異的なものの可能性が高いと考えられます。また、げっ歯類を用いる小核試験では、最高用量の設定根拠が明確でないものの、1,000 mg/kg×2 倍まで行われており、結果は問題ないものであり、*in vitro* で認められた染色体異常誘発性は *in vivo* では認められないと結論してよいと考える。したがって、評価書案どおりでオクケーというふうにいただいております。

以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験についてはこの事務局案でよいという林先生のコメントがついております。特に問題ないと思いますので。

1 つちょっと戻らせていただきますけれども、36 ページの 2 番目のラットの繁殖試験は、用量が ppm としか書いてないので、やはり mg/kg 体重換算の数値を出していただきたいと思います。

44 ページ以降の表 32 も ppm と書いてあったので、ちょっと後から気がつきました。

よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

検体摂取量、恐らく出てこないと思うのですけれども、確認をした上で、なければ一般

的な換算をさせていただくという方法をとらせていただきます。

○ 西川座長

そのようにお願いします。

それでよろしいでしょうか。

以上で各試験を見てきましたけれども、何とか ADI を出せそうな感じなのですが、1 つ確認ですけれども、マウスの試験は 1 つしかやってないのですよね、21 か月の併合試験というやつで。

○ 横山評価専門官

はい、そうです。

○ 西川座長

それで、雌で NOAEL が出てないのがちょっと気にはなるのですけれども。

○ 堀部課長補佐

マウスの 21 か月の雌のところとそれからもう一つ、イヌの先ほど御議論いただいていたクッパー細胞のエンドポイントがどこに行くかによっては、マウスのほうはかなり検体摂取量が高いところなのですけれども、イヌのほうはこれが実は一番低いところに来てしまうので、ここをどうお取り扱いいただけるかということ、先ほど要求事項になっていると思うのですけれども、この取り扱いによってはちょっと先に進むのは難しいかなという印象を受けるのですが。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ということで、特にイヌの 1 年間での所見、クッパー細胞の増加でしょうけれども、その取り扱いによって ADI の値が変わってくるということになりそうですので、申請者に確認した後、慎重に ADI を求めていると思います。よろしいですか。

じゃあ、食品健康影響評価はその結果がわかり次第ということで、今回はやらなくてもいいですよね。やったほうがいいですかね。

○ 堀部課長補佐

ふだんですと、ADI をお決めいただくときに御確認いただいているケースのほうが多いのですけれども、時間的にはあれですので、文言はともかくというのも座長の御判断にお任せいたします。

○ 西川座長

少し時間が残っているようですので、一応、食品健康影響評価についても議論することにしたと思います。

○ 山手専門委員

ちょっと 1 点いいでしょうか。

○ 西川座長

はいどうぞ。

○ 山手専門委員

その影響評価に入る前に、先ほどの 1 年間のイヌの慢性毒性試験のクッパー細胞の件なのですけれども、これはほかの先生方は、クッパー細胞の増加という所見が明確にないし、クッパー細胞の所見のみではとるべきではないと。その一方で、私のほうはとったほうがいいのじゃないですかというコメントをしているのですけれども。ここでは申請者のほうにこの所見の確認ということを問いただすということでしたと思うのです。それで、これは長野先生が書かれていますように、雄のクッパー細胞の所見というのは 25 ppm でもう出ているわけですよ。もしこれをとるとなると、NOAEL が決定できないということになるわけですね。そこのところが問題ということですね。認識しました。

もしそうであるならば、このイヌの肝臓の所見に繊維化とか胆管増生とか出ていますので、これが実はクッパー細胞の活性化によって二次的に誘発されるような所見だと私は病理発生的には理解しています。それで、もしこのクッパー細胞の増加を申請者にもう一度尋ねるのでしたら、この出現の程度ですよ。1983 年の試験なので標本を見直せというのはちょっと厳しいかもしれませんが、やはりその程度も重要になってくると思います。そうすれば、25 のクッパー細胞をとららないというオール・オア・ノンではなくて、程度によっては 25 はいいのじゃないかとかあるいは 75 以上をとろうとか、そういう話になってくると思いますので、そこも含めて聞いていただければと思うのですけれども。よろしくお願いします。

○ 西川座長

そのクッパー細胞の増加の程度がもしわかれば、それを含めて解像していただくということで、できればヘモジデリン沈着との関連についても考察してほしいと、そういうことです。

○ 山手専門委員

そうですね。

○ 堀部課長補佐

先生、私、今、先生に御判断をお任せしますと申し上げたのですが、食品健康影響評価の中に毒性の所見ですとかその辺も入ってくるので、前半、代謝のところまでは行けるのですけれども、毒性のほうには食品健康影響評価は入れないのじゃないかという気がしておるのですが。なので、前をやっていただくのか、それともここでおとめいただくのかということだと思えます。

○ 西川座長

やめましょうね。

そうしますと、本日の審議を踏まえ、幾つか追加資料、要求事項を出したいと思えます。内容については事務局で整理してもらっていますので、確認したいと思えます。

今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

本日御審議いただいた結果に基づきまして、追加資料、要求事項への回答が提出され次第、再度本部会で御審議いただく予定でございます。農薬評価書（案）につきましては、本日御指摘があった事項などを踏まえて修正させていただきます。

○ 西川座長

それでは、そのようにお願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

それでは、今後の開催日程をお知らせしたいと思います。

本部会でございますが、年内は本日で最後となります。1年間どうもありがとうございました。次回でございますが、年が明けまして来年1月23日月曜日、また月曜日で恐縮でございます。1月23日月曜日の開催を予定しております。お正月を挟みますので、見ていただく評価書についてはなるべく早く準備を差し上げたいと思っておりますが、準備でき次第お送りいたします。よろしくをお願いいたします。

また、幹事会でございますが、先般御連絡を差し上げましたように、今月の幹事会は中止とさせていただきます。次回幹事会は来年1月13日金曜日の開催でございます。あわせてよろしくをお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 西川座長

ほかには何かございますか。

ございませんようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

ありがとうございました。