

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第四部会 第22回会合議事録

1. 日時 平成24年11月1日（木） 14：00～16：23

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（オキシシン銅）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、長野副座長、川口専門委員、代田専門委員、玉井専門委員、
根本専門委員、森田専門委員、山手専門委員、

(食品安全委員会委員)

三森委員、山添委員

(事務局)

磯部課長、堀部課長補佐、横山評価専門官、高畑技術参与、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 オキシシン銅薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 評価部会から幹部会に検討を依頼された案件について

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただ今から第22回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日、評価第四部会の先生方8名に御出席をいただく予定でございますが、先ほど代田先生から御連絡をいただきまして、少し遅れるかもしれないということでございました。後ほどいらっしゃると伺っております。食品安全委員会からは2名の委員が御出席でございます。

それでは、以後の進行、西川先生、よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬「オキシシン銅」の食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、資料確認をお願いいたします。

お手元に本日の議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員の名簿に続きまして、資料 1 といたしまして農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料 2 は本日御審議をいただきます農薬「オキシシン銅」の評価書（案）たたき台、資料 3 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパー、それから、資料 4 でございますが、先般の幹事会で評価部会から検討を依頼された案件についての審議結果がまとまりましたので、各部会にフィードバックするようという御指示でございましたので、こちらを配布させていただいております。

なお、座席表に一部誤りがございますが、公開の際には正しいものに差しかえさせていただきますので、御了承ください。

配布資料、以上でございます。不足等ございましたら、お知らせください。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、続きまして事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関する先生方の調査審議等への参加に関する事項について、御報告をいたします。

まず、委員会決定との関係でございます。本日の議事につきまして、先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

もう 1 点でございますが、本日のオキシシン銅の食品健康影響評価につきまして、太田先生にも御覧いただくべくお願いをしようとしたのですけれども、実は先生のほうから、利益相反規定にはひっかからないものの、過去に資料作成に関与したということで、本日の審議を辞退したいとお申し出がございました。こちらのほうは、座長、このような取り扱いでよいかどうかの確認をお願いできればと思っております。

以上でございます。

○ 西川座長

太田先生の件については了承したいと思います。

先生方におきましては、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。相違なしと判断いたします。

それでは、「農薬（オキシキノリン銅）の食品健康影響評価について」を始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 横山評価専門官

資料 2 に基づき、御説明させていただきます。

まず、経緯につきましては、資料 2、評価書（案）の 3 ページにも記載ございますけれども、2012 年 8 月に適用拡大申請に関して厚生労働省より意見聴取がなされたものでございます。また、ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準が設定されております。

おめくりいただきまして、6 ページになりますが、6 ページの 6 ポツにお示ししているような構造を持つものでございまして、主に病害菌の呼吸における脱水素酵素阻害作用により抗菌活性を示すものと考えられているものでございます。

おめくりいただきまして、早速、動物体内運命試験ですけれども、8 ページ、お願いいたします。

まず 8 ページ、根本先生からいただいている御意見ですけれども、動物体内運命試験なのですけれども、代謝物の分析を行ってございまして、一方、植物体内運命試験の結果ですと、代謝物 B というものができるというような情報、また、動物体内運命試験中の記載でして、代謝物 B がさらなる水酸化体の生成とか抱合反応などがあるとの記述もあるということで、また、この農薬は 8-ヒドロキシキノリンと銅がキレートした形のものなのですけれども、欧州の EFSA のほうで、その銅が取れた 8-ヒドロキシキノリンのリスク評価のピアレビューに関する結論が公表されているということからも、この 8-ヒドロキシキノリン、評価書上は代謝物 B に該当するのですけれども、こちらの生成がどの程度か知りたいところですよという御意見をいただいております。

植物代謝のほうの試験で、この代謝物 B の生成があったというような記載があったのですけれども、少し記載ぶり不明なところがございまして、どのようなものか、申請者のほうに確認しているのですけれども、それによりますと、代謝物を分析する際に、この 8-ヒドロキシキノリン銅、この有効成分そのままですと HPLC で分析できないので、銅を外した 8-ヒドロキシキノリンというものにして分析をしているということで、そうしますと、親化合物である 8-ヒドロキシキノリン銅と代謝物 B、こちらはどちらがどのような割合で生成し、まじっているかというのが分析上追いかけれないというような回答が来ているところがございます。このような情報があるということで、念頭に置きながら資料のほうを御覧いただければと思います。

具体的に試験の内容を御説明させていただきますと、8 ページの 11 行目からなのですけれども、まず、ラット①の試験になります。ラットは、①という試験と、10 ページから②という試験が実施されておまして、①の試験は SD ラットで試験が実施されており、②の試験は Wistar ラットで試験が実施されております。

まず、8 ページの①の試験になりますが、血中濃度推移につきましては、血中及び血漿中の放射能濃度が、4 時間後付近で最大となり、96 時間後には検出限界未満となっております。

吸収率ですけれども、45.8%と算出されております。

分布の試験ですが、9 ページになります。放射能は膀胱ですとか腎臓、肝臓に多く分布する傾向がございます。また、9 ページの 17 行目からになりますが、妊娠した雌を使った試験も実施しております。投与 4 時間後に子宮及び胎盤でわずかに放射能が認められたが、胎児には放射能が認められなかったとされております。こちら、この 25 行目、根本先生に御修文いただきまして、「減衰」というところは削除いただいているのですけれども、雄と妊娠雌とは解析した時間が異なるので、減衰が同じかどうか不明ということで御削除いただいております。

9 ページの 30 行目から、排泄の試験です。こちらも根本先生に御修文をいただいております。83%TAR 以上が尿及び糞中へ排泄されたという結果になっております。また、胆汁中の排泄も検討されておまして、表 3 のとおり、こちらも根本先生に御修文いただきまして、24 時間までにはほぼ排泄が終わっているというような結果が出ております。

10 ページの 17 行目から、ラット②の試験になります。こちらは Wistar ラットで試験が実施されております。投与後 30 分に C_{max} に達して、4 時間後には検出限界以下になっております。

こちら、まず根本先生に御意見いただきまして、25 行目にあります抄録の記載については修正させていただきました。

また、玉井先生から御指摘いただきました。血漿中のものか、全血のものかというもので、こちらの濃度推移に関しましては全血のデータという抄録の記載がございましたので、「血漿中」の「漿」を削除して「血中」という記載に修正させていただきました。

また、分布のほうの試験では、全血と血漿、両方のデータがございまして、血漿のデータを表 5 のところに記載させていただいております。

11 ページになりまして、4 行目から吸収率になります。こちらは 48 時間後の吸収率について、85.4%と算出されております。

分布につきましては、腎臓、肝臓、脾臓、心臓などに分布が認められております。また、11 ページの 23 行目からの分布の試験ですが、こちらも妊娠雌で試験が実施されておまして、投与 12 時間後では子宮、卵巣、胎盤の放射能が減少して、胎児の骨組織への分布が消失したという結果となっております。

排泄につきましては、投与後 24 時間までに 98.3%TAR 以上が尿中・糞中に排泄されておまして、主要排泄経路は尿中とされております。胆汁中の排泄についても、表 7 のとおり、検討されております。

13 ページ、おめぐりいただきまして、こちらは毒性試験のほうの 2 年間の長期のラットの試験で、臓器中の銅の含有濃度が調べてございましたので、こちらに記載させていた

だいております。用量が高くなりますと、脳ですとか脾臓、腎臓、肝臓のほうで銅の量が増えているというような結果になっております。

13 ページの 11 行目からウサギで、こちらは代謝物 B と代謝物 C を投与した試験です。腹腔内に投与されております。代謝物 B は代謝物 F、H、I が検出されておまして、代謝物 C の投与群では代謝物 D、F が検出されております。

18 行目からは、やはりイヌの長期の試験で得られた臓器中の銅の含有濃度をお示しした表になります。

動物体内運命については以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず 8 ページの枠内に根本先生からコメントが出ておまして、分析する上で錯体そのものは測定できないので、銅を外した形、8-ヒドロキシキノリンとして測定しているということから、それが代謝物 B に相当するわけですがけれども、動物における代謝物 B の生成がどの程度あるか知りたいというところです。

根本先生、補足ございますか。

○ 根本専門委員

申請者からの回答がわかったのですが、これは植物代謝での分析の実験についての説明でして、動物では全然代謝物の分析をしていませんので、どうなるかというのは気になりますね。もし投与したものの全量が代謝物 B に変わったとしても、その毒性について、EFSA が出している ADI からすると、まあ、そんなに問題にならないのではないかと思います。あればということなので、もし動物代謝でも HPLC をやったけれどもわからなかったというようなことあれば、抄録にそれを書いておいてほしかったと思います。

○ 西川座長

わかりました。では、とりあえずその点についての考察を求めるということによろしいですか。では、念のため確認するということにしたいと思います。

それから、あとはほとんど記載整備のようなところですが、玉井先生、根本先生、ほかに何か補足ございますか。

○ 玉井専門委員

これで結構です。

○ 西川座長

そうですね。ありがとうございます。

それでは、続いて植物体内運命試験について、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

14 ページ、お願いいたします。

まず、みかんの試験です。果実または葉面を 5 分間薬液に浸漬いたしまして、試験が

実施されております。果実では、浸漬後 24 時間で、果皮表面、果皮内部に放射能が認められましたが、果肉のほうには認められておりません。

16 行目からりんごの試験でして、こちらは塗布で試験が実施されております、メタノール洗浄液の HPLC 分析の結果ですけれども、葉面処理では 95%以上が未変化のオキシシン銅または代謝物 B、果実処理では未変化のオキシシン銅というふうなまとめがなされております。

與語先生からの御質問で、表 10 のメタノール洗浄液中のオキシシン銅の TRR 表記についてなのですけれども、投与量に対するパーセントであれば TAR ではないかということなのですが、こちら、メタノール洗浄液中のオキシシン銅に対する割合ということで、TRR という記載をさせていただいているところがございます。

15 ページの 12 行目からレタスの試験です。こちら塗布で試験が実施されております。メタノール洗浄液の分析の結果、未変化のオキシシン銅のみが検出されたという結果になっております。

16 ページですけれども、まず、好氣的土壤中運命試験①ですが、CO₂ が採取されておりました、30 日後に 4.32 から 5.32% TAR という割合で発生しております。

16 行目から好氣的土壤中運命試験②です。こちらでは、試料の TLC 分析の結果、分解物 B が同定されたとされております。

土壤吸着試験では、水相に残存するオキシシン銅の濃度が検出限界レベルで、吸着係数を求めることができなかつたとなっております。

17 ページ、水中運命試験ですけれども、まず、加水分解試験を記載していない理由についてですけれども、通常、加水分解運命試験はホットを使いまして、どのような代謝物が出るかという点も含めて解析がなされるのですけれども、別に行われましたコールドの試験、分解速度を調べる試験で、ほとんど分解がなく安定という結果がございましたので、水中運命試験、実施されておられませんので、記載していないという次第でございます。また、コールドで実施した加水分解試験ですけれども、分解しなかつたというような、情報が少ないということもあり、こちらについても評価書には記載しなかつたというのが理由になります。

