

# 食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第三部会 第34回会合議事録

1. 日時 平成26年3月5日（水） 14：00～17：10

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（DBEDC、ジクロベニル）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三枝座長、納屋副座長、浅野専門委員、小野専門委員、佐々木専門委員、  
田村専門委員、永田専門委員、八田専門委員、増村専門委員

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

姫田局長、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、  
河野技術参与、丸野専門官、南係長、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 DBEDC農薬評価書（案）（非公表）

資料3 ジクロベニル農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験における腫瘍の発生数（非公表）

机上配付資料2 90日間亜急性毒性試験（マウス）における臓器重量（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただ今から第34回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の先生方9名に御出席をいただいております。食品安全委員会

からは 3 名の委員が出席する予定ですが、山添先生は少し遅れて来られるということでございます。

それでは、以後の進行を三枝先生、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

それでは、本日の議事に入りたいと思います。

本日は DBEDC とジクロベニルの食品健康影響評価について審議したいと思います。

それから、開催通知で御連絡しましたが、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。

それでは、資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元でございますが、議事次第、本日の座席表、第三部会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 といたしまして農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 は、本日御審議いただきます農薬 DBEDC の評価書案たたき台、資料 3 は、同じく農薬評価書ジクロベニルの評価書案たたき台、資料 4 は、振り分けの際等に用いました論点整理ペーパーでございます。

机上配布資料が 2 種類ございまして、いずれもジクロベニルに関する報告書等の抜粋部分等でございますけれども、机上配布資料 1 につきましては、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における腫瘍の発生数に関する情報でございます。机上配布資料 2 でございますが、こちらはジクロベニルのマウスの亜急性毒性試験における臓器重量に関するデータでございます。

本来、農薬専門調査会は 1 回 1 剤の御審議をお願いするという原則としてやらせていただいておりますけれども、本日は片方がコメント返しの剤ということもございまして、2 剤の評価書を御用意させていただきました。あらかじめ御了承いただきますようお願いいたします。

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。

○ 三枝座長

委員の先生方、資料はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づく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御報告をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します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。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、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自

由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、今日は DBEDC からですね。DBEDC の食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯を含めて事務局のほうから御説明をお願いします。大田さん、よろしくお願ひします。

○ 大田係員

よろしくお願ひいたします。

資料 2 に基づいて説明をさせていただきます。

まず剤の経緯について御説明いたしますので、資料 2 の 3 ページをお願ひいたします。

審議の経緯ですが、こちら、1969 年に初回農薬登録されている比較的古い剤となっております。2013 年 8 月において、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準の施行に伴い、また農薬の適用拡大、具体的にはパセリとししとうに関連して、厚生労働大臣のほうから評価要請を受けているといった剤になります。

剤の概要については 6 ページを御覧ください。6. の構造式なのですが、御覧のとおり銅を有する農薬というふうになっております。

下の開発の経緯ですが、水溶性の銅塩が菌糸や孢子に吸着して殺菌効果を示すものと考えられております。また、殺菌効果以外にも、強い浸透付着力により虫の気門をふさいで、窒息させ殺虫効果を示すというふうにも考えられております。

なお、この 18 行目に「気門又は気孔」とあるのですが、昆虫に気孔はございませんので削除させていただきたいと思ひます。

おめくりいただひて 7 ページですが、構造式について永田先生と田村先生よりコメントをいただひております。農薬抄録中に記載されている構造式は正確な記載でないこと、また、構造式を訂正するように申請者に御指示くださいということコメントとしていただひておりますので、こちら、先生方から念のため御説明いただければと考えております。

続きまして 8 ページ、動物代謝の説明に移ります。

13 行目、(1) 吸収の試験です。ラット雄 3 匹で血中濃度推移が検討されております。薬物動態学的パラメータは表 1 に示されているとおりです。T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub> 等については表 1 のとおり算出されております。

24 行目、②吸収率ですが、DBEDC の吸収率は少なくとも 89.7%であるというふうにも考えられております。

30 行目、(2) 分布の試験でございます。ページをおめくりいただきます。雄ラット 3

匹と、例数は不明なのですが、妊娠雌ラットを用いて全身オートラジオグラムが作成されております。

DBEDC 経口投与 1 時間後では中枢神経系を除く多くの組織に放射活性が認められており、中でも肝臓、小腸、胃及び腎臓で最も高いというふうな結果が求められました。また、投与 20 日後においても中枢神経系以外のほとんどの組織に活性が認められており、特に骨、歯の高い活性が顕著でありました。また、投与 20 日後の分布は DBEDC の投与とエチレンジアミンの投与で同様の傾向を示しております。

経皮投与も行われております。投与 3 時間後においては塗布部に極めて高い活性が認められているものの、そのほかは低く、肝臓、腎臓に活性が認められた程度でございました。

雌妊娠ラットにおいては、経口投与 1 時間後に胎盤、子宮及び乳腺で母体血液と同程度の比較的高い活性が認められております。一方、胎児の活性は低かったとされております。また、24 時間後では胎盤、子宮及び乳腺が母体血液と同程度の活性であったが、胎児はさらに高い活性を示しており、特に肝臓及び骨で高く、そのほかの組織でも母体血液より高い活性を示したというふうにされております。

23 行目から、②体内分布の試験です。雄ラット 3 匹で実施されております。結果は次のページの表 2 に示されております。中枢神経系を除くいずれの組織においても経口投与 1 時間後に最高濃度を示しており、肝臓が最も高く、次いで腎臓、胃、小腸で高い濃度が認められております。投与 24 時間後には、それらの濃度は 50%以下に低下するものの、96 時間後ともほとんど同じ濃度であり、23 日後においても赤血球や膀胱、横隔膜などに残留が認められております。

続いて 10 ページの 3 行目、(3) 代謝の試験として、①人工消化管液中での分解が見られております。人工胃液、腸液で実施されており、その結果、DBEDC は人工胃液のほうでは開始 5 分で全てエチレンジアミンに分解しているという結果が求められました。人工腸液のほうにおいては、開始 5 分で約 3 割がエチレンジアミンに分解し、経時的変化は認められなかったとされております。

14 行目、②尿中代謝物についても見られております。ラット 3 匹で見られており、結果といたしましては、未変化の DBEDC 及びエチレンジアミンはほとんど検出されませんでした。また、2 種類の未同定代謝物が検出されておりますけれども、そのうちの一方は痕跡程度にしか認められなかったとされております。

22 行目、(4) 排泄の試験でございます。ラット雄 3 匹で行われております。経口投与後 24 時間で尿及び糞中には 81.6%TAR が排泄されております。主に尿中に排泄されており、糞中への排泄は僅かでございます。また、投与後 96 時間までの尿及び糞中への総排泄率は 84.5%TAR であり、呼気中への  $^{14}\text{CO}_2$  排泄は 12.1%TAR でございます。

おめくりいただいて 11 ページ 5 行目から、②胆汁中排泄が検討されております。こちら、雄ラット 3 匹で行われており、胆汁中排泄率は投与後 24 時間で 3.62%TAR、72 時

間で 4.52%TAR と僅かであった。尿及び糞中には投与後 72 時間でそれぞれ 74.2%TAR 及び 7.0%TAR の排泄が認められたとされております。

ここまで、事前に先生方からのコメントは特段いただいておりません。

動物体内試験については以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

まず永田先生に伺いたいのですけれども、この構造式は、私、よくわからないのですけれども、どこが間違っているのでしょうか。

○ 永田専門委員

まず、抄録の 2 ページを御覧ください。ここは構造を同定した、そのへんのいわゆるケミストリーを書いたところだと思うのですよね。これは間違いないのですが、その後の代謝-154 ページを見ていただくと、この中にある構造が、代謝産物はエチレンジアミンが出てきますので、これは見ても明らかにおかしいというのがわかります。

それだけならいいのですが、実はもう一つ、ここをまとめた人は、何かあまり理解していないのではないかと。例えば 180 ページをあけていただくといいのですが、これはまたかなり違うのですよね。棒が引いてある、このアミン同士がこの場合は結合するわけではないので、ということは、各実験において構造がかなりばらばらで不正確。最初のところだけが正しいということなので、化学物質をある程度見ている私としては、こういうデータを出されると、データ自身をちょっと疑ってしまうというのがありますので、そこはやっぱり抄録の中でもきちんとしていただきたいということです。田村先生もそういうことですね。

代謝の部分は、実はデータがあまりないので、これ以上恐らく要求してもちょっと出ないと思って、私はあまり要求しなかったのですが、エチレンジアミンのカーボンラベルして動態を見たのが多いのですが、このベンゼンのほうの代謝がどうなっているかというのが、このスルホン体のほうです、これがないのです。ちょっと書いていませんけれども、それがどうなっているのか気になります、もっと気になるのは、これは恐らく生体内に取り込まれるからだと思うのですけれども、非常に残留性が高い。23 日のデータでもかなり、非常に放射能が組織中に残っていると評価書にも書いてありますので、そこが書いてあるから、記載がちゃんとあればいいかなと思います。

ただ、最後の食品健康影響評価のところ、後でもう一回出てきますけれども、そこにやはり残留性のことをはっきり明記したほうが良いというふうに思いまして、前の文章に書いてある、23 日後においても赤血球、膀胱、横隔膜等に残留性が認められたという文章は、やはりきちんと入れたほうが良いかなと思いまして、ちょっと先走りですけれども、それがきちんと書いてあれば、データとしてはもうこれ以上は無理なのかなというふうに判断いたしました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。この 23 日で  $\mu\text{g/g}$ 、これは多いという……。

○ 永田専門委員

結局、投与した 1 時間、24 時間、96 時間、ここから見ると下がりが全然低いのですね。普通、今まで多くやっていた剤で、大体 96 時間ぐらいでほとんどもう検出限界ぐらいに達するのが大半です。もっと早いものもありますけれども、中には比較的残留性のものもいくつかありましたけれども、私はこれはその中でも特徴的な非常に残留性の高いものというふうに判断していいかなと思います。ただし、ラベルされたものがエチレンジアミンのところですから、そこが生体の中に成分として残っている可能性はあると思うのですね。でも、データとしてはやっぱりこれは残したほうがいいかなというふうに考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今おっしゃった残留性以外のところでは、データは少ないけれどもそこそこいいだろうという判断でよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験のほうに進んでください。よろしくお願いします。

○ 大田係員

11 ページ 14 行目から植物体内運命試験でございます。

植物体内運命試験、15 行目から (1) いんげんでございます。こちら、詳細が不明なため参考資料として記載させていただいております。こちら、塗布で試験が実施されており、代謝物としましては未変化の DBEDC 又はエチレンジアミンが最も多く、そのほか 3 種類の代謝物が僅かに認められております。

この試験について田村先生より下のボックス、植物体内運命試験の目的（代謝物の同定・定量）を達成しておりませんので、参考資料で結構ですというコメントをいただいております。

