

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 四 部 会 第 25 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年3月8日（金） 14：00～16：27

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（DCIP）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、森田専門委員、
山手専門委員

（専門参考人）

中塚専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、山添委員

（事務局）

磯部課長、前田評価調整官、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 DCIP農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 1 DCIP農薬抄録修正部分

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻でございますので、ただいまから第 25 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、部会の先生方 8 名に御出席をいただく予定なのですが、先ほど代田先生から御連絡がありまして、電車の都合で少し遅れられているということでございます。食品安全委員会からは 2 名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を西川先生、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 DCIP 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

お手元の資料確認をお願いいたします。本日の議事次第、座席表、先生方の名簿に続きまして、資料 1 は農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 は本日御審議いただきます農薬評価書 DCIP のたたき台、資料 3 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパーで、机上配布資料 1 でございますが、抄録の修正部分が提出されましたので、その部分を別刷りとして配布させていただいております。

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ませ。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。

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、本日の議事に関します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いたします。本日の議事について、専門委員、専門参考人の先生方から御提出をいただきました確認書を事務局で確認させていただきましたが、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。なお、太田先生からなのですけれども、利益相反規程に規定する期間ではないのですけれども、特定の試験で御自身が試験を担当されたということでございまして、コメントを控えるという申し出がございましたので御報告いたします。

以上でございます。

○ 西川座長

先生方におかれましては、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。相違なしと認めます。

それでは、農薬 DCIP 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、説明させていただきます。

経緯につきましては、資料 2 の評価書（案）の 3 ページになります。2010 年 9 月に厚生労働大臣から、残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請があったものでございます。

6 ページをお願いいたします。この DCIP ですけれども、6 番の構造式に示すような構造の化合物です。

1964 年に開発されたものです。有機塩素系の殺線虫剤で、角皮より体内に浸透し、酵素の塩素性求核中心部と結合し、酵素阻害により殺線虫効果を示すものと考えられております。国内では 1965 年に初回農薬登録されております。この初回登録の情報は抄録からではなくて、農薬登録情報提供システムというもので検索したものでございます。

8 ページをお願いいたします。動物体内運命試験です。

まず、血中濃度推移につきまして試験が実施されております。血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示したとおりの結果となっております。

8 ページの 20 行目から吸収率です。根本先生の御指摘に従い修正させていただきました。尿、呼気、臓器・カーカス中への放射能の合計から算出した値を記載しました。そうしますと、呼気中の値が大きい値が出ておまして合計が 94.2%となります。吸収率はいつもの書き方に修正させていただければと思うのですけれども、投与後 120 時間の吸収率は少なくとも 94.2%と算出されたというふうに記載させていただきたいと思います。

9 ページになります。分布です。結果については表 2 に数字を示させていただいております。脂肪組織中の放射能消失は極めて遅いという結果になっております。根本先生から御指摘いただきまして、この表の中で胃腸管という言葉と消化管という言葉がまじっております、抄録の記載は胃腸管でして、そちらに揃えさせていただきました。また、12 ページに少し飛んでいただいて、12 ページの表 5 ですと消化管という言葉が今度は出てくるのですけれども、こちらは抄録の表記が消化管となっております、胃腸管と消化管の定義というのでしょうか、そういったものが違う可能性もあるかと思ひまして、ここは抄録の記載にそれぞれ合わせた記載とさせていただきました。

10 ページにお戻りください。代謝になります。10 ページの 2 行目と 3 行目は、試料の由来がわかりましたので追記させていただきました。排泄試験の尿と呼気を試料として検討がなされました。投与後 24 時間に雄で 37.6%TAR、雌で 29.2%TAR が代謝物 [II] として排泄されたということです。呼気中に排泄された放射能はほとんど全て CO₂ であったとされております。

10 ページの 10 行目から排泄になります。こちらはそれぞれのデータは表 3 になります。主要排泄経路は尿中と呼気中とされております。

11 ページをお願いいたします。胆汁中排泄の試験が実施されておまして、表 4 の中の下線部については追加で情報が得られましたので追記させていただきました。胆汁排泄も 17%TAR 程度あるという結果になっております。

ラットの 2 本目の試験です。

分布になります。12 ページの表 5 が結果になります。玉井先生から御指摘ですけれども、まず、11 ページ 19 行目の網かけのところになりますけれども、未変化体の検出について、尿、糞、呼気中の濃度と思われるデータしかなくて、これだけで未変化体が多い、少ないというのを判断することはできないという御意見です。続きまして、組織中については最大濃度検出が 1 時間というような記載が抄録にあるのですけれども、その前後のそれを裏づけるデータがないという御指摘です。あと、組織中の濃度なのですけれども、最大検出量が濃度で記載がございまして、各臓器への分布のパーセントの割合というのもないということで

す。評価書（案）の 11 ページ、20 行目、こちらは各臓器組織における検出量と記載しておりますけれども、御指摘のとおり、濃度というふうに修正させていただければと思います。

12 ページの 5 行目から代謝になります。血液中の代謝物について表 6 にまとめております。尿中、呼気中でも同様に代謝物 [V] ですか、[VIII] が検出されております。根本先生から御指摘いただいているのですけれども、次のページ、13 ページがコメントになりますけれども、尿の検出限界は 1 µg/mL という記載が抄録にありまして、一方、12 ページの表 6 ですと血液中の代謝物濃度は 0.2 とか 0.4 という数字が出ておりまして、尿と血液で検出の感度ですか、どうなのでしょうかと御質問かと思えます。

13 ページ、2 行目から *in vitro* の試験です。S9 を用いて試験が実施されておりまして、代謝物 [V]、[VI]、[VIII] が定量されたという結果です。S9 に NADPH を添加しますと、代謝物 [V] が多く検出されたという結果となっております。14 行目から 19 行目の記載については、削除してはどうですかという御意見をいただいております、この部分の実験では NADPH を加えていないので、代謝物 [V]、[VI]、[VIII] などがグルタチオン、システインと反応する可能性を排除することができないからという御意見です。

14 ページをお願いします。代謝物 [V] を使って試験が実施されております。3 行目から 4 行目に追記をさせていただいております。それと、経口投与であるとか試験条件のわかった部分について追記しております。結果ですけれども、投与 24 時間後まで、代謝物 [V]、[VI]、[VII]、[VIII] は尿では検出されなかったという結果です。血中では [VII] が検出されたとされております。

14 ページの 11 行目から、後で出てきます慢性毒性試験の 78 週と殺群の臓器について DCIP 濃度を測定した結果をまとめております。根本先生から必要ないですという御意見です。

動物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。

○ 横山評価専門官

すみません、修正させてください。今の説明ですけれども、14 ページの 11 行目から臓器内分布の試験につきまして、根本先生の御指摘なのですけれども、このデータ自体が必要ないのではなくて、表 8 の脚注が要らないということで、すみません。

○ 西川座長

わかりました。

それでは、まず、8 ページからいきたいと思います。吸収率について根本先生のほうから、尿、呼気及び臓器・カーカス中への放射能の合計から、投与 120 時間後の吸収率は少なくとも 94.2%と算出されたということですね。よろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

よろしいですか。私もこれは迷ったのですけれども、実際、呼気中への排泄というのが腸管内の例えば腸内細菌ですか、そういうので起きる可能性もあるので、これは少なくともという表現をするとすれば 58.9 のままにしようと、僕はそう判断しました。しかし、実際、

どういう代謝が起きているかわからないので、安全を見込めば前の値のほうがいいのではないかと僕はそう思いますけれども、根本先生の御意見を聞けないので今は何とも言えませんけれども。

○ 西川座長

では、根本先生には玉井先生の御意見をお伝えして調整したいと思います。どちらかになると思います。

それから、言葉の問題で消化管と胃腸管が出てくるので、表 2 においては胃腸管に統一するということです。それから、あと、事務局からの修正案が出ておりまして、12 ページに玉井先生のほうから、11 ページの 19 行目と 20 行目に掛けてコメントが出ております。玉井先生、補足をお願いいたします。

○ 玉井専門委員

この修正が僕はどういう意味かわからなかったのですが、私のポイントは表 5 の検出量ですが、これの単位が濃度ですよ。したがって、濃度からは排泄量は出せないで、尿が何 mL あったとか、糞が何 g あったとか、それが書けないと量的には出せないで濃度で大小を判断するのはできません。したがって、何か検出量ということで書かれたのも、僕が言ったのは濃度なら濃度と書いてくださいと、濃度としては高いと解されたらそれでいいのですけれども、もし、尿なり、糞なりの容積がわからなかったら、量的にはコメントできないので、濃度としてはっきり書いてくださいと、そういう意味です。

○ 西川座長

そうしますと、最大検出濃度というような表現にしたらいいかということですか。

○ 玉井専門委員

これは量はわからなかったのですよね。いわゆる濃度×容積で量が出ますので容積がわからないと。そうしたら濃度という形で書くしかないと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、12 ページの 3 行目から幾つかコメントが出ておりまして、一つは未変化体の検出について少ないかどうかは判断できないということですが、補足していただけますでしょうか。

○ 玉井専門委員

すみません、これを読んだときには確かに抄録ではそういう表現があるのですけれども、そのデータがどこにあるかわからなかったということですが、あったのですか。

○ 西川座長

わかりました。

それから、もう一つ、投与約 1 時間後に最大になるという、それを示すデータが見当たらないということで、これも判断できないということです。そうしますと、網かけの部分は削除したほうがよいという御意見なのでしょうか。単純に削除ではまずいですね。何か修正案がございましたらよろしくお願いします。

○ 玉井専門委員

まず、抄録に書いてあることをそのまま書いていいかどうかということなのですから、データがないので書く必要がなければ書かないほうがいいと思うのですけれども。

○ 西川座長

どこからどこまで削除すればよろしいですか。

○ 玉井専門委員

すみません、先ほど申し上げた回収量のところも関係するので、あわせて訂正しなければいけないと思いますのでちょっと時間をいただけますか。

○ 西川座長

では、少し時間を作ってお考えいただければと思います。

それから、12 ページの表 6 のところで、根本先生のほうから抄録 198 ページでは検出限界が 1 $\mu\text{g/mL}$ となっているので、表中に示された 0.2 とか 0.4 という数値の信頼性が疑われるということです。これはどうすればよろしいでしょうかね。とりあえず、申請者に聞かないでしょうか。事務局、どうしましょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、この (2) の試験なのですから、先ほど玉井先生からも御発言があったように量的なものがわからなくて、体内分布もあいまいだということで、それから、代謝のほうでも一部、よくわからないということがあるとすると、この試験を評価書に残しておく必要があるかどうかと。そもそも論で恐縮なのですが、そのところをもし削除したほうがいいのではないかという御提案があれば、玉井先生にも悩んでいただく必要もないものから。

事務局としては抄録にあったので記載させていただきましたが、評価に値する資料かどうかということを御意見を賜ればと思ったのですけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ラット (1) の試験があるのでいいということですね。玉井先生、いかがですか。全ての試験を削除してしまうという事務局の案ですけれども。

○ 玉井専門委員

それで、どこまで削除するか、(2) を全部ですね。それで全体的な動態のデータはあることになりましたか。血中、吸収、分布、代謝、排泄。一応、あるのですね、全部ね。

○ 堀部課長補佐

一応、(1) の試験で ADME 全部カバーはされていて、違うとすると代謝物の分析の関係で②のところ、尿中の代謝物のプロファイルとして違ったものが出てきているので、そこだけが情報としては (1) の試験では欠けているところなのですから。ただ、数値の信頼性という話になってしまうと、その試験自体が信頼できないのであれば、余り目新しいものはないとも言えるのかもしれませんが。