3 行目からですけれども、水中光分解試験で、こちらは與語先生から御修文をいただいております、10 行目から 12 行目になりますけれども、自然水中の J、こちらは 6 日目に 12% TAR という結果を除いて、10% TAR を超えるものはなかつたというような御追記をいただいております。自然水中の J という分解物なのですけれども、同定された 1 種類の代謝物ということではなくて、TLC の原点部分の放射能を指すもので、複数のものの含量で、それぞれの個々の割合は最大でも 7.5% というようなものという記載が、説明が抄録にございまして、こちらの記載なのですけれども、この J を特出しでこのように 11 行目に記載する必要があるのか。もしくは、J について少し説明を加えて、例えば TLC の原点部分の放射能の合計であるというようなことを書くのかという点について、

與語先生の御確認をいただければと考えているところでございます。

また、17 ページの 19 行目からですが、土壤残留試験につきましては、圃場で半減期が 2 日から 17 日という結果になっております。

18 ページの作物残留試験ですが、最大残留値に温州みかんの果皮の 36.0 mg/kg を選んだ根拠について御質問いただいております。こちらは、登録または申請のある使用方法の範囲内の条件で実施された試験の結果から、最大残留値を選んで記載させていただいているところでございます。

御説明は以上になります。

○ 西川座長

植物体内運命試験から作物残留試験まで説明していただきました。

與語先生からの記載整備と、それから質問が出ておまして、その質問に対して事務局からの回答案が提案されました。それに、提案について與語先生はまだ確認されていないということで、今日御欠席なので、この部会の後、確認していただければと思います。

その他、御意見ございましたら、お願いいたします。はい、どうぞ。

○ 森田専門委員

すみません、ちょっと戻ってしまうのですが、たまたま 17 ページの 5 行目の 0.50 mg/L という単位を見て気がついたので、11 ページの上の表、2 行目、表 4 のところの C_{max} のところのリットルが小文字なので、ほかはみんな大文字にリットルはされているみたいなので。

○ 西川座長

単位ですね。エルが小文字か大文字かということですが、これは通常の記載どおりに合わせていただければと思います。ちなみに、どちらが正しい、よく使うのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

すみません、意識していませんでした。確認します。申しわけありません。一般的にどちらがいいのでしょうか。

○ 森田専門委員

単に決まり事みたいですね。最近では、1 だと 1 と間違えたり、特に、ミリがついているとまだいいのですが、リットルの場合は。

○ 堀部課長補佐

L のほうが……。

○ 森田専門委員

割と、間違えないし。

○ 堀部課長補佐

比較的よく使われる。わかりました。

○ 森田専門委員

お好みに合わせてください。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 西川座長

ほかによろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生方がなければ、事務局から1点だけなのですけれども。

○ 西川座長

どうぞ。

○ 堀部課長補佐

先ほど、根本先生からの御質問にお答えする形で、植物の分析法の話を見せていただいたのですが、実は15ページの1行目のところで、與語先生からの加筆の中で、「果実処理では未変化のオキシ銅のみが検出された。」というのがあるのですけれども、こちらでも分析法は液クロで、キレート体を外してはかっているのに、未変化のオキシ銅のみかどうかは確認ができないので、できましたら、その直前と同じ「未変化のオキシ銅又は代謝物B」というような書きぶりを、これも與語先生と御相談の上で入れさせていただきたいと思います。すみません。

○ 西川座長

はい、そのようにお願いします。

それでは、続きまして、一般薬理試験から亜急性毒性試験の前まで、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

一般薬理試験につきましては、18ページからの表12にまとめさせていただいております。

20ページの下の方の【事務局より】ですけれども、傾斜板の試験、19ページの下から2段目にまとめさせていただいている試験ですけれども、落下角度の有意な低下が認められているのですが、体重増加抑制なども認められておまして、神経系への影響ではなく全身的な毒性によるものと説明がございまして、この評価書(案)でも「直接的な影響なし」というふうに記載をさせていただいているのですけれども、こちら、どのように判断したらよろしいかという点と、あと、20ページの上の方のウサギの試験で、網かけのしてある用量なのですけれども、投与量が、経口ですとか静注を重ねて実施しているようなもので、こちらの投与、最大無作用量の記載の方法なのですけれども、これらについて御意見いただいております。まず、この投与量の書き方については、そのまま投与した量を書いてよいのではないかというような御意見もいただいております。また、こちらの傾斜板の試験につきましては、一過性の筋力低下を否定する根拠もないということで、影響として記載してもよいのではないかという御意見をいただいております。

でございます。

急性毒性試験につきましては、21 ページからの表 13 にまとめさせていただきました。表ですと 22 ページになりますが、経皮と腹腔内の試験なのですけれども、こちら、使用動物の系統が不明というような部分もございまして、抄録上の扱いとして参考となっていたのですけれども、基本的に、ある情報は記載するというので、評価書（案）につきましては、このような情報も、経皮と腹腔内の情報も入れさせていただいております。

23 ページになりますが、刺激と感作で、眼につきましては軽度の刺激で、皮膚感作性については陰性という結果になっております。

御説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

まず、最初は一般薬理試験の中で、19 ページの下から 2 行目にある傾斜板法について、その所見を記載するかどうかということです。事務局案としては、体重増加抑制に伴うものであって、神経系への影響ではないので、影響なしとするという提案があったのですが、それに対して、川口先生はそれでよいと。長野先生は、偶発的な所見である可能性もあるが、一過性の筋力低下を否定する根拠もないので、記載してはどうかという御意見が出ています。

まず、長野先生からコメントをお願いいたします。

○ 長野副座長

今回の場合、この傾斜板での角度の差というのは、ほんのわずかの差ですが、有意差があります。しかし、その期間が 10 日から 14 日目だけなので、多分偶発的な変化かなというふうには思います。しかし、そうした一時的な変化を否定するデータもまたないということです。それでしたら、書いておいたほうが安全と思いました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

すみません、抄録のページは何ページでしたかね。ちょっと忘れてしまって。多分問題ないと思ったのですが。

○ 山手専門委員

155。

○ 西川座長

155 ですか。

○ 川口専門委員

155 ページの下の申請者の結果の考察のところ、特に違和感を持たなかったのでもいいかなと思ったのですが。

○ 西川座長

長野先生の御意見に対しては、いかがですか。

○ 川口専門委員

記載していてもいいかなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしたら、記載するということにしたいと思います。

それから、20 ページの前脛骨筋収縮における最大無作用量の、その用量の記載方法ですが、これも長野先生からコメントをいただいておりますので、補足説明をお願いいたします。

○ 長野副座長

記載方法なのですが、この表の、評価書の 19 ページの一番上にあります脳波を見ますと、経口投与と静注を分けて記載してありますので、それに倣って書いて整合性をとったほうがいいと思いました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ごもっともな御意見だと思いますが、それに対して何か御意見ございますか。

よろしいですね。それでは、長野先生御提案のとおりにしたいと思います。

それから次は、あとは細かい記載整備だけです。先ほど説明がありましたように、急性毒性試験における腹腔内投与の試験も、これまでは表の中に記載してきておりますので、一応それを踏襲するというにしたいと思います。

ほかになければ——はい、どうぞ。

○ 堀部課長補佐

先ほどの 1 つ目、薬理のところの傾斜板法に関して、今、角度で影響をとるとということになると、19 ページの表中は、最大無作用量のみが記載されていて、最小作用量を求められていないことになっておりますので、ここの判断、どこで最大無作用量とし、どこを最小作用量とするかというのが、抄録の指摘と変わってきますので、調査会として決めていただければと思います。156 ページのデータを見て、どこで切るか、御判断ください。

○ 西川座長

これについても、長野先生にとりあえず御意見をいただきたいと思います。

○ 長野副座長

抄録の 156 ページの表を見ますと、有意差があるのは 1,000 と 300 であり、事務局が心配されているのは 14 日のところの有意差 1 つだと思うのですけれども、それを入れるかどうかですね。それで、入れたとすれば最小作用量が 300 になってしまうのですけれども、どうでしょう。

○ 西川座長

いかがですか。山手先生、御意見をお願いします。

○ 山手専門委員

ちょっと議論をもとに戻すようなのですけれども、こういう知覚・運動神経の評価ってなかなか難しく、やはり申請者のほうの所見を見ると、体重減少とか下痢があったと。そこら辺を含めると、これは直接的なそういう神経系への影響はなかったという考察になっています。多分、川口先生はそこら辺で問題ないのではないかと言われたと思うのですけれども、一方、長野先生は安全サイドに立たれて、明確な筋力低下によるものではないということを根拠に、記載したほうがという御意見ですので、確かに安全サイドに立つのでしたら 300 ということになるかと思えますけれども、悩ましいところです。

○ 西川座長

薬理試験ですから余り毒性とはリンクしない可能性がありますので、それでは、最大無作用量が 300 ということですか。最小は幾つになりますか。

○ 長野副座長

100 ですね。

○ 西川座長

100 ですか。ということにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

最大無作用量が 100、最小作用量が 300 でよろしいですね。

○ 西川座長

そうです。逆を言いました、すみません。では、そのようにしたいと思います。

それでは、次に進みたいと思います。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

23 ページをお願いいたします。

まず、10 行目からのラット①の試験ですけれども、こちらは、最高用量 2,000 ppm までの実施で検体投与による影響が認められておりませんで、無毒性量は最高用量の 2,000 ppm とされております。

22 行目からのラット②の試験は、こちらは強制経口投与で試験が実施されておりました、最高用量が 2,500 mg/kg 体重/日まで試験が実施されております。一番上の用量では、激しい下痢を伴って全例死亡というような結果となっております。

この試験なのですけれども、表 15 を御覧いただければと思うのですけれども、臓器重量につきまして、肝臓以外では比重量が算出されておられませんで、脾臓の絶対重量、雌の 500 mg/kg 以上では低下しているのですけれども、また、統計検定もしてございませんので有意差についても不明なのですけれども、絶対重量は数字が減っておりまして。ただ、比重量の情報がございませんので、この扱いをどのようにしたらよろしいか、御検討いただければと思います。現時点では、比重量のデータがないので、毒性所見と判断できないという御意見をいただいております。

また、所見の統計学的検定を実施していないということで、山手先生からなのですけれども、肝臓の脂肪変性について、雄で 5 分の 4 例出ておりまして、こちら、ということもございまして、統計検定の上で判断したほうがよろしいのではないかという御意見かと思うのですけれども、いただいております。

また、統計検定が実施されていないことに関しまして、川口先生からは、参考資料としてはどうかというような御意見をいただいております。

また、長野先生と山手先生からは、肝臓以外で比重量が算出されていないということに記載の上で表記、まとめてどうかというような御意見もいただいているところでございます。

24 ページの 6 行目からになりますが、マウスの 1 本目の試験になります。

1 ページおめくりいただきまして、所見について、表 17 を御覧いただければと思いますが、まず、雄の 2,000 ppm 投与群ですが、肺胞中隔肥厚につきまして、ラットの 90 日の試験の①で対照群の全例に出ている所見でもあり、こちら、削除でよいのではないかという御意見をいただいております。

また、事務局からは、血清のコリンエステラーゼの 35%の低下についての扱いを伺っているところでございます。こちら、毒性発現との関連が不明という御意見と、毒性と判断するという御意見いただいているところでございます。御審議をお願いいたします。

25 ページの 8 行目からですが、マウスの②の試験になります。こちらは、表 19 にお示ししましたとおり、雄の 6,000 ppm 投与群で腎の重量の低下、雌では 3,000 ppm 以上で PLT の増加が認められておりまして、無毒性量は雄で 3,000 ppm、雌で 1,000 ppm という結果になっております。