続いて 25 行目、(2) きゅうりの試験でございます。こちら、乳剤の噴霧処理で実施されております。次の 12 ページ 11 行目からなのですが、結果としまして、表面洗浄液中の代謝物としてドデシルベンゼンスルホン酸又は未同定代謝物の混合物が認められております。また、ベンゼン環の標識体処理 7 日後の洗浄液のみに、カルボン酸側鎖を有するベンゼンスルホン酸の *cis* 及び *trans* 異性体が認められております。また、エチレンジアミン標識体の処理後の果実において主要な放射性成分はグルコースであると考えられており、さらに数種類の未同定代謝物が認められたとされております。また、葉においてはベンゼン環標識体処理後にドデシルベンゼンスルホン酸が 97%TRR、エチレンジアミン標識体の処理後においてはエチレンジアミンが 4%TRR 認められております。

下のボックスにおいて田村先生より 4 つコメントをいただいております。抄録 162 ページなのですが、4 行目からの記載、「DBS は、抽出可能な分解物質に代謝されず、速やかに排出された」というふうな一文があるのですが、その下、7 行目、「表面洗浄液に DBS が含まれている」というふうな文の 2 つの意味は矛盾しないのかと

いうふうなことを御確認くださいというコメントがまず1点。

2点目としまして、カルボン酸代謝物はケイ皮酸の誘導体と考えられますということで2点目のコメントをいただいております。

また、抄録163ページに植物の、この試験の代謝の分解経路が記載されてございます。こちらのカルボン酸の構造式がこれでよいのか御確認くださいということで3つ目のコメントをいただいております。

次なのですけれども、放射性成分がグルコースであると推定した根拠となるデータを御確認ください。また、それに関連しまして、162ページの本文中の記載「グルコースは2-炭素分子の物質であった」と記載がございしますが、その意味を御確認くださいとして4つ目のコメントをいただいております。

続きまして下、(3)いちごの試験でございします。こちら、乳剤を噴霧処理して実施されている試験でございします。ページをおめくりいただいて、結果といたしましては7行目以降、表面洗浄液中にはベンゼン環標識体処理後においてドデシルベンゼンスルホン酸が7~32%TRR、エチレンジアミン標識体の処理後においては、エチレンジアミンが1~5%TRR、グルコースが1~3%TRR、また9種類以下の僅かな未同定代謝物が認められております。果実において認められた代謝物としましては、ベンゼン環標識体においてドデシルベンゼンスルホン酸が2~19%TRR、また糖と考えられる極性放射能が39~82%TRR認められております。そのほかに、グルコース及び未同定代謝物の2つの成分が検出されたというふうにされております。エチレンジアミン標識体の処理区のほうでは極めて広範囲に代謝され、さらに放射能標識炭素は天然物質に取り込まれ、グルコースが主要代謝物として認められたというふうに記載がございました。また、果実抽出物においてはエチレンジアミンが8~12%TRR、グルコースが17~28%TRR、未同定の糖が18~29%TRR、そのほか数種類の未同定代謝物が僅かに認められております。葉におきましては、ベンゼン環標識体処理後にドデシルベンゼンスルホン酸が96%TRR認められております。葉のエチレンジアミン標識体の処理後においては、エチレンジアミンが11%TRR、グルコースが10%TRR、また9種類以下の未同定代謝物が僅かに認められております。

その下、田村先生よりコメントをいただいております。

1点目としまして、抄録165ページの記載なのですけれども、TRRの37~47%を占有する2つの代謝物をグルコースと糖と結論づけた科学的根拠を御確認くださいということでございます。

2点目としましては、ドデシルベンゼンスルホン酸とエチレンジアミンから共通の代謝物、抄録中では「ピークC」というふうに表記されておりますが、こちらが生成することを考察してくださいということでございます。

3つ目としまして、いちごの表面洗浄液に代謝物としてグルコースが検出されることを考察してくださいというふうな要求をいただいております。

植物代謝の試験の 24 行目、こちら、まとめとしまして、植物における代謝経路として、DBEDC はドデシルベンゼンスルホン酸及びエチレンジアミンに解離し、ドデシルベンゼンスルホン酸は糖に一部代謝される一方、エチレンジアミンは広範囲に代謝されてグルコースなどの天然物質が形成されるものと考えられたというふうに田村先生から御修文いただいております。

下のほうのボックスに田村先生から更にコメントをいただいております。

1 点目としまして、DBEDC の殺菌活性成分は銅イオンですので、銅イオンの定量をしていないのか御確認くださいというふうにコメントをいただいております。こちら、今回提出されている抄録におきましては、植物代謝試験において銅イオンの定量は行われていない、記載されていないことを確認しております。

2 つ目のポツとしまして、パセリとししとうに適用拡大が申請されていますが、植物体内運命試験の 2 作物でガイドライン上問題ないのでしょうかというふうな御質問をいただいているのですけれども、こちら、植物代謝試験の植物の選定についてちょっと御説明させていただきます。

先生方のお手元に緑の農薬テストガイドラインがございます。こちら、表紙からおめくりいただいて 16 ページになるのですけれども、縦書きの文章になっております。ページ右側のほうに-16 というふうなページ数が記載されているページなのですけれども、この下のほう、別添表 2、植物代謝に関する試験の対象植物の分類という、植物群と主な作物というふうに分かれている表がございます。こちら、適用作物が属する植物のカテゴリーが左にございまして、例えば適用作物がきゅうりであれば、その左の植物群の中の果菜というところから右の欄に書かれている代表作物から 1 種類の植物を選んで代謝試験を行ってくださいという内容になっております。また、ここに書かれている内容としましては、この植物のカテゴリーが 3 つ以上ある場合には、代謝の経路がそれぞれの植物で同じというふうに認めた上であれば、4 つも 5 つも要らない、3 つまでの試験でオーケーですよというふうな内容が書かれているところです。

その点を踏まえまして評価書のほうを御覧いただければと思うのですけれども、今回、いんげんときゅうりといちごの 3 つの試験が出されております。ただ、いんげんにつきましては、先生からもコメントがございましたが、参考資料というふうにして取り扱っておりますので、今回の評価書で評価資料として取り扱っているのは、果実を食べる野菜のきゅうりと果物のいちごという 2 つのカテゴリーの試験となります。一方で、今回適用拡大申請が出されている作物がパセリ、葉っぱを食べる野菜と、果実を食べる野菜のししとうでございます。ししとうについては、きゅうりの試験でカバーができると考えられるのですけれども、葉っぱを食べる野菜の試験がないということと、あと、いんげんの試験が参考資料となっているので、このへん、ガイドラインに沿っているのかどうか御確認くださいというのが田村先生の御質問の趣旨かと存じます。なので、この点について御議論いただければと思います。

続いて、次のページから環境の試験、説明させていただきます。

3 行目から好氣的土壤中運命試験でございます。結果としましては、土壤中の分解による<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の排出は散布後5日後で0.93%TAR、10日で1.47%TARであったが、その後は5日ごとに2%TAR前後の排出が続き、散布後60日までに17.4%TARが排出されております。

その下、田村先生よりコメントをいただいております。ドデシルベンゼンスルホン酸の動態はエチレンジアミンと異なることが推察されます。ベンゼン環標識のDBEDCを用いて実施していませんが、なぜこれを実施していないのか御確認くださいというふうなコメントをいただいております。

15 行目、(2) 土壤吸着試験でございます。土壤吸着のパラメータは、次のページ、表4に示されております。結果としまして、DBEDCは土壤に対して高い親和性を有しており、土壤中の移動性は僅かなものと考えられております。

14 ページの下のボックスに田村先生からコメントです。DBEDCは、ドデシルベンゼンスルホン酸とエチレンジアミンに速やかに解離します。吸着試験には、どちらか一方、もしくは両方を分析した結果なのでしょうか。御確認くださいというふうにコメントをいただいております。

15 ページ7行目、加水分解試験でございます。こちら、結果としましては、ドデシルベンゼンスルホン酸は加水分解されないことが示唆された。25℃におけるドデシルベンゼンスルホン酸の推定半減期は1年以上と考えられたとされております。

19 行目から、(2) 水中光分解試験でございます。結果としましては、滅菌状態のpH7緩衝液及び自然水中のドデシルベンゼンスルホン酸は日光に対して安定であることが示唆されております。

30 行目、土壤残留試験でございます。結果は次のページ、表5に示されております。容器内の試験においては、推定半減期が11~14日、ほ場試験においては15~120日以上というふうな幅のある推定半減期が示されております。

こちらについても田村先生よりコメントで、分析対象物はドデシルベンゼンスルホン酸かエチレンジアミンどちらでしょうか。ご確認くださいというふうにいただいております。

6 行目、作物残留試験でございます。国内において実施された作物残留試験の結果から、DBEDCの最大残留値は散布1日後に収穫したいちごの12 mg/kgでございました。

こちら、田村先生からのコメントにつきましては、ボックスのとおり、抄録のほうの分析法は、ドデシルベンゼンスルホン酸を分析対象物質としています。一方で、DBEDCの殺菌活性成分は銅イオンですので、銅イオンの定量をしていないのか御確認くださいでございます。こちら、抄録のほうは代謝の試験と同様、銅イオンについては定量等の試験は実施されておらず、記載はございません。

植物、環境については以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

田村先生のほうからたくさん疑問、あるいは確認事項がありますけれども、それを含ませて解説をお願いいたします。

○ 田村専門委員

構造式については永田先生の御指摘のとおりで、実は合っているのは最初のページ、永田先生がおっしゃった最初のところだけで、もう 28 ページ以降から構造式が全部間違っていますので御訂正くださいということ。

それと、8 ページにある機器分析。これ、私たちは抄録の訂正はやらないということになっているので言わなくてもいいのしょうけれども、8 ページ、NMR のチャートが載っているのですけれども、水がどんと出て、あとベンゼンのところの 2 プロトン出てくるところと、アルキルの末端の、H の積分値のところ、全然合いそうにないような気がするのですが。

○ 横山課長補佐

すみません。御指摘があったことを伝えさせていただきます。

○ 田村専門委員

あとは、英語の訳があまりにもひどいのではないかと思います。その中からこれだけのことをかみ砕いて作ってくださったので、この評価書案をお作りになるときに、事務局の方、非常に御苦勞なさったのだらうと御推察します。

例えば、先ほどの 12 ページの私のコメントのところですけども、植物代謝で「速やかに排泄された」という表現を使っていて、代謝されない、分解するとか、そういう表現を使っていませんので、この抄録をお書きになった方が、先ほど少し永田先生もおっしゃったのですが、十分理解した上で抄録を訳したのかどうかというのは疑問が非常に残りました。

そういう中で抄録の、例えば 162 ページの本文中ではケイ皮酸と思われるような構造式を書いています。上から 10 行目ぐらいに、 $\text{CH}=\text{CHCOOH}$  という構造式があるのですが、不飽和鎖の短縮したカルボン酸と書いてありますが、162 ページのところですが、これに直接ベンゼン環がつくとケイ皮酸になってきます。ところが、163 ページの代謝マップを見ると *trans* 不飽和カルボン酸、*cis* 不飽和カルボン酸と書いてありますよね。したがって、書いていることが本当かどうか全くわからないということと、それと、一番最後の 180 ページの全てをまとめた代謝分布経路図の不飽和カルボン酸のところも、左側のスルフェニルカルボン酸というのが書いてありますが、その上のところに括弧して  $(\text{C}_n\text{H}_{2n-4}) \cdot \text{COOH}$  と書いてありまして、ここが不飽和カルボン酸ということの意味しているのだらうと推測しますが、この  $2n-4$  というのも、実は抄録の 162 ページには合わないのですね。評価できないと言いたいところですが、確認をしていただきたいということです。