○ 西川座長

一番肝心の数値が問題だということなので、特に大きな影響がなければ削除でよろしいですか。山添先生、いかがですか。

○ 山添委員

先生方が結構、数値に疑問があるとおっしゃっているのだったら、それで意味を余り持たないのであれば削除してもいいのかなという気もします。それと、僕はこの構造がよくわからないのですが、〔Ⅷ〕という代謝物が定量されていますよね。〔Ⅷ〕の構造がわからない、2-クロロプロパノールという構造がわからない。それはノルマルプロパノールのクロル体だと。

○ 堀部課長補佐

ノルマルプロパノールの真ん中にクロルだと思ったのですが、2番目の炭素に。

○ 山添委員

それは代謝物に出てくるはずがない。

○ 堀部課長補佐

実は抄録の代謝物の一覧表に〔Ⅷ〕の構造は出てこないのです。

○ 山添委員

そう。それで、僕はそれが正しいと思っていて、それで、この〔Ⅷ〕というのは構造から見て、もとの物質が正しいとすれば、純度がしっかりしているとすれば、出てきてはおかしい代謝物だと思うので。

○ 堀部課長補佐

要するにクロルの位置置換のものは出ないだろうということですよ。

○ 西川座長

削除ですね、これは。

では、この試験については飛ばしまして、次に14ページの表8について、脚注の記載は必要ないという根本先生の御意見ですが、これはよろしいですよ。

動物体内運命試験について何かそのほか、玉井先生のほうからございましたらお願いします。

○ 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。

それでは、続きまし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

15 ページからになります。まず、今日、與語先生が御欠席されているのですが、たくさん質問をいただきまして、與語先生に御連絡して御説明を差し上げるということになるかと思うのですが、まず、一通り説明させていただきます。

15 ページ、まず、はくさいの試験が実施されております。ポット栽培のはくさいで薬液を灌水して試験が実施されております。代謝物〔Ⅵ〕と〔Ⅴ〕が検出されたという結果です。

はくさいの試験がもう1本、(2)もあるのですが、與語先生からの御意見で、この処理方法なのですが、(1)の試験も(2)の試験も実用場面のものとは異なるので、記載しても参考程度と考えるというような御意見です。(2)のほうになるのですけれ

ども、この試験は、はくさいが植わっているところに土壌注入した試験で、一つ目の試験も播種後に薬液を灌水するという試験で、播種の前に処理するような実使用方法が多いので、このような御指摘になっているかと思います。

一方、農薬のガイドラインの課長通知なのですが、代謝物の量が極めて少なくて同定が困難な場合は、同定可能な処理量でも試験を行うというふうにもされております。例えば播種前に薬液を処理してしまうと、検出される量が少なくなってしまうので、より検出されやすい条件でやったような可能性もあるかと思いますが、その点、與語先生と御相談させていただいて。ただ、使い方が違うので参考でいいということであれば、参考資料とするような形で相談させていただいてもよろしいでしょうか。

○ 西川座長

そのようにお願いします。

○ 横山評価専門官

2 本目の試験も土壌中に注入で試験が実施されておりました、主要代謝物は代謝物 [Ⅲ] という結果になっております。この表 10 なのですが、少し抄録の本文中の記載と概要表というのが抄録の後ろのほうについているのですが、両者の記載がちょっと違う部分がございます、ただ今、確認中になっております。確認ができ次第、きちんと修正したいと考えております。

16 ページの 9 行目からトマトの試験です。土壌灌注処理したピートポットに苗を移植して試験が実施されております。結果ですが、果実及び葉の放射能は植えつけ 41 日後に最高となり、82 日後には著しく減少したという記載と、果実及び葉の代謝物の多くは DCIP より極性が高い成分として認められたという記述についてなのですが、與語先生から御指摘をいただいております。結果について、おめくりいただいて、17 ページ、18 ページにあるのですが、果実については 41 日目が最高になりという記載があるのですが、41 日と 82 日の結果しかないのです、41 日が最高という記載よりは不適切ということです。一方、葉のほうは 7 日後で最大となっております、この結果と本文に齟齬がございますので、果実、葉のそれぞれで書き分けるなど、少し整理させていただきたいと思っております。

あと、御指摘で 17 ページの③になりますけれども、代謝物ですが、16 ページの 18 行目の極性が高い成分として認められたというところについての御質問です。極性が高い成分というのが抄録で未同定の代謝物として、いっぱい検出されているものがあるのですが、それかということです。これらの代謝物については抄録にたくさん出ている代謝物のことになります。残渣が天然成分と結合しているとあるので、書きぶりが矛盾するという御指摘です。ですので、16 ページの 18 行目の記載なのですが、DCIP より極性が高い成分として認められ、天然成分というのが残渣にあるので、また、残渣は天然成分の水溶性多糖類、ヘミセミロース……というふうに少し追記して補足してみたいと考えております。

この試験は以上です。

18 ページ、5 行目からトマト葉試料、一つ前の (3) の試験の葉の試料で、TLC の二つの

未同定の画分、これについて代謝物の検索がなされました。Tm-A-7 というものの酸処理で代謝物〔V〕が同定されましたが、酵素処理ではこの代謝物は検出されなかったというような記載がございました。これについて與語先生から、抄録から読み取るのは難しいという御指摘で、代謝物〔V〕、その結果、何を結論するのかが不明という御指摘をいただいております。ここは評価書の書きぶりを直せばいいのか、何らかの確認が必要なのか、與語先生に確認をさせていただきたいと思います。

18 ページの 16 行目からかんきつの試験です。土壌処理で試験が実施されております。結果については表 12 のとおりとなっております。

植物体内試験のまとめとしましては、20 ページの 5 行目から、DCIP は植物体内で酸化により代謝物〔V〕を生成し、その後、グルコース抱合体である〔Ⅲ〕が生成されるほか、抱合体を含む多数の極性物質が産生されると考えられたとさせていただいております。網かけについても抱合体を含む多数の極性物質が産生されるというのは、先ほどの 16 ページのトマトの試験から記載しているのですけれども、ここの書きぶりを與語先生にこちらも相談させていただければと思います。

20 ページ、10 行目から土壌の試験です。

こちらはまず記載を修正いただいております。13 行目の火山灰壤土ですとか、沖積砂壤土という記載の追記をいただいております。この代謝の試験のところなのですけれども、土壌分類では壤土とか砂壤土というのが分類の名前でして、余り火山灰とか沖積というのは書かない場合もありまして、ここは必要な記載なものかどうか、こちらも先生に確認させていただければ。

○ 堀部課長補佐

西川先生、すみません、全ての書きぶりのところについて與語先生と御相談せざるを得ないのですけれども、先生方に聞いていただくお時間の関係もあると思ったので、植物と土壌、環境中のところについて、終わった後與語先生と、ディスカッションさせていただくということで、例えば毒性のほうに入ったほうが議論が迅速であれば、それも座長の御判断次第かと思ったのですが、いかがでしょうか。

○ 西川座長

僕はそうしたいのですけれども、それでいいかどうか、わからないのですけれども、いかがですか、飛ばしていいですか。では、植物と環境のほうは飛ばして。

○ 堀部課長補佐

事務局のほうで與語先生と御相談させていただきまして、結果については先生方にも評価書を御覧いただく中で御報告させていただけると思いますので、そのような形で進めさせていただければと思います。申しわけございません。

○ 西川座長

結構です。

では、次に一般薬理試験から。

○ 堀部課長補佐

一応、1 点だけ確認なのですけれども、24 ページ、作物残留の試験結果がありまして、

親化合物の最大残留値がだいこんで、それでも 0.880 mg/kg という数字で、代謝物のほうは〔Ⅲ〕というものが最大残留量で測られておりますが、はくさいで 0.02 mg/kg と残留量としては比較的少ないのかなという印象を受けます。最後のほうでもしかすると影響するかもしれませんが、ここだけは先生方にも御確認いただければと思います。それで、薬理でよろしいですか。

○ 西川座長

薬理から亜急性毒性試験の前までお願いいたします。

○ 横山評価専門官

一般薬理ですけれども、結果が 25 ページ、26 ページになります。よたつき歩行ですとか眼瞼下垂、呼吸への影響などが出ております。

26 ページ、急性毒性で例えばラットの LD₅₀ですと 504 mg/kg 体重、698 mg/kg 体重と低い値となっております。27 ページをおめくりいただきまして、こちらは Registry of Toxic Effects of Chemical Substances から引用されたデータが抄録に記載されておまして、代謝物ですとか原体混在物の情報ですけれども、そういったものから得られた情報でしたので、参考資料として記載させていただいております。気中濃度の単位について、長野先生に御修正いただいております。

28 ページの皮膚感作性試験ですけれども、皮膚感作性試験は結果が Maximization 法で陰性となっております。眼と皮膚に対する刺激性ですけれども、ガイドライン上は必ずしも原体でやることを求めてはおりませんで、たまに原体の試験がないものがございます。製剤の試験はあるのですけれども、製剤ですと補助成分、添加剤というのですか、そちらの影響もあるかと思ひまして、ここには記載していません。

急性については以上になります。

○ 西川座長

原体の急性毒性試験については、経口では 500 mg/kg 体重以上というところです。それから、代謝物についても原体と同等か、あるいはそれよりも大きな数値が出ているのが多いということです。若干、原体よりも値の小さなものもありますけれども、それで、単位について長野先生から御指摘がありまして、ppm を mg/L、これの説明をお願いします。

○ 長野副座長

最初の場合が mg/L という単位になっているのですが、これは気体の試験で容量換算なので ppm の記載になります。

○ 西川座長

長野先生の御指摘のとおり修正されているということですね。

それから、皮膚感作性試験について、これが陰性であることはいいのですが、刺激性に関する情報はないのかということで、これはないということなのですね。製剤については試験があるけれども、ということで、長野先生、それでよろしいですか。

○ 長野副座長

これは特に後から出てきますマウスの 2 年間の試験で食道への影響がありますので、刺激性がどうなっているのか、確認したかったのですが、どうも製剤としての試験の結果しか

ないということがわかりました。

○ 西川座長

では、やむを得ないということでよろしいですね。

ほかになれば、次に亜急性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、表 19 のデータベースから引用したものなのですが、27 ページの下の方に代謝物〔Ⅷ〕らしきものの結果が書かれているのですね。先ほどの動物代謝のディスカッションの中で、〔Ⅷ〕というものが代謝過程で出てこないという話がありまして、恐らくデータベースで引いただけなので、データとしてはこれがひっかかってきたのだと思うのですが、評価書に〔Ⅷ〕のデータを載せておく必要があるかどうか、御判断いただきたいのですけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