26 ページの 10 行目からはイヌの 90 日の試験になります。この試験では、1 mg/kg 体重/日が一番下の投与量になりますが、この用量で軟便が認められておりまして、無毒性量は 1 mg/kg 体重/日未満という結果というふうに今まとめさせていただいております。

26 ページの 21 行目からですが、ラットの 28 日間の亜急性神経毒性の試験です。

1 ページおめくりいただきまして、こちらは神経機能検査の結果、後肢握力、自発運動量、総運動量に有意な低下が認められているのですけれども、用量相関性がなく、病理組織学的変化も伴わないので、毒性学的意義は小さいと考えられております。亜急性神経毒性は認められなかったというまとめにさせていただいております。

この試験ですけれども、27 ページの 14 行目からの【事務局より】なのですが、軟便と下痢所見につきましては、発生例数が 1 例または 2 例というものでございましたが、所見に入れさせていただいております。また、着色便がございまして、黒緑色、黒緑便という記載がございましたが、こちらにつきましては、検体が糞中に排泄されていることによるものというような説明がございまして、こちらは所見に含めてございません。これら軟便・下痢の所見、この扱いについて御審議いただければと思います。

27 ページの 17 行目からですけれども、こちらはマウスの 90 日の試験ですが、感染症

によると考えられる白血球数の増加、肝病変などが認められたとされておりまして、脚注にこの理由を記載の上、参考資料というふうにまとめさせていただいてございます。扱いについて御確認いただければと思います。

28 ページになりますが、この試験についての摂取量の表、表 23 になりますけれども、こちら、「90 日亜急性神経毒性」と記載してしまいましたが、「亜急性毒性」で、「神経」を削除させていただきたいと思います。申しわけございませんでした。

こちら、参考資料ということで、無毒性量につきましては記載をしてございません。

亜急性につきましては、御説明、以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、23 ページからいきたいと思います。(2) のラット②の 90 日試験についてです。これは、肝臓以外で総体重量といいますか比重量が算出されていないということと、統計学的検定が実施されていないということ、そういうところがあって、表 15 に、これは削除の提案がなされていますけれども、脾臓の絶対重量の低下をどうするかということでもあります。それで、事務局の提案としては、これを記載して脚注にその旨を記載することだったかと思いますが、それについて、いかがでしょう。

その前に、肝臓以外の比重量のデータがないので、というか、統計検定がなされていないので、参考資料としてはどうかという川口先生の意見もあるのですけれども、全体について御意見があれば、お願いしたいと思います。

まず、参考データとすべきかどうかについて、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

今回のオキシ銅の試験全体を見ていますと、かなり古くて、信頼性が低い試験が多いのです。そういう意味では(2)の試験もそれらと同じ程度だと思います。もしこれを参考データにすると、ほかの試験も参考データになってしまうと思います。したがって、まずはデータとして拾ったらどうでしょうか。

○ 西川座長

そういう御意見が出ました。何もこの試験だけではなくて、同様に参考データとしなくてはいけなくなるようなものも幾つかあるということですので、とりあえずは参考データとせずに見ていきたいと思います。

それで、脾臓の絶対重量の低下の記載ぶりについて、いかがでしょうか。山手先生は統計検定をやらせられないものかということをおっしゃられておりましたけれども、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

この試験、確かに古いのですけれども、ラットの 90 日の亜急性毒性試験というのは評価する上では絶対必要な試験ですので、ラットの①という試験が、これも影響は出ていないような試験ですので、②の試験はやはり参考資料とするよりも残したほうがいいのでは

ないかと。その上で、もしできるのでしたら統計処理をとというのが本当は科学的な評価につながると思います。

特に気になったのが、23 ページの下に書いてあるのですけれども、これは農薬抄録の毒-25 ページになるのですけれども、先ほど事務局の説明にもありましたように、特に肝臓の脂肪変性が 2,500 mg/kg 投与で 25 例中 4 例、対照群では 5 例中ゼロと。この所見は、雌ではほとんど出ていないのですけれども、こういうものなどは統計処理すれば有意差はつくと思いますし、また、この所見をとっていないということもちょっと気にはなるのですけれども、やっていただけるのでしたら、やっていただいたほうが良いと思います。

ただ、評価としては、先ほどの臓器重量は、肝臓以外は比重量をやっていないということも脚注に入れて、僕は、この脾臓の絶対重量は、ほかの試験で脾臓の増加がありますので、とっておいていいかなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

脾臓の件ですかね。

○ 西川座長

とりあえずそうです。

○ 川口専門委員

脾臓の件は、体重比がないので非常に厳しいのですけれども、まず、これは低値ですよ。低くなっているのですよね。低値なので、毒性学的意義というのもちよっとぴんどこなかったところではあるのですけれども、とらなくてもいいのではないかなと。そういうのを含めてとらなくていいのではないかなと思います。

○ 西川座長

山手先生の御意見で……。

○ 山手専門委員

ちょっと勘違いしました。増加かと思ったら低下ですね。ほかのところでは増加になっていますね、幾つかの資料。

○ 西川座長

では、削除でよろしいですか。では、そのようにしたいと思います。

あと、山手先生から御指摘のあった、できれば統計処理をやらせられないものかということなのですが、特にこの試験については、肝臓の脂肪変性があるのですが、仮にあったとしても一番高い用量だけですので、ほかにもあれば指示したいと思うのですけれども、さもないければ、とりあえずはこの統計処理のない形で評価していきたいと思いますが、よろしいですか。

○ 山手専門委員

はい、わかりました。ただ、それであったとしても、この肝臓の脂肪変性、2,500 mg/kg は入れておいたほうが良いと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 西川座長

では、それについては申請者に見解を聞くということによろしいですか。その際に、必要であれば統計検定もということになるのですが、とりあえずは、脂肪変性が増えているように見えるけれども、その見解はどうかということを開けばよろしいですね。

○ 山手専門委員

聞けるのでしたら聞いていただいてもいいと思いますけれども。

○ 堀部課長補佐

すみません、抄録の 24 ページを御覧いただければと思うのですけれども、24 ページの下から 2 行目のところで、病理のところでも、2,500 の投与群の雄の肝臓の脂肪変性が見られたというふうにはっきり書いてあるので、申請者に、これ、どうですかと聞けば、多分これは、毒性、投与の影響と認めてきているものと思われれます。ですので、もし申請者に見解を聞いても同じ答えが返ってくる可能性が高いので、エキスパートジャッジで毒性とするとしていただいてもいいのかなというふうには思ったのですが。

○ 西川座長

なるほど。では、山手先生以外の方、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

やはり 5 分の 4 なので、これを切る理由はないと思います。山手先生の意見に賛成です。

○ 西川座長

では、聞くまでもなく、毒性としたいと思いますけれども、川口先生、よろしいですか。

○ 川口専門委員

はい、よろしいと思います。

○ 西川座長

では、そのようにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 西川座長

それから、(3) のマウスの 90 日試験について、一つは肺胞中隔の肥厚についてですが、長野先生からは、これは対照群の全例にも認められる所見であるので毒性とは言えないという御意見。したがって、削除という提案がなされております。よろしいでしょうか。山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

結構です。確かに所見として、どういう病理学的意義があるか、わかりづらい変化ですので、長野先生の御意見でいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。では、肺胞中隔肥厚は削除ということにしたいと思います。

それから、血清のコリンエステラーゼの低下について、これをどうするかということですが、アセチルコリンエステラーゼの活性阻害とは異なるものですが、その意義がどうかということになるかと思えます。それで、山手先生からは、毒性発現との関連が不明なので削除可能であると。川口先生は、むしろ毒性と判断すると。長野先生は、血清のデータだけなので、これは神経を念頭に置かれていると思うのですけれども、毒性所見としなくてよいと。

川口先生のみ毒性と判断をするということですが、これは、毒性学的意義というのはどういうところにあるのでしょうか。

○ 川口専門委員

まずは、抄録の 36 ページのところに申請者がはっきりと、2,000 ppm の雌雄のコリンエステラーゼを影響と考えるというふうに記載があったので、まず、それが目に入ったというのと、肝臓についての機能障害でも少し動くことがあるので、肝臓の絡みもあってこう言ったのかなとちょっと思ったところでした。

○ 西川座長

特にヒトでは、血清のコリンエステラーゼの低下というのは肝機能のパラメータの一つになっていると思うのですよ。ただ、実験動物でどうかということになると、ほとんど見たことがないという気がするのですよね。このあたり、山手先生、いかがでしょう。

○ 山手専門委員

まず一つは、なぜこの試験だけにコリンエステラーゼをはかったのかなと。はかるのだったら、そういう毒性を疑えるのだったら全試験において意識してやるべきではないかとも思います。

コリンエステラーゼ、今言われたように、血清だけの低下というのは余り毒性学的意義がないのではないかな。脳と血中、血球とか、そこら辺、3 つそろった評価が基本ではないかなというのが私の考えですので、余りこれだけを取り上げて載せる必要はない。ほかの全試験も含めて、特に検査しているわけではないので、あえて載せなくてもいいと私は思います。

○ 西川座長

長野先生も毒性所見としなくてよいという御意見ですけれども、何か補足ございますか。

○ 長野副座長

私は、コリンエステラーゼの阻害という意味合いで意見を出したのですが、もしも肝機能等への指標としてでしたら、書いたほうがいいのかと思います。そういう意味で今は、書いて、残したほうがいいのかと思っております。

○ 西川座長

そもそもなぜ、ラット、マウスで神経毒性以外、つまり肝機能に関して、コリンエステ

ラーゼをはからないのかなというのは、それがよくわからないのですが、げっ歯類においては余り意味がないということなのですかね。

そのあたりもちょっとよくわからないのですが、とりあえず、他の試験でもコリンエステラーゼははかっていないようですので、恐らくそういう前提に立って測定されていないというふうに思われますので、この部分だけ取り上げるのもちょっと奇異な気がしますので、血清コリンエステラーゼの低下については削除ということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

それから、26 ページの (5) のイヌの 90 日試験についてです。これが一番低い NOAEL というか、最小毒性量になる試験の一つであります。その所見というのが、表の 20 にあるように、軟便であります。これを毒性としていいかどうかについての御意見をいただきたいと思います。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

データとしては、資料の毒-40 ページの表なのですが、確かに 1 mg/kg 以上は、雄雌ともに対照群より増えているのは間違いないと思います。

しかし、軟便があっても体重が減っていないということで、機能変化だけのものであり、動物へ悪影響があるという変化とは違うように思います。したがって、軟便程度でしたらば、毒性所見としなくていいのではないかとというのが僕の意見です。

