

# 食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第二部会 第29回会合議事録

1. 日時 平成25年10月18日（金） 14：00～17：10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（ジフルベンズロン）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)

吉田座長、松本副座長、泉専門委員、桑形専門委員、腰岡専門委員、根岸専門委員、  
藤本専門委員

(専門参考人)

佐藤専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、  
進藤技術参与、南係長、丸野専門職、木村専門職、齊藤係長、大田係員

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 ジフルベンズロン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食  
品安全委員会決定）」に係る確認書について

机上配布資料1 松本専門委員コメント

机上配布資料2 Diflubenzuron：Intestinal absorption and metabolism in the rat

6. 議事内容

○ 横山課長補佐

それでは、少し早いですが、ただ今から第29回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。なお内閣府において、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、もう

かなり涼しいのですが、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は評価第二部会の専門委員の先生方 7 名に御出席いただいております。また、専門参考人として、佐藤先生に御出席いただいております。食品安全委員会から 3 名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を吉田座長にお願いしたいと思っております。お願いします。

○ 吉田座長

それでは、本日の議事を進めたいと思っております。

本日の剤は、農薬ジフルベンズロンの食品健康影響評価です。

開催通知等でお知らせ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。

○ 横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として、農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 として、ジフルベンズロン評価書（案）、資料 3 として論点整理ペーパー、資料 4 として「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について、また机上配布資料といたしまして、まず机上配布資料 1、松本先生からメトヘモグロビン血症などについてのコメントをいただいておりますので、こちらを机上配布資料 1 として、また、机上配布資料 2 といたしまして、ラットの代謝試験について、山添先生から文献の情報をいただきましたので、配布させていただきました。

資料は以上になります。不足等ございましたら、事務局までお申し付けいただければと思います。

○ 吉田座長

不足等ありましたらお知らせください。

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、報告をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等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、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書及び資料 4 にありますとおり、桑形先生及び本間先生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専門委員はいらっしゃいません。資料 4 といたしまして、桑形先生と本間先生の確認書をつけさせていただいているのですが、これは桑形先生と本間先生の改選時期が 10 月ということで、10 月に再任をお受けいただきまして、その際に新たに御提出いただいたものでございます。御確認をお願いいたします。

○ 吉田座長

御提出いただきました確認書について、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、早速、農薬のジフルベンズロンの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。本日はすけれども、腰岡先生が 3 時 15 分で御退席なさるということで、今日の剤は先生方もお読みになっておわかりになるように、植物代謝及び動物代謝が大きな一つのキーでございますので、その部分は腰岡先生にしっかりお伺いしてから、先生に御退室いただければと思います。

それでは、事務局より経緯も含め、御説明をお願いいたします。

○ 木村専門職

では、事務局から説明いたします。

まず 4 ページ、審議の経緯を御覧ください。この農薬は 1981 年 6 月に森林害虫に対して初回農薬登録をされております。2010 年 12 月、厚生労働大臣からポジティブリスト制度に係る評価要請を受けております。ジフルベンズロンなのですけれども、動物薬にも使用するもので、この後、動物用医薬品専門調査会にリレー審議となります。今回、初めての審議となります。

6 ページ、要約ですが、こちらは食品健康影響評価の審議後にそちらに合わせて修正したいと思います。

7 ページを御覧ください。6 番の構造式にあるような農薬でして、ベンゾイルフェニル尿素系の殺虫剤で、幼虫の脱皮時に急速に活発化する表皮のキチン質合成機能を阻害し、表皮を異常にすることにより殺虫効果を示すと考えられております。

国内では先ほど御紹介したように、1981 年に初回農薬登録されており、海外では米国、韓国及びニュージーランドで登録されております。

9 ページ、安全性に係る試験の概要となります。標識体の種類が多いため、表 1 にあるとおり、標識体の略称、標識位置及び試験名をまとめております。9 行目、動物体内運命試験になります。まず(1)ラットです。試験群は表 2 にあるとおりとなっております。

10 ページ、①吸収、血中濃度推移となります。後ろに「1990 年、非 GLP」というような追記を細川先生からいただいております。この後、実施年と GLP について、同じように細川先生より追記いただいております。血中薬物動態学的パラメータは、表 3 に示されているとおりで、性差はほとんどありませんでした。

下の「事務局より」ボックスです。農薬抄録では、 $C_{max}$  の単位は ng equiv./mL で記載されているのですが、評価書には  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で記載していますというコメントに対し、細川先生より、どこかに注釈はいらないですかというようなコメントをいただいております。小澤先生からは、了解しましたというコメントをいただいております。単位の変換については、9 ページの 3 行目から 4 行目にかけて記載しておるのですが、特出しで記載の必要があるということであれば、御指示いただければと思います。

11 ページ、3 行目の吸収率になります。投与後 72 時間における吸収率は少なくとも 42.7%であると算出されました。8 行目、分布です。試験群Ⅲ及びⅣにおける主要臓器及び組織における残留放射能は表 4 に示されているとおりになっております。

22 行目「事務局より」ボックスですが、試験群Ⅰについては詳細がありませんでしたので、表には記載せず本文に記載しました、ということに対して、細川先生から、試験Ⅰの記載は必要ですかというコメントをいただいております。取り扱いについて、御指示いただければと思います。17 行目になりますが、幾つかの臓器でバックグラウンド以上の残留放射能が認められていましたが、性差、分布パターン之差というものには特に見られませんでした。「事務局より」ボックスの②になるのですが、試験群Ⅲ及びⅣは、同一試験の結果でしたが、試験ではⅢとⅣを分けて表 4 に記載したことに対し、小澤先生より、了解しましたというコメントをいただいております。

13 ページ、1 行目の「事務局より」ボックスですが、吸収のほうと同じようなコメントを細川先生からいただいております。こちらについてもあわせて修正が必要であれば修正したいと思っています。

13 ページ、3 行目、分布・2、全身オートラジオグラフィーの試験になります。試験群Ⅷにより、全身オートラジオグラフィー試験が実施され、放射能は投与後全身に分布し、消化管に最も高い放射能が認められました。投与後 4 時間に認められた骨中の放射能は経時的に減少しております。

9 行目、代謝の試験となります。尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は、表 5 に示されているとおりになります。尿中には主に代謝物 D、B2、F6 などが認められております。糞中には代謝物 B2、D、E などが認められております。胆汁中には代謝物 B2、D などが認められております。

14 ページ、26 行目、「事務局より」ボックスの①、酵素処理の有無により数値が若干異なっておりますので表 5 に併記しました、という事務局からのコメントに対し、小澤先生からは、了解しましたというコメントをいただいております。また②で、代謝物の F 及び G がラットでも認められるとして扱ってよいかという事務局からの質問に対し、細川先生からは両代謝物が存在すると考えてもいいと思いますというコメントをいただいております。小澤先生からは、ラット体内で生じるとして、評価したほうがよいというコメントをいただいております。

#### ○ 横山課長補佐

すみません、細川先生からの御意見、今日部会が始まる前にお電話をいただきましたので少し補足させてください。今日配布させていただいております机上配布資料 2 です。ラットの代謝試験の中で、代謝物の検索が行われておまして、こちらの資料を細川先生、小澤先生にお送りして内容をご確認いただきまして、細川先生からラットではこの代謝物 G は出ないと考えてもよいのではないかと御意見をいただきました。理由といたしましては、抄録にある試験が今評価書（案）に書いてありますが、古い試験で出ていて、

新しい試験で出ていないということで、この評価書（案）の「事務局より」ボックスの中にある御意見としては、更なる確認が必要という御意見なのですけれども、さらに出ていないという文献情報も今日御覧いただいたことで、出ないという考え方を補強することができるのではないかとということ、あと G が酵素を介さずに生成するような可能性があるのであれば、分析操作の過程で出てくる可能性もあると思うので、その点も考慮する必要があるのではないかと。この酵素を介さずに出てくる可能性があるかどうかということについては、ぜひ山添先生の御意見も聞いてくださいというふうに御指示をいただきました。

あと、そのほか、代謝物 G なのですけれども、原体混在物といたしましても非常にわずかに、0.1%未満混在するというので、検出の可能性はどうかなというふうに聞かれたのですけれども、原体自体に 0.1%未満で混在しているということ、あとこの代謝の試験を見ますと、F+G で 10%TRR 程度で出ていることを考えますと、オーダー的にその可能性はどうでしょうねということ、ちょっとそこは疑問です。そうだと言い切ることはできないということで、御意見をいただいたところでございます。

○ 木村専門職

それでは、続けさせていただきます。17 ページ、7 行目、排泄の試験になります。まず、尿及び糞中排泄になります。試験群Ⅳ、Ⅴ及びⅥにおける尿及び糞中排泄率は、表 6 に示されているとおりととなっております。表にあるように、ジフルベンズロンは主に糞中に排泄されると考えられました。18 ページ、3 行目、胆汁中排泄になります。結果は表 7 に示されているとおりととなっております。

18 ページ、15 行目、次は畜産物の試験となります。まずウシ 1 本目の試験ですが、250 mg/kg 飼料を 28 日間カプセル経口投与した投与群の肝臓に、代謝物 D が 13～20%TRR、また代謝物 G が 1.4%TRR 認められております。25 行目、ウシ 2 本目の試験となります。10 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与した試験で、投与 1 日後の乳汁中に代謝物 E が 16.2%TRR、こちらは TAR になります。B1 が 14.2%TRR 認められております。代謝物 G は認められませんでした。

20 ページ、12 行目、ヒツジの試験となります。こちら糞、尿、胆汁以外で 10%TRR を超える代謝物は認められませんでした。

21 ページ、4 行目、ヤギの試験となります。結果としては未変化のジフルベンズロンは主に糞中に排泄されました。18 行目、「事務局より」ボックスなのですが、代謝物の放射能濃度は、JMPR①の表 5 に記載された各代謝物の放射能濃度の平均値を記載しましたという事務局よりのコメントに対し、小澤先生より、了解しましたという回答をいただいております。また、本試験は JMPR の試験なのですけれども、EPA の 20 ページにある試験と同じ試験と思われそうですが、代謝物濃度が大幅異なるということで、細川先生より、並列で EPA の試験結果を参考資料と掲載してはいかがでしょうかという御指示をいただき、事務局で表 9 というものを追加しております。表 9 にあるように、肝臓や乳汁で代謝物 F が 10%TRR を超えて検出されております。

すみません、ヤギの試験、ちょっと飛んで申しわけないのですが、27 ページ、⑩としてヤギの試験があったのですが、すみません、動物種ごとでまとめていますので、こちら⑤と修正させてください。こちらは実施年度不明の試験となります。結果としては乳汁中に代謝物 F が 29～55%TRR、肝臓中にこちら代謝物 F が 16%TRR 認められております。

22 ページ、戻りまして 4 行目、ニワトリの 1 本目の試験となります。排泄物中の代謝物は表 10 に示されているとおりになっております。それほど高い代謝物は認められておりません。23 ページ、9 行目、ニワトリの 2 本目の試験となります。結果は表 11、12 に示されているとおりになっております。肝臓及び腎臓の主要代謝物は F であり、ほかの臓器にも 10%TRR を超えて認められました。24 ページ、5 行目、ニワトリの 3 本目の試験となります。各臓器、組織及び未成熟卵における放射能分布は表 13、各臓器、組織、卵中の代謝物は表 14 に示されております。主要代謝物は卵白以外では代謝物 F であり、卵白では代謝物 H でした。代謝物 G は表 14 にあるとおり、肝臓と腎臓で認められております。

25 ページ、6 行目、ニワトリの 4 本目の試験となります。こちら代謝物 F は組織では 1～28%TRR 認められ、卵黄には 11%TRR、代謝物 H は卵白で 37%TRR 認められております。

26 ページ目、ブタの試験となります。3 行目はブタ 1 本目の試験ですが、こちらカプセル経口投与した試験で、尿中ですが代謝物 G が 17%TRR、代謝物 E が 14%TRR、代謝物 F が 14%TRR 認められております。16 行目、ブタ 2 本目の試験となります。肝臓中の主要代謝物は D で 30%TRR、ほかに C が 20%TRR 認められ、腎臓中でも D が 55%TRR、C が 10%TRR 認められております。

動物体内運命試験は以上となります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。ではまず動物体内運命試験の 9 ページにお戻りください。まぐらットの血中濃度推移、10 ページですけれども、4 時間で  $T_{max}$  に移行し、その量が半分になるのには 14 時間かかった、雌雄差はないという結果です。これは山添先生、血中濃度は速やかに上がって、速やかに下がると理解してよろしいのでしょうか。

○ 山添委員

4 時間というのは結構遅いですね。だから比較的ゆっくり上がっているのですが、この試験に用いられたのは、左側の環と右側の環に両方にラベル体を入れたものではかっている試験と考えられるのです。そうすると、未変化体のピークではなくて、実際には切れたものが一緒に吸収されて、それで放射能両方が入ってきていますので、その総和として最高の血中濃度が 4 時間に到達しているというふうに考えたらいいのではないかと思うのですが。

○ 吉田座長

最近はそれぞれラベルしたのではかっていますが、これはそうではなくて、両方ラベルという。

○ 山添委員

左右両方にラベルと入れて、一応どっちも落とさないようにということなのですが、そうすると未変化体であっても切れていても両方ともピークとして上がってきますので。ですけれども、方法としては単独にするよりはいいとは思いますが。