あと、グルコースになったと書いてあるのですが、その根拠がわからないということと、

「グルコースは 2-炭素分子の物質」というのが抄録に書いてあるのですが、ここも理解できません。

ということで、全て事務局から御説明のあったとおりで、企業にやはり確認をしていただきたいということです。

もう一つ、土壌代謝のところでは、化合物が一方しかラベルしていないので、それでこの化合物の環境動態というのを把握したというふうに言えるかどうかということを御確認いただきたいということです。

以上です。

○ 堀部課長補佐

先生と目が合ってしまいました。今の最後の土壌の試験のラベルに関してなのですが、実は OECD のガイドライン上も、どこにラベルしなさいということが明確にはなっていないのです。唯一書いてあるのは、**most stable** などところをラベルしなさいということだけが書いてあるので、恐らくガイドラインに忠実にラベルする場所を選ばれただけかなと、この書き物から考えれば推測されますということはお答えとしてはできるのですが、やっていないかどうか、存在の有無に関してお答えするものではなく、そういう考え方で出されたものだけということだけ、まず御理解いただければと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

田村先生、いろいろ御不満もあるでしょうけれども、まず先生が御指摘になったところは申請者のほうに確認をするというのが第 1 点。それから、分析したものが **ED** か、**DBS** か、それをはっきりさせるということは必要だと思いますけれども、全体的に見て、この内容ではどうしようもないのか、何とかアクセプタブルなのか、そのへんの御判断をまずいただきたいのですけれども。

○ 田村専門委員

実は最後の食品健康影響評価のところに関係してくるのですが、34 ページのところですが、ここは永田先生に原則論で恐縮ですがお尋ねしたいところですが、**DBS** というのが動物代謝では出てこないですね、結局、ドデシルベンゼンスルホン酸の毒性試験、代謝試験として植物のほうも見ているのだろうということになるのですが、そうすると、ドデシルベンゼンスルホン酸が植物のみに **10%TRR** 以上出てきたということになりますので、この剤としてはここがポイントになるのだろうと思います。そこがきちんと、この評価書で明らかになっていれば、そのほかの代謝のことに関しては事務局で御確認いただくことで結構だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今のお話からすると、物足りないけれどもアクセプタブルだということよろしいですか。

永田先生、どうぞ。

○ 永田専門委員

このドデシルベンゼンスルホン酸って、界面活性剤ですよ。本来なら動態をやらないといけないと僕も思うのですが、さっき言ったように残留性が高いというコメントを入れてもらえば、僕はそれでアクセプタブルかなというふうに判断しました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。田村先生、それでよろしいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それで、DBS を対象に加えるかどうかというのは、後ほどまた議論したいと思います。よろしくお願いします。

事務局、何かありますか。

○ 堀部課長補佐

先ほど田村先生から、動物の代謝で DBS が出ない、この評価書上認められないという意味でおっしゃったのだと思うのですが、永田先生にフォローしていただければありがたいのですが、この動物代謝の試験においては、ラベルされたのがエチレンジアミンのところだけをラベルしているの、実はフェニル環とか、それに続く側鎖のものがどこに行ったかというのは、放射性物質としては追いかけれない状態にはなっているのですよね。代謝マップ等を見ている限りにおいては DBS が動物でも出てくるのではないかと推定をしているのですが、そこは動物代謝の目から御覧いただいて。この化合物はそこは切れるのですよね。

○ 永田専門委員

人工消化液でやりましたよね。あれで切れていますから、投与してもすぐ切れて、それが吸収されるかという問題があるのです。要するに界面活性剤ですから。

だから、そこらへんの吸収率をやるなら、もうそこをラベルしたやつを投与して見るしかない僕も思ったのですが、それをやっていないですよ。要求事項として、一応メーカーに問い合わせてもいいと思います、やったかどうか。やっていなければ、ではどうするかというと、さっき言ったようなところで受け入れざるを得ないのかなというのが私の考えです。

○ 田村専門委員

最初から申しわけありませんが、作残では、先ほど御報告いただいたように両方を使っている。アルキルベンゼンスルホン酸を比色定量として測定するという、だから作残の対象物質としては DBS を追いかけている。ところが動物代謝では見ていない。だから、実験デザインがきちんとできていないというふうに、正直言うと私は考えました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。田村先生のお考えを伺っていると、それが最後に暴露評価対象

物質にするかしないかにかかわってくると思いますので、後ほどまた議論したいと思えます。よろしくお願いいたします。

それでは、薬理以降に進んでいただきたいと思えます。よろしくお願いいたします。

○ 大田係員

16 ページから、13 行目、一般薬理の試験でございます。結果については次のページ、表 6 にお示ししております。

こちら、小野先生から、中枢神経系の試験で用いられた溶媒の濃度について御修文いただいております。そのほか、特段先生方からのコメントはいただいております。

次のページ、18 ページ 3 行目から急毒の試験でございます。結果は下の表 7 に示されております。ラット、マウスの経口で行われた試験においては、1,000 から 1,760 ぐらいの LD<sub>50</sub> が得られております。

次、ページをおめぐりいただいて、19 ページ 4 行目、皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

(1) としまして、マウスの原体で行われた皮膚感作性試験でございます。こちら、皮膚感作性は陽性でございます。

9 行目から、(2) ウサギの試験でございます。こちら、刺激性の試験が原体で行われておりませんでしたので、製剤の試験を記載させていただいております。こちらの刺激性の試験におきまして、眼粘膜に対し強い刺激性が認められたが、250 倍希釈液では刺激性はなかった。皮膚においては弱い刺激性が認められたとされております。

急毒、刺激性については以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

小野先生から溶媒の濃度を加えていただきましたけれども、そのほかでは特に問題はないようですけれども、浅野先生、何かございますか。

○ 浅野専門委員

特にはないです。

○ 三枝座長

小野先生、よろしいですか。

○ 小野専門委員

ないです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今までのところは問題ないと思えますので、亜急性毒性に進んでください。

○ 大田係員

19 ページ 15 行目から亜急性毒性試験でございます。こちら、最初に「事務局より」のボックスとして御説明させていただいておりますが、先生方にお送りした評価書案から若

干変わっているところがございます、一部毒性試験の投与量について、当初単位を ppm と記載してお送りさせていただいた試験がいくつかございますが、こちら、事務局で抄録からの転記ミスがございます、正しくは ppm ではなくて、目標投与量としての単位、mg/kg 体重/日という単位でございました。こちら、例えば下の表 8 を御覧いただければと思うのですが、目標投与量の 10 mg/kg 体重、100 mg/kg というふうなのが上に書いてあって、その下の 11.0 や 103 というのが実際に食べた値、実測値の検体摂取量が示されているという状況になっております。なので、毒性試験のほう、ppm が修正されて mg/kg となっておりますのは、そのように餌の混ぜ具合を調整した目標投与量が設定されている試験がこのように修正されておりますので、その点を踏まえて御覧いただければと思います。転記ミスがございます大変申しわけございませんでした。

それでは、亜急性について試験の説明をさせていただきます。

18 行目から (1) 90 日の亜急性毒性試験、ラット 1 本目の試験でございます。こちら、毒性所見は次のページの表 9 に示されております。

まず 8 行目の「事務局より」のボックスで事前に先生方へ問いかけをさせていただいております。

①としまして、抄録では 100 mg/kg を無毒性量とされておりますが、評価書では 100 mg で認められた白血球の減少を毒性所見としてとらせていただきました。この取り扱いについて御検討くださいというのが 1 点です。この 1 点目の問いについては、小野先生、三枝先生、高木先生、浅野先生より、了解しましたというふうな御回答をいただいております。

また、②としまして、血液生化学検査値に統計学的有意差が認められているいくつかの項目がございます。こちら、抄録の 65 ページなのですが、総タンパクの減少、血糖の増加、ナトリウムの増加がございますけれども、こちらは用量依存的な変化が認められないので毒性とはしていない。尿素窒素及びコレステロールの変動についても評価書上では毒性としないというふうに扱っておりますが、このような扱いでよろしいでしょうかということで先生方にお尋ねしておりますが、4 人の先生方からは毒性としなくてもよいという回答をいただいております。

以上により、この試験の無毒性量としましては、雌雄とも 10 mg/kg、実測値としては雄 11.0、雌 11.0 mg/kg 体重であると考えられたとされております。

同ページ 10 行目から、(2) 90 日間のラットの 2 本目の試験でございます。ページをおめくりいただいて、認められた所見は表の 11 に示されております。こちら、表の 11 について小野先生、三枝先生、浅野先生から所見等の修正をいただいております。

また、15 行目の「事務局より」のボックスにおいて、100 mg/kg 体重/日の投与群の雄で認められた A/G 比の増加なのですが、こちら、抄録では毒性とされておりましたので、評価書案でも同様に毒性としておりません。この取り扱いについて御確認くださいとお尋ねしておりましたが、小野先生、三枝先生、高木先生、浅野先生より毒性

としなくても結構ですという回答をいただいております。

そのため、この試験の無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重、実測値として雄は 108 mg、雌は 117 mg/kg 体重であるとさせていただいております。

続きまして 22 ページの 2 行目、(3) 90 日間のマウスの試験、1 本目でございます。こちらで認められた所見は、下の表 13 に記載させていただいております。小野先生、高木先生、浅野先生、三枝先生から御修正いただいております。

こちら、事務局からも、次のページになるのですけれども、ボックスで事前に問い合わせをさせていただいております。

①としまして、100 mg/kg 体重/日投与群の雄において肝の絶対、比重量ともに有意に増加が認められたので毒性としておりますと、これについては高木先生と浅野先生から、毒性にするということで了解しましたという御回答をいただいております。

また、②としまして、1,000 の雄で認められた赤血球の減少と、各投与群の雄で認められた白血球の減少、こちら 2 つについては毒性としておりません。一方で、1,000 の用量の雄で認められた血清 ChE の増加については、肝臓にかかわる所見として評価書中毒性とっております。これらについて御検討くださいというふうにお尋ねしていたところ、小野先生より、1,000 で認められた雄の赤血球の減少については、雌の貧血所見との関連性もございますので、毒性を示唆する変化としたほうがよいと思います。そのほかについては事務局案に同意しますというコメントをいただいております。それに従って、表中、評価書案を修正させていただいております。

そのため、こちらについては無毒性量は雄で 10 mg、実測値として 8.12 mg、雌で 100 mg、実測値として 83.3 mg/kg 体重であるとさせていただいております。

23 ページ 2 行目から、(4) 90 日間のマウスの 2 本目の試験でございます。こちら、所見については次のページ、表 15 に示されております。この試験、表 15 の 100 mg の雄で認められたコレステロールの増加と肝の絶対・比重量の増加について、毒性としてよいかどうか御検討くださいとして先生方にお尋ねしておりましたが、小野先生、三枝先生、高木先生、浅野先生から、毒性としてよろしいと御回答をいただいているところでございます。