○ 西川座長

ありがとうございます。体重増加抑制と連動しないような軟便については、それほど重篤な毒性、明確な毒性ではないという御意見です。

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

ちょっと確認なのですが、今の議論は、27 ページの表 22 のあれですね。違いますか。

○ 西川座長

ではなくて、今申し上げているのは表の 20、26 ページです。イヌの 90 日試験についての所見です。

○ 山手専門委員

すみません、ラットのほうの表 22 の黒色便の話かと思ったのですが、26 ですか。ちょっと、もしよければ川口先生を先に、御意見をお願いします。

○ 西川座長

すみません、では、川口先生、御意見をお願いします。

○ 川口専門委員

長野先生の御意見に賛成で、体重の変動がないので、そこまで意識しなくていい所見だと思います。

○山手専門委員

確認しました。先ほど言われた 40 ページのところの所見を見ると、1 例ということで、この軟便は取り上げなくてもいいと思います。

○堀部課長補佐

先生、軟便なので、もう 1 段上です。1 例ではなくて、かなり数が積んであるところでは。

○山手専門委員

これは回数が書いてあるのですね。

○堀部課長補佐

そうです。症状発現日数の総和で、軟便は対照群から 19、44、38、150、雌で 3、62、42、66 です。

○山手専門委員

これで見ると、雌は多いですね、雌の 1 mg/kg は。

○堀部課長補佐

用量依存的に上がらないというところとかをどう見たらいいでしょうか。真ん中のところで 1 つ、5 mg のところがへこんだ形になっていて、それは雄も雌も同じような状態なのですよ。雄の最高用量の 150 というのは確かに突出して多いのですけれども、これも 90 日掛ける 4 匹ですので、分母が 360 に対しての話になると。総日数でカウントするので、分母は 360 だと思うのですけれども、それに対して、この 40 から 60、あるいは 150 という数字をどう御覧いただくか。それと、先ほどから論点になっている体重増加抑制がないところだということ等をどう見ていけばいいかということかなというふうに、議論を拝聴しながら思ったのですが。

○山手専門委員

データ見ると、ちょっと下痢と勘違いしていましたが、この軟便を見る限りにおいては、1 mg/kg のところですね。用量相関性はないと言われればないのですけれども、これを見る限りにおいては、やはりこの剤の投与では便がやわらかくなるのかなという印象はありますね。ただ、それが毒性かという話になると、体重減少、あるいは消化管の、特に所見というものが病理学的にないので、とりたてて取り上げる必要はないかなと思います。

○西川座長

そうすると、軟便はすべて削除ということになりますか。

○山手専門委員

そうですね。

○西川座長

雄などは、一番高い用量で相当回数的には増えているような気もしないでもないのですが。この軟便というのは、ほかの試験でも頻繁に出てきますので、どうしましょう。とり

あえずは事務局の案のとおり、これを残した形で進めて、また戻るといふことによろしいですか。

では、とりあえず表 20 はそのままとして、次に、ラットの 28 日間の亜急性神経毒性試験について。ここでもやはり軟便・下痢等はお出しておりまして、それで問題の一つは、27 ページの 14 行目からの四角の中に着色便についての考え方を事務局から提案していただいております、被験物質の色であろうといふこと、これは所見としないといふことによろしいかと思ひます。皆さん、それに同意していただいているものと理解します。

あとは……。

○山手専門委員

すみません、今議論されているのは 22 の 5,000 ppm の下痢あるいは軟便といふところでしょうか。

○西川座長

そうですね。一つは着色についてですけれども、それは、まあ。

○山手専門委員

着色ですか。

○西川座長

ええ。次に、軟便・下痢そのものについての御意見です。それについての、これ、コメントですかね。山手先生は、有意差はないけれども採用してもよいと。川口先生も同様であると。長野先生は、1、2 例の所見であるので毒性所見とする確実性はないといふことです。

長野先生、コメントをお願いします。

○長野副座長

データとしては、抄録の 48 ページの表です。雄では下痢が 1 例と背弯姿勢が 1 例、それから、雌で軟便が 1 例と下痢が 2 例といふことで、大変例数が少ないといふことで、わざわざ毒性にするには確実性が薄いと思ひます。

○西川座長

そうですね。例数的には非常に少ないのですが、他の試験でほぼ共通に見られるような所見であるといふようなところもあつて、非常に悩ましいところなのですけれども、山手先生は採用すべきといふことですね。川口先生も同様であると。これはやはり、例数は少ないけれども、他の試験でも同様の所見があるので、採用するといふことで。

○長野副座長

わかりました。

○山手専門委員

ちょっといいでしょうか。この所見に関して私は、申請者も検体の影響としていふことで、採用してもいいと書いたのは、特に 5,000 ppm の場合、雄は体重増加抑制、摂餌量減少といふのもありまして、あわせて、例数は少ないのですけれども、下痢 1 例、

背弯姿勢も 1 例なのですけれども、やはり消化器系への何か影響はあるということは少なからず言えるだろうと。ただ、雌のほうは残念ながら体重増加抑制ってなかったのですけれども、となると、雌のほうは雄よりも下痢が 2 例出ています。1 例に対して 2 例出ています。では、雌の 2 例をとらないのかという話になると、これも削除しにくいということで、5,000 ppm に関しては、雄の体重増加抑制ということを根拠に、下痢はとってもいいのではないかというのが意見です。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、結論的には、この試験での軟便・下痢は毒性所見として採用するということにしたいと思います。

続きまして、(7) のマウスの 90 日試験について。これは、事務局から説明のあったように、感染症による白血球の増加があるということ。恐らくそれに関連すると思われる肝病変もあるということで、やはりこういうものは評価に使うのは好ましくないと思いますので、事務局案どおり、参考資料ということにしたいと思います。

28 ページの表の 23 のタイトルの中で、「神経」というところは余分ですので削除ということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、続きまして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 14 行目からになります。

まず、イヌの 1 年の試験です。所見については表 25 を御覧いただければと思います。こちららも軟便ですとか嘔吐、下痢というような症状が認められております。この試験では無毒性量が得られておりまして、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。

続きまして 29 ページ、こちらはイヌの 2 年の慢性毒性試験です。

この試験では、表 26 の検体摂取量のところを御覧いただきますと、一番上の 3,000 ppm のところ、1,000~4,000 ppm の間で濃度を変化させたというものでございまして、ただし、1,000 以上では、1,000 以上で動かしているということもございまして、これに関しては評価できるというような御意見をいただいているところでございます。

また、所見につきまして、表 27 を御覧いただければと思うのですけれども、まず、雄の 3,000 ppm から心炎症性浸潤、肺胸膜下炎症について、偶発所見ではないかという御意見をいただいております、また、30 ページにまいります、雄では小腸及び大腸粘膜下浮腫ということで御追記をいただいております。雌につきましては肝細胞壊死を御追記いただきました。

また、雄の 1,000 ppm 以上投与群で、 α_1 グロブリン、 β グロブリンの増加ですけれども、こちらは抄録ですと毒-65 になりますけれども、データを御覧いただきながら、御確認いただければと思うのですけれども、26 週では 10 ppm 以上で増加しているのですけれども、用量相関性が少し見づらいというようなこともあるかと思っておりますので、これ、ど

この用量から影響としたらよろしいか、御審議をお願いできればと思います。また、その下の脾臓の脾血鉄症性小結節については、削除の御意見をいただいております。

また、1,000 の雌の所見ですけれども、総蛋白の低下につきましては、1,000mg が出ているのは 52 週だけでして、期間を通して影響が出ているのはその上の用量ということになります。山手先生から御指摘いただいているところでございます。

あと、10 ppm 以上投与群の雄ですね。こちらは【事務局より】でも御意見を伺わせていただいているのですけれども、間質性腎炎が一番下の用量から、対照群ですと 3 分の 1 例出ているのに対しまして 3 分の 2 例出ているということで、こちら、扱いについて御意見いただいているところでございます。影響としなくてもよろしいでしょうという御意見をいただいているところでございます。御確認をお願いできればと思います。

また、31 ページになりますが、こちら、ラットの 2 年間の慢性毒性試験です。こちらでも感染症が多発しているということで、その旨の理由を脚注に記載させていただきまして、参考資料というふうにまとめさせていただいております。長野先生から、2 年間発がん性試験のラットの試験があつて、代用できるならばという御意見なのですけれども、発がん性の試験ですと、血液生化学的検査をやってごさいませんので、完全に代用ということができかどうかという点については、御検討いただきたいと思います。また、この 31 ページの下の方になるのですけれども、マウスでは 18 か月の慢性と発がん併合で試験が実施されておまして、同じげっ歯類での知見はマウスのほうで試験が実施されておますので、これらを含めて評価可能かどうかという点で、御検討をお願いできればと思います。この試験についても、今のところ参考資料ということで、NOAEL については記載をしてごさいません。

31 ページの 15 行目からですけれども、マウスの併合試験です。こちらは、所見は 32 ページの表 31 にまとめさせていただいております。1,800 ppm の雌雄で小腸粘膜上皮の増生などが認められておまして、無毒性量は雌雄とも 300 ppm、発がん性は認められないというふうにまとめさせていただいております。

32 ページの 14 行目から、ラットの 2 年間の発がん性試験です。1 ページおめくりいただきまして、非腫瘍性病変ですけれども、表 33 になりますが、肝の慢性炎症が認められておまして、どのような組織像で、毒性学的意義は何かというふうに御意見いただいているところです。こちらの発がん性試験ですけれども、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。

33 ページの 4 行目から、マウスの 18 か月の発がん性試験になります。この試験でも発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められていないとされております。所見につきましては表 35 になります。雄の 6,000 ppm の網かけのところなのですが、脾の「髄外造血亢進」は、申しわけごさいません、間違えて、記載ミスでございまして、脾の「リンパ組織過形成」というふうに御指摘をいただいているところでございます。雌の卵巣黄体突出につきましては、毒性的な意義について疑問の御意見をいただいております。

御説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず、(1)のイヌの1年間の試験については、特にコメントをいただいているということで、無毒性量は雌雄とも1 mg/kg 体重/日ということです。

それから、(2)のイヌの2年間の慢性毒性試験について幾つかコメントをいただいております、まず、一番大きなところでは、一番低い用量で見られた間質性腎炎、これは毒性ではないだろうという御意見が、皆さんコメントをいただいておりますので、一応これを削除したいと思います。

あと、最高用量の用量が少しずつ変わったということですが、評価は可能であろうという御意見で一致しております。

あと、細かい点、幾つかの所見を削除、追記の御提案がありますけれども、それぞれコメントいただいた方に説明していただいたほうがいいと思いますので、山手先生、よろしくをお願いします。

○ 山手専門委員

2年間慢性毒性、イヌの試験の件ですね。

○ 西川座長

そうです。

○ 山手専門委員

これに関しては、幾つか所見を見たところ、偶発所見だと思われるものがありましたので、例えば 3,000 ppm の心炎症性浸潤とか、肺胸膜下炎症とか、あとは脾臓の血鉄症性小結節ですね。加えて間質性腎炎、これは若齢のイヌでも偶発的に見られる所見ですので、私はほかの先生と同じようにこれを採用する必要はないと思います。

加えて、ちょっと議論をしていただきたかったのが、1,000 ppm 以上のところの α_1 グロブリン、 β グロブリンですね。これが104週の所見を取り上げているということだと思うのですが、これ、よく見ると、26週のところも動いているのですよね、たしか10 ppm のあたりで。それをどう考えるのか、議論していただきたいというのが私のコメントです。そのポイントだけですね、グロブリンです。

○ 西川座長

抄録では何ページになりますか。

○ 堀部課長補佐

65 ページです。毒-65 です。

○ 山手専門委員

毒-65 のところなのですが、下のほうの α_1 グロブリンのところ、特に104週のところ、確かに1,000と3,000 ppm では上がっているのですが、このレベルを見ると、26週の40ですね、10、40、このあたりも上がっているということで、ここは

何を根拠に採用するのかなというのが、ちょっと迷いました。

○ 西川座長

いかがでしょうか。これ、26週の3,000 ppmでは有意差がないということですか。

○ 山手専門委員

そうですね、逆に。

○ 西川座長

あと、この変化そのものの毒性学的意義についても議論しないといけませんよね。

○ 山手専門委員

そうですね。

○ 西川座長

いかがでしょうかね。この α_1 グロブリンと β グロブリンについては。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