あり得ない代謝物ならば、外してもいいかと思います。

○ 西川座長

〔Ⅷ〕についてのデータは削除という御意見です。ほかにございますか。よろしいですか。では、削除ということにいたします。

続きまして、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

1 本目の試験が 28 ページの 10 行目からになります。結果は 29 ページになります。

まず、混餌で行われている試験全体についてなのですが、体重増加抑制に関連しまして、抄録の記載でこの試験では記載があったのですけれども、高用量のところで体重増加抑制が認められているものについては、強い刺激性による飼料の忌避によるものという説明もありまして、評価書上、特に高用量で体重増加抑制が認められていて、抄録で忌避によるものという説明があったものについては、所見の表に体重増加抑制というふうには記載してごさいませんでした。ただ、もう少し下の用量から出ていて、否定していないような所見もあるようなこと、また、強制経口投与で実施された試験で体重増加抑制が認められておりまして、この剤の毒性として体重増加抑制があるのではないかとということで、体重増加抑制は取るべきではないかという御意見をいただいております。

長野先生からは、ほかの剤では忌避についてはどのように扱っているかという御確認がありましたが、忌避は影響ととっている場合と影響ととっていないような場合がありますが、この剤の場合は忌避だけではなくて、体重増加抑制自体もあるのではないかと御意見もいただいておりますので、そのへんを含めて御検討いただければと思います。

また、混餌で試験が実施されている試験に共通しているかと思うのですが、この剤は揮発性が認められる有効成分ということで、①の試験ではないのですけれども、②の試験の抄録に揮発性が認められる、具体的には抄録の 63 ページの上のほう、投与方法という欄

ですけれども、本剤は揮発性であるため、飼料調製時に失われる薬剤の量を検討した結果、約 5 分の 1 に減少することが判明したので、これを考慮して飼料調製を行った、飼料調製は 2 週間ごとに行い、調整後は缶に密閉して低温で保存したというような記載がございます。この試験の場合はこのような調製がされているのですけれども、全ての試験でこのような記載があるわけではなく、実際、それぞれの試験でどのような扱いにされたのか、また、揮発の影響がどのようであったのかというのは抄録から全て情報がわかるわけではないという状況になっておりますので、この扱いについても御審議いただければと思います。

これが①の試験になります。

②の試験につきましては 29 ページの一番下からになります。この試験ではやはり体重増加抑制の扱いについて御検討いただければと思います。また、脾臓のヘモジデリン沈着について、沈着が認められたというふうに抄録に記載があったのですけれども、何例中何例であったかという数の記載がされておられませんので確認したのですが、試験報告書にも記載がなくて、例数は不明であるとの回答が来ております。こちら、この所見をどのように扱えばよろしいか、御審議いただければと思います。体重増加抑制に関しましては、川口先生、山手先生から 2,000 ppm 以上を採用ということで御意見をいただいております。また、長野先生から抄録の食餌効率の数値を間違えているのではないかと御指摘をいただいております。

30 ページの (3) 番です。こちらはマウスの試験になります。所見は 31 ページになります。この表 25 の所見についても、脾臓のヘモジデリン沈着と卵胞及び黄体形成減少と卵巣髄質萎縮について、病理検査で認められた旨の記載が抄録にあったのですけれども、例数については報告書に記載がなくて不明ということでございます。扱いについて御審議をお願いします。体重増加抑制については、山手先生は 2,000 ppm 以上、川口先生からは 6,000 ppm 以上と、経時的に投与期間ずっと下がっていたか、一時的なものを踏まえてとるかという御意見の差かと思っておりますけれども、違う用量でいただいております。御審議をお願いいたします。

31 ページの 13 行目から、28 日のイヌの試験になります。こちらは所見は表 26 になります。この試験はカプセル経口投与で実施された試験です。体重増加抑制についてですけれども、150 mg/kg 体重/日で雌雄で記載させていただいていますが、死亡動物で認められた体重減少についての扱いについてかと思うのですけれども、川口先生からはこれは所見ととらなくてよいという御意見をいただいております。抄録のほうは 72 ページに具体的な記載がございまして、後でまた御説明させていただきます。

32 ページの 5 行目から、ウサギの経皮の試験になります。こちらは 10 行目、棘細胞増生という文言の修正をいただいております。局所の皮膚症状以外には、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球の減少などが認められております。

33 ページ、2 行目です、28 日間亜急性毒性試験です。こちらでも強制経口で試験が実施されております。亜急性神経毒性は認められなかったという結果となっております。

33 ページの 16 行目から、ラットの 28 日間の試験です。この試験では血液生化学的検査が実施されていなかったのと、病理の検査が肝臓と腎臓のみであったということもあり、参

考資料というふうにまとめさせていただきました。理由は脚注に記載させていただいております。こちらは体重増加抑制について、山手先生からは 1,000 ppm 以上の雄と 3,000 ppm の雌、川口先生からは 3,000 ppm の雌雄という御意見をいただいております。こちらは参考資料でよろしいということでしたら、NOAEL の無毒性量の記載はいたしませんので、無毒性量の記載は削除させていただければと思います。

亜急性は以上になります。

○ 西川座長

まず、28 ページからですが、29 ページの表 21 における体重増加抑制をどういうふうに考えるかということです。結構、強い刺激性があつて飼料を忌避するということもわかっていますが、それによる体重増加抑制を説明できるかどうかということで、3 名の専門委員からコメントが出ております。山手先生からは、必ずしも餌の刺激臭とは関連づけられないので毒性として採用してもよいと、長野先生からも、摂餌忌避による体重増加抑制、違うな、逆ですね、これはコメントをお願いします。川口先生のほうからは、次の試験でも強い刺激性による飼料の忌避によるものとしていないので、これも毒性としたほうがよいということです。長野先生に補足をお願いいたします。

○ 長野副座長

まず、忌避の場合の取り扱いが今までの試験でどうかということで事務局にお尋ねしたのですが、剤によってとったりとらなかったりしているということがわかりました。多分、今回の場合にはかなり刺激臭が強いので、忌避が起きているのは間違いないと思います。ただし、用量によって違うような気がします。高用量のほうでは忌避があつて、それと、食べたことによる影響と両方が合わさっていると思います。問題は下のほうで、忌避プラス食べたことによる影響の両方があるかどうかというものの判断が結構難しいのかなというふうに思いました。

○ 西川座長

そうしますと、毒性と考えられる用量というのはどのあたりからとすべきでしょうか。

○ 長野副座長

このケースの場合ですと、餌の摂取量自体はどこから下がっているかといいますと、300 ppm 以上で減ってはいるけれども、有意差がないというコメントが書いてありまして、実際の量については抄録に書いていないのではっきりはわからないのですけれども。ただ、有意差がないということからしてみると、90 日間のこのラットの試験に関しては、雄では 1,000 ppm 以上、雌では 3,000 ppm 以上のものは忌避以外の要因と考えたほうがよいと思っております。

○ 西川座長

そうすると、川口先生が追記されたことと同じということですか。

○ 長野副座長

そうです。

○ 西川座長

わかりました。

山手先生はいかがですか。

○ 山手専門委員

私も同じように 1,000 ppm の雄と 3,000 ppm の雌雄の体重増加抑制ですか、これは必ずしも忌避行動だけでは説明できないのではないかなと。実際、貧血所見もありますので、そこらへんを含めると 1,000 ppm 以上の雄、3,000 ppm の雌を採用したいと思いますけれども。

○ 西川座長

皆さんの御意見が一致しましたので、表 21 に追記されている川口先生の御意見を採用するということにします。どうぞ。

○ 山添委員

質問なのですけれども、例えばラットのデータ、33 ページの (6) のデータで 7 行目のところを見ると、閉眼と書いてありますよね。この物質自体は麻酔作用がありますよね、全身性麻酔薬と同じような構造をしていますので。それで、高い用量で、しかも気化をしていると半分寝ているのではないかなという可能性もあって、それで、摂食行動が抑制されている可能性もあるのかなという気もするのですが、そのへんの可能性はどうなのでしょうかなということなのですが。

○ 西川座長

可能性としては餌の刺激性プラス、そういう可能性も当然否定できないと思いますけれども。

○ 山添委員

結果は先生方の御判断に何ら反対するものではありませんけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。

その可能性は十分あると思うのですけれども、どれだけ影響しているかについてはわからないというところですね。

先ほど事務局から説明がありましたように、本剤は揮発性が強いので飼料調製時に失われる薬剤の量を検討した結果、約 5 分の 1 に減少するということが判明した。これを考慮して飼料の調製を行ったとありますけれども、これは亜急性試験全てにおいて言えることでしたか。

○ 堀部課長補佐

実施機関がそれぞれ違いますので。具体的に申し上げますと評価書 29 ページの 8 行目、(2) の試験の抄録にはそういう記載があるのですけれども。ですから、抄録 63 ページに試験機関の記載がございますが、具体的な名前は差し控えさせていただきますが、この研究機関でやられたものについては例えば 67 ページのマウスの試験においても同様の記載がございます。ただ、今の (1) 番の試験というのは、それとは別の機関で実施されたものでございますので、この試験において、その部分が考慮されているかどうかは、プロトコルを確認してみないとわからないのでという状況でございます。全体をごらんいただいてから全体の取り扱いを御検討いただければと思いますが、もし、例えばエンドポイントに効いてくる

ような試験があつて、そこを確認する必要があるのであれば、プロトコルを確認する必要があるかと思っております。

○ 西川座長

餌の調製を考慮している施設であればいいとしても、それをやっていないところについては、本当にどれだけ餌に混じっていたかというのはわからないので、ぜひ、確認をしていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

そうすると、混餌投与の試験であつて、抄録に餌の逃げる率の記載がない全ての試験についても、確認行為を行うという形でよろしいですか。

○ 西川座長

そのほうがいいと思います。

以下は飼料調製が適切に行われたという前提で評価をしていきたいと思います。

この剤の特徴的な所見というのは、貧血と体重増加抑制が目立っていると思います。30ページの表 23 においても体重増加抑制がありまして、一つは脾臓のヘモジデリン沈着をどうするかということですが、例数が不明であるということですが、これは貧血に関連する所見でもありますので、特に削除する必要もないと思いますけれども、いかがでしょうか。長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

例数は書いていないのですけれども、ほかの試験にも共通して赤血球への障害あるいはヘモジデリン沈着が書いてありますので、書いておいたほうがいいと思います。

○ 西川座長

そうすると、書くとしても例数は不明とかと脚注に付記したほうがよろしいですかね。

○ 山手専門委員

例数がわかれば、それにこしたことはないのでしょうけれども、申請者にお聞きしてわからないということですので、一応、それは脚注に書いておいたほうがいいと思います。所見としては採用すべきだと思います。

○ 西川座長

では、そのように取り扱いたいと思います。それから、先ほどと同様に体重増加抑制も採用するという事です。そのレベルについても川口先生の御提案どおりでよろしいですね。ありがとうございます。

あと、抄録の問題ですけれども、食餌効率の数値が違っているということで、事務局で確認の上、申請者に伝えていただければと思います。

次が 31 ページのマウスの試験で、これも体重増加抑制の追記というコメントが川口先生から出ております。それから、その他、脾臓のヘモジデリン沈着、それから、卵胞及び黄体形成減少等について例数が不明ですが、脾臓のヘモジデリン沈着については先ほどと同様な扱いをしたいと思うのですけれども、卵胞及び黄体形成減少、卵巣髄質萎縮、これは、川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

抄録の 70 ページに明らかに記載されています。数はわかりませんが、そのまま記載しておいたほうがいいかと思います。

○ 西川座長

有意かどうか以前に例数そのものを書いていないので、何ともしようがないのですけれども、一応、書いておくということでもよろしいですか、山手先生。

○ 山手専門委員

例数は書いてありませんけれども、今、川口先生が言われました 70 ページのところに、最終的な組織学的な変化として明確に書いてありますので、載せておいたほうがいいと思います。多分、体重減少と関連する卵巣の萎縮だと思いますけれども。