こちらは無毒性量を設定できておまして、雄で 10 mg、実測は 8.77 mg、雌では 100 mg、実測値として 89.3 mg であると考えられたというふうにさせていただいております。

あと、こちら、マウスの 2 本、①と②の試験なのですけれども、朝、親委員の先生方にレクを行ったときに指摘がございまして、①と②の試験、同時期に同じ内容で実施されている試験でございます。何で同じ時期に同じ用量で同じような試験、同じマウスを使っただけなのに、申請者に事前に確認はしたのですけれども、理由はわからないという回答が得られているところです。

続きまして 24 ページ 5 行目、(5) 28 日間亜急性毒性試験、イヌの試験でございます。こちらの毒性所見については、次のページ、表 16 に示しております。こちら先生方か

ら修正をいただいております、現在見え消しで反映させていただいております。

特段御意見はいただいているのではありませんけれども、下のほうの 5 行目の事務局のボックスで御議論いただきたい点がございまして。こちらのイヌの試験、1 群雌雄各 2 頭で実施されている試験ですけれども、現段階では評価書で検査項目に問題はないと考えられておりますので、評価資料として扱わせていただいております。ただ、OECD ガイドラインや農薬テストガイドラインにも、イヌなど非げっ歯類を用いた 28 日間の亜急性試験の毒性試験ガイドラインはないので、適正な動物数の判断というのはちょっとわからないところがございます。このままこの試験、評価資料として記載してよろしいかどうか御議論いただければと思います。

亜急性については以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

順にやっていきたいと思うのですが、まず、大筋において先生方、大体意見が一致していると思います。それで、細かい点を、まず 1 点は、表 11 で体重が低下なのか、増加抑制及び減少なのか。細かいことですが、浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

抄録をそのまま見ますと「増加抑制と減少」。時期によって減少に変わってくるということはあるので、これを私としては両方記載したのですけれども。

○ 三枝座長

私も抄録に従ってということなのですが、小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

そうですね。もとの事務局案だと増加抑制のみが書いてあったので、データを見ましたところ明らかに低下していましたので、僕は短絡的に「低下」と書いたのですけれども、「増加抑制及び減少」というふうを書くのであればより正確だと思いますので、そちらでよろしいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、この表は浅野先生の案を採用していただくということでお願いします。

それから、私は所見の後に、統計的処理は実施されていないというよりは、具体的に全部が出たのか、こういう数字があったほうが、どの程度の影響なのかというのがよりはっきりすると思ったのですけれども、そのへんは、浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

そうですね。例数として入れるか入れないかというのは、あったほうがよりはっきりとわかると思うのですが、一応どの用量からその所見が見られているかという判断ができていけばいいかなと思って、例数は特に私は気にしなかったのですけれども、記入しても、よりはっきりすると思いますので、それでよろしいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

記載があったほうがわかりやすいのは明らかだと思います。ただ、今までは書いていなかったような気もするのですけれども。

統一性の問題を考えると決めておいたほうが良いような気がするのですが、例えば、今回のように統計処理が実施されていない場合は書くか決めてからそうするみたいな。

○ 三枝座長

ありがとうございます。多分決め事はなかったのではないかと思います。今クリアに小野先生に言っていただいたので、統計処理をしていないときは例数を書くというのが、より理解を進める上でいいと思うので、事務局、そういうふうにするのは無理ですか。

○ 堀部課長補佐

できなくはないというのが答えにはなるのですが、なぜ少し困った顔をしたかということだけを申し上げておきたいと思います。

この試験は 90 日の試験で  $n=10$  程度のものなのでいいかなと思うのですが、長期の試験で統計処理がない場合には、 $n$  が 50 とか 60 とかになってきて、そのときの数字を書くというのはどういうふうに表現すればいいのかなと。単純に 55 分のいくつとか書けばいいというような単純な作業かなと思うのですが、それこそ途中死亡動物をどうするかとか、そういうことを考え始めると大混乱が起きるのかなと思ったので、そのへんでどうしたものかなと単純に思ったというだけでございます。あとはお任せします。

○ 小野専門委員

あったほうがわかりやすいと言っておきながら何ですけれども、病理の所見だとグレードもあるので、単純に例数というわけにいかない場合もきつとあると思うので、ちょっと単純には決められないのかなという気はします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、これは私の追記は消してください。

次にいきまして、同様の理由で表 13 も、この網かけの部分は消すということをお願いします。だから、19 行目のこの消した部分はよみがえるということで、よろしくをお願いします。

あとは先生方、事務局案に沿って了承されていると思います。

それと、表 16 の浅野先生が追記していただいた発現時期ですね。これはあったほうが良いように思うのですが、小野先生、いかがでしょう。

○ 小野専門委員

そうですね。あったほうがわかりやすいと思います。ここは記載でよいと思います。

○ 三枝座長

では、これは浅野先生の追記をそのまま残していただきたいと思います。  
亜急性のところでは浅野先生、ほかに何かございますか。

○ 浅野専門委員

特にございません。

○ 三枝座長

小野先生、よろしいですか。

○ 小野専門委員

特にないです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは慢性毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願ひします。

○ 横山課長補佐

すみません。このイヌの……。

○ 納屋副座長

24 ページの (5) の 28 日間のイヌの試験が、例数がガイドラインは 4 例というふうになっているのにもかかわらず 2 例でやってきて、それで評価ができると皆さんが判断されるのかどうかということなのですね。当時のガイドラインは 2 例でよかったのでしょうか。そこがポイントだと思います。

○ 三枝座長

すみません。積み残しましたけれども、それは先ほど御説明があったと思うのですが、28 日の試験というのが例外的であるのでということで、慢性試験の一つの予備試験のような気がするのですが、今、納屋先生のほうから疑問が呈されましたけれども、小野先生、いかがですか。2 匹でいいのかということなのですか。

○ 小野専門委員

いくらイヌだからといっても 2 匹でもいいかと言われると、ちょっと厳しいかなという気はするのですが、毒性情報として全く役に立たないというわけではないと思いますので、そういう意味では参考資料としたほうがいいのかもしいかなと思います。もっと長期のイヌの試験がありますよね。ありますので、この試験に関しては参考資料という形でも構わないとは思っています。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

そうですね。これ、ガイドラインにないのですよね。しかも、その状況で GLP というのは別にいいのですか、そういう記載に関しては。

○ 横山課長補佐

GLP は試験の質の保証の問題で、ガイドラインの問題ではないので。

○ 浅野専門委員

だから、例数も含めて必要なのかなというふうに考えたのですけれども、今、小野先生がおっしゃったように参考資料として、ただしデータとしては、次の長期に対しての参考資料となると思いますので、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

評価対象とするか、参考資料とするかということなのですから、参考資料のほうがよろしいですか。

事務局に伺いますけれども、その場合にげっ歯類以外の動物ということで、そこが欠けるのですけれども、それでもよろしいのでしょうか。

○ 横山課長補佐

そうですね。今ちょっと御意見をいただいていたところですが、長期の試験も実施されておりますので、そこでイヌの毒性を判断いただけるかどうかという点がポイントになるかと思っておりますので、まず長期を御覧いただいて御確認いただければと思うのですけれども。

○ 小野専門委員

長期の試験が評価できれば、こちらは参考でも構わないという話ですね。

○ 横山課長補佐

そのように御判断いただいた例もあります。

○ 小野専門委員

今の話とあまり関係がないのですけれども、農薬抄録の 78 ページの下に表があるので、右から 2 列目の下から 2 段目の数字が 96 って、これ、9.6 の間違いだと思うので、これは直してもらったほうがいいと思います。

○ 横山課長補佐

伝えます。すみませんでした。

○ 三枝座長

それでは、1 年間慢性毒性のイヌの試験を見た後で判断したいと思いますので、よろしくお願いします。

それでは、慢性毒性試験、お願いします。

○ 大田係員

25 ページ 7 行目から、慢毒試験、発がん性試験、説明させていただきます。

8 行目、(1) ラットの 2 年間併合試験でございます。毒性所見等は次のページの表 18 に示されております。こちら、2 年間で見られた所見と 1 年間における毒性の所見を分けて表を記載させていただいておりますけれども、先生方から、1 年間において認められた所見は 2 年間の所見とあまり内容も変わらないので削除してもよいのではないかという御意見をいただいております。あと表中の所見、先生方からいくつか御修正をいただいております、見え消しで反映させていただいております。こちらの試験では、発がん性は認めら

れておらず、無毒性量については雌雄とも 100 mg、実測値としては雄 95.7 mg、雌 116 mg/kg 体重であるというふうにさせていただいております。

26 ページ 15 行目から、(2) 2 年間のマウスの併合試験でございます。こちら、16 行目、マウスの系統が JCR と記載されておりますけれども、抄録の 100 ページを御覧いただきますと、JCL/SLCK マウスというふうに書かれており、恐らく ICR であろうというふうに先生からは御指摘をいただいておりますので、こちら、ICR と修正させていただきたいと思っております。

試験の結果については 27 ページの表 20 に示させていただいております。こちら先生方から表中若干の修正をいただいております。また、こちらの試験についても、2 年間で見られた所見と 1 年間において見られている所見で別々に表を書いておりますが、先生方からは、1 年間における所見の表は不要ではないかという御意見をいただいているところです。

さらに、小野先生から摂餌量減少傾向について御意見をいただいておりますが、こちら、大変申しわけございません。事務局で抄録から転記ミスがございまして、抄録の 100 ページを御覧ください。下のほうに摂餌量及び食事効率という記載がございしますが、摂餌量については各投与群とも異常はなかったというふうに記載されていて、食事効率に減少傾向が認められたというふうにされておりました。ですので、そもそもの記載が間違っておりましたので、その点を踏まえて、修正等をいただけたらと思っております。

さらに、この試験、次のページの 1 行目のボックス、「事務局より」として示させていただいているのですけれども、102 週と殺群で複数の臓器にアミロイド変性が認められております。具体的には雌の 100 mg で小腸 4/10 例、1,000 mg で筋肉に 3/10 例認められているのですけれども、加齢による変化とされておりますので、評価書においても毒性とはしておりません。これらの取り扱いについて御検討くださいとしておりましたが、小野先生、三枝先生、高木先生、浅野先生からは、加齢によるもので了解しましたというふうに御意見をいただいているところです。

なので、こちらの試験については、無毒性量、雌雄とも 100 mg で、実測値として雄は 99.7、雌は 9.02 mg/kg 体重であると考えられたとさせていただいております。また、発がん性はこの試験でも認められておりません。

次、28 ページ 3 行目から、(3) 1 年間のイヌの慢毒の試験でございます。こちらが今のところ ADI の設定根拠となり得る試験でございます。毒性所見は下の表 21 に示されております。22.2 mg/kg の雄において心臓の重量減少が認められていて、同投与群の雌においては肝重量の増加が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも 11.1 mg、有効成分としては 5 mg/kg 体重/日であると考えられたというふうにさせていただいております。こちらの試験においては、特段先生方からのコメントはいただいておりますが、先ほどの 28 日間のイヌの試験等を含めて御議論いただければと思っております。