3,000 ppmは生存例が1例なので、統計処理していない。

それで、今の α_1 グロブリンのデータですけれども、10 ppmも1,000 ppmもほとんど数値が変わらないのですね。また、4週の α_2 グロブリンも下がっていますが、これも用量との相関がないので、多分、投与による影響ではなくて偶発的な変化だと思います。特にイヌの実験ですので、たまたま出たのだと思います。

それから、今、事務局のほうから、 α_1 グロブリンと β グロブリンが1,000で上がっているというふうに意見が出ていますけれども、これも本当にそうなのかなという気がします。特に、総蛋白としてはほとんどデータは変わっていませんし、多分意義がないとは思いますが。かといって、では切れるかということ、それほどの根拠もないので、この α_1 グロブリンと β グロブリンの1,000 ppmは残しておいてもいいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

あとは、川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

ちょっと毒性学的には正直わからないのですが、総蛋白が減ってきているので、その絡みで、有意差のあるものは α_1 グロブリンですか、載せたほうがいいと思うのですがけれども、3,000 ppmのところは、これ1例しかないのです、表の27ですか、これには統計がなかったという注釈が必要になるのですかね、記載する場合は、29ページの表27の3,000 ppmのところは α_1 グロブリン増加と書いていますけれども、これは統計処理なしの1例だけの話ですよ。

○ 堀部課長補佐

雄ですね。ここは雌も、そうですね、1生存例の値というふうになっていますので、ここは1例の値であることは明記したほうが。

○ 西川座長

毒性学的意義はよくわからないけれども、一応安全サイドに立って、1,000 ppm 以上の α_1 グロブリンと β グロブリンの増加については毒性とするということで、よろしいですか。

○川口専門委員

はい。

○ 西川座長

あと、山手先生から、病変についての削除と、それから追記の御提案がありますけれども、まず、肝細胞壊死を追記したほうがいいということですが、これは何ページを見ればいいですか。

○ 山手専門委員

毒-68 ページになりますけれども、ここですよ。

ここに 52 週の途中殺で 1 例なのですけれども、おわかりですね。最終的には 2 年間の試験なのですけれども、「肝細胞壊死」という表現が非常に劇的な変化なので、とっておいたほうがいいのかなというのが私の意見です。52 週ということであれば、あえてとらなくてもいいのかもしれないけれども、「壊死」という言葉は非常に病変としては重いので、入れておいたほうがいいのかなというのが追記の理由です。

○ 西川座長

ありがとうございます。どの程度の壊死かはよくわかりません。

○山手専門委員

ええ、わかりません。

○ 長野副座長

表の毒-69 のほうを見ますと、2 年のほうで 3 分の 2 出ているので、山手先生がおっしゃるように記載しておいたほうがいいのではないのでしょうか。

○ 山手専門委員

すみません、こっち、雌のほうでも 3 分の 2 出ているのですね、2 年観察のところ。ああ、そうだ、こっちのほうだ。ごめんなさい、こっちのほうを見てとったのです。すみません、議論をちょっと違えていました。

○ 西川座長

わかりました。むしろ 69 ページのところですね。

○ 山手専門委員

ええ、毒-69 の、すみません、2 年間終了時の雌の 3 分の 2、こっちのほうです。

○ 西川座長

わかりました。では、それは追記するということにしたいと思います。

○ 山手専門委員

先ほど言いました 52 週、1 年間のときの肝細胞壊死、これも非常に気にはなったので

すけれども、前後を見ると、結構肝臓に大なり小なりちょっと炎症、細胞浸潤とかありますので、この壊死はひよっとすると、たまにイヌで認められる肝臓の小さな壊死巣かなという、そういう判断です。すみませんでした。ちょっと勘違いしました。

○ 西川座長

ありがとうございました。

それで、あとは脾臓の血鉄症性小結節。これは偶発病変だろうということで、削除という御意見が2名の方から出ておりますけれども、長野先生、いかがでしょうか。

○ 長野副座長

3,000、1,000とも対照群と差はないので、記載しなくていいと思います。

○ 西川座長

よろしいですね。では、それについては削除ということにします。

あとは、そんなところですかね。

次の31ページの(3)の……。

○ 堀部課長補佐

すみません、今の表の中の1,000 ppmの雌のトータル蛋白を御議論いただけますでしょうか。

○ 西川座長

これは先ほど、ついでに議論があったというふうに理解してしまったのですが、山手先生、お願いします。

○ 山手専門委員

これは雌なのですけれども、これも、これは52週のポイントだけで1,000、3,000で動いているという所見です。このポイントに関しては先ほど、 α_1 あるいは β グロブリンの所見の採用の仕方ですね。例えば26週は相関性がないとか、そういう目で見ると毒性学的意義は明確でないけれども、やはり否定する根拠がないという観点からすると、この雌のトータルプロテイン、52週、1,000、3,000 ppmは確かに明らかな毒性学的意義はわかりませんが、否定する根拠もないので、採用しておいてもいいのかなということですね。

○ 西川座長

よくわかりました。よろしいですね。では、山手先生の御提案どおりとしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

すると、この試験のエンドポイントは雌雄ともに1,000 ppmがLOAELになって、200でNOAELがとれるということで、両方とも血液中の蛋白系の変化があるということで。

○ 西川座長

そういうことになります。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

○ 西川座長

それでは、次に 31 ページのラットの 2 年間の慢性毒性試験についてですが、これも先ほどと同様に、感染症が多発していたということで、参考資料としたいという事務局の御提案があったのですけれども、これは先ほどと同様の扱いをしたいと思います。よろしいですね。

そこで問題となるのが、ラットの長期試験がなくなるというか、発がん性試験しか残らないので、フルセットの毒性試験ではないところが問題ではないかということだったですね。そのあたりについて、御意見をお願いしたいと思います。

長野先生、いかがでしょうか。

○ 長野副座長

ラットにつきましては発がん性試験しかありませんが、31 ページの (4) のマウスのほうを見ますと、1 年目の解剖をしています。ガイドラインによれば、げっ歯類 1 種類でいいということなので、適合すると思います。

○ 西川座長

そうですか。事務局、それでよろしかったですか。

○ 堀部課長補佐

げっ歯類は発がん性が 2 種類と慢性毒性が 1 種類あればよくて、その慢性毒性 1 種類は併合試験でもよいということになっているので、少なくともテストガイドライン上はラットもマウスも発がん性の試験もあり、マウスの慢性毒性試験があるので、成立はするのですけれども、ガイドライン上の話とは別に、評価の観点から見たときにも、げっ歯類の代表動物、通例はラットというふうには指定されているのですけれども、もうこれで評価はできますということであれば、特段の問題は生じないと思います。

○ 西川座長

長期試験とはいっても、感染症が多発しているという、そういう試験は評価に使うべきではないと思いますので、そのようにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○ 西川座長

それから、あとは特にコメントなしで、33 ページに、これはラットの 2 年間の発がん性試験ですが、表の 33 に肝慢性炎症という、何か余りにもアバウトな所見で、ちょっとつかみどころがないのですけれども、山手先生からそのことについて御意見が出ております。補足をお願いできますか。

○ 山手専門委員

補足というよりか、どなたか先生で、この所見を、こういうような毒性学的意義があるというのがおわかりでしたら教えていただきたいなという所見なのですけれども。ちよっ

と全くイメージがわからない所見です。

○ 西川座長

そうですね。想像で物を言っただけではないのですけれども、恐らく何か小肉芽腫のようなものが散在しているような、そういうものではないかと思うのですけれども。

長野先生、何か御意見ありませんか。

○ 長野副座長

抄録のほうを見ますと、毒-75 ページの脚注のところに、実験用ラットで加齢に伴い自然発生することが知られている変化であったがという記載がありまして、多分、西川先生がおっしゃるように、小肉芽が多いような症例と思います。

○ 西川座長

ちょっと想像なので、何とも申し上げられないのですけれども、一応そのようなものではないかというふうに想像されます。したがって、恐らく毒性学的意義はほとんどないのですが、その実態がよくわからないということもありますので、とりあえずは、これは毒性として表の中にそのまま残したいと思います。よろしいでしょうか。

続きまして、33 ページのマウスの 18 か月の試験について。一つは、雄で「脾の髄外造血亢進」とあった所見が、誤記がありまして、脾の「リンパ組織の過形成」という言葉に変えていただければと思います。

もう一つは卵巣黄体の突出で、この意義は、山手先生、長野先生、お二人から、意義がよくわからないということで、削除をしたほうが良いというような御提案が出ておりますけれども、そもそもこれはマクロの所見ですよ、恐らく。なので、御意見どおり削除ということにしたいと思います。

ほかになれば、次に進みたいと思います。生殖発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○ 山手専門委員

先ほどの下痢の件はもういいのですか。あるいは軟便のところは。

○ 西川座長

すみません、それは大事ですね。90 日のイヌの試験における軟便について、最終的に結論を出したいと思います。

より長期の試験を今見ていただいて、この 90 日の試験における一番低い用量での軟便、これをどういうふうに考えるかですが、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

イヌ特有というような気がします。そういう意味で、それほど毒性所見とするまでのことではないというふうに僕は思っております。

○ 西川座長

そうすると、この試験における軟便はすべて削除ですか。あるいは、より高い用量に移動させるということなのでしょうか。

○ 長野副座長

下痢のような症状が出れば、それは記載したほうが良いと思いますが、軟便というレベルでは、削除したほうが良いと思います。

○ 西川座長

この表 20 からは全面的に軟便を削除という御意見です。

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

ちょっと事務局に確認になるのですが、このイヌの 90 日の亜急性毒性試験のこれ、もし軟便 1 mg を入れると、これが ADI 設定の根拠になるのですよね。

○ 堀部課長補佐

今のところ、そういうふう想定されます。ただ、これ、日本の評価なので参考にはなりません、JMPR の評価ですと、イヌの評価というのは 90 日と 1 年を両方総合的に加味して、Overall NOAEL という考え方もとり得ますけれども、日本だと基本的には Lowest NOAEL、あるいは Lowest LOAEL をとるという形になりますので、ふだんどおりの評価をとするならば、これが最低の……。

○ 山手専門委員

なりますよね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 山手専門委員

それで、私もここの所見、事前にもう少し見ておけばよかったのですが、今ちょっと説明を受けて、もう一度資料のほうを見たのですが、この 90 日の亜急性のイヌの試験で組織変化が出ているのですね。毒性評価の 44 ページになるでしょうか。胃ですけれども、50 mg の雄と、雌では 5 mg、1 例ですけれども、胃の粘膜の軽度の出血があります。50 でも出ています。それを考えると、少なくとも 5 mg/kg 以上のところの雄の軟便は、やはり毒性としてとるほうが良いのかなと。というか、影響が出ている可能性があるかと。

その一方で、1 mg なのですから、この 1 mg という投与量で、ちょっと横並びに見たら、1 年間のイヌの慢性毒性試験、評価書の 28 ページになりますけれども、ここでは毒性所見なしとなります。