○ 吉田座長

ありがとうございます。細川先生からこのところでもその次でも分布のところでも出てくる単位ですが、これはすみません、私はちょっと専門でないので、小澤先生はいいよとおっしゃっているのですか。

○ 山添委員

多分、細川先生に直接聞いていないので間違っているかもしれませんが、細川先生が留意されたのは、**equivalent** というところなのではないかなと思うのです。先ほど申し上げたように、ラベル体が片一方しかない場合には未変化体 1 分子当たり半分になるわけですね。それに対して両方あった場合は 2 倍になっているわけですね。そういう意味で完全に量的な概念として成り立つかどうかを心配されて、**equivalent** というふうな表現をここに考えられたのではないかなと思うのですが、実際に表記のしようはないしということがあるので、これは従来どおりでいいのではないかと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、こちらについては両方ともいつもの表記で、**equivalent** は今回も使わないということにしたいと思います。ありがとうございます。

続きまして、吸収率についても特にコメントはなく、次に分布ですが、分布につきましては、表 4 でこのような臓器にということがあるのですが、この黄色い部分につきましては細川先生が必要ですかと仰っているのですが、これは別に書き込まなくてもいい部分であれば削除ですし、細川先生のお尋ねのところについては削除をしたいと思いますけれども、何か事務局として特にはないですか。そうしたら、この黄色いマーカの部分は削除したいと思います。

事務局からお尋ねのこの 1 つの試験から 2 つに分けてと、これは今までもされていることなので、特によろしいのではないかと思いますけれども、小澤先生からも了解いただきましたということです。この分布といたしましては、表 4 に記載していただいております。これは幾つかの試験を合わせていただいているということですが、今回、結構古い試験で、例えば NON-GLP なり、詳細が不明のものについては、特にこの試験は参考資料となるべきだというのがない場合は、このままでおきたいと思うのですが、すみません、私はこの分野の専門家でないので、外すべき試験があるかどうかという見きわめができないのですが、山添先生、これは全部このまま残しておいても特にこれはひどいよねとか、

これは参考資料にしかないというのはもしありましたら。また小澤先生や細川先生にもお尋ねいただければと思います。よろしくお願いします。

ただ、これを見る限り、そう特殊なところにというところはなく、素人ですがやはり血球あたりにも大分分布しているなど思ったのですが、もし解釈が違っていたらお教えください。

続きまして、代謝です。13 ページを御覧ください。今回は代謝物の F とか G とかいうのが何回も出たかということもつきまして、先生方、抄録の 283 ページを御覧ください。今回、なぜ問題になったかということ、この左の一番上にあるのが親化合物のジフルベンズロンです。これが最初の真下ではなくて、一番下の斜め右に落ちるところに、F8 というものがありまして、これが 13%出てきます。結構な量が出ます。ここの 2 つ上、ここに括弧で亀の甲 1 つあって、Cl があって、H<sub>2</sub>N と書いてあるのが、これが〇〇ということで、この後、毒性でも出てきますけれども、恐らく遺伝毒性陽性で、かつアニリンですから先生方も御承知のように、血液に関する影響が強いというものがありますが、あくまでここには括弧内ということになっています。抄録によれば推定代謝物という言い方です。

しかし、一番多いのはこの斜め 45 度に下がっていく経路でして、B2 を経てその隣の括弧から下に F6、これがメインでございまして、45%出ます。糞中にはほぼ親化合物しか出なくて、尿中にいろいろなメタボライトが出るという報告になっておりまして、この F6 の 45%というのがメインです。ただ、この F6 に至る経路には、この〇〇、これは代謝物の G という名称になっていますが、G は経由しておりません。ですから、メインの代謝物としては、恐らくこの 2 つ上になりますから、B2、F16 というものが、これは尿中には 3.24%しか出てきませんけれども、恐らくこれを経た F6 に至るのであろうということが抄録に記載されています。

これがラットにおける推定代謝経路ということで、この経路を念頭に代謝のところを読んでいただくと、どうしてこの G が重要だったか、F がどうなのかということをお理解いただけるのではないかなと思います。

山添先生、そういう理解でよろしいでしょうか。もし補足があれば。まず動物体における——いや実を言うと今日はここは 1 つのメインですので、いきなり山添先生に振って恐縮ですが、細川先生も小澤先生もいらっしゃらないので。

#### ○ 山添委員

この代謝を考えると、今、283 ページの図のところ、未変化体から直接ウレアのところ加水分解を受けて、ベンゼン環を持ったもの、左右のものに切れるのか、あるいは左右の環に水酸基が導入された後、切れていくのかということになるかと思いますが、この推定代謝経路として図 1 に書かれている経路では、いずれも最初にベンゼン環に水酸基が入った後、切れていくという経路をプロポーズしています。その場合には〇〇というものができてくる可能性は非常に少ないということになります。

一方、最初に加水分解が起きてからさらにベンゼン環に酸化反応が起きると考えると、

〇〇が途中で生成している可能性があるとするようになります。その両方の可能性のどちらもある場合もあるし、片一方しか行かない場合もある。ここでの記載では、全てがまずくっついたままの状態が酸化が起きて切れていくから、〇〇はできないでしょうという経路として説明をされているということです。その点についての妥当性について、代謝が専門の小澤先生と細川先生の御意見が記載をされているというふうに考えていただければいいのではないかと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。どんな代謝物が糞、尿、胆汁中に出たかということを表 5 にまとめていただいているのですが、これも複数の試験がまとめられておりますので、これにつきましてもかなり古い試験もありますが、比較的新しい GLP で行われた試験もありますので、ある意味では新しく、かつ GLP で行われた試験のほうが、堅牢性あるいは透明性も担保されているのではないかと私は考えております。その試験は 2 つございまして、抄録の 260 ページからある 1990 年に行われた Carbon-14、ラットの体内における代謝試験が 1 つ目、もう一つが 2000 年に行われました、これも GLP の試験ですけれども、274 ページでしょうか、こちらに記載されている試験がもう一つです。この結果につきましては、まず 1990 年の試験では 269 ページから御覧いただきたいのですが、ここにどのような糞中の代謝物、そして次のページに尿中の代謝物及び糞中の代謝物が出たかということが記載されているのですけれども、E が G に当たるのでしょうか。262 ページを御覧いただきますと、代謝物分画の E というものが推定代謝物の G となっておりますけれども、尿中、糞中ともに E については検出されないというのが 1990 年及び 2000 年に行われた結果として記載されています。これは抄録の内容なので、評価の上でこのように考えていいのかということについて、すみません、山添先生にお伺いしたいのですが。申請者の資料ではこのように書かれているのですけれども、この 2 つの試験から、そのように読み取っていいかどうかということなのですが。

○ 山添委員

報告書を見た場合、両方の可能性がどちらも成立する、どちらかの経路を否定するという結論にはなれないところがあります。例えば 278 ページの図があります。そこで下から 2 つ目のところにグルタチオンが抱合した代謝物があります。この代謝物は〇〇の N-アセチル体が活性化を受けて、グルタチオンが入ったとも考えられるし、可能性としては低いですが、もともとの構造にエポキサイドが入って、そこにグルタチオンが入ったということも考えられなくはない。ですから、今回、特に 15 ページで小澤先生がグルタチオン抱合が起きることを考慮していますというのは、多分このことを指しているのだと思うのですが、ここで小澤先生は、これは多分〇〇が一旦できて、それが活性化を受けたと考えたほうがいと多分考えていらっしゃるのではないかなと推察されます。

こういう点から、ラットの体内ですぐにアセチル体とかいう形に、抱合体には変わるけれども、一旦〇〇になることを否定することはできない。それからもう一つは、その 2

つ上に F8 という代謝物があります。この物質がどういう形で生成をしたのかというのを考えた場合に、〇〇ができないでこの代謝物の生成を考えることが可能かどうかですね。炭素 2 個が入る。それは非常に難しいですね、この代謝物は。そうするとマイナーではあるかもしれないけれども、〇〇が生成している可能性を否定はできないということに多分なって、それが小澤先生の意見ではないかなというふうに思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、一旦それは体内ではできる可能性が否定できない、あるだろう。ただ、少なくとも尿中にはほとんど出てきていないということになるのでしょうか。

○ 山添委員

尿中には検出されていないというのは、多分、数回繰り返し試験をされていますので、それを信じるならば、ほとんど出てこないのであろうというふうに解釈をされるのですが、ここで非常に難しい問題は、〇〇のようなものはもしも仮に生体内で P450 と反応すると、N-水酸化を受けます。N-水酸化体は不安定ですので、そこらへんにある生体高分子とくっついてしまうのですね。そうすると出てこない可能性も考えなくてはいけないとすると、尿中に出てこないからといって、〇〇が微量の場合ですよ、大量の場合は当然出てくるはずですよ。微量に出てきた場合には、生体高分子とくっついて出てこない可能性も考えられます。それが直接的に毒性に関与するかどうかはわかりませんが、この段階では。もういわゆる生体高分子と反応するけれども、デトキシケーションと同じで、たんぱくと同じ可能性がある。だから尿中にないからといって生成はしないということも言えない。微妙なところだと思います。

○ 吉田座長

ただ、大量にはないだろうということは、ここでは言えるということですか。

○ 山添委員

そうです。それは言える。

○ 吉田座長

動物体内では G は尿中にはほとんど検出はされてこないけれども、生成されていないということも言うことも難しいだろうということで、植物代謝に進めたいと思いますが、動物代謝のところでもし先生方、何か御意見があれば、コメントがあれば。よろしいですか。そういたしましたら、植物に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 木村専門職

27 ページ、24 行目から植物体内運命試験になります。25 行目、だいたいの試験となります。腰岡先生から「0.9 mg/だいたい」としていたものを、「株」ということで修正いただいております。葉における主要成分は未変化のジフルベンズロンで、95~105%TRR でありました。子実から 0.02 mg/kg の残留放射能が検出されましたが、オートラジオグラフィではジフルベンズロンの移行性は認められませんでした。また、F 及び G と思わ

れる代謝物が微量確認されております。

36 行目、稲及び小麦の試験となります。28 ページ、4 行目、腰岡先生から数字の修正をいただいております。結果としては稲、小麦ともに、葉、土壤中に代謝物 F がわずかに認められております。

28 ページ、13 行目、稲の試験になります。過剰処理区における成熟期の各試料中の残留放射能分布及び代謝物は、表 15 に示されているとおりとなっております。腰岡先生から、本文の修文を幾つかいただいております。結果としては、過剰処理区における穀粒中の主要成分は、代謝物 F で 22%TRR、茎部中の主要成分は未変化のジフルベンズロンで、ほかに代謝物 F が 28.6%TRR 認められております。

29 ページ、11 行目、だいず、とうもろこし及びばれいしょの試験になります。こちら腰岡先生から本文中に「だいずで」という修正と数字の修正をいただいております。結果としては残留放射能は微量または検出限界以下でありました。TLC 分析により代謝物 F がだいず及びとうもろこしの葉から認められております。

30 ページ、6 行目、わたの試験になります。すみません、表題なのですけれども、後ろの「並びに後作物試験」というものがあるのですけれども、評価書案ではこちらには記載されていないので削除させていただきます。結果としましては、葉からの移行、種子内部の残留というものはほぼありませんでした。

③太陽光分解試験ですけれども、わた、葉の葉面上における太陽光による分解は少なく、葉の組織中への移行は 28 日後で 6.8%TRR でありました。

31 行目、クロロフェニル基のフェニル環を組織した F のトマト及びそらまめにおける代謝試験になります。こちら腰岡先生から文言修正いただいております。トマトにおいて栄養液中の残留放射能は、0 日で 0.69 mg/kg から 6 日後には 0.50 mg/kg に減少し、木質部汁液中の残留放射能は、1 日後に 0.01 mg/kg から 6 日後に 0.36 mg/kg に増加しております。そらまめにおいては浸透 7 日後には栄養液からの取り込み量は 59%、葉茎における残留放射能は根部の 3~5 倍でありました。3 日以降、標識した F を含まない栄養液に 3 日間浸透した区では、栄養液からの取り込み量は 17%でした。F の想定代謝物である G は認められませんでした。

31 ページ、10 行目、こちらはベンゾイル基のカルボニル炭素を標識した D のトマトにおける代謝、根からの吸収試験になります。こちら腰岡先生から修文いただいております。処理 0 日後には、1.78 mg/kg でありましたが、6 日後には 0.87 mg/kg となりました。木質部汁液中の残留放射能は処理 6 日後には 0.01~0.03 mg/kg に増加しております。

20 行目から、土壤中運命試験になります。まず、好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験となります。半減期及び分解物は、表 16 に示されているとおりです。ジフルベンズロンの分解は微生物によるものと考えられました。主要分解物は D 及び F であり、そのほかに微量の E 及び G が認められております。

32 ページ、3 行目、好氣的土壤中運命試験になります。各試料中及び分解物の残留放

射能は表 17、半減期は表 18 に示されているとおりとなっております。クロロフェニル基のフェニル環標識のジフルベンズロン処理区においては、非滅菌土壌の主要分解物は F で、ベンゾイル基フェニル環標識のジフルベンズロン処理区においては、主要分解物は D でした。

33 ページ、7 行目、土壌中代謝試験になります。残留放射能の大部分は、深度 0~7.5 cm に残留し、下層への浸透は少なかったとされております。夏期には速やかに分解され、分解物 F が 1.7%TRR 認められております。