長期の毒性については以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

長期試験についても特段問題になるようなことはないと思いますけれども、表 18-1 の、この「及び摂餌量減少傾向」というのは、先生方、これはなくてよろしいですね。

ありがとうございます。

あと、細かい単球の減少とか好塩基球の増加、クロールの増加、これに関してはいかがですか。データとしてはそれほど重要ではないと思うのですけれども。

○ 小野専門委員

単球とか好塩基球とか、白血球自体には影響はなかったもので、1 種類だけ変化したやつは、僕は消してしまったのですけれども。

○ 三枝座長

浅野先生、よろしいですね。ありがとうございます。

それから、JCR マウスは ICR でよろしいですね。

それと、先ほど御説明がありましたけれども、表 20 の「摂餌量減少」ではなくて食事効率の極めて僅かな減少ということなのですから、これは特段入れなくてもいいように思うのですけれども、先生方、どうでしょうか。

ありがとうございます。ですから、この表は修正していただいたそのままをお願いします。

それと、(3) のイヌの試験なのですから、これも臓器の重量変化ぐらいのことなのですから、先生方、この試験結果には特段の御意見もないようなのですけれども、そうしますと、先ほどに戻りまして、28 日のイヌの試験、これの扱いなのですから、4 頭ずつで 1 年間見ているということで、小野先生、御判断をお願いします。

○ 小野専門委員

いわゆる毒性用量というか無毒性量については、この 1 年の試験で判定ができると考えます。ただ、先ほどの 28 日の試験はもう 1 段階上の 500 まで投与して、血液生化学の変化だとか病理変化みたいなものが見られていますので、いわゆる毒性のプロファイルというものを知る意味では 2 例とはいえこちらの試験も重要で、そういう意味ではこの試験も、先ほど参考でいいと言いましたけれども、評価資料として見たということで構わないのではないかなと。要するに、毒性の判断は、無毒性量を知ることが重要で、どんな毒性が出るかという毒性のプロファイルを知ることが重要で、500 まで投与している 28 日間の試験は 2 例しかいませんけれども、出ている所見に関しては、これは被験物質の投与によって起こった所見ということでプロファイルについて判断できますので、無毒性量とかという判断ではなくて、毒性のプロファイルを知るための評価に使ったという意味では、参考資料というよりも評価に使ったという扱いで構わないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

今の小野先生のお話、全くそのとおりだと思います。表 21 は絶対重量だけの変化ではありませんけれども、肝臓のほうにもちゃんと変化が出ていますし、所見として長期のものでは見られていないのが腎臓での変化なのですね。これは高い用量では軽微・軽度ですけれども腎臓に若干障害が起こってくる可能性があるぞというのも見られますので、そういうプロファイルとして残すというのには賛成いたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。毒性の立場から、これは評価対象にするというような結論なのですけれども、納屋先生、よろしいでしょうか。

○ 納屋副座長

毒性の専門の先生方が納得されていますし、ガイドラインで匹数が足りないという杓子定規な判断ではなくて、サイエンスに基づいたエキスパートジャッジをなさっていらっしゃいますので、全く異存はございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 横山課長補佐

すみません。今、得られたプロファイルについては評価する上で重要なものだ御判断いただいています。ただ、2匹ということでNOAELを判断するというようなものではなくてというふうに御意見いただいたので、そこをこの評価書案に表現するとすると、まず無毒性量の記載は削除させていただいたほうがよろしいですか。まずその点を御確認いただきたいのと、追記する事項として、2匹で実施された試験ではあるが、毒性プロファイルについては本試験により把握できるものと判断したとか、もう少しいい記載があれば御教示いただきたいのですが、そのような整理でよろしいかどうか御確認いただければと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。これを評価対象にするという根拠は、小野先生がおっしゃったようにプロファイルははっきりしているので、その理由で評価対象としたと、それでよろしいですね。

それと、2匹といえ一応無毒性量が出ていますけれども、この表記はいかがいたしましょうか。私はあってもいいような気がするのですけれども。

○ 浅野専門委員

もし無毒性量の表記を残すのであれば、20 mg の雌の硝子滴沈着を毒性として入れるかどうかというのが、ちょっと私は疑問なのですけれども。上で空胞化があるので、次の軽微な所見も毒性所見として入れているわけなのですけれども、これを除いて 20 mg と

というのが雌雄とも無毒性量、雄の近位尿細管の硝子滴沈着だけのものは除いてという考え方というのが私はいいのではないかと思うのですけれども。つまり、100 mg/kg 体重以上で毒性所見が認められて、20 mg は雌雄とも毒性所見なしという、そういう判断であれば、この試験に関しては無毒性量、雌雄とも 20 mg という記載がいいのかなと考えます。

○ 三枝座長

この「軽微」という……。一応下がっていくというか、用量依存性が何となくありますけれども、2匹では難しいですね、これは。

○ 納屋副座長

そこまで無理をなさらなくてもいいのではないですか。

○ 小野専門委員

ちょっといいですか。実験で求まる無毒性量というのは出ると思うのです。数値としては、何も無い量が無毒性量ですから。

ただ、いわゆる ADI とかを判断するための無毒性量としては使わなかったというような記載にしてもらいたいと思うのですよ。いい言葉が思い浮かばないのですけれども、要するに、無毒性量が求まらないのではなくて、無毒性量というのは、どんな実験をやっても毒性が出ない用量があれば無毒性量なのです。だから無毒性量は求まるのだけれども、この試験で求めた無毒性量は、いわゆる ADI とかを判断するために使う数値には用いないというふうに判断するという扱いはできないですか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。その点については、1年のほうでより長期の試験で無毒性量が出ているので、ですから、これがたとえ 20 mg/kg 未満であったとしても、それは最後には評価できると思います。そういう例は今までにあったと思いますので、その線で、浅野先生、20 未満でよろしいですか。ですから、この試験としては一応無毒性量は 2 匹の試験といえども出していいのではないかというふうに思いますけれども。

○ 納屋副座長

小野先生がおっしゃったように、雌雄各 2 匹だけれども、しっかり 500 mg まで投与してあって毒性徴候も出ているから、この試験は毒性のプロファイルを把握するためには有用な試験であるので評価資料とした。ただし、2 例から無毒性量を求めるのは少し無理があるので、無毒性量の記載はしないという形でおさめると、後々の 12 か月の試験が生きてくるのかなと思うのですけれども、そのあたり、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

先生方、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

その案に賛成です。

○ 三枝座長

では、納屋先生が丸くおさめてくれましたので、その案に従ってやりたいと思います。よろしく願いいたします。ですから、ここでは、この 28 日の試験の無毒性量ということとは特に述べないということで処理したいと思います。

○ 納屋副座長

プロファイルに有用だということは、先ほど横山さんがおっしゃった文章を追加していただければいいと思います。議事録に残っていますね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは生殖のほうに入っていきたいと思います。よろしく願いします。

○ 大田係員

29 ページ 2 行目から、生殖発生毒性試験でございます。

3 行目、(1) 2 世代繁殖試験、マウスの試験でございます。こちらの試験、まず 30 ppm、3,000 ppm の 2 用量で実施されている試験となっております。また、本試験は 2 産目の帝王切開の胎児に及ぼす影響が検討されておりまして、それを見ることによって催奇形性について確認されているというふうな試験設定になっている試験でございます。

毒性所見については次のページの表 23 に示されております。こちらの試験の結果としまして、繁殖能に対する影響は認められなかった。さらに胎児の観察においても催奇形性は認められなかったというふうな形で評価書をまとめさせていただいております。

「事務局より」のボックスとしまして、次の 30 ページ 2 行目から事前に先生方に問い合わせをさせていただいております。

まず、こちら、先ほども説明いたしましたことにも関係いたしますけれども、げっ歯類を用いた催奇形性試験は実施されていなかったもので、この 2 世代繁殖試験の 2 産目の胎児の検査結果から催奇形性について記載しておりますとしております。

さらに②としまして、抄録において体重増加抑制や出産児数等の減少などの所見が 3,000 ppm 投与群の親動物や児動物で見られておりまして、これら統計学的有意差のある変動について、抄録では異常所見ではないとされているのですけれども、評価書においては所見として表中に取り扱いをさせていただいております。これについて先生方に事前に御意見を伺っているところです。

納屋先生、八田先生、お二人とも、事務局の判断を支持しますというふうに御意見をいただいております。また、こちら、2 用量でしか実施されていないことについて、ガイドラインとの整合性はどうかというふうな御意見を先生方からいただいているのですけれども、この試験実施当時のガイドラインでは 2 用量でも大丈夫というふうなガイドラインになっておりまして、実施当時のガイドラインには一応合致はしているという説明をさせていただきます。

次、30 ページの 4 行目、(2) のウサギの発生毒性試験でございます。こちら、所見は表 24 に示されております。100 mg/kg 体重の母動物では体重増加抑制、同用量の胎児で

は骨格変異、骨化遅延等が認められたというふうな結果になっております。催奇形性は認められなかったというふうに評価書をまとめさせていただいております。

こちらの試験について、先ほどの 30 ページのボックスで八田先生から、ガイドラインにのっとってやられているのでしょうかというふうな御疑問をいただいておりますけれども、こちら、本文中に 25、50、100 の 3 用量でやられているというふうに記載がされておまして、現行のガイドラインには沿って試験が行われているというふうになっております。それ以外に先生方からの特段のコメントはいただいております。

生殖発生毒性については以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生、特にございませんか。

○ 納屋副座長

以前にも同じような試験デザインのものがありましたよね。繁殖試験で 2 用量で、なおかつその中で子供の検査をやって奇形の評価をしていると。その時も、まず当時のガイドラインはどうなのでしょうということを教えていただいて、このとおり、この試験設計でガイドラインが書いてあったということから、多分これもそうなのだろうなど。そうだろうからしょうがないねということで今回、仕方がありませんねという回答を差し上げたのですね。以前同じスケールでもものを見ておいて、今回だけ 3 用量やっていないからダメだよとはなかなか言いづらいですし、しっかりと高い用量までやってあって、高い用量のほうでは毒性影響が出ているということと、低い用量で無毒性量が捉えられているということであれば、これで仕方がありませんという判断をさせていただきました。

ウサギはよろしいですね。3 用量とりあえずやってあって、ウサギの試験は随分後になってやられていますので、3 用量で、その当時のガイドラインでやられたのだらうと思います。

以上です。

○ 三枝座長

八田先生、いかがでしょうか。

○ 八田専門委員

マウスの 2 用量の判断といいますか解釈は、もう受け入れざるを得ないのかなということで、ウサギのほうは、ちょっと私が表 24 を見て、マウスが 2 用量でウサギも 2 用量かと思ってちょっとムツとしまして、それでちょっと書いてしまったのですけれども、今、本文を改めて見まして、もう一つあって全然問題ありません。「以下」と書いてあるので、ぱっと見たときにわかりにくいかなという、ちょっと言いわけです。すみません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。八田先生の心も鎮まったようですから、それでは、生殖発生性のほうでは特に問題がないようですから、遺伝毒性お願いいたします。

○ 大田係員

31 ページ、13 行目から遺伝毒性の試験でございます。こちら、試験結果については次のページ、表 25 に示しております。1 つ、非 GLP で行われている Ames の試験で陽性が出ておりますが、残りの試験では全て陰性でございました。