さらに、先ほどの 2 年間のイヌの毒性試験ですけれども、200 ppm、40 ppm という、10 ppm となっていますけれども、これ、投与に換算すると、40 ppm のところは 1.1 から 1.4 になるのですね。それでは影響は出ていないということを考えると、長野先生が先ほど言われた、イヌの軟便はそれほどということをお勘案すると、この表 20 の 1 mg の軟便は除いて、5 mg 以上のところで軟便というのをとるのが、若干科学的な評価になるかなと私は思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、雌の場合は胃の組織所見があるので、5 に軟便を移動させるということですが、雄の場合は、そうすると、軟便はどこに移動させればよろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

その場合、組織変化は 50 になりますけれども、やはり 5。雌との兼ね合いと言ったらおかしいですけれども、考えると、5 のところでとどめ置くのがいいのかな。議論していただければいいですけれども。

○ 西川座長

そうすると、雌雄とも軟便は……。

○ 山手専門委員

私は 5 に、雌雄とも 5 のほうがいいような気がします。

○ 西川座長

5 mg/kg 体重/日の群に移動させるということですね。

○ 山手専門委員

1 例の軟便はほかの試験、1 年間、2 年間では毒性所見が出ていないので、それほど重要な所見ではないだろうということで。

○ 西川座長

ありがとうございます。

川口先生、よろしいですか。

○ 川口専門委員

山手先生の意見に賛成です。やはり 2 年間のほうでも 5 mg からとっているのも、あと、嘔吐の絡みを見ても、やっぱり 5 mg のところから雄も雌も嘔吐がかなり増えていますので、ここを境目にとっていったらいいかなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしますと、一応結論は出たようです。このイヌの 90 日間試験における無毒性量は、雌雄とも 1 mg/kg 体重/日ということになると思います。「未満」が消えると思います。どうもありがとうございます。

それでは、続きまして生殖発生毒性について、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

34 ページ、お願いいたします。

まず、2 世代繁殖試験で、ラットの①の試験です。この試験では、親動物では検体投与の影響が認められなかったとされており、児動物ですけれども、表 37 でございますが、肺のう胞、肺多灰色巣につきましては、代田先生に削除いただきました。あと、胃壁の肥厚については、こちらも肉眼所見かと思うのですが、統計解析をしたほうがよいのではないかとこのように御意見をいただいているところでございます。繁殖能に対す

る影響は認められなかったとされておりまして、無毒性量につきましては、親動物では最高用量の 500 ppm で、児動物では、現時点で胃壁肥厚をとった場合ですと 100 ppm というふうになるかと思えます。

35 ページで、2 世代繁殖試験の②の試験です。こちらでは、1,600 ppm 投与群の F₂ 児動物で体重増加抑制、眼瞼開裂遅延が認められております。親動物では検体投与の影響は認められておりませんで、無毒性量は、親動物で最高用量の 1,600、児動物で 400 ppm、繁殖能に対する影響は認められなかったというふうにまとめとなっております。

35 ページの 18 行目から、ラットの発生毒性試験でございます。こちら、母動物では、妊娠 8 日と 9 日に状態悪化により 1 例が切迫と殺されております。この切迫と殺例では、剖検で胃拡張ですとか、胃黄色液貯留など認められております。胎児動物のほうでは、前肢指骨の骨化が見られる胎児数が増加しておりますが、背景データの範囲内で、検体投与の影響ではないというふうに考えられております。無毒性量は、母動物で 50 mg/kg、児動物で影響が認められず、無毒性量が最高用量の 150、催奇形性が認められなかったというふうに考えられております。

36 ページの 5 行目から、ウサギの発生毒性試験です。

こちら、まず①の試験になりますが、最高用量 30 mg/kg までの試験ですと、検体投与による影響が認められておりません。

14 行目から②の試験で、最高用量 50 mg で試験が実施されまして、こちらは、母動物で下痢と摂餌量低下を伴う体重増加抑制が認められたとされております。胎児では影響は認められておりません。無毒性量は、母動物で 10 mg/kg、胎児では最高用量の 50 mg で、催奇形性は認められなかったとされております。

25 行目からの (6) 番の発生毒性試験、ラット②ですけれども、こちらは、2 世代繁殖試験の 1 本目の試験の各世代の第 2 産目の胎児を帝王切開で取り出したものについて、胎児に及ぼす影響が検討された試験でございます。この試験につきましては、妊娠着床前から暴露がなされているということですので、試験項目を今の発生毒性のガイドラインに照らしますと合わないという点もございまして、その点、36 ページの脚注に理由を付した上で参考資料というふうにまとめさせていただいております。代田先生からも、この判断でよいという御意見をいただいているところでございます。

御説明は以上になります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

34 ページの 2 世代繁殖試験、ラット①というところで、胃壁の肥厚についての統計処理をしたほうがよいのではないかという御意見を代田先生からいただいております。補足説明をお願いできますか。

○ 代田専門委員

御説明をいたします。

抄録の毒-123 ページに細かいデータが出ております。胃壁の肥厚については統計解析をしたほうがよろしいのではと申し上げましたのは、100 mg でも所見が認められております。この剤が消化器をターゲットとしているというようなことも考えますと、この発生頻度について、きちんと統計解析をして評価をしたほうがよろしいのではないかなというふうに考えました。

ただ、もう一つの試験のほうはもっと高用量をやっている、そちらではこのような所見が認められていないので、申請者のほうでは、これは否定してもいいのではないかなというようなことが抄録には書かれております。

ただ、先ほどのような理由で私はちょっと、所見はここは着目しておくべきではないかと思いました。

○ 西川座長

ありがとうございます。これは肉眼所見であって、こういう所見があるときには組織学的検査というのは実施しないのですか。あるいは、組織検査をやっても特段の所見がなかったということなののでしょうか。

○ 代田専門委員

抄録の記載を見る限りでは、マクロの検査で終わっているようです。

○ 西川座長

通常、肉眼的な異常所見がある場合に、組織検査はやらないものなののでしょうか。

○ 代田専門委員

この試験が 1975 年の試験であるということも考慮しますと、そういったものが行われていなかったのではないかなというふうに思います。

○ 西川座長

なるほど。そうすると、そもそも所見自体にあいまいさがありますので、統計処理しても、どこまで物が言えるかというのは疑問があると思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

その後に行われました 1,600 ppm までの試験で出ていないということが明記されておりますので、マクロですし、削除をしてもよいかというふうにも考えております。組織を見ていないのが大変残念だと思います。

○ 西川座長

そうですね。では、とりあえずは、この表 37 のままでよいということになりますでしょうか。

○ 代田専門委員

表 37 のところの胃壁肥厚のところは残してございますので、そこも削除ということになります。そうしますと、児動物に対する無毒性量というのは……。

○ 堀部課長補佐

所見が何もなくなりますので、親動物、児動物ともに最高用量の 500 ppm が NOAEL

という形になろうかと思えます。

○ 西川座長

児動物の胃壁肥厚の高い用量の群ですが、これは構造的には、マクロ所見であるとはいえ、明らかに増えているような気がしますけれども。ですから、一応それは残してはどうかなと思うのですが。つまり、表 37 の事務局案ではいかがかなと思うのですが、いかがでしょう。

○ 代田専門委員

先ほどの抄録の表では、100 mg のところも 3 例出ておりますので、この 3 例が意味があるものか、ないものかを、検定をして評価をしてはいかがかというのが私の意見でした。

○ 西川座長

いや、マクロ所見だから全部削除というふうに申し上げたつもりはなくて、統計学的に微妙なところもある群については、削除してはどうかというふうな意見なのですが。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

やはり代田先生がおっしゃるように、3 例と 9 例ですよ。9 例をとって何で 3 例を外すかという、確かに理由はないと思います。ですから、肉眼所見ということで切るか、切らなければ、やはりその下の 100 までという、2 つの選択肢というように思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、あと、この所見を採用するのであれば、100 ppm のところも含まれるということですが、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

組織検査で、この胃壁肥厚の本体は何かというのがわかれば、もう少し科学的に評価はできると思うのですが、少なくとも 25 例中 9 例という数字は高いなという印象です。一方、100 のところですが、25 例中 3 例。これがどれだけ意義があるかというのは難しいのですが、私は、これは統計学的には多分影響はないと思いますけれども、やはり一番高いところの 9 は毒性として採用したいなと。3 のところは、それほどでもない所見かなという印象を持っています。

○ 西川座長

ありがとうございます。

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

ちょっと 123 ページの表の見方がよくわからないのですが、子どもの動物の N 数というのは、これは、上の 25、25 と書いて、合わせて 50 ということですか。

○ 代田専門委員

これは子どもですので、実際のトータルの総数は推測なのですが、生まれて 4 日目付

近で、雄 4、雌 4 に原則として哺育児数を調整していますので、1 リッター8 ということで、25 腹いれば 25 掛け 8 の 200 匹がマックスだというふうに理解できます。それよりも、途中で死亡したりしている可能性があるので、少し減っているかと思います。

○ 川口専門委員

200 として考えたときに、そのうちの 3 見られたというのは、確率的には低い、毒性意義も低いような気がします、9 はとっていてもいいかな、くらいです。

○ 西川座長

そういう御意見が出まして、結論的には、500 ppm の所見は残して、100 ppm のところは削除でよいのではないかということですが、代田先生、よろしいですか。

○ 代田専門委員

これは病理学的な所見なので、やはり御判断は病理の先生方のお考えに従ったほうがよいとは思いますが、数字だけ考えますと、統計をやってすっきりさせたほうがいいのかというふうには思います。

○ 西川座長

わかりました。あくまでも病理学的なマクロ所見ですので、明確なことは言えませんので、したがって、明らかに増えていると思われる 500 ppm の群だけにとって、100 ppm のところは一応採用しないということにしたいと思います。

その次には、36 ページにラット発生毒性試験の②があるのですが、これは、先ほど事務局から説明がありましたように、2 世代繁殖試験における各世代の第 2 産目について検討したもので、要するに、ガイドラインにおける試験の要件、必要な項目を満たしていないということから、参考資料としたいということです。代田先生からも、それでよいという御意見をいただいておりますので、この (6) の試験は参考資料としたいと思います。

ほかにございますか。

それでは、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

37 ページの 3 行目からになります。結果につきましては、38 ページの表 40 にまとめさせていただいたとおりでございまして、復帰突然変異試験の TA100 株の弱陽性、染色体異常試験のチャイニーズハムスターの卵巣細胞の陽性につきまして、陽性という結果でございまして、森田先生からこの判断理由についてコメントをいただいているところでございます。結論といたしましては、オキシ銅に生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたというふうになっているところでございます。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、森田先生、補足をお願いいたします。

○ 森田専門委員

一つは、ここで「弱陽性」という言葉が使われておりまして、もちろんこれは農薬抄録の記載からも、そのような記載があるので、そこから持ってきてはいるのですが、弱陽性という判断基準とか定義は、いろいろさまざまなものでありまして、特に食品安全委員会としてこういう反応を弱陽性としてとらえているという明確なものは多分ないかと思うのですね。

基本的に、いろんなとり方があるのですが、どうもこのオキシ銅の農薬抄録によると、TA100 という株はそもそもリバータント、復帰変異、自然、スポンテニアスなものが、120 ぐらいが多いのですけれども、その間で 2 倍とすると 240 なのですけれども、そこら辺までの、増えてはいるけれども 2 倍はっていないというようなのが通常よく見受けられるので、その反応性、弱い反応性を弱陽性としているというのが文脈からも読み取れましたので、そのことを記載して弱陽性という説明を記載したほうがいいのではないかと思って、そのことを追記させていただきました。