34 ページ、5 行目、土壌吸着試験になります。11 行目の「事務局より」ボックスにも書いておりますが、抄録には吸脱着試験となっておりますが、脱着係数が読み取れないため、土壌吸着試験として取りまとめております。吸着係数は 23.7~133、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 2,470~7,500 でありました。

34 ページ、13 行目、水中運命試験になります。14 行目、加水分解試験 1 本目となります。pH 9 においては 4 週間後の残留量は 54%TAR に減少し、主要分解物は F 及び D が認められました。pH 9 における推定半減期は、32.5 日と考えられております。

27 行目、加水分解試験 2 本目となります。ジフルベンズロンは pH 4.0 で安定であり、半減期は 1,390 日と考えられました。

35 ページ、1 行目、水中分解試験となります。ジフルベンズロンの水中における半減期は約 4 週間、主要分解物は D 及び F でありました。

8 行目、水中光分解試験になります。水中における光分解物は表 19、半減期は表 20 に示されているとおりとなっております。

36 ページ目、6 行目、土壌残留試験となります。結果は表 21 に示されているとおり、推定半減期は 1.5~49 日となっております。

37 ページ、2 行目です。作物等残留試験のまず作物残留試験となります。ジフルベンズロンの最大残留値は、散布 21 日後に収穫した茶（荒茶）の 13.3 mg/kg でありました。代謝物 F 及び G は、りんごにおいて測定されましたが、検出限界未満でありました。腰岡先生から茶（荒茶）というものに「おくみどり」という品種名を記載しないのかというコメントをいただきましたが、今までも品種名は記載しておりませんので今回も記載しておりません。

10 行目、後作物残留試験になります。たまねぎ、キャベツ、小麦、コラード、はつかだいこん、ぶちいんげんまめで行われておりますが、残留放射能は少なかったという結果になっております。

28 行目、畜産物残留試験となります。29 行目ウシ 1 本目の試験ですが、未変化のジフルベンズロンは投与量を 16 mg/kg 体重/日に増量した段階で、0.02 µg/g 認められております。38 ページ 8 行目、ウシ 2 本目の試験になります。146 日にと殺された動物のジフルベンズロンの最大残留量は、腎周囲脂肪における 0.08 µg/g であり、その他の投与群ではいずれも定量限界未満でありました。19 行目、ウシ 3 本目の試験になります。雄 1 頭

の肝臓に 0.06 µg/g 認められましたが、その他の臓器及び組織においては定量限界未満でありました。27 行目、ウシ 4 本目の試験となります。こちらではジフルベンズロンは全て定量限界未満でありました。

33 行目、ヒツジの試験となります。こちら雌では投与後 9 か月の筋肉に最大で 0.26 µg/g、肝臓には 0.25 µg/g、腎臓には 0.33 µg/g、脂肪には 1.7 µg/g のジフルベンズロンが認められております。児動物では筋肉中に 0.07 µg/g、肝臓中に 0.47 µg/g、腎臓中に 0.75 µg/g、脂肪中に 2.4 µg/g 認められております。乳汁中には授乳開始 2 週間後で最大 0.44 µg/g、4 週間後で最大 0.42 µg/g、8 週間後で最大 0.37 µg/g 認められております。

39 ページ 17 行目、ニワトリ 1 本目の試験となります。2 から 9 週後の卵、肝臓及び内臓脂肪中の残留値は、ホワイトレグホーン種のほうが BSC 種より高値でありました。投与開始 4 日後から卵への蓄積が認められております。28 行目、ニワトリ 2 本目の試験となります。いずれの投与量でも、ジフルベンズロンは脂肪に多く残留が認められております。40 ページ 1 行目、ニワトリ 3 本目の試験になります。各試料中のジフルベンズロンの残留量は、シェイバー288 種のほうがブラウンウォーレン種より多く認められております。両種とも最大残留量は脂肪に認められております。

植物・環境・作物残留は以上となります。

○ 吉田座長

御説明ありがとうございます。腰岡先生が御退席まであと 30 分ということで、今回は植物代謝で何が出るかということが非常に重要なポイントになります。と申しますのは、言うまでもなく、我々は直接農薬を食べるわけではなく、食物を通じて農薬を摂取するという観点でございますから、植物体で何が出るかということが非常に重要になるということです。腰岡先生にお伺いしたいのは、まず御指摘いただいた点につきましては適正に直っていますでしょうか。

○ 腰岡専門委員

はい。一部、ちょっと気になったのが、後でまた。

○ 吉田座長

まず、トマトまで、ですから、27 ページに先生方お戻りください。植物体内運命試験で、いろいろ代謝物が検出されてくるのですけれども、もちろん微量ですが、G も含め出て来るのですけれども、一番代謝物として多く、かつ懸念すべきものというのは、私は F であるように読み込んだのですが、そのことにつきまして、例えば動物との代謝の系路の違いがあるかどうかということも含めて、腰岡先生から少し御解説をいただけますとありがたいのですが。

○ 腰岡専門委員

抄録の 392 ページに全体の代謝マップが描かれているのですけれども、上の真ん中あたりに親化合物 A がありますね。そこからいろいろな方面に分解しているのですけれども、親化合物の左が E、その上が D、親化合物の上が F、親化合物の右が G なのですけ

れども、植物と光分解もそうですけれども、土壌分解で出てくる化合物というのは、E、D、F、G なのですよ。それで今、先生言われたように、F が一番たくさん出るのですけれども、その分解の過程というのは、親化合物を見ていただくと、真ん中に N、NH、CO で NH があるのですけれども、主に左側の NH が加水分解されることによっていろいろなものが出てくると。問題の〇〇ですけれども、それは右側の CO と NH の間が加水分解されて出てくるといことで、代謝物のほとんどが加水分解なのですよ。F からもちろん加水分解されて G にも行くのですけれども、その過程を見ると全てが加水分解で行われていると。光分解とか水の中の分解でも加水分解は同様に起こるのですけれども、光分解で G という化合物が出てこないから、微量、少ないかもしれないのですけれども、これは植物体内で起きていても不思議ではないと思われます。でも、ほとんどが左側の NH が加水分解されたものが出てきているというところですね。動物だとどちらかという、先ほども先生言われたように、左右のフェニル環が水酸化されるというのがまず起きているようすけれども、植物体内では水酸化 NH、アミド結合のところの水酸化が主体であると考えられます。

○ 吉田座長

そういたしますと、この上に行く P、T、S、W と書いてあるこの F1 に行く経路が主である。そこが植物では主であってという、横に行く G に行く経路というのは微量であろうということでしょうか。

○ 腰岡専門委員

抄録を読んだ限りではそう読めますね。

もう一つ、この薬剤は葉っぱの上でもかなり残っている。吸着性が強いのですかね、多分。土壌でもそうですけれども。移行が少ないということで、吸着がどういう形で起こるかよくわからないのですけれども、そのように考えられます。

○ 吉田座長

実を申しますと、今日多分、先生がいらっしゃらない時間帯になると思うのですが、最後に暴露評価対象物質というのを決めなければいけないのですけれども、御専門の立場から、今回は親化合物のプラスに、F を加えるべきかどうかということなのすけれども。

○ 腰岡専門委員

F が代謝物としてかなり確認されたのは、たしか高用量を与えた稲ですよ。ほかのものでも出ていることは出ているのですけれども、そんなにたくさん見られているわけではないので。

○ 吉田座長

以前、上路先生たちがお決めになったガイダンスでは、10%TRR ということですが。

○ 腰岡専門委員

この F が 22%TRR 見られているのですけれども、これは通常の 5 倍量の量を与えて代謝を見ているので、そこはどうか。普通量でどれぐらい、詳しいデータがないもので

すからちょっとそこがよくわからないのですよ。当然、高用量を与えれば、高い値が出てくると思うのです。

○ 堀部課長補佐

出てくる絶対量としては施用量が多くなれば多くなると思うのですが、代謝経路というのが投与のボリュームによってそう大幅に変わるのかどうか。通常量に関してどんな代謝物がどれくらい出てきてという情報が十分でないので、何とも言いにくいところではあるのですが、ただ、5倍量になったから特異的に出てきた化合物なのか、あるいは5倍量だろうが通常施用量だろうが、出てくるものは一緒なのか、そのへんはどう考えたらいいですか。

○ 腰岡専門委員

植物によって違います。普通に代謝されていくけれども、ある量を超えると全く見られないような代謝も起きてくるというので、そこはちょっとデータがないところで判断するのは非常に難しいところがあるので、データがないから判断できないということで、注意を喚起しておいてもいいのですけれども、ちょっとわからないです。

○ 吉田座長

今後、毒性の評価に入りますけれども、代謝物 F の遺伝毒性は恐らく、急に振ってすみません、根岸先生、F はいかがでしょうか。

○ 根岸専門委員

F については遺伝毒性は陰性で、ちょっと高用量になると怪しいのがあったりというだけなので、遺伝毒性なしと見てもいいと思います。

○ 吉田座長

遺伝毒性がない。ただ、急性毒性が若干親よりも低いということで、ただ、それ以外の毒性データがないですね。ですから、ある意味では食品安全委員会では使わないのですが、**Toxicological Concern Data** がないという部分はあるのだと思うのですが、植物代謝のところからあえてこれを暴露評価対象物質に入れるかどうかというのは、先生としては明らかにこれは入れたほうがいいだろうとは……すみません、事務局から。

○ 横山課長補佐

今ごろ申しわけありません。今、農薬抄録を確認したのですが、今、御意見があった高用量処理区だけで出ているというところに関してなのですが、抄録の記載を確認しましたところ、通常薬用量区においても、類似した結果が得られているので、ここでは過剰薬量区の結果のみを示すというような記載ぶりをしてあります。

○ 吉田座長

何ページあたりですか。

○ 横山課長補佐

297 ページにございまして、この内容を見る限りですと、もしかしたら報告書の中には通常処理区の結果もあるかもしれないというふうに今思われましたので、先生に御判断い

ただくためにも、ここはデータを確認するという方法も一つあるのかなと思ったので、御提案させていただきました。

○ 吉田座長

暴露評価対象物質を何にするかというのは非常に重要なポイントですので、これは申請者の方に聞くことができる場合はお尋ねいただき、腰岡先生に御確認いただいて、この暴露評価対象物質を入れるかどうか。となりますと、ちょっと今日中にこの剤の評価が全て終了できるかがわからないというのが今の時点でちょっと見え隠れしてまいりましたけれども、重要なポイントなので。私は入るのかなとはなからちょっと思っていたものですから、先生、申しわけございませんが、事務局からまた新しい情報が入りましたときは、先生としては入れてもいいかもしれない、それとも……。

○ 腰岡専門委員

わからない。

○ 吉田座長

わからない。それ以上の情報がないのでということですか。

○ 腰岡専門委員

そうですね。ただ、F がたくさんあったときに、G に代謝される可能性は十分に、加水分解で起きますので、そのあたりをどう考えるかによってくると思うのですけれども。

○ 吉田座長

ただ、この植物代謝、あとは土壌、水のデータを見る限り、F はメインで G はほとんど出てこないという結果ということはよろしいでしょうか。

○ 腰岡専門委員

それは先ほどの尿中に出てこないのと一緒に、どこかにくっついてしまっているのかもしれないという可能性があります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そのほか、先生がまだここのところはおっしゃったところの御解説なり御質問をお願いいたします。

○ 腰岡専門委員

31 ページですけれども、上のほうで溶液中の残留放射能は、mg/kg になっていますよね。これはいいのですかね。与えるときは mg/L で与えているのだけれども、回収するときは kg 単位でやっている。30 ページには放射性物質を 0.7 mg/L の割合で与えているのだけれども、回収した放射能は kg 単位で出しているというのをちょっと後で、その溶液中の木質汁液も同じです。液だからそれは液を kg でやっているのか量でやっているのかちょっとわからないのですけれども。

○ 吉田座長

事務局、確認できますか。

- 腰岡専門委員  
後でちょっと確認をしていただければ。
- 堀部課長補佐  
抄録上は ppm で記載されているものなので、それで mg/kg に事務局で直しています。
- 腰岡専門委員  
では、mg/L にして。
- 堀部課長補佐  
事務局で直したところなので、先生御指示のとおり、リットルに直させていただければと思います。あまり比重とか考えなくてもいいですよ。ありがとうございます。
- 腰岡専門委員  
それ、14 行目、15 行目も一緒ですから。
- 堀部課長補佐  
31 ページの 1 行目から 3 行目と、それから 14、15、16 行目ですね。ありがとうございます。
- 吉田座長  
よろしくをお願いします。
- 腰岡専門委員  
あとは特に、荒茶において残留は少し認められたのですが、ほかの作物には特に気になるような点がありませんでした。
- 吉田座長  
荒茶にはあったけれども、そのほかの食物には残留として懸念する点はないということですね。ありがとうございます。
- 堀部課長補佐  
先生、1 点、今の作残のところで大抵押し的にですけども、りんごの試験だけとは言え、通常施用量でりんごに施用したときの代謝物 F と G がはかられていて、コールドの試験では定量下限未満であるということも、一つポイントにはなりますか。
- 腰岡専門委員  
そのデータがどれぐらい出ていましたか。
- 堀部課長補佐  
評価書の一番後ろに、本当に微々たるものです。評価書の 96 ページ、最後のページの裏側なのでですけども、本当に微々たる数にしかたつてはいたませんが、一応そういうデータもあるので、ホットで見ると F を同定できるものもありますけれどもコールドだとほとんど認められないもの、ここのデータからはですね。ということだけ。
- 腰岡専門委員  
これはどうやってこれを分析したかにもよるのですよね。それでアイソトープは認められたけれども、本当にそうなのかというのものもあるし、そこはちょっと。それで検出限界以