この試験結果について増村先生、佐々木先生から同様のコメントをいただいております。内容といたしましては、こちら、Ames の試験が非 GLP で 1 件、GLP でもう 1 つ行われているのですけれども、非 GLP では陽性、GLP のほうでは陰性というふうに結果が異なっております。さらに、結果だけでなく、試験内容の成育阻害の出方についても大きく異なっているので、結果の不一致についてどのように考えるか申請者に考察を求めてくださいというふうなコメントをいただいております。

また、非 GLP の Ames 試験は古い試験となっておりますので、使用した検体の質を疑うというふうなことであれば、同施設で同時期に実施されている DNA の修復試験や宿主経路試験も妥当性が問題になるかもしれませんといったコメントもいただいております。

さらに、GLP の試験では Ames の試験と染色体異常試験と小核試験が行われており、全て陰性が出ているのですけれども、こちらの GLP の 3 試験だけで現行のガイドライン上必要な試験はなされているというふうな御判断ができるというふうなコメントをいただいております。

増村先生、佐々木先生ともにそのようなコメントをいただいておりますので、この評価書において、これらのどのように記載していくべきか、御議論、御意見賜ればと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

最初に増村先生に伺いたいのですけれども、先生の問い合わせに対して、この回答はいかがでしょうか。

○ 増村専門委員

いくつかコメントしたのですけれども、まず 31 ページの 17 行目から 20 行目まで、ちょっと修正をさせていただいたのですが、その 18 行目の「古い試験であり」というところにチェックをちょっと入れてしまったのですけれども、ほかの試験との整合性ということもありまして、抄録を見ますと亜急性のほうは 1974 年で同じ施設なのですよね。こちらの生殖のほうも 1977 年で同じ施設ということで、1979 年のこの遺伝毒性試験を古いからと言ってしまうと、同じ施設で同じ時期にやられているほかの試験の質がどうだという話に広げるのもちょっとナンセンスな気がしますので、この「古い試験であり」という言葉はちょっと撤回するというか、外していただいたらいいかなというふうに思います。

あとは、表 25 の問題の復帰突然変異、1979 年なのですが、こちら、元の案では弱い陽性というふうになっていまして、ただデータを見ますと、私は「弱い」じゃなくて、「陽性」ではないかと思えます。そうなりますと、Ames 試験がこの陽性 1 本と、10 年

後に GLP で行われた陰性 1 本という形になるのですけれども、再現性がないことについて申請者側の見解を聞きたいということです。古いほうの試験については、報告書もまだ手書きの時代でして、あまり純度の情報がなかったりですとか、成育阻害の情報がなかったりとか、結構不十分な情報しか得られませんので、個人的には GLP の Ames 試験の結果を優先して採用してもいいのではないかというふうに思います。ただ、同じ古い試験でありますところの DNA 修復試験及び宿主経由の試験まで俎上に上げるほどではないかなと思います。全部この表は残しておいて、Ames 試験については新しい GLP のほうを重視して、最終的には生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという結論は変わらずというふうに思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

佐々木先生、いかがですか。3 つでもいいのではないかという御意見もありますけれども。

○ 佐々木専門委員

基本的には増村先生と同じ意見なのですけれども、非常に古い、79 年が古いかどうかは知りませんが、それをどうするか。この 79 年のものを外してもいいかなという、個人的にはそういう感じがしています。これがなくて、lec assay と宿主試験がなくて困ると言われてもないと思うのですね。ですから、この GLP の 3 本で規定を満たしているのであれば、これだけで十分かなという感じがします。ですから、結論としては、増村先生が言われたように全く変わらないと思います。ですから、この非 GLP 試験をどう扱うかだけの問題かと思えますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。増村先生がおっしゃったように、特に消す理由もないように思えますけれども。

○ 増村専門委員

そうですね。消すとすると、消す理由が non-GLP であるということと古いということなのですけれども、古いということは、先ほど申し上げたとおり言わないほうがいいので、そうすると、non-GLP という理由だけでは落とせませんというのは、今までこの部会でも何度か言われていたことですので、どちらも Ames 以外の 2 つの試験は陰性ですから、表にはそのまま残しておいて、Ames の不一致の問題だけについて言及しておけばいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

増村先生の「古い試験であり」というのを除いた修文をいただいて、表はそのまま残すというふうにしたのですけれども、佐々木先生、それでよろしいでしょうか。

○ 佐々木専門委員

それで結構でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、増村先生の修文をいただいて、表はそのまま残すということをお願いします。

○ 横山課長補佐

1 点御確認をお願いしたいのですが、28 ページのイヌの 1 年間の試験を御確認いただきたいのですが、表 21 の最高用量の雌雄で緑色便というのを記載していますが、このもの、被験物質に銅が含まれておりまして、原体の色が鮮やかな青紫色ということで、こういった場合はあまり記載していただいていないケースが多いかと思うので削除してもよろしいかどうか、御確認をお願いします。

○ 三枝座長

削除でよろしいですね。削除ということをお願いします。

今までのところで、ほかに何かございますか。

○ 堀部課長補佐

あと先生、小さい誤りは事務局で適切に修正させてください。例えば、イヌの単位を「頭」と書いていて、「頭」でも間違いではないのですが、普通の評価書は「匹」と書いているとか、その手のちょっとした誤りは事務局で直させてください。すみません。

○ 三枝座長

お任せしますのでよろしくをお願いします。

それでは、食品健康影響評価に入りたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 大田係員

34 ページから食品健康影響評価となります。

3 行目から動物体内運命試験の結果を記載してございます。吸収率は少なくとも 89.7% であると考えられております。各臓器及び組織中の放射能は、肝臓が最も高く、次いで腎臓、胃及び小腸に高い濃度が認められ、体内からの消失は緩慢であり、23 日後においても赤血球、膀胱、横隔膜等に残留が認められた。こちら、6 行目から 7 行目にかけて永田先生より御修文をいただいているところです。

続きまして 7 行目から、投与放射能は主に尿中へ排出されております。DBEDC は人工胃液中で速やかにエチレンジアミンに分解しており、尿中に未変化の DBEDC 及びエチレンジアミンはほとんど検出されず、2 種の未同定代謝物が検出されたというふうに記載してございます。

10 行目から植物についてでございます。未変化の DBEDC は認められておらず、ドデシルベンゼンスルホン酸が 10%TRR 以上認められたほか、エチレンジアミン、グルコース等が認められております。

作物残留試験の結果といたしまして、DBEDC の最大残留値はいちごの 12 mg/kg ございました。

14 行目から、各試験の毒性結果から主な所見といたしまして、主に体重増加抑制、貧血、こっちはラット及びマウスでございます。また肝臓の小葉中心性肝細胞変性、重量増加等が認められております。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められておりません。

19 行目から暴露評価対象物質なのですがすけれども、現時点では DBEDC（親化合物のみ）というふうに書かせていただいております。

田村先生からのコメントについては、植物のほうで先生から御説明いただいたとおりでございます。

23 行目から、各試験における無毒性量等は表 26 に示されております。

各試験の結果から、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除しました 0.05 mg/kg 体重/日を ADI と設定したというふうにまとめさせていただいております。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それで、先ほどの議論もありましたけれども、DBS が 10%以上植物で残っているということなのですがすけれども、最初にも議論がありましたけれども、動物の体内でどうなっているかという情報がないことは一つの問題点だと思います。それで、ルール上はどうか、10%以上あるものは動物で動向がわからないというか、根拠がないので、暴露評価対象物質として入れたほうがいいのかと私個人は思うのですがすけれども、そのへん、永田先生、田村先生、御意見を伺いたいのですが、いかがでしょうか。

では、先に田村先生、よろしく願いいたします。

○ 田村専門委員

実はここに書いておりますけれども、それと冒頭にも申し上げましたが、実際に測っているのは親化合物ではなく、DBS を測っています。したがって、むしろ暴露評価対象物質（親化合物のみ）というのが難しいのです。もし暴露評価対象物質を親化合物のみというふうに設定するのであれば、実は DBS と ED と両方入ってくるということになって、作残の時には ED も測りなさいということになってくるのだらうと思います。

○ 三枝座長

先ほどもありましたけれども、どっちを分析しているかというのはわからないところがありましたけれども。

○ 田村専門委員

作残では DBS だけ測っています。それで ED を測っていません。動物代謝は ED をラベルして DBS のほうを見ていない。ほかの土壤中の代謝物とか、そういう時にはどち

らを見ているかはわからないということです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

こういう抄録の出し方は過去にいくつかあって、問題のあるほうの代謝のほうが実はあまり追いかけていないというデータは 2、3 件私も経験しています。本来やっぱりそれはやるべきだと私は思います。

基本的に、この DBS、毒性がどれぐらいあるかというのをどこかで調べれば出てくるかなと思いましたが、全体の評価は今回の毒性で見られていますので、それはそれでいいと思うのですが、要するに、この動態が問題であって毒性にかかわるといふようなことを心配するのであれば、そのデータを別個に調べて提出するなり、それが可能であればそれでいいと思うし、もしなければ、やはりきちんと動態を含めたデータを出していただくというのが、やはり一番理想的かとは思いますが。

○ 三枝座長

DBS に関しては毒性の情報が今のところ全くないのですけれども、それを要求するのか、とりあえず、例えば暴露評価対象物質を親化合物と DBS にしておいて、情報が得られたらその結果を見て判断するというのも一つの手かと思うのですけれども。

○ 永田専門委員

それで結構です。

○ 三枝座長

よろしいですか。

ほかの先生方で、お願いします。

○ 納屋副座長

今の議論を伺っていますと、親化合物だけというふうにするのではなくて、測れるものを 3 つ全部測れと。親が測れるのだったら親も測るし、DBS と ED ですか、それも測れというふうに暴露評価対象物質を入れておいて、それが嫌だったらメーカーさんは一生懸命データを出してくると思うのですよね。

○ 田村専門委員

実は先ほども申し上げましたけれども、納屋先生がおっしゃったとおりになると思うのですね、この書き方は。親化合物と書いていますので、親化合物はキレートした化合物で 3 種はいつていますので、銅も測りなさい、DBS も測りなさい、ED も測りなさいということになるのですよね。親化合物、そうですね。○ 堀部課長補佐

多分、先生方と事務局が持っている暴露評価対象物質の定義のイメージが違うのかもしれないのですけれども、我々が決める暴露評価対象物質というのは、いわゆる水際とか、検疫なり食品衛生のためのいわゆるモニタリングのための対象物質ではないのですね。

モニタリングのための物質は、厚生労働省が基準値を決めるときに何を対象として基準値を決めますよということを決めるのであって、議論していただかなければならないのは、Dietary Exposure を見るときの暴露評価対象物質であって、何を測定しなさいということを決めるものではありませんので、何を測りなさいということになりますよねという議論は、そもそも少し、今我々が御議論いただいているものとは違う。