○ 代田専門委員

よろしいでしょうか。69 ページのところに卵巣重量の相対値になっておりますけれども、体重比にはなっていますが、そこで重量の低下というのがございますので、この形態学的な変化というのは明らかに卵巣の重さにも反映されているものですから、影響としてみなしてよろしいのではないかというふうに思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

その場合に、普段ですと卵巣重量に関して、絶対重量と比重量がともに動かないと毒性所見ととっていないのですけれども、この比重量だけの変化をエキスパートジャッジで毒性としてとる必要はないでしょうか。ちなみに、2 年のマウスの試験でも卵巣の重量変化が起こっておるようですので、そのへん、エキスパートジャッジでとる必要があるかどうか、御判断いただければと思います。

○ 西川座長

僕はとってもいいと思うのですけれども、代田先生、いかがですか。

○ 代田専門委員

69 ページの記載を見ますと、これは比体重値のことを言っているのでしょうか、文章が下の 4 行、5 行に書いてございますけれども、卵巣での減少ということで書いてありますが。

○ 西川座長

体重比だろうと思います。

○ 代田専門委員

そうですか。体重比にしましても体重増加抑制もあったのかもしれませんが、50% ということですのでかなりの程度が高いので、この場合は私の意見としてはとったほうがよろしいのではないかなと、特にそういう組織学的な変化も伴っているのでは、とってよろしいのではないかと思います。

○ 山手専門委員

いいでしょうか。すみません、私は勘違いしてしまして、先ほども事務局から川口先生と意見が違うと言われたのですけれども、私のコメントの 2,000 ppm は間違っていますので。削除するのを忘れていました。結局のところ、2,000 ppm の雌の体重は落ちていないです

ね。ということは、卵巣の体重比が落ちているということは、かなり、卵巣自身が影響を受けているという見方はできるのではないかと思いますけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、体重増加抑制については 6,000 ppm の群のみとし、2,000 ppm 以上の群で卵巣の比重量が減少したという所見も追記していただきたいと思います。

○ 山手専門委員

このついでに、すみません、31 ページの 11 行のところで、2,000 ppm の雌の体重減少のことを私は書いていますけれども、これは本当に初期、12 日と 26 日だけに減少したという記載で、それ以降、91 日まで下がっていませんので、これについては一過性ということで、川口先生の御意見も含めると、6,000 ppm の体重増加抑制を採用すればいいかなと思っています。

○ 西川座長

そのようにしたいと思います。

続いて 32 ページの表 26、イヌの試験です。ここで山手先生からマークというのは何ですかね、それから、川口先生から削除のコメントが出ておりますけれども、この体重減少について山手先生から。

○ 山手専門委員

これは私は削除という意味ではなくて、私の場合は最初の忌避行動によって体重が減少したということとの整合性がとれないというマークをただけです。削除は恐らく川口先生だと思うのですけれども。

○ 西川座長

体重減少はそのままということ。

○ 山手専門委員

私自身は農薬抄録の 72 ページになるのですけれども、イヌの試験ですので全体での群評価というのは難しいとは思いますが、72 ページの 150 ppm、折れ線グラフが見にくいのですけれども、投与時に比べて約 1 kg ぐらい、この 2 週のあたりで落ちているのかなということで、採用してもいいのかなと思います。それと同時に農薬抄録の 75 ページには、一応、申請者のほうも 150 ppm、一般状態の悪化、体重減少と書いてありますので、私は個体レベルで評価した場合、下がっていると見たほうがいいのかという見方をしています。

○ 西川座長

ありがとうございます。

川口先生は逆に削除という御意見ですが、補足をお願いいたします。

○ 川口専門委員

抄録の 72 ページの体重変化のグラフがあるところでは、対照群と比較して有意差が雌雄とも認められなかったと言っているのです、これは否定しているのかなと思って。有意差がないから否定したほうがいいのかと思ったのですけれども、今、山手先生が言われたとおり、

75 ページにはとっているということなので、一応、150 ppm の雌雄については体重増加抑制を記載していたほうがいいのかと、今、考えが改まったところです。

○ 西川座長

ありがとうございます。

体重増加抑制あるいは減少というのは、結構、共通した所見でもありますし、一応、これは残すということにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

その場合の雄の考え方なのですから、山手先生が先ほど御指摘いただいた 72 ページのグラフを見ていただくと、2 週間目までは下がっているのですね。その後、3 週間目になると戻っているのですから、実はここで 1 例の切迫と殺が 16 日目に行われていまして、71 ページを御覧いただくと切迫と殺例で体重減少というのがあって、もしかすると生存動物だけになってしまうと、投与後半に体重減少が認められなくなっているのですね。ですので、そうすると、7 日から 14 日の体重減少というのが切迫と殺 1 例の体重減少に引っ張られて出ているのではないかというふうに読めてしまったのですけれども。評価書中では、今、切迫と殺例で体重減少というふうに整理をさせていただいているのですが、生存例について体重減少をとるべきかどうかというのは、どう考えたらよろしいでしょうか。

○ 西川座長

確認しなかったのは、表 26 の 150 mg/kg 体重/日の雄の生存動物における所見がないのですが、全くないということなのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

記載がないので。

○ 西川座長

そうすると、全くコントロールと同じということですか。

○ 堀部課長補佐

この抄録の記載から読み取る限りにおいては、生存動物では体重は変化していないのかなというふうに判断せざるを得ないのかなと思ったのですけれども。

○ 西川座長

そうすると、ただ、雌では生存動物においても体重減少とか肝機能の異常とかというのは見られていますので、雄だけ特別な動物がいて、こうなったというのは考えにくいですね、一応、表 26 のままでいいような気もしますが、長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

事務局のおっしゃるとおりだと僕は思います。72 ページのグラフを見ますと、今、御指摘のように 21 日から急に上がりまして、28 日のデータの一番下のひし形のものがその上の四角と一緒にありますね。四角は雌のコントロールの体重ですから、死亡例の 1 例に引っ張られて体重が下がっていると判断したほうがいいと思います。したがって、表の右の雌の下から 3 番目の生存例の体重減少は切るという今の提案に賛成します。

○ 堀部課長補佐

先生、ごめんなさい、雌は抄録 72 ページの文章で、生存動物でも投与 2 週で体重減少が

認められと書いてあったので、生存動物でも体重をとったのですね。雄のほうはその記載がなく、16日に切迫と殺があった後、中抜き白丸なのですけれども、これが21日で上の雄のラインに戻っているのです。雄は生存動物の体重減少をとっていないのです。そういう記載ぶりでもいいかどうかというところなのですけれども、雌は恐らく書いてあるのでとらざるを得ないのかなと思っていたのですけれども、逆に。すみません。

○ 長野副座長

雄のほうは確かに。雌も同じような現象だと僕は思っていて、雄、雌ともに生存動物のほうはとらなくていいというふうに僕は思ったのですが。

○ 西川座長

雄は切迫と殺が1例あって、それで、いろんな所見がある。これは雌とほとんど共通の所見ですね。だから、切迫と殺された動物が何か特別な動物であったというのは考えにくいですね。そのほか3匹については逆にほとんど所見がないということですね。だから、個体差があることを考えると、雄の切迫例を特別なものとして無視するのはまずいかなと思うのですよね。所見としてずらずら書いてあるので、体重減少をひっくるめて書くのがいいような気がしますけれども。

○ 山手専門委員

あくまでもこれはイヌの試験ですので、群評価というよりも先ほど言いましたように個体評価になりますので、雄は切迫と殺した個体についてこの記載のとおりと。雌に関しても切迫と殺に関してはこのとおりであるということと、生存動物に関しては農薬抄録72ページのところに、雌の生存動物1例の体重が減少したというのが摂餌量のところに書いてあるのですかね、生存動物では体重減少が見られた、150、雌1例と書いてありますので、これも含めて、この表で私はいいいと思います、個体レベルで評価するということを考えれば。

○ 西川座長

一応、そういう方向で結論を出したいと思うのですけれども、そうすると、表26のものとままたいということになりますが、長野先生、いいですか。

○ 長野副座長

わかりました。

○ 西川座長

では、そのようにしたいと思います。

それから、あと、細かい語句の修正等がありまして、33ページの5行目、山手先生のマーク、これは何ですかね。

○ 山手専門委員

これは先ほども言いましたように、ラットの90日間の試験で忌避行動で体重が減少しているということが書かれていましたけれども、33ページの(6)の試験では、100 ppm という低い用量でも体重が下がっていますよということのマークだけです。ですから、体重減少を採用すべきですということの印だけです。すみません、要らない印をつけました。

○ 西川座長

わかりました。では、このままでいいですね。

それから、同じページの 23 行目からこれもラットの試験で、無毒性量が何も影響なかったもので 1,000 ppm、ごめんなさい、3,000 ppm で体重増加抑制が見られたので、その下の 1,000 ppm を無毒性量とすると。これについて。

○ 堀部課長補佐

川口先生は 3,000 ppm の雌雄の体重増加抑制をとっていただいている、山手先生からは雄は 1,000 ppm も体重増加抑制をとるべきではないかという御提案をいただいております。抄録 57 ページに体重の表がございます。

○ 山手専門委員

今、言われましたように抄録 57 ページにあるのですけれども、特に 3 週、4 週という後半に下がっているという点を考えると、1,000 ppm の雄はあるのかなという見方をしたのですけれども、ただ、有意差からすれば 0.05 レベルですけれども、これは議論していただければと思います。

○ 西川座長

雄についてどうするかということですが、川口先生、お願いします。

○ 川口専門委員

今、山手先生がおっしゃられたとおり、後半に見られてきているというのは、とっておいたほうがいいのかと、今、改めて思ったところです。

○ 西川座長

そうしますと、雄では 1,000 ppm、雌では 3,000 ppm のところで体重増加抑制が見られたので、それぞれ無毒性量はその下のレベルであるということですね。

○ 堀部課長補佐

それで、この資料は参考資料というふうにさせていただいたので、参考資料としてよいかどうかの取り扱いをお決めいただいて、仮に参考資料になるようだと NOAEL の記載がないので、雄は 1,000 ppm、雌は 3,000 ppm で体重増加抑制があったという事実だけを記載することになります。

○ 西川座長

まず、投与期間が 28 日と短いということ、それから、検査項目、これは何が足りなかったか。

○ 横山評価専門官

血液生化学的検査が実施されていなかったのと、肉眼で出ていなかったかもしれないのですが、病理が肝臓と腎臓だけで実施されているというような試験でした。

○ 西川座長

足りないですね。参考資料とすべきだと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

参考資料扱いで私はいいと思うのですけれども。

○ 西川座長

そうすると無毒性量の記載がないということになりますので。ありがとうございました。ほかにないようでしたら、続きまして慢性毒性試験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

34 ページになります。2 行目からがイヌの 1 年間の試験です。この試験ではいずれの投与量においても、検体投与による影響は認められておりませんで、無毒性量は雌雄とも最高用量の 50 mg/kg 体重/日という結果になっております。