一方、染色体異常試験のほうも「弱陽性」という言葉が表中にあるのですが、実際のデータを見ますと、10%をいずれも超えている異常頻度を示しておりまして、10%という値は、それはもちろん高いわけではないのですが、日本におきます CHL を使った細胞染色体異常試験でも、10%を超えるものは明らかな陽性というふうに通常とっておりますので、ここは弱陽性の「弱」は見なくてもいいのかなと思ひまして、「弱」は取らせていただきました。

以上ですね。

あと、エディトリアルなコメントなのですが、表 40 のところで、私のコメントの中には一応、非常に見づらかったかとは思いますが、S9 の「S」と「9」の間のスペースは削る、ないようにするのと、あとは、その下のほうにあります「 $\mu\text{g/mL}$ 」のスラッシュの間はスペースがあるので、これはないほうが非常に見やすいと思ひますので、よろしくお願ひいたします。

○ 西川座長

ありがとうございます。弱陽性についての修正について、説明をしていただきました。

特にないようでしたら、続きまして食品健康影響評価について、説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

39 ページをお願いいたします。

まず、ラットを用いた動物体内運命試験の結果ですが、体内吸収率は少なくとも 45.8%と算出されております。また、投与後 24 時間以内に 83%TAR 以上が尿糞中に排泄されております。あと、主要排泄経路についての記載ですが、SD ラットでは尿、糞で同じような割合ということで、根本先生に削除いただいております。

植物体内運命試験の結果ですが、主要成分は未変化のオキシ銅とされております。作物残留試験ですが、温州みかんの 36.0 mg/kg が最大残留値となっております。

各種毒性試験結果からの影響といたしましては、主に体重増加抑制、消化器で嘔吐・軟便・下痢、肝臓、腎臓及び脾臓の色素沈着というふうにとまめさせていただいております。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったというまとめとさせていただいております。

農産物中の暴露評価対象物質は、親化合物のオキシ銅と設定を御提案させていただいております。與語先生から、オキシ銅が植物体でほとんど代謝されないことと、土壤中で代謝されるが植物体には吸収されないことから、暴露評価対象物質を親化合物のみでよいという御意見をいただいております。

各試験における無毒性量についてですけれども、こちらは 41 ページ以降の表 41 にまとめさせていただいております、43 ページを御覧いただければと思いますが、イヌのほうで無毒性量の値が変更になっておりまして、90 日間の亜急性毒性試験は、今バーになっておりますが、1 mg が無毒性量と御審議いただきました。1 年間の慢性毒性試験は 1 で、2 年間の慢性毒性試験は、雄がバーですけれども、こちらが 6。200 ppm が無毒性量で、6 と御審議いただいたところでございます。

これらを踏まえまして、NOAEL の最小値はイヌの 90 日間亜急性毒性試験と 1 年間慢性毒性試験の 1 mg/kg 体重/日となりますので、こちらを根拠に ADI の、こちらが最小の NOAEL、無毒性量となりまして、安全係数のほうは、NOAEL がとれておりますので、案といたしまして 100 とした場合、ADI について 0.01 となるかと思っております。今記載している案につきましては、慢性毒性試験の 2 年間で、一番下の用量で間質性腎炎に基づく影響をとった場合の案として記載させていただいておりますので、御審議の結果を踏まえて御確認いただければと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

食品健康影響評価については、幾つかの細かい修正がありますけれども、特によろしいでしょうか。

1 つ気になったのは、14 行目に「肝臓、腎臓及び脾臓（色素沈着）」となって、よくよく見ますと、長野先生から、5 ページの要約のところ、イヌの 2 年間の試験以外は「ヘモジデリン沈着」と記載されているけれども、どうするかという御意見が出ておりまして、ちょっとこのあたり、長野先生、よろしく願います。

○ 長野副座長

1 つの試験以外は、みな「ヘモジデリン沈着」と書いてある。色素といいますと、何か銅がたまつたような印象を受けます。しかし一方、「ヘモジデリン沈着」と書いてあるのですけれども、診断として、血液への影響はほとんど見られていないということで、本当にヘモジデリンなのかなという疑問があります。そういう意味でこういうコメントを書いたのですけれども、実際的にどういう書き方がいいか、ちょっと迷っております。

○ 西川座長

そもそも、この色素沈着というのは主な毒性所見とすべきなのでしょうか。

余り所見としては出てきていないような印象を受けますけれども、色素沈着、削除はいかがですか。

○ 長野副座長

それが一番すっきりすると思います。

○ 西川座長

よろしいですか。

○ 山手専門委員

これはただ、ヘモジデリンの沈着だと思うのですけれども、あるとは思うのですけれども、肝臓。

○ 西川座長

そうですか。では、「色素沈着」を「ヘモジデリン沈着」に直すということによろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

そうですね。色素は、ただ「色素」と書いてあるだけであって、本当はヘモジデリンかどうか確認はしていないと思うのですよね。ただ、幾つかは「ヘモジデリン」という言葉が使われているのはあります。例えばマウスの90日間の試験とか。

ただ、これが毒性学的にどれだけ意義があるのかというのは難しいので、僕は「肝臓及び消化器系での影響」としておいたほうがいいと思うのですけれども。脾臓のところを取ってですね。むしろ胃粘膜の浮腫とか、粘膜の充血とかありますので、病変と、毒性所見としては——載っていますね、消化器系。すみません、嘔吐、下痢。肝臓、腎臓。脾臓は取っておいてもいいかなと思いますけれども。

○ 西川座長

わかりました。そうすると、「肝臓及び腎臓（ヘモジデリン）」か、あるいは色素か、どちらかですかね。

○ 山手専門委員

脾臓は削除という。

○ 西川座長

脾臓はいいのですけれども、括弧内の所見をどうするかということですが。色素沈着でよろしいですか。

○ 山手専門委員

これも取っておけばいいではないですか。ちょっと議論もなかったのですけれども。

○ 西川座長

通常、臓器あるいは体重に見られた所見は括弧で示すことになっていますので。

○ 山手専門委員

そうですね。「ヘモジデリン」と具体的に載っているがあるので、ヘモジデリンでい

いと思います。例えばラット2年間慢性毒性とか。

○ 西川座長

長野先生、よろしいですか、それで。

○ 長野副座長

やはり、この色素沈着、ヘモジデリン沈着自体の所見がはっきりしなくて、一番はっきりした所見は消化器かなというふうに思います。そういう意味で、ADIも消化器をもとにしましたので、「肝臓」から「(色素沈着)」までは全部切ってしまったほうが明確かと思えます。

○ 西川座長

よろしいですか。山手先生。

○ 山手専門委員

はい。

○ 西川座長

では、色素沈着に関するところは削除ということにしたいと思います。

以上で本剤の審議は……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、何度も同じ話になってしまうのですが、これ、暴露評価対象物質は今、オキシシン銅のみとしているのですが、先ほども申し上げたように、分析法上、オキシシン銅と代謝物 B というのが区別できない分析法になっている中から出ていて、代謝物 B が本当に出ているかどうかというのがはっきりしない状況なので、暴露評価対象物質に関してはもう一度、與語先生に、そのような条件下で代謝試験が行われたということをお伝えした上で、御判断をいただいたほうがよろしいかと思えますが、いかがでしょう。

○ 西川座長

ごもつともだと思えます。

○ 堀部課長補佐

ちなみに、この8-ヒドロキシキノリンというもののLD₅₀は、親化合物と同等、親化合物のWistarで500に対して、ラットの8-ヒドロキシキノリンで800というような数字もありますので、少しそういうような関連情報とともに與語先生に御相談を差し上げたいと思えます。

○ 西川座長

ぜひそのようにお願いしたいと思います。この39ページの18行目からある與語先生のコメントでは、暴露評価対象物質は親化合物のみでよいと考えられますけれども、今、事務局から説明のあったところをもう一度與語先生にお伝えして、再度コメントをいただければと思います。

どうぞ。

○ 川口専門委員

すみません、確認なのですがすけれども、最後の 39 ページの評価のところ、肝臓、腎臓、脾臓とありますけれども、その腎臓の所見というのは、31 ページの「2 年間慢性毒性試験（ラット）＜参考資料＞」のところからとった腎臓の所見なのでしょうか。それ以外に腎臓の所見らしきものがちょっと見当たらなかったのですがすけれども。

○ 堀部課長補佐

マウスの亜急性の試験でも一応、腎の重量変化は出ていたのですがすけれども、今、先ほど、この部分は、14 行目真ん中、「肝臓」から「に」の前までを削除していただいたので。多分、川口先生の御指摘、参考資料になっているものから所見とるのかという御趣旨だったのだらうと思いますが、所見自体をこの食品健康影響評価から削除していただいたので。もともとはそうでした。すみません。

○ 西川座長

色素沈着に関するところは全部削除ですので。

○ 川口専門委員

腎臓も削除。

○ 西川座長

腎臓も削除です。

○ 川口専門委員

すみません、勘違いです。

○ 堀部課長補佐

もう一度、すみません、確認のために、13 行目から復唱させていただくと、「各種毒性試験結果からオキシシン銅投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び」——「及び」が多分入ると思うのですが——「消化器（嘔吐、軟便、下痢等）に認められた。」というふうに、すっきり整理をしていただいたということだと思っております。すみません。

○ 川口専門委員

ありがとうございました。

○ 西川座長

それでは、ほかに何かございますか。どうぞ。

○ 玉井専門委員

ADI に関係ないのですけれども、ちょっと気がついたことで、27 ページなのですがすけれども、表 22 の「S」2 つみたいな、この記号ですが、これは 2 つ並んでいるのではなくて、1 つでいいですよ。

○ 堀部課長補佐

はい、すみません。

○ 玉井専門委員

これ 1 点と、もう 1 点なのですがすけれども、22 ページなのですがすけれども、22 ページの表

13 の一番下、22 ページ側の下のフットノートのところの a、b、c とありますけれども、c が「水溶液」となっているのですよね。実際に抄録のほうも「水溶液」となっているのですけれども、その上下にありますように、「懸濁」とか書いてありますので、これは絶対溶けないのですよ。それで、これは何か間違いではないか。それを確認されたほうがいいか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 玉井専門委員

これは多分間違っています。抄録の最初のほうに物理学的特性はあるのですけれども、そこでも溶解度 1 mg/L になっていますので、絶対溶けないので、ちょっとそれを確認という。

○ 堀部課長補佐

溶液ではなくて懸濁みたいな……。

○ 玉井専門委員

多分そうだと思うのですけれども、ただ、抄録も「水溶液」と書いてあるのですよね。だから、ちょっとこれは、間違っていると思いますので。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ぜひ確認してください。

○ 堀部課長補佐

はい、すみません。

○ 西川座長

どうぞ。

○ 山添委員

これ、事務局から何度も言われているように、オキシ銅ってどういう形態で存在しているのか、最終的には全くわからないのですよね。そうすると、最後のところの 39 ページの食品健康影響評価のところ、文章のところ、このまま素直に読むと、¹⁴C で標識した——3 行目からですね——オキシ銅のラットを用いた体内運命試験の結果、経口投与されたオキシ銅の吸収率は少なくとも 45 というふうに、素直にずっとそのまま読んでしまうと、そのままの形で吸収されたというふうに読むのが普通ですよね。ところが、実際、生体内でどういう形をとっているのかというのは全く評価をしていないわけですよね、我々、このところで。