下ということなので、そこは本当かなと思ったところなのですけれども。だから、特に僕は気にとめなかった。

○ 吉田座長

ありがとうございます。あと若干、畜産物の残留のことについて議論をしたかったのですけれども、畜産物の残留でも、いろいろな代謝物が出ているのですけれども、動物ではあまり F というのはメインではないようなのです。G が唯一高かったのは、大分戻っていただきまして、ニワトリの肝臓及び腎臓という結果が得られています。あと、これは私からのコメントなのですけれども、畜産物の試験が複数あって、詳細が不明なものにつきましては、動物代謝の先生なりに伺って、これも適宜参考資料という形でもよろしいのではないかというように思っています。例えばソースは 1 つだったけれども、記載ぶりが違っていたというようなこともあると思いますし。よろしくをお願いします。

そういたしますと、動物代謝、植物代謝まで終わって、どうも動物と植物では違う。植物では親化合物のほかは F がメインだというようなことが見えてまいりました。

そういたしますと、次が毒性に入りますけれども、一旦休憩しますか、どうしましょう。一旦休憩をして、15 分から始めたいと思います。

(休憩)

○ 吉田座長

すみません、ちょっと時間を超過いたしまして。それでは、毒性のところに入ります。

今回、これは親化合物のジフルベンズロンの評価書であるのに、なぜかかなり化学物質である G の内容が大きく盛り込まれていて、それが経時的に入ってくるものですから、まず親化合物の毒性プロファイルをしっかり把握するという上では、できましたらまず親化合物のデータまで遺伝毒性まで終わらせたい。その後で、G について評価をしたいと思うのですが、先生方、御異論ありませんか。

そういたしましたら、親化合物からの評価からお願いします。G はとりあえずスキップして、後でまとめて評価をしたいと思います。事務局よろしくをお願いします。

○ 木村専門職

40 ページをお願いします。11 行目、一般薬理試験となります。結果は表 22 に示されているとおりで、投与量の最大量が最大無作用量となっております。結果は全て影響なしとなっております。

41 ページ、急性毒性試験です。原体の急性毒性試験結果は、表 23 に示されているとおり、全て弱い毒性となっております。

42 ページ、3 行目、藤本先生からコメントをいただいております、試験がどこにありますかというコメントだったのですけれども、こちらで記載ミスがありましたので、表 24 に追記しております。また、「事務局より」ボックスから「症状なし」というところなのですけれども、報告書に記載がないということが確認されたので、削除しております。

43 ページ 5 行目、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験となります。6 行目、

眼の刺激性試験です。ウサギにはわずかな眼刺激性が認められております。モルモットで皮膚感作試験が実施されて、結果は陰性でありました。

○ 吉田座長

では急性の結果につきまして、先生方何か。藤本先生、記載ミスだったということで。

○ 藤本専門委員

わかりました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。急性と皮膚刺激性及び感作性については、御了承いただいたということで、短期投与の試験をお願いいたします。

○ 木村専門職

44 ページ、亜急性毒性試験の結果になります。11 行目、28 日間亜急性毒性試験（ラット）の試験となります。こちらは 800 ppm 以上、全ての検体投与群の雄及び 4,000 ppm 以上投与群の雌で、メトヘモグロビンが有意に増加し、全ての検体投与群の雌雄で、スルフヘモグロビンが増加しております。松本先生からコメントで、先ほどのところも含めてなのですけれども、本文中に「スルホヘモグロビン」という言葉が多数出てきますが、「スルフヘモグロビン」のほうが妥当だということで、これ以降も全て修正させていただきます。また②として、ヘモグロビンとこれに関連する MCH、MCHC の測定値が間違いと判断せざるを得ない箇所がありますので、これらを削除しましたというコメントもいただいています。

24 行目、ラット 90 日間亜急性毒性試験となります。結果は次のページ、45 ページの表 26 に示されているとおりとなっております。300 ppm 投与群の雌雄で、脾絶対及び比重量の増加等、100 ppm 以上投与群の雌で白血球数の増加が認められました。

10 行目、「事務局より」ボックスで、全血比重について実測値が確認されたので表にしております。

45 ページ、12 行目、ラット 13 週間亜急性毒性試験になります。結果は 46 ページ、表 28 に示されているとおりです。最小投与量である 160 ppm 以上投与群の雄で、脾絶対及び比重量増加等、雌でメトヘモグロビン増加等が認められております。

46 ページ、13 行目、マウス 14 日間亜急性毒性試験になります。結果は 200 mg/kg 体重/日以上投与群でスルフヘモグロビンの増加が認められました。

47 ページ 6 行目、14 週間亜急性毒性試験（マウス）になります。こちらハインツ小体の出現を伴うメトヘモグロビンということで、松本先生に修文いただいております。結果は 80 ppm 以上投与群において、メトヘモグロビン血症等が認められております。

21 行目、90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の試験になります。結果は 48 ページ、表 30 に示されているとおりです。160 ppm 投与群の雌雄で、メトヘモグロビン及び血漿遊離ヘモグロビン量の増加が認められております。こちら「同投与群の雌で ALP 及び ALT の増加が認められた」という文言を吉田先生から削除いただいております。また 33 行目、

泉先生からのコメントボックスですが、160 ppm 雌に「ALP 増加、ALT 増加」を入れなくてもよろしいかというコメントもいただいております。こちら取り扱いについて、御教示ください。

48 ページ 5 行目、28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）になります。結果はいずれの投与群においても、毒性所見は認められなかったとなっております。

17 行目、21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）になります。結果は 48 ページ、表 32 に示されているとおりとなっております。また本文中、松本先生から削除という修正をいただいております。500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球の変化が認められております。

49 ページ 2 行目、21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）の試験になります。わずかな紅斑が数匹の動物で認められましたが、散発的で検体投与の影響とは考えられなかったとしております。結果は、69.6 mg/kg 体重/日以上の全ての検体投与群において、メトヘモグロビンが増加しております。13 行目、28 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）の試験になります。神経機能検査において 110 mg/m<sup>3</sup> 暴露群の雌雄で、grid count の統計学的に有意な減少、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の統計学的に有意な減少、ビリルビンの有意な増加が認められております。

原体の亜急性毒性試験は以上になります。

○ 吉田座長

今回は後ろを見ていただければ明らかなように、発がん性はないので、長期も一緒に御説明いただけますか。

○ 木村専門職

では、56 ページをお願いします。原体の慢性毒性試験及び発がん性試験の試験となります。56 ページ 5 行目、イヌの 1 年間慢性毒性試験になります。結果は表 38 に示されているとおりとなっております。10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、メトヘモグロビン及びスルフヘモグロビンの増加等が認められました。15 行目「事務局より」ボックスで、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で、脾及び肝絶対重量の増加を毒性所見としましたという事務局に対して、松本先生から、了解という回答をいただいております。また②の 10 mg/kg 体重/日投与群の雌で、ハインツ小体の出現については毒性所見とせませんでしたということに対しても、松本先生から、事務局判断でよいという回答をいただいております。

57 ページ 19 行目、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の試験になります。検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はありませんでした。160 ppm 投与群の雌雄で、メトヘモグロビンの統計学的に有意な増加が認められております。発がん性は認められなかったとしております。

57 ページ 31 行目からの「事務局より」ボックスで、用量によっては現行ガイドラインでの生存率 25%を若干下回っていますので、本試験を評価資料としていいかどうかとい

う問いに対して、松本先生より、77年の報告でもあり使うのであれば参考資料としてはどうでしょうかというコメントをいただいています。また、藤本先生からは、(4)の発がん性試験(ラット)の低用量側をみている試験になっていますので、参照できたほうがよいと思いますというコメントをいただいております。こちら取り扱いについて、御教示いただければと思います。

58 ページ、2 行目、91 週間慢性毒性発がん性併合試験(マウス)になります。こちら現時点のADI設定根拠の試験となっております。結果は表41に示されているとおりとなっております。検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はありませんでした。80 ppm以上投与群の雌雄で、メトヘモグロビン及びスルフヘモグロビンの増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも16 ppm(雄:1.24 mg/kg 体重/日、雌:1.44 mg/kg 体重/日)であると考えられました。発がん性は認められなかったとしております。表中、松本先生から幾つか修正いただいております。また、いつものことですが、表は1年間慢性毒性群の毒性所見の表と2年間の表と2つ用意していますので、表が2つ必要かどうか御議論いただければと思います。

59 ページ 4 行目、泉先生から白血球数の増加についての質問をいただいておりますが、こちらは作表の関係で表41-1のほうは途中と殺群もあるのですが、91週までに見られた病理所見、毒性所見全てを記載しております。表41-2については52週のみとして記載していますので、52週までみられた白血球数の増加を表41-1にも入れております。5行目から「事務局より」ボックスで、10,000 ppm投与群の雌で、24週時のAST及びALTの増加は異常値を含むため、毒性所見としませんでしたということに対して、松本先生より、積極的に毒性とする必要はないと思いますというコメントをいただいております。また、②として、雌の2,000及び10,000 ppm投与群で死亡率が高くなっており、それを評価資料としてよいかということに対し、藤本先生から、雄については問題ないので、死亡率が高かったことについては本文中で言及しておくほうがよいのではないかと回答をいただいております。

60 ページ、2 行目、2 年間発がん性試験(ラット)になります。結果は表43に示されているとおりで、検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はありませんでした。156 ppm以上投与群の雌雄でメトヘモグロビン増加等が認められており、発がん性は認められなかったとしております。

原体の慢性毒性試験は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。先生方、44 ページにお戻りください。本剤の標的というのは、どうも血液関係にメインとして種を超えて出ているようだということはおわかりになると思います。比較的古い試験、NON-GLPの試験が多いので、またそれぞれのオリジナル報告書まで戻れるわけではないので、抄録、EFSA及びJMPRのそれぞれの資料を合わせて間をつなぎ合わせるようにして評価するしかないという剤になります。

まず、28日の試験につきましては、松本先生から、これは修文ですから問題はないと思うのですが、まずここでは800、これは高用量だからNOAELがとれていないということですね。ということで、特にこんな毒性が出たよというだけになります。

(2)の90日の試験ですが、これは比較的用量が振ってあります。こちらではやはり血液系に影響が出ておりますけれども、雄では300、100以下では出ておりません、雌では30では出ていない。松本先生、この雌の100で出た白血球数はとるということでよろしいですか。白血球数の増加ですが。

○ 松本副座長

とったらどうでしょうかと思いましたが、

○ 吉田座長

特に本剤の毒性プロファイルとして重要な所見ではないかもしれないけれども、あえて否定する必要もないだろうということですね。ありがとうございます。

先生方、こちらについてはいかがでしょうか。

そういたしましたら、2本目の13週からの亜急性の試験です。表28に詳細があります。こちらは恐らくハイツ小体等をちゃんとはかっているのだと思うのですが、これも比較的高い用量からしたということもあって、NOAELがとれておりません。雌雄ともほぼ同じような毒性が出て、160ですから8mg以上で出ているということです。この試験につきましては、先生方、コメント等お願いいたします。

○ 泉専門委員

慢性肝炎という言葉が出てくるのはここだけだったと思うのですが、実態が何かわからないというのが疑問といたしますか、本当にこれでいいのかなど。多分、肝細胞の壊死を言っているのかなと思うのですが。

○ 吉田座長

1980年の試験であり、これ以上がわからないので、おさまりは悪いのですが、とりあえず。このあたりですからSPFを使っていると思うのですが、ここではとりあえず入れておくということで。本当ですね。ありがとうございます。

血液の影響もメトヘモグロビンの増加は比較的これは高い用量で、病理での変化が脾のヘモジデリン沈着という形で160から出ているということになります。

続きましてマウスです。マウスの短い試験ですが、これでもやはり14日ということもありまして、比較的高い用量からしか血液の影響は出ていません。無毒性量は40です。

次、(5)、こちらが約3か月のマウスの試験です。こちらでは400が毒性量で、80でも出ているということで、これも無毒性量がとれていない。こちら松本先生、血液が御専門ということで、たくさん御質問して恐縮ですが、無毒性量の引き方としてはこれでOKでしょうか。

○ 松本副座長

はい、いいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。引き続き、次はイヌになります。イヌでも血液の影響が出ています。90日のイヌの試験です。投与経路は混餌ですね。48ページ、表30に結果が出ております。40 ppmで雌雄とも毒性は出ておりませんが、40 ppm、1.6 mgでは影響が出ていないのですけれども、その上の5.86からでは、血液系の影響が出ているということになります。

短期の毒性試験では、ラット、マウス、イヌ、いずれにも血液系の影響が出ているということですが、松本先生、少しこのあたりの御解説をお願いできればと思いますが。血液系に対する影響につきまして。

○ 松本副座長

どこから行きましょうか。最初に44ページにちょっと用語のことも書いてあるのですが、44ページの「スルホ」なのなのですが、教科書的には「スルフ」が一般的ではないかと私は思いました。