34 ページの 10 行目からラットの併合試験です。この試験は 1 枚おめくりいただきまして 35 ページ、事務局からあらかじめ御意見を伺わせていただいております。1 群雌雄各 56 匹で試験が実施されておまして、投与 13、26、52、78 週時に各 7 匹を計画と殺して、最終の 104 週時には残りの生存動物をと殺したというような説明が抄録にございました。この試験は 1976 年に実施されたものでして、当時のガイドラインは慢性試験というガイドラインがありまして、当時は 1 群雌雄各 25 匹で慢性毒性をやるようにというようなガイドラインでしたので、当時のガイドラインに合わせてやった試験だとは思いますが、発がん性の腫瘍性病変についても検査がなされておりますが、検査数が今の目で見ると少ないこともありますので、ここをどのように評価したらよろしいか、御検討をお願いしたいと思います。

また、この剤なのですけれども、発がん性について実施されている試験が 36 ページの (3) 番、マウスの併合試験です。これも今のラットと同じようなやり方で試験が実施されている試験です。1 ページおめくりいただきまして 37 ページ、こちらが NTP の試験なのですけれども、こちらは 50 匹で試験が実施されております。ただし、塗抹標本をつくっていないような内容であったと思います。また、200 mg/kg 体重/日では大変死亡率が増えているというような試験でした。ですので、発がん性の評価につきましては、この 3 本の試験、ラットの併合とラットの発がんの試験、あと、マウスの併合試験が腫瘍性病変を見ている試験となりますので、これらを合わせて発がんについて御判断いただけるものかどうか、御審議いただければと思います。

まず、ラットの 35 ページに戻りますが、その大前提についての御検討をお願いしたいという点、あと、所見については表 29 ですけれども、御修正をいただいております。山手先生から試験の匹数で御確認いただいておりますけれども、抄録を確認した範囲では山手先生からの御質問のと通りの試験ではないかと考えられます。これがラットの試験でして、マウスの試験も同様の扱いについて御審議いただければと思います。

また、1 ページおめくりいただきまして 37 ページです。体重についてもラットもマウスも、どの用量からとったらいいか、御確認いただければと思いますが、そのほかに長野先生から EPA の IRIS の情報からということで、RfD の算出の根拠となっている雌マウスの脾臓のヘモジデリン沈着が、2,000 ppm 群まで認められたというような記載が書いてあります。この情報のもとのデータが評価書に記載されている試験であるかと思っておりますので、必要があればこの試験は抄録しか出されておきませんが、報告書が存在すると思っておりますので、報告書を御確認いただいた上で御判断いただくことも選択肢としてはあると思っておりますので、御指示いただければと思います。

37 ページ、3 行目からのラットのこちらは発がん試験になります。この試験では所見は

表 31 になりますが、御修正いただいております。また、先ほど少し御説明しましたが、血液学的検査は実施されておられません。ただ、匹数は 50 匹とガイドラインを満たす匹数での実施がされているかと思います。あとは死亡率の増加ですとか、あと、長野先生から御指摘がありますが、強制経口投与のミスによる死亡が多いと推察されるという御意見もいただいているところでございます。御審議をお願いしたいと思います。

○ 西川座長

34 ページの 2 行目からのイヌの試験については、用量の修正が長野先生より出ております。

それから、10 行目からのラットの併合試験について、この試験は実施されたのが 1976 年と古い試験であって、現行のガイドラインどおりには実施されておられません。13 週、26 週、52 週、78 週、それから、2 年後に検索しているわけですがけれども、検索するポイントが多いこともあって、各ポイントでの動物の匹数が少ないという点が問題です。

それで、この試験を評価するための試験として使用できるかどうかについて、皆さんからコメントが出ておまして、まず、山手先生からは発がん性試験としては数が少ない、古い試験であるけれども、発がん性試験とするには躊躇があるということで、議論してほしいというコメントが出ております。それから、長野先生からは使用動物数がガイドラインの規定より少ないという、それを記載すれば採用してもよいという御意見かと思います。それから、川口先生からは動物数は少ないけれども、過去にこういう試験を採用した前例があるのであれば、採用してもよいという御意見です。お二人から採用してもよいと、数が少ないということに記載した上でのことですけれども、そういうコメントが出ておりますけれども、山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

結論から言えば、試験を行った当時のことを考えれば、発がん性試験としてこの委員会では見なさざるを得ないのかなと思います。ただ、1 点、気になるのは農薬抄録の 86 ページ、些細な点なのですが、タイトルが (8) 慢性毒性及び発がん性と書いてあって、その下にラットにおける慢性毒性試験と。報告書改訂年が 1986 年、それを考えるとこの申請者も発がん性試験というのをここにつけるのは、少しためらっているような経緯があるのかなという気がします。同じく農薬抄録の 98 ページも、マウスにおける慢性毒性試験という表現しかされていないので、総合的タイトルは慢性毒性及び発がん性となっていますけれども、基本的には発がん性試験として扱わざるを得ないだろうというのが私の意見です。数としては現在のガイドラインには一致していないので、評価しにくい面もありますけれども、行われた当時を考えると発がん性試験と扱わざるを得ないというのが意見です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、長野先生の御意見のように使用動物について記載した上で、評価することにはしたいと思います。

それから、表 29 について細かい修正が出ておりますが、これについては特に説明がないのですが、まず、長野先生から補足をお願いいたします。

○ 長野副座長

すみません、どのところでしたか。

○ 西川座長

表 29 で例えば 10,000 ppm の雌で子宮粘膜扁平上皮化生をその下に移動するという御意見ですけれども。

○ 長野副座長

これは表のほうだと思いました。これが何ページでしたか。

○ 堀部課長補佐

97 ページです。

○ 長野副座長

97 ページの表を見ますと、別紙 3 の一番下から二つ目の段、子宮のところですが、10,000 ppm では 13 例で有意差が出ていて、2,000 ppm でも 8 例で有意差が出ているということで移動したほうがいいと思います。

○ 西川座長

明らかですね。わかりました。そのように修正したいと思います。あとの点についても事務局で確認された上で、修正を加えたということによろしいですか。

○ 堀部課長補佐

先生方の御指摘に沿って、事務局のほうで修正を加えさせていただいております。

○ 西川座長

抄録を確認した上ではないのですか。確認済みであれば、ここでやる必要もないのかなと思ったので。

○ 堀部課長補佐

実は摂餌量に関して有意差検定が実施されていないのです。87 ページになるのですが、それで、事務局としてはどこをとってよいかは判断できないので、長野先生に御追記いただいたところで、追記させていただいたところがございます。体重のテーブルがちょうど 87 ページの一番上のところにございまして、こちらもそもそもは忌避との関係で事務局は記載していなかったのを、先生方がドーズを判断して追記いただいたものと思っておりますので、そこでよいかどうか、表を見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。

摂餌量低下について長野先生の御意見でいいかどうかですが、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

これは、なぜ、有意差検定をしていないのですか。明らかに言えることは、2,000 ppm 以上の雌雄の摂餌量で体重増加抑制はあると思います。体重増加抑制は 400 ppm の雌雄とも散発的ですがありますので、400 ppm の体重増加抑制もあっているのかなと。それを含めると 400 ppm の摂餌量も減少傾向にあるのかなという気がいたします。有意差検定していないという議論をここでしておいて、長野先生の御意見に同意いたします。

○ 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

体重増加抑制は、今、山手先生が言われたとおり 400 ppm の雌雄でいいと思うのですが、摂餌量は 87 ページの表を見る限りでは雌の 400 ppm というのは、101、100 と見られるところもあるので、取りにくいのかなとは思いますが、雌のほうは 2,000 ppm からにしておいたほうがいいのかというような気がします。

○ 長野副座長

この餌の表を見ますと、まず、10,000 ppm、これは雄雌ともに一番最初が 45、48 と少ないのですが、だんだん、回復してきている。摂餌量の忌避があるケースのときはだんだん慣れてきて、こういう傾向をとってまいります。それに対して 400 ppm というのは逆で、今、川口先生がおっしゃったように最初の 1 週は大変コントロールに近いが、だんだん、時期が進むに従って減ってまいります。こういうタイプは食べたことによる毒性が出て、摂餌量が落ちるというタイプです。そういう意味できれいなデータが出ているかなということで、400 ppm 以上は摂餌量の減少と見たほうがいいと思います。

○ 西川座長

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

了解しました。

○ 西川座長

では、長野先生の御指摘どおりとしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

脚注に有意差検定がないことを追記させてください。

○ 西川座長

お願いします。

○ 堀部課長補佐

それで、先生、すみません、この試験の議論はこれで大丈夫ですか。

○ 西川座長

あと、するとしたら、これも混餌ですから揮発性を確認しているかどうか、古いので恐らくやっていない可能性はあるのですが、念のため、確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

今のところ、評価書を御覧いただくと、この試験が lowest NOAEL になるおそれがありますので、この試験でその部分を確認しないとまずいですね。わかりました。

○ 西川座長

よろしくお願いします。

それから、36 ページからマウスの併合試験についてで、これも同様の試験デザインで実施されておりますので、(2)での動物が少ないということ、結論的には先ほどのラットと同じように、それを記載した上で評価に用いるということにしたいと思います。

あとは、37 ページの一番上に山手先生から 1,000 ppm の体重増加抑制は採用してもよいというのは、貧血等の所見があつて、刺激臭のみが原因とは考えにくいということで、これは説明をお願いします。

○ 山手専門委員

これは農薬抄録 99 ページの一番上の表になりますけれども、10,000 ppm で雌雄とも全部、体重減少を起こしていますので、これは採用してもいいという、そういうことですけれども。

○ 西川座長

1,000 ppm ではなくて 10,000 ppm。

○ 山手専門委員

10,000 ppm です。記載を間違えていましたかね。すみません、10,000 ppm です。

○ 西川座長

それは既に 36 ページの 14 行目に記載されているということでよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

これも、先生方にお送りした段階では体重増加抑制を書いていなくて、川口先生から追記いただいたので、それを山手先生は追認をいただいたものと思いますけれども。

○ 西川座長

では、一応、解決済みでよろしいですね。

○ 堀部課長補佐

先生、関連なのですけれども、今、99 ページをあけていただいているところの下で、10,000 ppm の摂餌量も先ほどと同じように、がたっと落ちているのですけれども、この摂餌量はどうか扱えばいいのでしょうか。

○ 西川座長

長野先生、いかがですか。

○ 長野副座長

抑制されていると思います。

○ 西川座長

どこから。

○ 長野副座長

10,000 ppm だけです。

○ 西川座長

10,000 ppm ですね。では、それを追記するということにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

もう 1 点、いいですか。すみません、1 ページ、お戻りいただいて 98 ページなのですが、先ほど横山から御説明の際にも申し上げたのですけれども、このマウスの試験なのですが、死亡率がものすごく高いのですね。先ほど動物数が少ないけれども、評価しましょうとおっしゃっていただいたのに事務局が異を唱えるつもりはないのですけれども、死亡率がものすごく高いので、例えば上のほうが使えるのか使えないのかとか、そのあたりはどう見ればい

いのかということ、念のために御議論いただいておりますが、いいかなと思うのですけれども。

○ 西川座長

最終的には 78 週で……。

○ 堀部課長補佐

ほかのところの記載によりますと、10,000 ppm の雌は最後に 1 匹しか残っていないとか書いてあるものですから。

○ 西川座長

ただし、現行のガイドラインではマウスは 1 年半以上ということですから、78 週のデータがあれば、ある程度、評価できると思うのですよね。だから、そういう観点から見ていくことも必要かなと思いますけれども、ラットと少し状況が違うようですので、また、確認したいと思うのですけれども、長野先生、いかがですか。これもラットと同じような取り扱いでよろしいですか。