とすると、何らかの形でそのところがはっきりしないということを記載しておいたほうがいいのではないかなという気がするのですけれども。例えば「吸収後に錯体形態を維持しているかどうかは不明であるが」とかね。何かそういうことで、評価をどういう形で

したのかという、少なくとも判断がある程度わかるようなことを記載することはどうでしょうか。根本先生と玉井先生、いかがですか。

○ 根本専門委員

確かに必要だと思うのですが、この資料は七十何年かですね。そこまで追えるかどうかというのはちょっと心配ですけども。

○ 玉井専門委員

だから、結果がそういうあいまい性を持っていますよということを、一応注意しておくということですよ。

○ 山添委員

ええ、それを記載しておくということですね。

○ 玉井専門委員

ただ、それだと吸収前からあるかもしれないので、もしかしたら、おなかの中にも見えますので。

○ 山添委員

これが本当に切れるのですかね。これはすごく油に溶けるのですよね。資料によると、何か有機溶媒に溶けているし、log P 見ると 2.幾つあるわけですよね。さっき、玉井先生は水にも溶けないとおっしゃっていたような。

だから、かなり水に入れて分解するようなものであれば、通常の場合は水溶性が高くないとおかしいですよ、この化合物ね。キノリンの 8-ヒドロキシキノリンも水に溶けるから、そうすると、このままの形である程度は維持していないと、投与の形態のときには説明がつかないと思うのですよね。だから、少なくとも胃を通過するまでの間はこの形をとっている。だから、吸収かどうかというのは、先生がおっしゃるように、消化管のところはよくわからないけれども、かなり安定な形をとっていることは確かなのですよね。

○ 玉井専門委員

はい、了解しました。

○ 西川座長

では、今御提案のあったところを追記するというようなことにしたいと思います。申請者に確認するという部分とも関連しますので、それをあわせて、どういう文言を追記するかについて、玉井先生、根本先生、山添先生あたりに文章を考えていただければと思います。

ほか、よろしかったでしょうか。もしないようでしたら、結論に移りたいと思います。

本日の審議を踏まえ、オキシシン銅の一日摂取許容量、ADI につきましては、イヌを用いた 1 年間の慢性毒性試験における……。

○山手専門委員

90 日もそうですね。

○西川座長

より長いほうを重視するという点から、1年間の慢性毒性試験における無毒性量である1 mg/kg 体重/日を安全係数として100で除しまして、0.01 mg/kg 体重/日と設定することを農薬専門調査会の審議結果（案）としたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

特に御異議ないものと了解いたしました。どうもありがとうございました。

ADIは決定しましたが、本日の審議を踏まえ、幾つかというか、1つだったですか、念のためということで、代謝物Bについての確認を要求事項として出したいと思っております。内容については事務局で整理していただいておりますので、確認したいと思っております。

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

今日御審議いただいた内容について、評価書（案）、整えさせていただきまして、御確認をお願いしたいと思います。あと、御欠席の與語先生にも御確認いただきたい部分について御確認をお願いいたしまして、その上で、申請者に確認すべき事項というものにつきましても案を送らせていただきます。あわせて案を送らせていただきまして、その内容を、それでよろしいか、御確認いただきたいと思っております。

その要求事項に対する回答なのですけれども、出てまいりましたときに、どのように御確認をいただければよろしいでしょうか。

○ 西川座長

特に部会に戻す必要はないというふうに思っておりますけれども。したがって、メール等で確認すればよろしいかと思っております。

これで終わりではなくて、まだあったのですね。

それでは、議題2のその他に移りたいと思っております。事務局より何かありますか。

○ 堀部課長補佐

その前に、先ほどADIの設定根拠に関して、1年と、90日もあるのではないかとというふうに御発言ございましたけれども、評価書によっては、設定根拠1つ目は長期の試験で、それに補足するようなもので、同じエンドポイントとなるもので、2つの設定根拠を併記する場合というのはございますので、イヌの1年間とイヌの90日と、両方をADIの設定根拠として併記させていただければ、より皆さん混乱しなくて済むかなと思っておりますので、そのように御提案させていただきたいと思っております。

○ 西川座長

はい、結構です。

○ 堀部課長補佐

資料4のほう、御報告の内容について、御説明をさせていただきます。

昨年来、幾つか幹事会のほうに検討を依頼するというので、各評価部会のほうから検討依頼案件が上がっておりまして、9月の幹事会で議論がなされて、結論が出たところにつきまして、10月26日の幹事会で部会へのフィードバックの内容について確認をいただ

きましたので、資料4としてまとめさせていただきました。

1点目でございますが、催奇形性の有無に関する記載方法についてということで、検討がなされたものでございます。

これまでの評価書でございますが、例えば母体に影響のある用量で胎児に奇形が認められた、あるいは胎児死亡が認められたような場合に、評価書本文中では、母体に何とかの影響が、例えば、体重増加抑制が認められる用量で何とかの奇形が認められたというような記載をしつつも、食品健康影響評価のほうでは、この場合には母動物の二次的影響だという判断から、催奇形性は認められなかったとはっきり記載しているケースが一般的でございました。

ただ、特に例えば胎児が死亡、母動物に影響が出るより胎児が死亡しているような場合には、胎児の奇形があったかどうかの観察というのはできないと。そもそも胎児奇形によって胎児死亡が起きている場合もあるので、食品健康影響評価に二次的影響かどうか判断できない以上、母動物に影響がある場合に胎児に影響があった場合には催奇形性が認められないと書くのは適切でないのではないかと御提案がありまして、催奇形性の有無に関して、どのように書いていったらいいかということ判断してくださいということが提案の趣旨でございました。

幹事会での審議の内容でございますが、リスク管理というのを考えたときには、催奇形性の有無というのはかなり大きなファクターになってきますので、書ける限りにおいては、催奇形性があったのかなかったのかということを確認していくのが一番大事ですよと。ただ、今申し上げたように、母動物に影響があったような高用量で何か奇形があったとか、そういう場合には、まとめとして催奇形性がなかったというようなことははっきり書くのではなくて、要するに事実を淡々と、母動物に何とかの影響が出た用量で何とかの影響が出たということ、食品健康影響評価にも記載してはどうかということが幹事会での御決定となりましたので、そのような形で今後取りまとめさせていただければと思っております。この扱いというのは、神経毒性が見られた場合にも同じような、このドーズで神経毒性があったというような事実だけを書いているというケースと同様の扱いでございます。

それから、もう一つなのですが、本日の剤も比較的そうなのですが、例えば、この具体的に上がった剤というのは、1970年代の前半に90日の亜急性の試験が、ラットが2本行われていて、試験期間が違ったのも一つの原因だったのかもしれないのですが、同じ剤を投与したにもかかわらず、片方では病理の所見がばんばん出ていて、片方では血液がばんばん変わっていたと。ところが、一方では、病理が出ているほうで血液は何も動いていなくて、血液が動いているほうでは病理は何もないと。2試験の整合性がなくて、これは一体どうやって見ればいいのかというような話がありまして、その判断をどうやってやっていくのが、あるいは、そもそもそんな試験に信頼性があるのかというようなことについての疑義から、どういうふうに見ていけばいいのでしょうかということを幹事会で検討してもらってはどうかという御提案でございました。

本日もそうでしたけれども、出された試験成績の範囲の中で、先生方が専門家、エキスパートとしてジャッジをしていただく中、一つ一つの試験について評価が可能かどうかということをまず御判断いただき、ある試験の評価ができないとなった場合でも、例えば90日の亜急性の試験はよくわからないけれども、長期の試験でカバーができるから、そこでADIを設定できるよねというような突っ込んだ議論をしていただいて、評価を進めていただいていたものというふうに思います。

例えば、ずれているというか、所見が全くぶれているような試験結果がADIの設定に使えるのかとか、あるいは、2試験間での整合性が全然とれないような場合、どういうふうに考えるのかという点なのですけれども、幹事会ではやはり、例えば90日の2本の試験、ラットの同じ2本の試験だけの所見を比較して、ぶれているからどうだよね、こうだよねという議論をしてもしょうがないと。例えば、長期の試験の結果とかも参照しながら、全体として、この剤の毒性のプロファイルはどんなところにあるのかというふうにもう考えていかざるを得ないと。仮に例えば90日の2本がぶれているので、3本目の試験を要求したとしても、その3本目の試験でまた違う所見が出てきたときに、またぶれているから4本目なんていうことは到底できない話でございまして、やはりトータルで考えていかざるを得ないというのが一つだろうということでございます。

ただ、例えば、その試験がADIの設定根拠になる場合に、本当にそれでいいかどうか、確証が得られないというような場合には、当然ながら、少し短めの試験を要求するというようなこともあるかもしれないけれども、基本的には長期試験の結果を重視しながら評価を進めていってはどうでしょうかということがございました。

こんな事案というのはたびたび起こることではないので、それぞれ、一律に何かルールを決めるというよりも各部会で、その評価書を御覧いただく中で、ケース・バイ・ケースでジャッジをしていくしかないのかなという、一般的なまとめ方になってしまったのですけれども、ケース・バイ・ケースで、それぞれの試験成績からどのように解釈をしていくのかということを、まさに各部会で御議論いただくべきではないかという提案でございます。

なお、この審議の際に追加として出されたのは、試験ごとに同じものを投与したとしても出てくる所見がぶれるのは、逆に、動物実験なのだから、ある意味当たり前なのではないのというような意見もあったということを申し添えます。

以上の点につきましては、事務局でも留意はしつつ評価書作成を進めてまいりたいと思います。審議の際にまた御懸念等ございましたら、ちょっと御確認をいただければ、事務局のほうでも適切に対応してまいりたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

御意見等ございましたら、お願いいたします。

催奇形性の記載方法について、代田先生、どうですか、この幹事会の提案というのは。

○ 代田専門委員

より適切な表現に近づくのではないかと期待しております。

○ 西川座長

ありがとうございます。

あと、同様の試験があつて、所見が非常に異なるというようなケースの場合、どのような判断をすべきかということなのですが、ある意味当たり前のような結論なのですけれども、何か、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

ケース・バイ・ケースということだと思います。

○ 西川座長

山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

幾つかの試験を横並び、あるいは、その試験 1 個をいろいろ個体レベルまで追いかけて、非常に悩ましいポイントをどう評価するのかというのがこの委員会だと、僕は思っていますので、それぞれの専門の先生が意見を述べ合つて判断すると。そういう意味では、剤によっては評価する毒性の基準も違ってきますので、まさに、先ほどちょっと最後に出ましたけれども、生物を扱った試験なので、出てくる変化は多様であるというはある意味当たり前かなと。そういう意味では、ケース・バイ・ケースという結論で私も納得しますし、この方向で進めざるを得ないと思います。

○ 西川座長

川口先生、いかがでしょう。

○ 川口専門委員

同意見です。

○ 西川座長

ということで、この幹事会で審議された結果は了承するということになるかと思ひます。それでは、最後ですね。その他、事務局から何かございますか。

○ 堀部課長補佐

日程の御案内をさせていただきます。次回の本部会でございますが、11 月に入ったばかりなのに年末の話をしていただくのですが、次回は年末、すみません、12 月 20 日、木曜日でございます。年の瀬に申しわけございませんが、よろしくお願ひいたします。幹事会につきましては今月、11 月 20 日です。どうぞよろしくお願ひします。

事務局から以上でございます。

○ 西川座長

それでは、ほかにないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

お忙しいところ御参集をいただきまして、どうもありがとうございました。