それと全体にちょっとかかるので、ついでに2番なのですが、血管内溶血と書いてあるのですが、もちろんハインツ小体が形成されていますので、脾臓で血管外溶血なども起こるわけです。それと、ヘモグロビンなのなのですが、実はヘモグロビンの測定法は、メトヘモグロビンという方法で、全部メト化してはかるのです。ですから、こういうメトヘモグロビン血症になった場合には、酸素を持ったヘモグロビン等を含めてはかかってしまうし、ここにもちょっと書いたのですが、血管内の溶血したヘモグロビンも含めて、みんな測り込んでしまいますので、ヘモグロビンが高くなってしまいます。特にMCHCなんかはもう飽和状態にあるので、数字が上がらないはずなのですが、それが1割とか上がってしまうというふうになってしまうので。そのへんは血液わかる人はわかると思うので、ヘモグロビン絡みで上昇したものは削ればどうかなというふうに思いました。それが最初の44ページのコメントです。何かありましたら、ちょっと追加していただければと思います。

それと、今の座長の御指示は、メトヘモグロビンのこと、概要をちょっと。

○ 吉田座長

先生の机上配布資料と一緒に。これから毒性プロファイルを解いていく上での重要なコメントとなると思いますので、机上配布資料1を御覧ください。

○ 松本副座長

これのまず1番なのですが、メトヘモグロビン血症、それからスルフヘモグロビン血症、こういう言葉が中に出てきます。それで、いろいろなテキストをもとにちょっとお話しさせていただきますと、メトヘモグロビンは薬物の酸化作用でヘモグロビンが酸化されてできるのですけれども、正常な状態でも実はメト化というのは起こっていて、それを生体は還元する能力を持っていますので、メトヘモグロビンのレベルというのは、

おおよそ 1%以下というのがどの動物でも報告されている値です。それに対して、スルフヘモグロビンというのは、一応存在しないというか、見られないというふうに受けとめられていますので、スルフヘモグロビンは血中に出てきますと、それは確認できた時点でスルフヘモグロビン血症と呼ぶというのが一般的な受け取り方です。数値を出しているテキストもあるのでありますが、メトヘモグロビンは 1.5%以上、スルフヘモグロビンは 0.5%を超えた場合に、メトヘモグロビン血症及びスルフヘモグロビン血症と呼ぶというそういう定義をしたものもありますけれども、我々毒性試験で取り扱いますので、一応、統計学的有意差が出たものをメトヘモグロビン血症というように判断すればいいのではないかなというふうに思います。

それが 1 点。それから一番メトヘモグロビンがよくできるものの説明の教科書的には、アニリンが出てくるのですけれども、アニリンのように化合物の酸化作用が強いと、還元力を超えてメトヘモグロビンがつくられるわけです。それで通常、ワンショットですと高用量やりますと、例えば経口ですと 1 時間後ぐらいからかなり高くなって、アニリンの場合は 6 時間ぐらいまで高い値が続いて、その後ゆっくりもとへ戻ろうとします。それはただ用量によって、少ない場合は 1 日で消えてしまいますし、用量が高いと 3 日ぐらいまで残る。そういう変動を示すということになります。

そのへんまででよろしいですかね。

○ 吉田座長

後半は全部終わったところで。

ありがとうございます。そういたしますと、44 ページの枠内に戻りまして、今回の剤に関しましては、ヘモグロビンの増加というのは、この剤がダイレクトに起こしているのではなくて、測定によるということになりますと、ヘモグロビンの増加というのを削除という方向にしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか、先生方。佐藤先生、何か。

○ 佐藤専門参考人

測定法が影響することが懸念されているのであれば、外したほうが誤解がないと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、松本先生の御提案のように、今回の評価からはヘモグロビンの増加については削除して、毒性ではないということになりますよね、ということで外したいと思います。ありがとうございます。

○ 佐藤専門参考人

すみません、1 点よろしいですか。スルフをスルフにするのはいいと思うのですが、書き方なのですが、メトヘモグロビンのほうは **MetHb** と表現されていて、スルフだけ片仮名だとちょっと違和感を感じるのですが、どうなのでしょう。 **SulfHb** にしたほうが、バランスがとれているように感じるのですが。

○ 松本副座長

全く私、異論ございません。御指摘のとおりで、皆さんうなずいていらっしゃるののでそれでいいと思いますけれども。

○ 吉田座長

では、事務局、それではここは横文字で。

○ 三森委員

座長、1点いいですか。松本先生にお伺いします。このスルフヘモグロビンですが、この親化合物と結合してできたとは思えないのです。どこから硫黄が来たのですか。酸素と結合するヘモグロビンのところに、Sが結合しているわけですね。

○ 松本副座長

私も実はわかりません。メトヘモグロビンがどういうふうにしてできるかということと、スルフヘモグロビンについて実は調べてみたのですけれども、現象としては同時に見られることもあるし、別々に見られることもあるのですね。それと生成機序が類似する場合と全く異なる場合があるというような記載があって、そういうパスウェイといいますか、生成の過程が異なるのではないかというのが一般的な受け取り方かなと思います。そこまでしかちょっと私わからないので、先生の言われている硫黄基がなぜつくかというところは、ちょっと私も説明できないです。

○ 三森委員

通常測定しないですね。

○ 松本副座長

そうですね。実は昨年、急性参照用量の研究があったので、食品安全委員会での200剤ほどの農薬の評価書の中からちょっと拾ってみたのですね。そうしましたら例えばハインツ小体だけが確認できる評価書とか、メトとスルフと両方同時に見られるものとか、メトヘモグロビンだけのものとか、ハインツ小体とメトヘモグロビンが同時に見られるものとか、いろいろな組み合わせがあるのですね。ただ、これは皆さんがセットで3つ測ってあるものがなかったから1つだけあるのだという結果なのか、あるいは2種類だけ測って、それがポジティブだったという結果なのか、そのへんがちょっとよくそこまで解析できていないのでわかりませんが、スルフヘモグロビンのほうが引かかる確率は低いようです。200剤の中では、スルフヘモグロビンを認める2剤でメトヘモグロビンもあったという剤がありました。それは尿素系の除草剤だったですけれども、いずれも。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、同じような毒性がどの試験でも出てきているということで、短期のところですが、1点、泉先生から御質問のあったALTのところがありました。イヌの試験、47ページの四角で、泉先生から御質問がありまして、これは抄録の92ページにありますが、もともと表には入ってなくて、私もそれで確認をしたのですけれども、どうも矢印というのは1匹で出た影響で、でも用量相関性が非常に乏しいといいますか、これであと時期的にどんどんエンハンスするようなものではな

く、これは入れなくてもいいのではないかなと私自身は思うのですが、泉先生、いかがでしょうか。この 92 ページの表を見ていただきまして。

○ 泉専門委員

3 匹中 1 匹ですよ。これを多いと読むのかどうか。病変とするのであれば入れなければいけないしと思っただけですね。

○ 吉田座長

少なくとも 40、160 と書いてはありますけれども、4 週、6 週では上がっていても 12 週では高い用量で下がってしまったり、どうも一貫性がないかなというような感じもするのですが。

○ 泉専門委員

いらないのであれば。

○ 吉田座長

イヌの試験はさらに長期の 1 年もありますので、こちらはどうも結果が余りクリアでないということ。

○ 泉専門委員

結構です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、今回は ALT と AST については述べないということで考えたいと思います。先生方、よろしいでしょうか。

そういたしましたら、まず亜急性神経毒性はなぜか 90 日でなくて 28 日なのですけれども、これでは神経毒性は認められないという結果です。あと、経皮の試験が(8)ですけれども、経皮投与してもやはり赤血球系に変化が出る。だから経皮吸収されて影響が出ているということになります。これはウサギについても同じです。あと、吸入試験が 49 ページに記載されていますが、これはこの記載を残しておくということになるだけだと思います。短期の試験については先生方よろしいでしょうか。引き続き長期に行きます。

長期の試験は古いものも含めてあるのですけれども、まずイヌにつきましては 56 ページです。これは海外で ADI の設定根拠に使っている試験です。用量が振ってありまして、一番低い 2 mg では影響が出ていない。10 mg ではメトヘモグロビン及びスルフヘモグロビンだけではなくて、病理学的な毒性指標も 10 では出てきているという用量です。こちらについては事務局での表の作成、解釈について松本先生から OK という御了解を得ています。先生方もこの記載ぶりでイヌについてはよろしいでしょうか。これを見ますと、あまり 90 日とは変わらないということになりますかね。

次にラットの長期です。57 ページを御覧ください。ラットの長期は都合 2 本行われておりまして、1 本は 1977 年、2 本目は 1984 年、両方とも NON-GLP で行われております。まずこの 1 本目の 57 ページに記載されている試験については、松本先生からは参考資料ではどうでしょうかということですが、藤本先生は低用量もあるということなの

ですが、藤本先生、この試験はいかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

参考資料というのはちょっとまず定義がわからない、参考資料になった場合、ここの数字が使えないということですね。それでバックグラウンドとしては理解する証拠にはするけれども、直接数字は参照しないということで、別に確かに参照する必然性はないのかな。もう一つラットがありますよね。

○ 吉田座長

もう一つのラットでは、NOAEL がとれていない。

○ 藤本専門委員

とれていない。ではやはり一応残す必要があるのではないのでしょうか。そういう意味で。

○ 吉田座長

松本先生はいかがでしょうか。

○ 松本副座長

今のような議論でしたら、残されても構わないですけれども、ただ生存率がちょっとガイドライン上問題になるというのであれば、無理にどうかなと思ったのですけれども。

○ 吉田座長

ただ、この当時の NON-GLP の試験で、生存率、SD ですから、もう生存率が低いのは仕方ないよねというところなのですが、佐藤先生はこのあたりについて、いかがですか。

○ 佐藤専門参考人

生存率は多分統計学的手法を用いて、確率検定をするときにやっぱり 12 例ぐらいないと精度がもたないということだと思うのですが、これ腫瘍が出ていないですし、毒性変化を検出するための指標とするのであれば、載せておいてもいいのかなと個人的には思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。私としては一応そのメトヘモグロビンの増加というのが 1 つ目の試験でも捉えられていますし、同じ SD 系ということで、合わせ技でグループ NOAEL というような形もとれる可能性もありますので、こちらは残したい。今回、特にひょっとしたら体の中で〇〇がということもありますので、発がん性が両方の試験でないということは重要なポイントになると思いますので、残したいと思いますが、松本先生、よろしいでしょうか。

○ 松本副座長

はい、了解しました。

○ 吉田座長

そういたしましたら、この試験は残したいと思います。

ラットにつきましては、合わせますと恐らく 40 と 60 あたりで線が引けるという結果になるかと思います。発がん性は白です。

次にマウスですけれども、58 ページを御覧ください。マウスの試験はこの 1 本です。91 週間、CFLP マウス、ちょっと私あまり知らないのですが、何系か御存じですか。ちょっと私はあまり知らない系統なのですけれども。こちらでもやはり投与が 80 ppm 以上、ですから 6.4 及び 7.6 あたりで血液への影響が出ております。ただ、これは血液の影響で、そのほかの指標としては出ておりません。しかし、その下では見られないということになっております。こちらの試験も今回 ADI の設定に関与してくる試験です。ただし、こちらについても発がん性はなし。表 41-1 と表 41-2 ということで、2 つの表にいつものようにどちらが見やすいでしょうかというのは出ているのですが、泉先生からコメントをいただいております。泉先生、こちらについてはどうでしょうか。

○ 泉専門委員

これいつものまとめ方はちょっと覚えていないのですけれども、例えばこれ何週ですか、91 週の試験で途中で病変が出てくるのは、全部入れていましたかね。全部ここに入れてしまうのでよければいいのですけれども、ちょっと紛らわしいなど。

○ 吉田座長

実を言うと、この試験、58 ページの 4 行目を御覧いただくとわかるように、半年ごとに途中計画殺しているのですね。ですから非常に大量の動物を使って丁寧に見ている試験にはなるので、事務局にお手数をかけてしまうかもしれないのですが、その期間しか出ないものは (26 週) とか書いていただくといいかなというのが御提案なのですが、事務局何か。

○ 横山課長補佐

そうしましたら表 41-1 のほうに (26 週) と書けばわかりやすいということでもよろしいですかね。下の表には 52 週までに出たものを無理やり入れ込んで、通常は併合試験で 52 週でと殺する群と最後までやるものがある、2 枚でうまく分かれるのですけれども、今回は 26 週、52 週と 4 回ありましたので、52 週までのものを枝番 2 のほうに無理やり入れまして、上のほうは全体的に出ているものをまとめているということですので、上の 41-1 のほうに (26 週) とか (52 週) とか書くと整合がとれるということでもいいですかね。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

僕はそのほうがわかりやすいのですけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そう書いていただきますと時系列といいますか、わかります。先生方、例えば投与期間を通じて出ているものについては書かない一方、一過性に出たものについては、時期を記載してもらおうということでもよろしいですか。

藤本先生、その方向はいかがでしょう。

○ 藤本専門委員

それでも基本的に 2 年間待っても変わっていないので、そういう例は非常に少ないので、それで十分わかりやすいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。事務局お手数ですが、よろしく申し上げます。したがって表 41-2 は今回は使わないということになります。あと、このマウスの試験でもどうも死亡率が非常に高かったようでして、藤本先生からコメントをいただいています、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

これもさっきと同じような議論になるのかもしれないのですけれども、古い試験でそこを強調すべきなのか、それは目をつぶるのかというような感じなのですけれども、実際にデータを見るとコントロールで 76%、高濃度側の問題になっているところで 80%ということになっているわけで、一応検体投与の影響はなかったというふうに書いてありますので、高用量側のことでもありますし、NOAEL をとるということに関して直接は影響してこないという——ちょっとこれは何か科学的な話ではないかもしれないのですけれども——ところもあるので、一応これはそのまま残して、そうであったという事実を記載しておくということでどうでしょうか。