要するに、今うまい表現が思いつかないのですけれども、上路先生のガイドラインで、例えば動物と植物が共通だったら外しましょうと言っているのは、毒性試験をやるときには動物体内で代謝されて生成するものであれば、親化合物を投与すれば一緒に、生成した代謝物に関しての影響も込みで見ているので大丈夫でしょうという話なのだけれども、植物に固有で出てくるものに関して何らかの毒性学的に懸念があるのであれば、それは植物でしかできないから、ラットの試験では見えない可能性があるので懸念を表しておかなければならないよねということで、植物だけに固有で出てくる代謝物を気にしましょうねという議論になっていると思うのですね。なので、うまく説明ができていないのはわかっているのですけれども、親化合物だから、あれとこれとこれを測りなさいという、モニタリングのための物質を決めるのは我々がやっているのは違うものでして、だから、その代謝物なりが毒性学的懸念があるのかどうかという観点から御覧いただきたいのです。

先ほどからの議論の中で、DBS に関しての毒性の情報がないからというのは確かに御議論としては成立し得る話で、だから毒性学的懸念がわからないから含めておいて、ということはある得ると思うのですけれども、あれを測らなければいけないからというのはちょっと違うのだと思います。くどくてすみません。

○ 山添委員

この物質は、何を基準に測ったらいいかというのを非常に皆さん悩んでいらっしゃる。当然だと思えるのです。ただ、この物質、先ほど永田先生がちょっとおっしゃっていたのですけれども、胃液で分解をしてしまう。人工胃液の中でということ考えると、何か塩の類と同じですよ、有機物の無機塩類みたいな感じで。そうすると、恐らくアルキルベンゼンスルホン酸もほとんど吸収されなくて出ていってしまうものということになっている。恐らく吸収されるのはエチレンジアミンだけで、銅はある程度吸収されます。それで肝臓に蓄積します。それは知られていることです。だけれども、何を本態とするかというときは非常にこの場合難しいですよ。塩との組み合わせみたいな感じなので。これは今までそんなに例がないので意見が分かれているのだと思うのですよ。

それで、農産物中の暴露においても、恐らく塩類と同じですから解離をする可能性があって、どれかを基準に設定をして、それを代表するものとして評価をする以外に、トータル全部測りなさいというのも方法ですし、ですけれども、実際にはあまり現実性が、難しいですよ、実際のところ。だからどれかを、暴露評価をするのに一番いいものは何かという観点で判断をしていただくのがいいのかなと、私なりにはそう思いますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございます。議論がいろいろと混乱していますが、手持ちのデータからすると、DBS は植物に 10%以上残っている。これは明らかなことで、ほかのものはどれだけ残っているかどうかわからないというか、情報がないので、それで今、事務局からの説明もありましたけれども、手持ちのデータから判断するという意味では、この親化合物の DBEDC に DBS を加えて、それを対象物にするのが妥当な線だと思うのですが、田村先生、いかがですか。

○ 田村専門委員

三枝先生の御提案のとおりで結構です。

○ 三枝座長

ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、19 行目のところ、「農産物中の暴露評価対象物質を DBEDC と DBS と設定した」というふうに変えたいと思うのですが、それでよろしいでしょうか。事務局、よろしいですか。

では、暴露評価対象物質はそれで一応結論を得たと思います。

それと、ADI の設定根拠となったイヌの試験は、これは問題ないと思うのですが、毒性の先生方、よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、事務局から御説明がありましたように、この剤、DBEDC の ADI として、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 5 mg/kg 体重/日を根拠として、それを安全係数で除した 0.05 とすることで、先生方、よろしいでしょうか。

○ 三森委員

すみません、確認させてください。先ほどの議論で、イヌの 28 日試験は 2 匹で評価する件ですが、毒性プロファイルを見るために採用しているわけであって、無毒性量は設定しないということですね。そうすると、34 ページの 24 行目のところは、削除しないといけないです。そういうことでよろしいですか。

○ 小野専門委員

先ほど事務局が読むとき飛ばしましたよ。

○ 山添委員

削除しますと最初に言っていないね。

○ 横山課長補佐

すみません。

○ 小野専門委員

あと、表 26 も多分入って……。

○ 堀部課長補佐

同じです。削除します。

○ 三枝座長

では、その 28 日の記載は削除ということで、ほかにございますか。  
ないようですから、この剤についてはこれで終わりにしたいと思います。  
それで、もう 1 剤ありますけれども、少し休憩を入れますか。

○ 納屋副座長

座長の御判断に従います。

○ 三枝座長

では、あの時計で 4 時まで休憩させていただきます。

(休憩)

○ 三枝座長

では、時間になりましたので次に進みたいと思います。

○ 永田専門委員

先ほど、食品健康影響評価のところでも一文、私のコメントといいますか、入れていただきましたけれども、今、山添先生から御意見がありまして、私も納得をいたしましたので、残留が認められた前に  $^{14}\text{C}$  の残留が認められたという、そここのところを入れていただいたほうが、後々いろいろな問題が起こらないというふうに思いますので、それを入れていただければありがたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 横山課長補佐

いつもの記載ぶりで、 $^{14}\text{C}$  というよりも「放射能の残留が」でよろしいですか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、そのように事務局で修正していただければと思います。よろしくをお願いします。

では、経緯も含めてジクロベニルの御説明をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

それでは、資料 3 に基づき説明させていただきます。

まず経緯ですけれども、資料 3 の 4 ページを御覧いただければと思いますが、こちらは魚介類への基準値設定の要請と暫定基準の見直しに関して厚生労働省から評価依頼のあったもので、2011 年 11 月と 12 月に 2 回にわたり御審議いただいたものです。その時に確認事項が出されまして、メールベースなどで確認いただいていたところです。

今般、先生方に全ての要求事項について、一応要求事項自体は問題ないという回答をいただいたのですが、その回答をするに当たって補足の資料として報告書が出てきたものがございまして、そちら、評価書に記載のなかったものについては追記するですとか、そのようなことをさせていただきましたので、その部分の御確認をいただきたいと考えている剤でございます。ですので、今日は、追記いただいた部分ですとか御確認をいただく必要があることが残っている部分について、少しその部分の経緯なども御説明しながら御検討いただくというふうに進めさせていただければと考えております。

まず、資料の 6 ページの要約につきましては、最後に食品健康影響評価の記載ぶりに

合わせて修正させていただければと考えております。

あと、資料の 7 ページをお願いいたします。本剤については、6. の構造式をお示ししておりますが、このようなもので除草剤となっております。

動物代謝につきましては審議済みとなっております、植物代謝、環境についても全て審議済みとなっております。特に植物代謝について確認事項が出されておりましたが、田村先生に御確認をいただいているところでございます。

毒性に関しまして、30 ページをお願いいたします。30 ページの下のほうに「事務局より」と記載させていただいております。こちらは発がん性試験にハムスターを使用した根拠について確認事項が出ておまして、その回答に伴って、31 ページと 32 ページに記載しておりますマウスとハムスターの試験が、抄録に簡単な記載しかなくて内容がわからなかったのですけれども、具体的に報告書が提出されましたので、その内容に基づいて追記させていただいたというものです。

この試験の内容についてはまた説明させていただきたいのですが、その前に少し、ハムスターの長期の試験ですね、評価書案の 37 ページの下のほう、2 行目になるのですけれども、ハムスターの発がん性試験として 1991 年に実施されております。農薬のガイドラインですと、発がん性試験は 2 種の動物で通常ラット、マウスというふうに規定されておまして、この剤の場合は、このハムスターの試験と、あとはラットの併合の試験が実施されていたということで、なぜマウスではなくてハムスターを使ったのかという点について前回疑問が持たれまして、確認されたものです。回答としましては、予備試験をやった結果、マウスに比べてハムスターで肝障害等の感受性が高いと考えられたのでハムスターを使ったという回答が出ておまして、評価書案としましては 37 ページの 5 行目から 8 行目にその旨、ハムスターの選定理由を記載させていただいているところでございます。

具体的にどのような差が出たのかという点について、試験の内容を御確認いただきながら御確認いただければと思いますので、31 ページにお戻りいただければと思うのですけれども、31 ページの (3) は、今回追記させていただきましたマウスの 13 週間の試験です。表 29 に所見をまとめさせていただいておりますが、回答で説明されておりました肝毒性ですが、625 ppm 以上で肝細胞肥大が認められております。用量としましては 95 mg/kg 以上で肝臓に影響が出ているというような状況になっております。この試験、ほかには腎臓などに影響が出ているところでございます。

1 点ですが、32 ページの上のほう、表 29 の最後のほうですね。125 ppm 以上のところに精巣絶対及び比重量増加という所見が出ておまして、先ほど三森先生から、精巣の重量増加はこの試験だけでいきなり出てくるので、ちょっとデータがどんなものか教えてほしいという御指摘をいただきまして報告書を確認しましたところ、今日の机上配布資料の 2 がデータになっているのですけれども、机上配布資料 2 の Table 7、精巣ですね。各欄の、まず上半分の一番下というか、そこにあるのが absolute のデータで、125 から有意差がついているのですけれども、数字としては用量の相関があまりないという結果です。

また、relative は一番下の行になるのですけれども、やはり 125 以上で有意差があるのですけれども、やはり数字も用量に従って増えていないということで、こちら、すみませんが、影響として扱ってよいものか再度御確認をお願いできればと思います。お願いいたします。

これがマウスの試験で、無毒性量としましては、今の精巢の影響をとるかどうかでちょっと変わってきます。

32 ページの (4) も今回追記させていただいております、ハムスターの 13 週の試験です。この試験では表 31 が所見になりますが、肝臓の影響というのが雄ですと 1,500 ppm ですが、雌ですと 300 ppm 以上、300 ppm ですと 16 mg/kg になりますので、先ほどのマウスの試験よりも低い用量から肝臓への影響が出ているというふうに考えることもできるのかなというふうに思われます。このような試験の内容になっております。

このハムスターの試験につきましては、「事務局より」で ALT の扱いについて御確認をいただいております、事務局案のとおりでよろしいというふうに御意見をいただいているところでございます。

また、この (3) と (4) の試験は、いずれも用量設定試験として扱われているものなのですけれども、内容を見ますと、検査項目等、ガイドラインに即していると思われましたので、評価資料として評価書には記載させていただきました。この試験の評価資料としてもよろしいかという点、扱いも含めて御確認いただければと思います。

まずここで 1 回切らせていただいておりますか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

最初にデータの確認なのですけれども、今お話にありましたけれども、32 ページのマウスの精巢の重量なのですけれども、今御説明がありましたように、机上配布資料の 2 で絶対重量及び相対重量を比べてみますと用量異存性がないということは見てとれますけれども、これがどれだけ意味があるかということで、それともう一つは、この変化はほかの試験で出ていなかったということもあって、突如出てきたものでありますので、そのへんを御判断いただきたいと思うのですけれども、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

今データを見ますと、用量異存性はないというのも決定的ですけれども、数値的にもそれほど大きい差ではないということ。それから、逆にハムスターでは精細管の変性が減少しているのですね。そうすると、この試験でたまたま有意差がついたところで判定されたものとして、毒性的な意義はないというふうに考えたほうが良いと考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

これって、個体値って手に入るのですかね。というのは、下を見ると一、二例の外れ値があったので中央値が記載されていると、ノンパラのテストをしましたと書いてあるのですけれども、通常ミーンで見えていますので、ここだけでちょっと判断しかねる部分があるかなとちょっと思ったのですけれども。この数字で見る限りは浅野先生に同意です。