○ 長野副座長

そう思います。

○ 西川座長

山手先生はいかがですか。

○ 山手専門委員

私は 36 ページの私のコメントで事前に出してあるのですが、このマウスはラットに比べて途中死亡、切迫と殺が非常に多いと。正直に言って、こちらのほうがより疑問ですということで、一応、コメントさせていただきました。ただ、試験が古いということを考えざるを得ないのですけれども、委員会としては発がん性として評価せざるを得ないかなとは思っています。

○ 西川座長

川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

ラットと同様でいいかと思います。

○ 西川座長

一応、マウスの試験についても 2 年後の匹数は非常に少ないのですけれども、とりあえず、78 週のデータはとれますので、これもその旨を記載した上で評価に用いるということにしたいと思います。よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

先生、78 週の計画と殺が 6 匹ですけれども、いいですか。

○ 西川座長

少ないのですけれども、計画と殺ですから意味があると思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

それから、あとは 37 ページの長野先生から EPA の報告書ですか。

○ 長野副座長

EPA でも IRIS でこの物質、DCIP の評価をしております、経口摂取での RfD を計算しているのですが、その時にこのマウスの試験を使っております、ヘモジデリン沈着が 2,000 ppm の雌までであるというふうに記載されているのです。今回の抄録を見ますと 2,000 ppm で発生率が 0 になっておりますので、そのところにギャップがありますので、それについて確認しておいたほうがよろしいということです。

○ 西川座長

日本農薬学会誌のデータを確認するということですね。

○ 横山評価専門官

この参照元は抄録に書かれている試験成績になりますので、この抄録のものの報告書を取り寄せるということで対応させていただければと思います。

○ 西川座長

そのようにお願いいたします。

それから、慢性毒性/発がん性の最後ですけれども、37 ページ、ラットの試験、これは参考資料ということになっていますが、その理由は血液学的検査、別に血液学的検査をやっていないくたって発がん性の評価はできると思うのですけれども、それ以外の理由は何かあったのでしょうか。なければ、これは参考資料ではなくて評価に使用できると思いますが。

○ 堀部課長補佐

これは NTP のですから今のガイドラインで合わせて話をすればいいと思うのですけれども、発がん性試験の場合に血液の塗抹標本をつくって、造血性の血液腫瘍に関しての検査をするというふうになっていると思うのですが、そこはよろしいですか。

○ 西川座長

それは、白血病等の腫瘍性病変の増加がある場合に必要であって、さもない必要はないと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。そうしたら、この資料は評価資料ということで扱わせていただければと思います。

○ 西川座長

それで、ここで用語の修正がありまして、acanthosis は棘細胞増生、肥厚というわけもなくはないのですけれども、より正確には棘細胞増生でいいかなと思います。

それから、37 ページの 9 行目の多臓器型悪性リンパ腫、これは何か変ですよ。単に悪性リンパ腫ではだめですかね。悪性リンパ腫は大体多臓器に出ることが多いのですよね。

○ 長野副座長

この文章なのですが、8 から 10 行目の文章は確かに NTP の報告書の中で書いているのです。ただし、1 例だけ出たというだけの記載なので、特に評価書の中には書かなくてもいい文章というふうに私は思いました。

○ 西川座長

それから、若齢性リンパ腫は何ですかね。若い週齢のラットで見られたということですが、これも何か変ですよ。1匹に見られて、それは通常に見られるものだから否定しているのですよね。

○ 山手専門委員

いいでしょうか。多分、想像するに造血系への影響があるということを含めて、この試験として造血系の腫瘍が出たということ、しかも **Fischer** ラットは単核球性の白血病が出ますけれども、しかも若齢で出たということで、あえて、こういう記載を残したのではないかと思います。ただ、長野先生が言われるようにあえてこれを評価書に残しておく必要はないと思います。発がん性はなかったという結論でいいかと思いますけれども。

○ 西川座長

そうですね。だから、8から10行目の網かけの部分は削除でよいかと思います。

それから、あと、38ページにいろいろ、まず、事務局よりということで何をこれは聞いているのですかね。

○ 堀部課長補佐

この事務局よりは、先ほど申し上げた血液等から参考資料とした言いわけを書いたのが最初なので、それで解決していますので。

○ 西川座長

これは解決していますよね。それから、山手先生から……。

○ 山手専門委員

今の御説明で試験として成り立つということなので了解しました。

○ 西川座長

では、全てこれで解決済みということでよろしいですね。

○ 堀部課長補佐

長野先生は投与手技に問題があるという御指摘をいただいておりますが。

○ 西川座長

では、補足を。

○ 長野副座長

この報告書の中を見ますと、雄の最高投与群では12例が **aspiration pneumonia** で死んでいると記載されています。それから、雌では200 ppmで22例、それから、100 ppmで16例が **aspiration pneumonia** で死んでおまして、死亡率が高くなっているのです。強制経口投与における手技上の問題があるのではないかと思います。特に先ほど刺激性という点でお聞きしたのは、高用量でかなり嚥下性肺炎が多い理由は何でかなと思ひまして、例えば刺激性があれば嚥下性肺炎による症状が出て、高用量ではその発生率が高くなって、死亡率も高くなるという現象が起きていたのではないかと思います。

○ 西川座長

手技に問題があることについて、それが評価に大きな影響を及ぼしているかどうかについてはいかがですか。

○ 長野副座長

確かに精度自体は悪いと思います。しかし、実験自体は 2 年間やっておりますので、使ったほうが良いというふうに思っております。

○ 西川座長

次に、嚥下性肺炎のようなものが多発していることを記載する必要があるかどうかについては。

○ 長野副座長

特に死亡率が高いということを書いておくならば、その原因としては嚥下性肺炎の可能性があるということだと思えます。ただし、NTP の報告書を見ていきますと、嚥下性肺炎が死因であるということは記載されておられません。それから、この死亡率に関しましても最後にほとんど動物は生き残っていないのですが、NTP の見解としては 78 週の時点でラットなのですけれども、生存率がある程度、確保できているので評価できるという評価をしておりますので、そういう意味で、特に書かなくてもいいと思います。

○ 西川座長

あえて書く必要はないということですね。では、一応、そのようにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、そして今、参考資料ではなくて本資料にいただいたので、関連でお伺いなのですが、事務局は取りまとめの段階で参考資料としておりましたので、この試験に NOAEL をつけておりません。この試験について本資料にしたら、普段だと NOAEL をつけるのですけれども、どうしたらいいですか。

○ 西川座長

これは発がん性試験ですから無毒性量は必ずしもつける必要はないです。腫瘍の発生が増加しているわけではないですから。しかも血液検査をやっていないわけですから、このままでいいのではないかと思いますけれども。

ほかになければ、次に生殖発生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

38 ページをお願いします。まず、中塚先生から、抄録で判断されている無毒性量について事務局が変更する場合、その旨を記載しておいてくださいという御意見をいただいております。評価書を作成するときに抄録の所見を確認いたしまして、例えば今回、中塚先生が御指摘されているのが摂餌量の低下のところで、申請者は影響をとっていたのですけれども、この評価書（案）で影響をとっていない試験があります。

それはウサギの発生毒性試験なのですけれども、摂餌量に関しましては必ずということではないのですけれども、体重増加抑制とセットでとっていただくようなことが多くございまして、ウサギは違うかもという御意見をいただくこともあるのですけれども、そのような比較的、調査会のルールになっているようなことに関しましては、事務局から先生方に特段にお伺いしないで書いてしまうこともあります。ただ、判断にとっても迷うというような場合には、事務局よりということで、こうこう、こう判断したのですけれども、御検討くださいというようなものをつけさせていただくような形で、今回は説明が不足していたのかと思いますので、そのような感じでいつも作成させていただいているところでございます。

3 世代の試験に戻らせていただきます。この試験につきましては、いずれの投与群においても影響は認められないという試験になっております。代田先生から最高用量が 300 ppm で実施されているということで、その用量で親動物に影響が認められていないので、この試験の用量設定根拠の確認が必要という御意見をいただいているところでございます。

39 ページの 7 行目からラットの発生毒性試験です。まず、ラットの系統につきまして、SD と書いてしましまして抄録の記載は Wistar の間違いでして事務局の間違いです。申しわけございませんでした。その上で中塚先生から、胎児数を考えると SD の可能もあるということで、コメントをいただいているところでございます。試験の内容といたしましては、母動物に体重増加抑制が認められたという結果でございます。胎児では頸肋骨などに影響が出ているのですけれども、評価書の 39 ページの 13 行目から 17 行目のとおり、検体投与による影響は認められなかったという説明をさせて、まとめさせていただいているところでございます。今のところ、催奇形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。

35 ページの 25 行目からウサギの発生毒性試験になります。こちらについても中塚先生からいただいた意見は、まず、39 ページの 26 行目の 0 の投与群の記載が漏れておりました。追記いただきましてありがとうございます。

あと、抄録の判断についての御確認をいただいております。基本的に、になりますけれども、抄録のほうに書いてある内容は、報告書のサマリーという形でまとめられております。その報告書の内容にさらに申請者のほうで追加の考察などをした場合は、申請者注という形で追記の考察がされている場合がありますので、特に何もなく記載されている場合は、報告書の判断をそのまま書いているというふうに、一般的には考えられるようなまとめとなっております。

それと、③と④については抄録のまとめ方かと思います。こちらは③については私はわかりませんで、御解説をいただければと思います。④についてもお願いいたします。

あと、⑤については匹数のミスがあったかと思しますので、事務局のほうから伝えて適切に修正させたいと思います。ただ、累積対照群に対する比較は必要ないという御意見かと思しますので、ここを残しておく必要がなければ、修正もなく削除という選択肢もあるかと思しますので、御指示いただければと思います。

あと、軟便と摂餌量の毒性につきましては、摂餌量につきましては代田先生からも御意見をいただいているところで、代田先生のほうからは特にとらなくていいという御意見かと思ひます。あと、軟便については 1 例が出ていたかと思いますが、こちらの扱いについては御意見をいただければと思います。

以上になります。お願いいたします。

○ 西川座長

ありがとうございます。

まず、無毒性量の記載が抄録と異なる場合があるということで、特に摂餌量の減少などについて一定のルールがありまして、体重増加抑制と連動する場合は毒性と判断するというようなところがありますので、一応、そういうことから今回も少し異なる値になったというこ

とです。中塚先生、いかがですか。

○ 中塚専門参考人

その取り決めというのですか、それは理解しているのですけれども、一つ僕が気にするのはこれがウサギなのですね。ラットの場合は、僕はそれで全然アグリーするのですけれども、ウサギは、絶食をやっても体重が落ちないのですよ。ですから、摂餌量の減少があっても体重増加抑制がないから毒性とはとらないのは、ウサギについては難しいのではないかなというのが一つと。ただ、それが取り決めだというのならアグリーしますけれども。それと軟便ですね。先ほど1例と言われましたけれども、1例というのが読み取れなかったのです。とすると、この軟便の扱いもわからないのですよ。一般毒性のイヌとかでも便の変化とかは出ていますので、本当に無視し得る毒性なのかというのが僕にはわからなかったのです。

○ 西川座長

先ほど事務局からも説明がありましたように、ウサギについては摂餌量の低下をある意味、ケース・バイ・ケースで判断しているという場合がありますので、今回もそういう観点から判断していただければと思います。