○ 吉田座長

ではこれは表外にこの試験では死亡率が高かったということに記載して。

○ 藤本専門委員

少なくとも検体影響ではなかったという。

○ 吉田座長

そうですね、10,000 ppm で死亡率が高かったということですね。検体影響でないことは毒性所見だけを表中に入れて、それ以外については表外に書くというのが一応この評価書の今までのルールになっているのですが、佐藤先生、いかがでしょうか。

○ 佐藤専門参考人

多分、現行のガイドラインだと、コントロールか低用量で生存率が 25%を切ったら試験を中止しなさいというガイドラインになっていると思うのですけれども、これは死亡率が 76%あるのですよね。だから 24%は生存しているということなので、現行のガイドラインに合わせてもほぼ試験成立条件を満たしているのではないかなと思うので、特に死亡率が高かったとか、そういったことは入れなくてもいいのかなと思います。

○ 吉田座長

私はあえて入れなくてもよいのかなというようには思うのですけれども、松本先生、いかがですか。

○ 松本副座長

先生方の御議論で私も異論はありませんけれども。

○ 吉田座長

泉先生いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

それで結構です。

○ 吉田座長

三森先生、いきなり振って恐縮です。特に一応死亡率が高かったということをあえて記載しなくてもよいのかなというようには思うのですが。

○ 三森委員

低用量群や対照群で死亡率が上がった場合には、そこでターミネートするというような形で来ています。これは高用量です。ですから書かなくてもよいのではないですか。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そしたらこちらについてはそのままということですか。そこでここが ADI にかかわってくる試験になりますので、実際この表 41 のメトヘモグロビンとスルフヘモグロビンの増加がどの程度だったかということ一度おさらいしたいと思うのですが、また松本先生に振ってしまいますけれども、実際の抄録等に数字が出ていますので、それを御覧になりながら見ていただきたいと思います。抄録の 137 ページを御覧ください。JMPR とどっちが見やすいのですか、先生。JMPR の資料 9 になります。資料 9 の 16/30 ページです。マウスの試験について JMPR がつくった表がここに記載されています。

すみません、この毒性の見方を松本先生、御解説をお願いしてもよろしいでしょうか。難しいところなのですけれども。なぜ御解説いただくかお話したほうがいいですよ。というのは、実を申しますと、確かにこれが一番低い用量までメトヘモグロビン、スルフヘモグロビンが認めているのですが、いずれの国もこれらについては病理の所見、あるいは確実にメトヘモグロビン血症が起きている用量をとるべきということで、この値を採用していないのです。ですからヨーロッパもアメリカもそれから JMPR も採用していないということに関して、私たちはきちっとここを学習してから、その ADI の設定に進むんべきではないかと思ひまして、松本先生にちょっと御解説を。なぜ海外はこれをとらなかつたかということについても含めて、御解説をいただきたいかなと思います。先ほどの机上配布の後半の解説になるかと思ひます。

松本先生、すみません、よろしくお願ひします。

○ 松本副座長

この JMPR のほうを御覧になっていただいたほうが、数字が出ていてわかりやすいかと思ひます。それで、メトヘモグロビンとスルフヘモグロビンなのですけれども、まずテーブル 8 のメトヘモグロビンのほうのこれは 26 週というところを見てください。ここに実際のパーセンテージが出ていまして、80 ppm で 2.2% で有意差が出ています。雄雌ともに出ています。

次に 78 週を見ますと、メトヘモグロビンで有意差がついたのはこれも 80 ppm ですか

ね。80 ppm で出て、スルフヘモグロビンも実は 16 ppm で 0.6 で雌が出て有意差があって、その後、80 ppm で 0.6 で有意差があるというところです。先ほど私の説明でメトヘモグロビンとスルフヘモグロビンはほとんどないものなので、統計学的に有意差があったところを一つの基準にすればいいという、そういう話をさせていただきました。ただ、こういうことを言っていていいかどうかよくわからないのですけれども、メトヘモグロビンの数値自体を見ますと、比較的ばらついているのですね。例えば 17 ページのメトヘモグロビンを見ていただくと、コントロールが 0.66 と 1.3、それで戻りますけれども、26 週のコントロールは 1.6 と 1.6 というようなことで、若干のといえますか、ばらつきがあるということが見えるかと思います。そういう見方をしますとこの 80 ppm で見られたメトヘモグロビンの、ごめんなさい、78 週のほうですけれども、1.4 とか 1.9 というのは本当に意味があるのかどうか。このへんをちょっと考えないといけないのではないかなということが 1 点あります。

それと机上配布資料のほうですけれども、2 の真ん中あたりですけれども、もちろん連続投与と 1 回投与では全く変動のパターンが違うので、一概には言えない部分はありますけれども、用量を 10,000 ppm ぐらいまで増やしても、メトヘモグロビンのパーセントというのはそれほど実は増えていないのですね。数パーセントにおさまっているということと、もう一つ、話は前後しますけれども、急性毒性の最初に御説明ありましたけれども、急性毒性のところで 3,000 mg/kg 以上の用量をラット・マウスに幾つか与えているのですけれども、症状がほとんどないのですね。認められていない。そういうところのこともこの剤の何か特徴なのかなという気はするのですけれども、そういうものをちょっと頭に入れておきながら、この WHO あるいは JMPR の書きぶりを見ますと、もちろん有意差があったメトヘモグロビンとスルフヘモグロビンのことは、上昇が認められたという記載はしてありますけれども、表現の最後に、関連する赤血球や臓器重量とかパソロジーの変化は認められなかったという、そういう書き方をしているのですね。ですからこの原体といえますか、農薬のメトヘモグロビン、この変性ヘモグロビンのところが重要なメルクマールにはなるのですけれども、メトヘモグロビンとスルフヘモグロビンのわずかな変化だけを持って毒性とするかどうか。その辺、皆さんどうお考えになるでしょうかというところが、私のコメントなのですけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。これは恐らく最終的な ADI のときにどう考えるかということをお先生方に考えていただいて、これをどうとるべきかということをお先生方から聞いて、ある意味ではパーセントで書かれていると、例えば GGT などはそうなのですけれども、ほとんど 0 に近いと 1 が 2 になっただけで 200%ということになってしまって、絶対の数値が出てこないというのは非常に解釈がしづらいという部分が非常にあります。今回はこのデータしかなく、JMPR は数字のデータですね。農薬抄録は大体比で出しているのですが、できればものによっては絶対値を出していただけるとありがたいかなと

思うこのごろです。ということで、マウスについて海外はそういうような評価をどうもしているのではないかという記載ぶりが出てきております。今、決めていただく必要はありませんので、先生方、引き続きお考えいただきたいところになります。

長期の毒性試験につきましては、よろしいですか。

そういたしましたら、生殖発生毒性に移りたいと思います。事務局、よろしくお願いいたします。

○ 木村専門職

64 ページをお願いいたします。3 行目、生殖発生毒性試験になります。こちら全て原体での試験となっております。4 行目、3 世代繁殖試験（ラット）になります。本試験において親動物及び児動物に検体投与に関連した毒性所見は認められませんでした。

16 行目、「事務局より」ボックスで、影響が認められていないこの試験を評価資料としてよいか御検討くださいという問いに対し、桑形先生より、参考資料にして記載は残してはいかがでしょうかというコメントをいただいております。取り扱いについて御指示いただければと思います。

19 行目、2 世代繁殖試験（ラット）になります。こちら結果は 65 ページの表 49 に示されているとおりとなっております。表中、松本先生、桑形先生から文言の修正をいただいております。親動物では 500 ppm 以上投与群の雌雄で、ヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球数減少等、児動物では 50,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められております。

65 ページ一番上「事務局より」ボックスで、検体摂取量について妊娠期の摂取量を記載していたのですけれども、報告書には正規の検体摂取量が記載されていないという回答を得ております。

66 ページ 2 行目の「事務局より」ボックスですが、肝及び脾臓の重量は比重量のみ有意な増加が認められていますが、毒性所見としましたというコメントに対し、桑形先生より、事務局案でいいと思いますという回答を得ています。

次、66 ページ 4 行目、ラット 1 世代繁殖試験になります。結果は表 51 に示されているとおりとなっております。親動物では 1,000 ppm 以上投与群において、メトヘモグロビン及びスルフヘモグロビンの増加等が認められ、児動物では 10,000 ppm 投与群で肝絶対重量及び比重量の増加等が認められました。

67 ページ 1 行目、こちら 10,000 ppm 投与群以上の P 世代の雄で脾絶対重量のみ増加していますが、毒性所見としましたという事務局のコメントに対し、桑形先生より、事務局案でいいと思いますという回答を得ています。

67 ページ 3 行目、ラット発生毒性試験となります。こちら本試験において、母動物及び胎児ともに、検体投与に関連した催奇形性は認められませんでした。こちら先ほどと同じように、評価資料としてよいかという質問に対し、桑形先生から、参考資料にしてはどうでしょうかという回答を得ております。

13 行目、ラット発生毒性の限度試験になります。こちらにも検体投与に関連した毒性所見は認められておりません。20 行目、「事務局より」ボックスなのですが、骨格変異についての問いに対し、桑形先生から、これらの変異所見というものは多発しやすく、また腹ごとにも差が出やすい変化なので、明らかな所見が観察されていないことから、資料からは影響なしと判断しましたというコメントをいただいております。

68 ページ 2 行目、ウサギの発生毒性試験となります。こちらにも検体投与に影響した毒性所見は認められておりませんでした。10 行目、また同じように、評価資料としてよいかという問いに対し、桑形先生から、参考資料にして記載して残してはどうかという回答をいただいております。

12 行目、ウサギの発生毒性試験、限度試験になります。こちらにも同じく検体投与に関連した毒性所見は認められませんでした。

生殖発生毒性は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。64 ページにお戻りください。まず、ラットの繁殖試験といたしましては、3 本行われています。まず、発生毒性試験も含めて、参考資料にするかどうかの取り扱いなのですが、事務局からの問い合わせに対して、桑形先生は参考資料としていたのですが、実を申しますと例えば発生毒性試験、限度試験を残してということになってしまいますが、その限度試験だけで十分その催奇形性及び母毒性の影響量がわかるというのならば、私も特に異論はないのですけれども、いかがなのでしょう。参考資料にしてしまいますと、全て ADI の設定、評価には使わない試験になってしまいますが、あえて削除する必要があるのか、そのあたりは。

○ 桑形専門委員

これまでの事務局の方向性がわからなかったもので、何も毒性が出ていない試験を削除しなければいけないのかなというふうに、私は日本語をとってしまったのですが、私も今、吉田先生がおっしゃるとおり、これ参考資料に記載してはいかがですかと書いた試験は、削除はしてほしくない。なぜならば、繁殖毒性は出ていないのですけれども、この繁殖毒性をする際に、申請者らは一般毒性試験で血液毒性が見られているドーズを選んで設定をしているので、そのドーズでは繁殖能、あるいは次世代への影響はなかったよということの評価書には残したいなという意図が一番です。ですから、(1)に対しては親動物でも児動物でも出ていないので、一般的には使わないから削除とするのかもしれないのですけれども、今の理由から何も影響がなくても残してほしい。ただ、何も影響がないを残すというルールが違うのであれば、せめて参考資料として残してほしいという意図でした。

次のは、(4)もこれも母動物に何も影響が出ていないのですが、その設定の根拠に一般毒性試験でやはり血液毒性が動いていたからそこを選んでやっているの、それも記載は残してほしい。(6)も同様です。ですから、参考資料の意味で、吉田先生おっしゃるように、参考資料とするとただ書いてあるだけになるのですよね。血液毒性があっても子ども

には影響がないということをあえて言いたいので、ただ記載するというだけでルールに合いますでしょうか。

○ 吉田座長

私としては、毒性試験で大切なのは、毒性量だけを見つけることではなくて、無毒性量を見つけることが何よりも大切だと思っておりますので、今の桑形先生のコメントは非常に貴重だと思ひまして、そのまま残すというのはいかがでしょうか。あえて低い用量だから影響がないから削るというルールはないと思ひますので、この用量では毒性はなかったということは非常に貴重ではないかというように思ひますが、毒性の先生方は。

佐藤先生、いかがですか。

○ 佐藤専門参考人

残すことでいいと思ひます。

○ 吉田座長

松本先生もこれどうですか。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。混乱するといけないので、なぜこれを事務局が聞いたかということだけ御説明しておきます。よく幹事会で何も毒性が出なかったような試験って、本当に繁殖試験なり、発生毒性試験として成立しているのかという質問が出るのですね。先生方に確認をいただいた上で、これだと限度試験もやってあるし、用量設定の根拠もちゃんと書いてあるので、これで問題ないということを念のためにご確認いただきたかったというのが趣旨でございますので、事務局、消したくてとか、そういう思惑等は実は全くございません。説明が足りなくて申しわけありませんが、ですので、先生方の御議論で、事務局としてはもう幹事会で何を聞かれても問題ないということがよくわかりましたので、このままで。ありがとうございます。すみません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。本当に桑形先生の今の御解説は貴重だと。本当に2とか、3とか、4とか、いわゆるADIにかかってきそうな用量で試験をしているというのが非常に古い試験にもかかわらず、非常にポイントをついた試験をしてきたなというのが私の感想です。繁殖能に対する影響もない、オフスプリングに対する影響もないという結論で桑形先生、よろしいですか。

○ 桑形専門委員

事務局からの御説明のとおり、非常に高い群で子どもに対して体重増加抑制なり、肝臓か脾臓の重量が上がった程度で、それ以外、母動物に血液毒性があっても、そのドーズで繁殖能には影響がなかったというのが、今回の繁殖試験の結果から判断されます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。それでは、先に進みたいと思ひます。事務局よろしくお願ひします。

○ 木村専門職

68 ページ、お願いいたします。遺伝毒性試験（原体）の試験となります。結果は 69 ページ、表 52 に示されているとおりで、いずれの試験も陰性でありました。根岸先生、本間先生より、表中の文言の修正をいただいております。また、根岸先生から試験の追加もいただいております。

原体の遺伝毒性試験は以上になります。

○ 吉田座長

根岸先生、原体の遺伝毒性について。

○ 根岸専門委員

原体につきましては、今ここに書かれてありますように、報告された試験全てが陰性ということなので、この結果からすれば原体は遺伝毒性なしということです。最初は抄録からだけデータが入ってあったのですけれども、追加試験で一応陰性ということを強調するためにも、*in vivo* の優性致死試験も書いてありましたので、そういうものを入れたほうがいいと思いましたので、追加させていただきました。

以上です。

○ 吉田座長

先生、1 点、質問させていただきたいのですが、結構古い試験ですけれども、それでも内容的には問題がないですか。

○ 根岸専門委員

細かいことがわからないので、実際に今されているのとどうかということにはちょっと言えないのですけれども、結構高用量でやってあって陰性ということは、資料としては入れてもらっても問題ないのではないかなど。もしこれで陽性とか出ていますと、やり方というのが問題になってくるかもしれないのですけれども、私はそれでよろしいのではないかと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。本剤については遺伝毒性はないという御判断をいただきました。先生方、これに関しましてはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。そういたしますと、原体の毒性試験は一通り終わりました。

本来ならばここでとりあえず ADI ということもできるのですけれども、今回、事務局が代謝物の G につきまして、いろいろ毒性試験を取りまとめてくださいましたので、代謝物 G につきましても、あと 30 分でどこまでできるかわかりませんが、進みたいと思います。順番といたしましては、急性毒性の後に遺伝毒性についてコメントをいただきたい、その後に一般毒性に進みたいと思います。

事務局、よろしくお願いいたします。

○ 木村専門職

では、42 ページ、お願いいたします。代謝物/原体混在物の急性毒性試験になります。

結果は表 24 に示されているとおりとなっております。代謝物 D については原体とほぼ同じ、代謝物 F については原体よりやや強め、代謝物 G については原体よりかなり強めの急性毒性がみられております。

43 ページ 13 行目、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性（代謝物 G）の試験となります。ウサギ皮膚に対する刺激性はなく、眼粘膜に対してわずかな眼刺激性が認められております。モルモットについては代謝物 G は中程度の皮膚感作性物質とされ、また局所リンパ節試験においても皮膚感作性を有する可能性が示唆されました。

代謝物についての急性毒性試験は以上になります。

○ 吉田座長

すみません、先ほどの代謝マップで D はどれになりましたっけ。追いながらやっていたらよかったのですが。

○ 堀部課長補佐

抄録、392 ページ、そちらが全部のマップなので、そちらを御覧いただければと思いますが、D は A のジフルベンズロンから斜め左上に上がった太い矢印の先。

○ 吉田座長

NH が切れて、左側の部分ですね。

○ 堀部課長補佐

そうですね。切れたほうが COH、窒素がつかない形で切れているもの。ですので、A の先ほど腰岡先生から解説あった 2 つのアミド結合の左側が切れた残りですね。それから、その右に先ほど出てきた F、G というのも御覧いただけると思います。

○ 吉田座長

これはアニマル、ソイル、ウォーター、ライトで出る。

○ 堀部課長補佐

とされています。

○ 吉田座長

ありがとうございます。次の F がこの上に上がったプラント、ソイル、ウォーターの F ですね。

○ 堀部課長補佐

そうです。ですので、D と F がちょうど左側の結合のところで切れてがセットになっている、切れたものと切れたもののペアになっているように構造上は見えます。

○ 吉田座長

そして G はその右側の部分ということですね。アニリンですね。こちらはやはり予想どおりといいますか、非常に急性毒性も強くなっていますね。いろいろなものでの試験があるようですけれども、吸入毒性も非常に強いという。一つ何かこの SD ラット、43 ページの SD ラットだけ異様に高いのですけれども、これは間違いはないですか。1981 年吸入ラット。事務局で後で御確認をお願いいたします。

そして刺激性についても軽度の刺激性、感作性ありということになります。

続きまして、遺伝毒性について、よろしく願いいたします。

○ 木村専門職

70 ページ、お願いいたします。代謝物 D、F を用いた遺伝毒性試験になります。結果は表 53 に示されているとおりで、代謝物 D においてヒト由来線維芽細胞を用いた UDS 試験において、代謝活性系の存在下で陽性、マウス由来線維芽細胞を用いた細胞形質転換試験で弱陽性が見られております。代謝物 F においては、マウス由来線維芽細胞を用いた細胞形質転換試験において、細胞毒性の生じる濃度に近い濃度で弱陽性でありました。

71 ページ、4 行目、「事務局より」ボックスですが、本間先生からのコメントで、細胞形質転換試験は、遺伝毒性試験ではありませんので削除するか、その他の試験へ移動してください、という意見をいただいております。また根岸先生から、形質転換試験は原体についても試験されています、代謝物 D と F については増加の見られた最高用量のみ示されています、というコメントをいただいております。

続いて代謝物 G の試験になります。こちら 75 ページをお願いします。結果は表 55 に示されているとおりで、かなりの試験で陽性が出ております。こちらについて、72 ページに本間先生と根岸先生からコメントをいただいております、もともと書いてあった表について、WHO①のほうから引用した試験があったのですが、重複などあるので、WHO②のほうを基本として作成したほうが良いという意見をいただいているので、75 ページからの表を事務局で作成しました。内容、表、本文について、御確認いただければと思います。

代謝物の遺伝毒性については以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。根岸先生、D、F 及び G につきまして、御解説をお願いします。G についてはまとめた表 55 がきつと良いのかもしれないのですが、よろしく願いいたします。

○ 根岸専門委員

代謝物 D 及び F、表 53 に書かれておりますが、一応この 2 つの代謝物については一部陽性が出ているのですけれども、高用量のところに出ているということもありまして、この 2 つについては遺伝毒性なしと判断していいでしょうということで、これは本間先生からもメールをいただいておりますし、いいと思います。

細胞形質転換試験について、いずれの評価書にも *genotoxicity*、*mutagenicity* のところに書いてあるのですけれども、実際に DNA に傷害があつて出る場合もありますし、そうではないこともあるということで、恐らく本間先生は遺伝毒性試験としてとらないほうが良いというふうに言われているのだと思います。今までこれをどうされていたか、私はちょっと記憶がないのですけれども、事務局のほうで、もし遺伝毒性試験の中に入れて、今までもそれで評価しているのでしたら、このままでもいいのですが、もしそうでなければ本間先生の御提案のように、別に取り扱うか、あるいは削除ということでもいいのかなと

思います。

○ 吉田座長

事務局、御確認いただきまして。ただ、データとして使えるものであれば、その他の試験に入れるということも。データはやはりきちっと見られるほうが良いなどは、特に今回は遺伝毒性が重要なポイントになりますので、遺伝毒性ではないですけれども、そういう情報は重要なポイントになるかもしれませんので、御確認をお願いします。

根岸先生、こちらについてなのですが、この結論が記載されていなかった。私、何かコメントさせてもらったのですが、結論が書いていないので、例えばいつもの文言で D 及び F については、「生体にとって影響となる遺伝毒性はない」というような文言、やはりここに加えていただいたほうが良いのかなと思いました。

あともう一点、これは単なる文言なのですが、繊維化の「織」という字は、古い繊維の織が使われているのですが。

○ 根岸専門委員

最近線路の「線」のほうが使われることが多いと思います。

○ 吉田座長

では、そちらは新しい「線」でお願いします。

○ 根岸専門委員

恐らく生体にとって問題があるなしという文言を入れることについて、これが代謝物なので評価の対象とならなければ、入れる必要がないかなというふうにも思うのですが、いつも代謝物でも何らかの結論を入れておりましたですか。

○ 吉田座長

今回は、この F、D につきましてはこの代謝マップで記載しているように、プラントで特に F は来ますし、我々農薬をメインとして植物から摂取しますから、この 2 つの情報は重要だと思うので、私は記載してもらったほうが良いのではないかなと思うのですが、事務局何か御提案ありますか。

○ 横山課長補佐

扱いなのですが、代謝物の試験の場合に、例えば Ames 試験が 1 本だけやるとか、*in vitro* の試験だけとかという結果もあって、いわゆるガイドラインで求めているような *in vivo* も含めたフルでというか、いろいろな試験がやっているわけではないので、生体にとって問題となるかならないか判断に至らないという場合もあって、その場合は記載をしない。比較的データもそろっているし、これは生体にとって問題ないだろうと御判断いただけるような場合は、その旨書いていただくというような整理をしているところでして、そのへん、今提示させていただいている試験から御判断いただけるかどうかという点も含めて、御検討いただければと思います。

○ 吉田座長

今まではデータが足りないということで書かなかったということも多かったようなので

すが、根岸先生のお考えとしては、この剤のプロファイルを見ていかがですか。

○ 根岸専門委員

フルセットという意味では、*in vivo*の試験がDとFに関してはないので、そのことを書いた上でこの*in vitro*の試験からすれば、遺伝毒性があるとは言えないという書き方はできると思います。DとFについてそのように記載するとすれば、遺伝毒性があるとは判断できないというような書き方になるかと思うのですが、よろしいでしょうか。

○ 吉田座長

では、根岸先生、大変恐縮ですが、次回までに事務局に本間先生と相談していただいて、適切な文言をここに、ジャッジの文言を入れていただければありがたいと思います。引き続き問題のGもお願いします。

○ 根岸専門委員

Gなのですけれども、これは明らかに化合物としての試験がなされていて、遺伝毒性があるというのがわかっているのですね。この農薬の評価に関してどういうふうに入れていくかというのは、ちょっと私も初めての経験で、どうしたらいいかわからないのですけれども。まず具体的に表55、これでAmes試験の古い試験は陰性のものがありますが、最近の試験のほうに陽性のものがあるということと、細胞を使った試験も陽性ですから、明らかにこれは遺伝毒性ありと判断するしかないのだと思います。ここの中に*in vivo*の試験が入っていないのですけれども、これ私もちょっと入れ忘れていたのですけれども、JMPRの資料ですと10になるのですが、WHOの①です。その34/62ページの上の部分になるのですが、ここに*in vivo*の試験として小核があります。

○ 吉田座長

Micronucleus testですね。2パラ目ですね。

○ 根岸専門委員

はい。一番上はショウジョウバエの試験で、一応*in vivo*の試験なのですけれども、これでもポジティブで、小核試験が2つしてありまして、1つはやっぱりちゃんと陽性ということなので、やはり*in vivo*でも陽性ということが出ています。これもこの表の中には入れていただいたほうがいいかなと思います。よろしいですか。

○ 横山課長補佐

すみません、最初、表54としてWHO①を参照して記載しておりまして75ページの上のほうに、小核試験の結果2つ入れていたのですけれども、本間先生、根岸先生からWHO②のほうがうまくまとまっているので、そっちをという御意見をいただいたので、表55を。

○ 根岸専門委員

省略されたのですね。

○ 横山課長補佐

WHO②を書いたときになくなってしまったのですが、小核だけは①のほうをリファー

してこの表に。

○ 根岸専門委員

重なっているのですが、むしろ整理されている②のほうを使ってという意見だったと思うのですが、その中に入っていない試験は Ames 試験では入れていただいたと思います。そのときに小核のことを入れ忘れたので、入れていただいたほうがよりいいかと思います。表ではついていそうなのですが、遺伝毒性はやはりありと判断せざるを得ません。そうすると、原体ではなかったのですね。代謝活性化があっても原体自身の遺伝毒性はなかったのですが、もしこういうものが代謝物としてあるとすれば、蓄積されるものだったり、あるいは体内にとどまる、高分子にくっついて残る、そういうふうなことがあるとすれば、これの影響を排除できないかなとは思いますが、ただ、発がん性は出ていませんので、その遺伝毒性が問題になって発がんを起こしているということはないと思うのですけれども。だからどう判断するかというのは非常に難しいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、この代謝物 G の大量のデータを今後どうしていくかというのは、ちょっとまた次回議論をしなくてはいけないかと思うのですが、G については遺伝毒性ありと言わざるを得ない。これは、素人の私でもそう思います。

先生方、代謝物 G については遺伝毒性がありで、代謝物で黒というのは今まであまりなかったらと思うのですが、そのときにやっぱり大切になってきますのは、392 ページの植物ではどういう代謝をし、動物ではどういう代謝をし、主に出てくるものは何かという、どの代謝物はその評価に対して重要であるかということを考えていただきたいということが 1 点であります。

あと、15 分になったのですが、まだ代謝物 G の毒性のところをお話しいただいていないので、そこが話せる時間だけありますかね。G のまず短期だけは終わらせてしまいたいと思います。代謝物ですので、ごくかいつまんでポイントだけお願いします。