それは(3)番目の試験ですから、そのときにまた議論していただくとして、まず、38ページの3行目からのラットの繁殖試験についてで、これについて代田先生のほうから最高用量で毒性がなかったということ、したがって、この試験の用量設定根拠を確認したいというコメントが出ております。補足をお願いできますか。

○ 代田専門委員

先ほどの御議論で発がん性試験のところがありましたので、発がん性試験のところの無毒性量は、ここでの最高用量よりは低くなっているということで、私はほかの試験もこの試験の最高用量よりも、ほかでの無毒性量以下のところでこの試験が行われていたというふうに申し上げましたが、その部分は訂正をさせていただきたいと思います。ただ、通常は親動物に何らかの影響が見られるようなところで試験をやって、繁殖性に対する影響を評価するというのが原則になっておりますので、無毒性量が最高用量で親も子も何でもなかったということだと、用量設定として例えば予備試験をやっているときに何かあったから、この量にしたというような根拠がわかれば、この用量でよろしいのではないかなというふうに考えております。それで伺いました。

○ 西川座長

それで、繁殖試験とは違う反復投与毒性試験を参考にして、用量設定をすることもあり得るということなのでしょう。

○ 代田専門委員

発がん性試験をすることというのは通常はなく、90日ですとか、そのあたりは参考になると思いますが、そちらのほうの試験ですと、無毒性量以下のところでこの試験が行われているということになるのではないかと思います。

○ 西川座長

そうしますと、改めて設定根拠を確認する必要はありますか。

○ 代田専門委員

あるのであれば、ぜひ、知りたいと思います。

○ 西川座長

では、そのようにしたいと思います。

それから、39 ページの 8 行目にラットの系統に間違いがあったので、修正をしたということです。

○ 堀部課長補佐

すみません、(1) 番の試験と (2) 番の試験なのですが、(1) 番のところは中塚先生に系という字を入れていただいて、(2) 番は事務局がそもそも系という言葉をつけていました。これは幹事会での決定事項で、動物種に関して系という言葉は入れないというふうに整理をしていただいています。理由は SD だったらいいのですけれども、Wistar のときに系統ということを入れると、Wistar は余りにもバリエーションが広過ぎて、系という言葉をつけるのは余りにもおこがましいということで、Wistar を Wistar ラットと整理をしていただいたために、ほかも SD の場合には SD 系ではなく、SD ラットというふうに書きましょうという統一ルールで整理をさせていただいておりますので、書き方の御説明方々、系は消させていただきます。すみませんでした。

○ 西川座長

ありがとうございます。では、全て系は削除することにしたと思います。

それから、39 ページのウサギの発生毒性試験について、中塚先生から幾つかコメントが出ております。

○ 中塚専門参考人

胎児の異常所見の出現例数の記載方法がラットと違う。これは違うのですよね。ウサギの書き方というのがわざとわかりにくくしているような書き方で、これは。ただ、ルールとして記載の修正を求めないのであれば結構です。

○ 西川座長

③と④はよろしいということですね。

○ 堀部課長補佐

確認ですけれども、この記載ぶりが違うことによって、評価結果が変わるということではないですね。

○ 中塚専門参考人

記載が違うと言ったのは、バックグラウンドを書いている割には肝心なデータを出さずに、そういう書きかえがあったのでほかもついでに直してくれという意識だったので。

○ 堀部課長補佐

実際になぜ書き方が違うかという、試験実施機関が違うのでまとめ方が違ったのだろかなということだけなのだろうと思います。それ以上の他意はないのではないかと。

○ 中塚専門参考人

今はそういうのがあるかもわからないですね。これは申請者がまとめられているわけですね。

○ 堀部課長補佐

もちろん、そうなのですけれども、所見の表のつくり方なんかは、結局、報告書から抜粋をしてきていて、そこから、また、申請者が違うことを書く場合には申請者註という形で書いてくるので、基本的には報告書に書いてあるものに割と忠実に書かれていることが多いので、試験機関が違っていると、多分、書き方が違うのかなというふうに思います。

○ 中塚専門参考人

わかりました。そうしたら結構です。ただ、例えば 123 ページで僕が書き方を変えてくれというのは、例えば親動物のほうの妊娠、漢字の間違いとかが多いのですよ。母体数のこんな字は見たことがないですよ。ですから、評価資料にするにはちょっとひどいかなと思う、そういう点があったので書き直しを求めたのですけれども、結構です。

○ 堀部課長補佐

農薬専門調査会のルール上、抄録の修正は求めないということにしておりますので、申請者側にミスがあるよということはお伝えさせていただきます。ありがとうございます。

○ 中塚専門参考人

それで、このページで言いたいのは、無毒性量の問題は最後にしまして、バックグラウンドで話はややこしいのです。例えばこの実験で母動物に毒性が見られていないという形をとると、一つは先ほどの繁殖試験と一緒になのですけれども、その投与量の妥当性を書いてもらわないと評価できる試験にはなっていないことが一つです。もう一つは、もし、親の毒性がない用量で 125 mg/kg 体重/日の指の異常と下の 25 mg/kg 体重/日の、1 例なのですけれども、バックグラウンドは一切出ていない異常ですよ。ウサギでは珍しいほうの奇形かなと思うので、これについてはバックグラウンドを含めた考察がないと、本当に催奇形性がないのかは判断できない。

○ 西川座長

それは何番に該当するのですか。40 ページの先生のコメントが 6 個あるのですけれども。

○ 中塚専門参考人

40 ページの④、反対に、今回の高用量で短指ですね。

○ 西川座長

これは撤回されたのではなかったですか。一緒であればいいのですけれども、先ほど③と④は無視してという話だったので。

○ 中塚専門参考人

ええ、そうなのです。書き方を訂正してくださいというのは撤回します。ただ、背景データで催奇形性の有無について、どうして高用量群で出ている異常について、背景データもないのに投与の関係を否定する、その文章もないのですよね。ですから、本当に評価しているのかというのを示すために、バックグラウンドは出してください。

○ 西川座長

そうしますと、用量設定の根拠と出現した異常の背景データを示してくださいというコメントを出せばいいですね。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、用量設定根拠なのですけれども、抄録 122 ページに代田先生からも

御指摘いただいているとおりなのですが、200 mg/kg まで予備試験が行われていて、200 mg/kg で死亡例が出ているので、そこを考慮して 125 mg/kg からというふうにされたのだらうと思います。代田先生からのボックスにもあるように、死亡例が 1 例あったということを書くということであれば、39 ページの 28 行目の後ろあたりに、予備試験においては 200 mg/kg で 1 例の死亡例が認められたというような書き方で、代田先生、よろしいですか。それを書くということですよ。

○ 代田専門委員

そういうふうに書いていただくと、用量の位置づけがわかるので、今、中塚先生が御心配になられたようなところも、少し払拭されるのではないかと思います。

○ 堀部課長補佐

少し下がっていますけれども、200 mg/kg で死亡例が出ていますけれども、この試験は 125 mg/kg が最高用量になっていますが、そこはそういう……。

○ 代田専門委員

催奇形性試験は死亡する量でやると胎児を評価できませんので、それを下げるのが一般的だと思います。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございました。わかりました。

○ 西川座長

一応、用量設定についてはそれなりの根拠があるということで、それを追記するというところで、中塚先生、よろしいですか。

○ 中塚専門参考人

用量設定はそれで十分だと思います。

○ 西川座長

とすると、背景データについては確認する必要があるということですね。

○ 堀部課長補佐

わかりました。その際の背景データを確認しなければいけない所見なのですけれども、指の短縮と頸椎の異常ですか、椎骨だ、ごめんなさい。

○ 中塚専門参考人

椎骨の異常は非常に多いのですよね。それがバックグラウンドで出ないのが不思議なのですけれども、僕はこれについてはいいから指の異常だけです、確認するのは。

○ 堀部課長補佐

指の異常で。わかりました。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、あとは軟便と摂餌量の点が残っているだけだと思いますけれども。

○ 横山評価専門官

先生、すみません、先ほど軟便は 1 例と御説明してしまいましたが、抄録には軟便と書いてあるだけで例数はわかりませんでした、申しわけありません。

○ 西川座長

例数不明、それを踏まえて、代田先生、何か補足をお願いいたします。

○ 代田専門委員

摂餌量の低下、こちらについてはこのコメントに書いたとおりで、ウサギでは出にくいということもありますが、食欲が廃絶すると流産するというようなこともあるようですので、そういう所見が認められていないということでいくと、この変化というのは極めて軽度の変化なのかなと。実際に 80%程度のもので、ルールに従ってよろしいかなというふうに考えております。軟便のほうは例数がわからないのであれなのですが、ただ、予備試験のところに例えば下痢が起こったとか、そういった記載がなかったものですから、私はこの軟便はいいのかなというふうに考えてとらなかったのですね。予備試験のところの情報でももう少し詳しいものがわかれば、これがさらに重度になったような所見が見えるかどうかで、判断できるのではないかと思います。

○ 西川座長

予備試験のデータは。

○ 堀部課長補佐

今はここでは入手できないので、今後、入手しなければならないのと、それから、もう一つは、今、軟便に関して例数がわからないというお話もあったので、この試験での軟便の例数をいただくというのもありますよね。わかりました。

○ 西川座長

そうですね。例数の確認をお願いしたいと思います。

それから、あと、摂餌量の低下については中塚先生からのコメントも出ておりますけれども、どのようにお考えになっているか、教えていただければと思います。

○ 中塚専門参考人

僕もこれは対照群に比べて 80 なので、20%ぐらいだと大した変化とは思っていないのですよ。軟便も確かに流産とかに結びついていないですし、僕もどちらかというと大した毒性ではないなというのはわかるのですよ。ただし、この施設の試験 SD の方が軟便、摂餌量減少を毒性ととらえているものを取り決めだからとらないという、いいのですけれども、そうであれば予備試験の成績も踏まえて少し文章を説明していただかないと、例えば何年か先にこの抄録とを見合わせたときに、僕が最初に思ったように記載ミス、単純なミスではないかということがあるので、125 mg/kg を毒性ととらないのは構わないのですけれども、そうであれば、説明を加えたほうがいいのではないかと思います。

○ 西川座長

そうしますと、代田先生のコメントの一部を追記するような形にしたほうがいいのかとでしょうか。

○ 中塚専門参考人

ええ、予備試験の成績も踏まえて、本試験で軽度な摂餌量の減少が見られたが、体重に影響はなかったので毒性ととらなかったとか、何か、そういう文章を書いておいたほうが、後々、いいと思います。

○ 代田専門委員

よろしいでしょうか。確かにここにあると、どなたも見えるかもしれませんが、ただ、今、ここで皆さんで議論したことが議事録として残るので、そういう形でもこのことについてはよろしいのではないかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 西川座長

確かに議論したという形跡は議事録に残りますので、それでよろしいですか。

○ 中塚専門参考人

了解です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ほかにはないようでしたら。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、先ほど短指に関して御指摘があった際に、催奇形性の判断が難しいという発言が先ほど中塚先生からあったのですけれども、この短指というのは奇形に分類されるような異常でしょうか。

○ 中塚専門参考人

奇形です。

○ 西川座長

代田先生、いかがですか。

○ 代田専門委員

奇形です。

○ 西川座長

ということです。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、この催奇形性の判断、40 ページの 1 行目で背景データの出方が 1 例なので、入ってしまうのだと思うのですけれども、それによってこの判断が変わる可能性が今の段階ではあるということですね。催奇形性がなかったという判断はこれをバックグラウンドで消せないと、短指という奇形が出ているということなので、あとは軟便との母動物への影響とセットで、どう判断するかということにかかってくるという理解でよろしいですか。