○ 木村専門職

49 ページ、お願いいたします。代謝物 G の短期毒性試験となります。23 行目、16 日間亜急性毒性試験（ラット）ですが、こちら表 33 に示されているとおり、25 mg/kg 体重/日以上投与群で脾臓の肥大等が認められておりました。こちら松本先生より、参考資料としてはどうでしょうかというコメントをいただいております。

5 行目、4 週間の試験（ラット）になります。こちらは 70 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌雄で、プラーク形成を伴う脾臓の大型化が認められました。15 行目、ラット 13 週間試験になります。こちら表 34 のとおりで、5 mg/kg 体重/日以上でメトヘモグロビン増加等が認められております。

51 ページ 3 行目、ラット 3 か月の試験となります。こちら 50 mg/kg 体重/日以上投与群で、チアノーゼ、ハイツ小体及び網状赤血球の増加等が認められております。

11 行目、3 か月ラットの試験になります。こちらいろいろな検査が行われていますが、

血液学検査で赤血球数及びヘモグロビン減少などの所見が認められております。

21 行目、16 日間、こちらマウスの試験となります。こちら参考資料になっております。200 mg/kg 体重/日以上投与群で、全例死亡が認められており、毒性としては 100 mg/kg 体重/日が出ております。

52 ページ 1 行目、マウス 4 週間の試験となります。こちらは 1,200 mg/kg 体重/日で全例、2,600 mg/kg 体重/日の雄で 4 例の死亡例が認められております。12 行目、13 週間亜急性毒性マウスの試験となります。結果は表 35 のとおりで、7.5 mg/kg 体重/日以上の雄で、メトヘモグロビンの増加等が認められております。

26 行目、イヌの 3 か月試験となります。こちら 5 mg/kg 体重/日以上の投与群でチアノーゼなどが認められております。54 ページ 22 行目、ラット 2 週間亜急性吸入毒性試験です。結果は 36 のとおりで、12 mg/m<sup>3</sup> 以上暴露群の雌雄で、メトヘモグロビンの増加が認められております。

55 ページ 2 行目、ラット 4 か月の吸入試験となります。暴露 4 か月後に激しい攻撃性並びにヘモグロビン及び赤血球数の減少が認められました。11 行目、3 又は 6 か月亜急性試験（ラット）となります。表は 37 に示されているとおり、1.5 mg/m<sup>3</sup> で、メトヘモグロビンの増加が見られております。

21 行目、ネコ 4 か月亜急性毒性吸入試験になります。ハインツ小体の増加が 2 か月後に認められましたが、最終暴露終了後、1 か月後に回復が認められております。

短期は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。先生方、49 ページまでお戻りください。かなりいろいろな試験が、これは多分、この代謝物のために行われたのではなくて、これは化学物質としてこのものそのものを評価した WHO の資料から拾ってきていただいたものが主なものです。なので、非常に大部なのですけれども。まず、一番短い 16 日、松本先生、参考資料ということですが、確かに本当にどこまで調べたのか、この WHO の表だけだとわかりにくいのですが、松本先生、コメントをお願いします。

○ 松本副座長

今、先生がおっしゃったとおりで、まとめた表だけ、16 日は特には問題ないですか。亜急性として、期間だけなのですけれども、特段大きいというか、強い意見を言っているわけではないので、おさまればおさまるで構いませんけれども。

○ 吉田座長

一応、この表 33 だと、そこそこの量が出ているのですけれども、実際は WHO の表の同じようなボリュームの程度のもので、かなりの量からずっと要約して表 33 にまとめたものではありませんので、私はやっぱり、もし書くとしても、あえて表をつけるほどのことはないのかなというようにも思います。これ以上のデータがないわけですよ。ただ、ソースが出ているので、毒性所見不明の場合というので、できればこれは座長判断で恐縮

ですけれども、文章にしていだけますか。表にされなくてもよいものではないかと思えます。全体の G の毒性試験の中では、そう重要ではないだろうと思えます。

短期では比較的毒性量が高いというのが特徴かなと思えます。G はできるかもしれないけれども、そう多くないはずなのに、G そのものと親を比べると、そんなに毒性量が変わらないですよね、短期でも。ということは、親そのものにもやはり血液系への影響があるのかなというように、私はこの G の短期の毒性試験を見ながら思っておりましたけれども。松本先生、そのような解釈で。

○ 松本副座長

結構です。

○ 吉田座長

代謝物 G の短期の毒性試験につきまして、そのほか先生方、コメントはありますか。

そういたしますと、あと 5 分になりましたので、すみません、発がん性まで至りませんでした。発がん性につきましては、ラット及びマウスともに見られております。

次回なのですが、先生方に考えてきていただきたいポイントは、G の発がん性の試験ですが、ラットでは比較的レアな腫瘍が高用量群ですが——高用量群といっても 18 ですが——脾臓の線維肉腫等が認められています。ただ、多分これは F344 で行っているのですが、抄録にも記載されてありますが、F344 で非常にコモンな LGL が有意に減っています。ということは、恐らく脾臓がターゲットで障害された結果の Mode of Action もあるかもしれない。もちろんこの G に対する遺伝毒性はあるのですけれども、遺伝毒性だけで起こしているのかどうか、そのターゲットである、毒性標的であることが関連しているのかもしれないというようなことが示唆されるデータだと思うのですが、いずれにしろ、脾臓の線維肉腫というのはあまりコモンな腫瘍ではないと思えますので。

マウスにつきましては、血管肉腫、これはあまり有意差はないのですけれども、肝臓の腫瘍が出ています。ただ、この肝臓の腫瘍につきましては、アデノーマは有意ではないですけれども減っています。肝細胞癌がハイドーズの 2 用量で増えています。合計すると、一番低い用量から増えたように見えるのですけれども、全く用量相関性はありません。ここをどう評価するか、特に毒性の先生方に考えていただきたいということが 1 点。

もう一点は、ADI をどこに設定するか。松本先生からのコメントもあつたのですけれども、日本は日本の評価をすればいいのですけれども、海外でも影響が出ていることを認めながら、なぜマウスをとらなかつたということをもう一回先生方に考えていただきたい。

3 点目は何を暴露評価対象物質とするかということです。今回、〇〇が出ていることを評価書には書き込みたいと思えます。ただ、これは植物体にはほとんど出てこない。わずかに畜産物、ニワトリで出てくるということから、一応、懸念、評価書に最終的に盛り込むかは別として、一応、仮計算しておくことは私は必要ではないかというように思えますので、もしこのヒトが鳥肉のかわりに全て鳥肉の肝臓、あるいは腎臓を食べるとしてどうなるかということだと思うのですが、ここは暴露量まで検討しなくていいのかもしれない

のですけれども、一応、その計算に基づいてというように、今、私は考えているのですが、どういう計算式が一番適切かは申しわけありませんが、事務局の宿題としたいと思います。私はそういうふうには考えていますけれども、最大に摂取したとしてその懸念があるかどうか。

個人的見解ですけれども、今回はわずかに出るニワトリですので、メインの代謝物は、植物では F、動物においても F がメインではないかというように私は考えており、G については、私たちはそれについて気づいてはいるけれども、今回の暴露評価対象物質には入らないのではないかというのが、今のところの私の結論です。それぞれ先生方、次回までそれぞれの御専門の立場からお考えいただければありがたいと思います。

事務局、何かこれについてコメントはいかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

困ったなというのが率直なコメントです。というのは、幾つか懸念があって、農薬というのは本来、意図的に使用するものなので、それに関して、VSD のような考え方を適用すべきかどうかという点が一番大きいかなと思っています。私もちょっと御指摘をいただいて、つけ焼き刃的に勉強しただけなのですが、VSD を適用するというのは、どちらかというと汚染物質のように、避けがたい物質の影響を見るときに、これぐらいだったらまあ仕方ないよねという、許容できる範囲はここまでだということのために使う概念なのかなと理解していたので。農薬の場合にはそうではなくて、使わないというリスク管理措置があるわけで、非意図的な汚染というのは、農薬を使用した場合には防げるはずなですよ。そうすると、果たしてそもそもどこまでそういう概念を農薬に当てはめるべきかということに関して、事務局は困ったなと思っているというのが 1 つと、もう一つの問題は、どこかを出発点にして、そこからゼロに向けて線を外挿で引いて、そのときに例えばリスクがこのぐらいだったらこのぐらいの量ですよという試算をしていくのだと思うのですが、その出発点を今どこに置いていいかが、正直言ってさっぱりわからないという。先ほど座長からもあったように、発がん性に関してどこがエンドポイントになるかが、ちょっと見えづらい状況の中で、次回までに試算値を出そうと思うと、一体どこを出発点にしたらいののかなというのがわからないというのがあります。

それから 3 つ目なのですけれども、実は家きんの肉の摂取量というのがございます。1 日平均国民 1 人当たり幾ら、妊婦さんだったらこのぐらい、小幼児だったらこのぐらい、老人だったらこのぐらいとあります。ただ、家きんの内臓に関して日本人のデータというのがありません。すみません、GEMS にどんなデータがあるのかわからないのですけれども、本当に肉と比べていいのかというと、鶏の腎臓をずっと食べ続ける人はまずいないので、それを肉で代用してしまうと、完全にオーバーエスティメイトになるのは見えている。だから先生の御提案が先生方の安心材料としてのネタなのかなと思ったのですけれども、どう捉えてどういうふうに準備をしていいのかという点について、ちょっと困ったなと思っているのが正直なところで、次回までになのか、次回の御議論を経てなのか、

どうしたらいいのかなというのはちょっと迷いました。すみません。

○ 吉田座長

あと、1点申し上げたいのは、この剤は既に化審法で評価が済んでいる物質でありまして、それで既に日本では使用がされているということもあります。

○ 堀部課長補佐

実際、ちょっとインターネットで出荷量を見たら、10 t ベースの使用量があるようなので、もう残留とは全然基本的には桁違いですよ。

○ 吉田座長

そうですね。

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

原体混在物として G の、規格値が定められているのです。

なぜ規格値をこの水準で決めてしまったかということです。遺伝毒性発がん物質であるものに対して、農薬として使用するときには規格値を持っていること自身がおかしな話です。本来であれば、農薬は意図的に使うわけですので、そのようなものについては全て可能性を否定するのが原則と思うのです。

○ 吉田座長

規格値のところはわからないのですが、繰り返し言いますが、親化合物については遺伝毒性なく、発がん性なく、催奇形性なく、というものについて、そこで微量に出てくる、あるいは体の中で出てきた可能性はあるけれども、それがきっちりとしたデータがないものについて、どう考えるかということは、ちょっともう 5 分たってしまいましたので、次回まで先生方がそれぞれお考えいただき、今回はこの点に集中して ADI のこと、代謝物 G をどう取り扱うか、主にこの 2 点についてディスカッションをしていきたいと思えます。

○ 三森委員

ちょっといいですか、農薬としてはこのような混在物や代謝物でこのようなことがあったのは、今までないのではないかと思うのです。意図的に使用される物質の食品添加物の不純物でヒドラジンがあります。カプセルに使っている PVP、ポリビニルピロリドンがあるのですが、これにはどうしてもヒドラジンが入ってきてしまう。これについては、**Margin of Exposure** を出して、暴露量はどのくらいであって、それから計算していくと、ヒドラジンは、これも規格値があるのですが、これよりもずっと下のレベルでほとんど暴露されたとしても問題ない形で評価しているものがあります。ですから、農薬としても同じような形で、避けることができず、どうしても発生してきてしまうということでしたら、そのような形は出すということも一つの手かもしれません。しかし、食品安全委員会ですら今までの評価で農薬はそうではなかったと思います。そのところが一つ大きな問題になります。

○ 吉田座長

そろそろ閉めたいと思うのですが、今、親委員からもコメントをいただきましたけれども、この点については、次回までにできるだけメールベースで送る場合は、全員の先生方に CC でお送りして、ディスカッションの内容を共有して、できればメールで詰められるところまでは詰めて、次回、効率的な審議ができるように、どういう評価形式をとるかということについては、私も考えたいと思いますし、事務局におかれましてもそのようなぜひ御提案をいただきたいと思います。

特にほかにございませんか。事務局にお返しします。

○ 横山課長補佐

御審議ありがとうございました。今日御審議いただいた内容については、評価書案をきれいにいたしまして、申請者に確認すべきところは確認をして、次回までに得られた情報については反映して、準備させていただきます。事前にお送りしたほうがよろしいですね。評価書案については以上です。

○ 吉田座長

すみません、また最後まで終わりませんでしたけれども、ここは非常に重要なポイントなので、2 回に分かれましたけれども、先生方、引き続き御議論に参加していただきたいと思います。

○ 横山課長補佐

では、日程について、本部会については次回は 11 月 15 日金曜日を予定しております。幹事会につきましては、11 月 19 日火曜日の開催を予定しておりますので、よろしく願いします。

それともう一つ、すみません、お知らせです。机上に配布させていただきました資料なのですが、専門委員の先生方に論文などの投稿をお願いするために、熊谷委員長から配布を指示された資料になります。食品安全委員会は、**Official Journal of Food Safety Commission** を英文電子ジャーナルとして、科学技術情報発信流通総合システム上で年 4 回公開するために取り組んでいるところでございます。このような目的でジャーナルを発行する予定です。第 1 号のみ、印刷物としても発行する予定でございます。どうぞよろしく願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。その他ございませんか。

そういたしましたら本日の調査会は終わりたいと思います。どうも先生方、長い間ありがとうございました。