○ 中塚専門参考人

ええ、まずはバックグラウンド。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

では、そのようにしたいと思います。よろしいですね。

それでは、続い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

40 ページの 6 行目からお願いします。結果については 42 ページになります。原体につ

いての結果が表 33 で、染色体異常試験で+S9 で陽性の結果がございます。表 34 が代謝物 [V] の結果です。小核については陰性なのですが、代謝物 [V] というのは動物と植物由来の代謝物です、小核が陰性で、おめくりいただきまして 43 ページが **Mutation Research** から引用データというものが抄録に載っていきまして、それを記載したのですが、こちらは TA1535 株で陽性という結果になっております。

これに関しまして森田先生から、40 ページから 41 ページにコメントをいただいております。まず、原体について農薬抄録に記載の知見のみから問題ないとするのは困難ですという御意見と、あと、代謝物 [V] についても Ames の陽性は基本的には小核陰性ではカバーできないという御意見です。御解説をお願いできればと思います。

また、農薬抄録の安全性に関する考察について、先ほど抄録というのがというのを御説明したので、こちらについても安全性に関する考察というのは申請者の考えをまとめているところで、先生から、こういった指摘はあったよというのは事務局から伝えさせていただきますが、基本的には余り審議の中で合っていると、合っていないというのを御審議いただくような位置づけのものではないように、扱っていただいているところでございます。お願いいたします。

○ 西川座長

森田先生から、かなりの長文のコメントが出ておりますので、詳しく説明していただきたいと思います。

○ 森田専門委員

読み上げる形にさせていただきますけれども、基本的には種々のほかのデータベース等々にある知見から生体にとって問題がない、遺伝毒性は問題ないという結論は同意できますし、構わないのですが、実際、農薬抄録に記載もないし、それから、ここにまとめた評価書（案）の記載からでは、そういった結論を導き出すことは困難であるというのが私の見解です。それについて説明させていただきます。

あと、一つはこの DCIP というのは、なかなか、この名称の DCIP の略は Dichlorodiisopropyl ether なのですが、それよりもどちらかというと、ビス（2-クロロ-1-メチルエチル）エーテルという言い方のほうが非常になじみが深くて、特にこれは（メチルエチル）エーテルなのですが、ビス（2-クロロ-1-メチルメチル）エーテルのほうが発がん性等々が知られておりまして、いわゆるアルキル化剤として言ってみれば有名な化合物の一群のものです。

そういったものでありまして、かなり広範囲に IARC とか NTP のほうのデータベースあるいは UK の Kirkland たちがつくっている CGX とか、あと、NTP の関係している Ames と Gold たちがつくっている Carcinogenic Potency Database、CPDB などにも収載されているようなケミカルなのですが、それらによりまして、このケミカルはいわゆる genotoxic animal carcinogen と認識されています。この carcinogen という認識につきましては理由があるので、また、後ほど説明いたします。

ともかく一般には Ames 陽性、*in vitro* の染色体は陽性、マウスのほうも陽性とされています。もちろん、Ames 陽性というのも理由があって、40 ページの一番下のところですけ

れども、NTP の知見では Ames 陽性というのは、41 ページに移りまして、30%のハムスター肝の存在下で陽性となっています。ところが 10%あるいは 30%のラットの肝臓の S9 では陰性となっています。通常、一般的に用いられている試験では、10%のラットの肝で S9 というのを使っています。ですから、得られた陽性というのは特殊な状況下での陽性というふうにも言えますけれども、この知見から一般にはこのケミカルは Ames 試験陽性というふうにとられています。

あと、*in vitro* の染色体異常試験は、農薬抄録では CHL 細胞を用いて陽性の知見が得られているわけですが、NTP で実施された試験におきまして、CHO 細胞を使われて試験がされておりますが、それも一応陽性です。同様に MLA でも陽性なのですが、CHO 細胞の染色体異常試験並びにマウスリンフォーマ試験ともに、サイトトキシックな用量での陽性というふうに大ざっぱには考えることができます。

また、発がん性試験を NTP で試験されておきまして、これはもちろん、農薬抄録とは別の試験なのですが、やられておきまして、ラットでは陰性ですが、マウスで陽性知見が得られています。この知見がまたくせ者でして、実際、technical grade という形でやられておきまして、コメントにも書いておきますが、2-chloro-1-methylethyl(2-chloropropyl) ether というものを 30%含んだ形で、マウスで発がん性陽性というふうにとっています。これが言葉は悪いですが、ひとり歩きした形で DCIP は発がん性陽性というふうに認識されております。

なお、長野先生も御指摘されておりましたけれども、EPA の IRIS とかでは高純度品、98.5%の DCIP を用いた試験では、マウスで陰性というふうにしています。これは何をもとにしているかといいますと、農薬抄録に記載されております、評価書（案）でも使っていますマウスの 2 年間の試験で陰性ということに基づいています。

以上をまとめますと、DCIP 自体は通常法による Ames 試験は陰性、*in vitro* 染色体異常試験は細胞毒性用量で陽性、追加でマウスリンフォーマ試験も細胞毒性用量で陽性だけでも、発がん性は陰性というふうに判断されます。ところが、こういった知見があるにもかかわらず、Ames 試験で S9 存在下の試験が最高用量が 1,000 µg/plate までしか実施されていない、あるいはされていないように見える。要するに Ames ネガティブということが保証できない評価書の書きぶりなわけです。

NTP の試験においても最高用量は 1,000 µg/plate なのですが、細胞毒性が認められているために 1,000 µg/plate でも妥当なのですが、ここにあります例えば農薬評価書の 126 ページにあるデータを見ますと、-S9 のほうは 10,000 µg/plate という非常に高濃度までやっております。そこで、菌の成育阻害を認めたという知見が出ているわけですが、+S9 のほうでは最高が 1,000 µg/plate でもって、特にそういった菌の成育阻害等々の情報がないわけですね。少なくとも予備試験等々で、そういった情報があればいいのですが、そういった記載もないわけですから、通常の現在のガイドラインの 5,000 µg/plate と比較しても、1,000 µg/plate から 5,000 µg/plate の間での情報はどのようなのが疑問として残るというふうになります。

これらの理由から、この試験の妥当性が問題になるというふうに考えております。加えて、

in vitro の染色体異常試験において S9 存在下で、S9 が入っていない状態よりも、より強い反応を示していることから、+S9 における Ames の知見の 1,000 µg/plate の妥当性というのは、非常に重要なキーになるポイントだというふうに考えています。

二つ目は代謝物 [V]、これは 1-chloro-2-propanol というものらしいそうなのですが、これの安全性に関する評価というか、考察というか、情報提供が不十分というふうに感じています。農薬抄録では、この代謝物 [V] というのは Ames が陽性というふうに、Mutation Research を引用して記載されています。しかも、10 µg/plate 程度の極めて低用量で陽性というふうにされておりますが、*in vivo* の小核試験は腹腔内投与でもって陰性ということが記載されているわけです。ただ、一般的に Ames の陽性というのは遺伝子突然変異ですので、小核試験によります染色体異常誘発性を Ames の陰性でもって、ダイレクトにはカバーできるわけではないわけです。

ところが、この代謝物につきましては、NTP でも遺伝毒性試験とか発がん性が評価されておりまして、Ames 試験では TA1535 で Mutation Research と同様なのですが、10%ラット S9 存在下で 1,000 µg/plate 以上で陽性、S9 非存在下ではより高い用量で陽性というふうな知見が得られています。農薬抄録と同様に TA1535 のみで陽性ということですね。CHO の染色体異常試験では-S9 ではガイドライン上限の 5 mg/mL まで陰性ですが、+S9 では最低濃度の 3 mg/mL で陽性となっています。したがって、最低濃度の 3 mg/mL で陽性ですので、余りいい試験ではないのですが、反応があるということ自体は言えるかと思います。

加えて、農薬抄録で腹腔内投与による小核試験の陰性が記載されていますけれども、NTP では 90 日間の飲水投与によるマウスの小核試験が行われておりまして、飲水ですから 3,300 ppm という記載、これは大ざっぱに換算しますと、大体 600 mg/kg/日ぐらいになるのではないかと思います。それで骨髄の多染性赤血球による小核誘発性は陰性ということでした。あと、この代謝物 [V] を含みます technical grade による発がん性試験において、ラット、マウスともに陰性という知見が得られていることから、総合的に遺伝毒性は問題ないということは構わないのですが、現状、記載の情報からだけではそういったことは書き切れない、言い切れないというふうに考えております。

その点、どのように安全性に対する考察のみを申請者に意見を改めていくのか、あるいはこういう情報を踏まえた上で評価した形にしてよしとするのか、そのへんは私も委員会の取り扱い方がわかりませんので、そのへんもあわせて議論できればいいかなと思っています。

○ 西川座長

今の点については申請者に確認したいと思います。直ちには生体にとって懸念される影響はないと言っているかどうかは、不明確なところがあるのでということで、森田先生のコメントの幾つかをピックアップして確認したいと思います。

○ 堀部課長補佐

森田先生、一つだけ参考なのですが、先ほどの Ames 試験のドーズの設定に関しては、一応、十分かどうかはともかくとして、抄録で予備試験というか、用量設定試験の根拠というのがありました。125 ページ、先ほどの 1 ページ前のところには、一応、成育阻止

の程度を観察して、薬物濃度を決定したというようなことだけでは書いてあるのですね。十分な情報でないのはわかっているのですけれども、ここの詳細のことが必要だということですよ。

○ 森田専門委員

ある意味、そうですね。要するに恐らく察するところ、+S9 の場合、1,000 µg/plate より上では全部、ここで本来書くべきアスタリスクで菌株の成育阻止を認めたとか、あるいは致死だったということなので、はしょってしまったということかもしれないのですけれども、少なくとも 1,000 µg/plate より上の用量でそうだったのがわかるような情報がないと、妥当性は言えないです。

○ 堀部課長補佐

そうすると、Ames に関する用量設定の妥当性ですとか、それから、その他でも NTP でも遺伝毒性に関する情報などがあるので、それを踏まえて総合的に本剤の遺伝毒性について、もう一回、考察をなさいというような形で申請者に聞くという形ですかね。わかりました。

○ 西川座長

よろしくお願いします。

そのほかはよろしかったでしょうか。そうしますと、幾つか申請者に確認することがありますので、追加資料要求事項の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、その後、確認したいと思います。

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で評価書に反映すべき点、修正すべき点については反映しましてメールで送らせていただきます。御確認をお願いします。また、申請者に確認する点についても、このような確認で確認したいという内容をまとめてお送りさせていただきます。あと、回答が出てきた場合なのですけれども、もう一回、部会で御審議いただきますので。

○ 西川座長

そうですね。ちょっと重い確認がありますので、もう一度、部会で審議したいと思います。それでは、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

次回の日程のお知らせをさせていただきます。本部会でございますが、4 月はお休みです。次回は 5 月 22 日、水曜日でございます。幹事会は 4 月 9 日、火曜日でございます。よろしくお願いいたします。

事務局から以上です。

○ 西川座長

ほかに何かございますでしょうか。

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。

どうもありがとうございました。