○ 横山課長補佐

報告書が手元にありますので、個体別まであるかどうか、ちょっと今確認しています。

○ 三枝座長

三森先生、このデータでいかがでしょうか。

○ 三森委員

mean±SD ではないですね。これから見ても用量依存的なものでもないし、組織学的な異常が裏打ちされているわけでもないですので、やはり毒性学的な意義はないのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

事務局、見つかりましたか。

○ 横山課長補佐

データを御覧いただいたほうがよろしいかと思いますので、ちょっと配布の準備をさせていただきますので、準備できましたらこの話題でお願いできればと思います。

○ 三枝座長

あともう一点は、マウスとハムスター、この成績からハムスターのほうが感受性が高いと言えるかどうかなのですけれども、なかなか個人的には微妙なところがあるような気がしますけれども、小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

数字だけとればハムスターのほうが低い値ということになるのだと思うのですけれども、これで感受性が高いとまで言うものとは思えないですね、ちょっと。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

私も、感受性の比較できるデータではないと思うのですけれどもね。そもそも何でハムスターでやったのですかね。そこがちょっと知りたいぐらい。

○ 三枝座長

記憶が定かでないのですけれども、浅野先生がおっしゃったように、何でハムスターなんやというのが先生方の素直な疑問であって、それで申請者に問いかけたら、これが根拠だと示してきたわけですけれども、私の記憶では、一時ハムスターを用いて何か毒性試験をやったような時期があったような気がするのですけれども、三森先生、そのへんはいかがですか。

○ 三森委員

医薬品の PPAR $\alpha$  作動薬を投与すると肝肥大から肝臓腫瘍が誘発されということがあり、そういう場合ですと PPAR のレセプターに感受性が高いのがマウスですので、そういうときにはハムスターを使うという提案を米国の FDA は必ず言ってきます。ラット、マウスで試験を実施すると無毒性量をとれないので、ハムスターでやりなさいということはよく言われていたので、この剤が、PPAR アゴニストかどうか知りませんが、何かそのような背景があったのかなという気がするのです。普通はハムスターを使いませんので。

○ 三枝座長

ありがとうございます。そういうようなことなのですけれども、データが来ましたけれども、これを御覧になって、先生方、いかがでしょうか。データを見させていただくと、コントロールにも大分バリエーションがあって、コントロールの中に 130 なんていうむちゃくちゃ小さいのがいたりで、これはなしということでもよろしいでしょうか。

先生方、データを御覧になって、これは毒性的意義がないということで意見が一致したようですから、これは削除ということでお願いします。

それと、ハムスターとマウスでどちらが感受性が高いかというのは、これはどちらとも言えないのですけれども、一応こういう根拠でやったということはそうかなというところで、先生方、よろしいでしょうか。

これを踏まえまして、では次に進んでいただけますか。というか、これはこれでアクセプタブルなデータということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○ 横山課長補佐

すみません。そうしましたら、37 ページのハムスターの試験におけるハムスターの選択理由のところなのですが、37 ページの 5 行目からの部分で「ハムスターを用いた〇〇試験において、マウスの〇〇試験に比べてより低い用量で肝臓に影響が認められたことから」ぐらいにいたしますか。試験の用量と、肝臓は出してもよろしいですか。

では、そのようにまとめさせていただきます。

○ 小野専門委員

32 ページのハムスターは F<sub>1</sub> Alexander ハムスターと書いてありますが、37 ページはゴールデンハムスターって、これは何か違うのですかね。僕、ちょっとあまりハムスターに詳しくないのですけれども。

○ 山添委員

ゴールデンと書いてあるのは、多分シリアンハムスターだと思うのですよね。

○ 横山課長補佐

調べまして、わかりましたら報告します。

○ 浅野専門委員

こちらの原本のほうなのですけれども、今お配りいただいたやつもそうなのですが、表

の中で用量がみんな mg/kg と書いてあるのですけれども、これは ppm ですよね。3,125 というと、もう 3 g 投与していることになりますから、これは申請者側のほうの資料なのですけれども。

○ 横山課長補佐

そうですね。mg/kg diet でするので、ダイエット当たりでするので mg/kg で ppm と同じです。

次に、35 ページからの (3) 番の 2 年間のラットの併合試験について御確認をお願いしたいと思います。

こちら、37 ページに「事務局より」で御確認をお願いしているのですけれども、腫瘍性病変について前回御審議で御検討いただいた際に、肝臓/胆管の変化としまして結節状肝細胞増殖というもの、括弧で過形成とありますが、これがありまして、これは結節状の肝細胞増殖といえば肝細胞腺腫のほうに分類し得るものではないか、念のため確認をして、その結果を踏まえてどう扱うか検討しましょうというふうに御意見をいただいていたものです。ところが、かなり試験が古いということで、写真をもう一度確認をすることができませんで、大変申しわけないのですが、今ある情報で何らかの評価書を仕上げるといふ御判断をいただかざるを得なくなりました。過形成ということですので、現在の評価書案 36 ページでは表 38 として腫瘍の発生数ということでまとめていて、こちらには一旦入れないものを作成させていただきました。ただ、この過形成の所見、非腫瘍性病変のほうにも、すみません、入れ忘れてしまいました。仮にこれ、非腫瘍性病変として扱ってよろしいものでしたら、最高用量の 3,200 ppm、雄で 6 例、雌で 5 例出ているのですけれども、ここに入れてもよろしいかどうかという点も含めて御確認をお願いできればと思います。

それと、もう一つ確認が必要とされていた事項で、表 38 の中の一番下の行になるのですけれども、悪性リンパ腫＋白血病という所見がありまして、この白血病というのが LGL 白血病ではないかなという、前回の御審議で御意見をいただいております。そうすると、起源の違うものをまとめて増減について議論してもあまり意味がなくて、このカラム自体、行自体削除でもいいのではないかと御意見をいただいていたところなのですけれども、一応この起源、どういうものか分けて評価できるものか確認してから判断しましょうというふうにいただいております。すみません、事務局から御説明していなくて申しわけないのですが、その点について御確認をお願いしたいと思います。

今日の机上配布資料 1 といたしまして御用意させていただいた資料なのですけれども、悪性リンパ腫と白血病に分けて動物数を整理することができておりまして、増えている所見としますと、110 週の悪性リンパ腫で最高用量 6 例ですね。リンパ節の悪性リンパ腫がコントロール群 3 例に対して 3,200 で 6 例認められているというものと、白血病ですと最高用量で 5 例というようなものがあります。このそれぞれを分けて分類したものについては統計学的な検定は実施されておられません。悪性リンパ腫と白血病を足した数字、発

生動物数に関しては Peto の検定がされていて 400 以上で有意差がつくという結果が出ているところなのですけれども、これら個別の発生例数を踏まえてどのように判断したらよろしいか、すみませんが御検討をお願いできればと思います。

高木先生と浅野先生からいただいている前回の悪性リンパ腫＋白血病の議論はというのは、そのような経緯がございました。

あと、この試験に関してもう少し補足説明をさせていただきますと、36 ページの表 38 の内容についてなのですが、腎臓の雄の 3,200 ppm で認められている腎細胞癌についてですが、前回の審議では、腎細胞癌というのはラットでは非常に珍しい癌で、通常多くても 1%以下というような相場観を先生がお持ちということで、なのでここは 3,200 を影響としてはどうかというような御意見をいただいております、評価書案では雄の 3,200 を影響というふうにご判断いただいていたところです。肝臓の癌につきましては、肝細胞腺腫、こちら一番上の雌の 3,200 ppm を影響とすればよいのではないかとということで御審議いただいて、そのようなまとめを 35 ページ 19 行目から 20 行目に記載させていただいているところでございます。

また、精巣の間質細胞腫については 400 と 3,200 で Peto 検定の結果有意差がついているのですけれども、自然発生的な病変ではないかということで、20 行目のとおり「精巣に認められた間質細胞腫は自然発生的病変と考えられた」というようなおまとめをいただいているところでございます。

このような状況でして、この腫瘍性の表 38 のまとめ方と判断、こちらについて再度御確認をお願いできればと思います。お願いします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今御説明がありましたように、まず第 1 点は、申請者に問い合わせてもデータが残っていないので確認しようがないというのが最大の問題でありまして、ですから、最初に御説明がありましたけれども、肝臓の肝細胞増殖、過形成の変化は、これは腫瘍性の変化かどうかということが確認できなかったのが 1 点あります。それで、その点に関しては浅野先生御指摘のように、これがもし hyperplasia であればここには入れないほうが良いというふうになるのですけれども、この判断する根拠がですね。

○ 浅野専門委員

所見として腫瘍とは分けているわけですね。ですから、これはそのとおり、もう今確認できませんけれども、細胞増殖ということで過形成という範疇でいいのではないかと私は考えたのですけれども。

それと、ちょっと事務局に質問なのですけれども、表 38 で肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計したものというのが雄のほうに数字が入っていないですね。これは抜けているだけの話ですか。いずれにしても、結節は腫瘍性の病変とは外して毒性のほうに入れたほうが良いと思います。

○ 三枝座長

小野先生、それでよろしいですか。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それと、今御指摘ありましたけれども、表 38 で足し算していない理由は特にあるのでしょうか。

○ 横山課長補佐

データ整理がきちんとされているのが分けたものでして、雄のほうでは抄録上の集計が検定していなかったということでバーになっていまして、発生動物数が出ていないという状況になっておりまして、そのままの記載ですね。抄録ですと毒-75 の結果、個々の肝細胞腺腫の発生数については 73 ページ、74 ページにあるのですけれども、動物で何例に出たかというのはちょっと集計されていな模様です。

○ 三枝座長

検定していないから数字が入っていないというだけですか。

○ 横山課長補佐

数字も入っていない、検定もしていないみたいなのですね。ただ、腺腫と癌の数字は出ますので、発生動物数ではなくて発生数でよろしいということであれば、足したものを数字だけ入れるというのは、やってよろしければそのようにさせていただきます。

○ 小野専門委員

数字があったほうがいいと思いますね。何でないのかがわからない。

○ 横山課長補佐

数字は入れて、統計検定が実施されていないということを脚注に書くということで、すみませんでした。

○ 三枝座長

あと、もう一点は、机上配布資料を見ながら、この悪性リンパ腫+白血病、これも Fischer 固有の LGL の腫瘍なのかどうかということも、これは確認しようがないのですけれども、この表を御覧になって、先生、いかがでしょうか。

これ、事務局に確認ですけれども、この表は雌だけですか。

○ 横山課長補佐

すみません。そのようです。

○ 三森委員

抄録を見ると毒-56 ページに試験実施機関が書いてありますが、実施されたのが 1983 年ですので、Fischer ラットを使って発がん性試験を実施した初期のころだと思います。御存じのように Fischer ラットですから、持病として LGL、mononuclear cell leukemia

が発生するのは当たり前ですが、この試験を見ると、机上配布資料 1 で無処置対照群は 1 例しかないのです。これ自身非常に低い頻度であって、最高用量の 3,200 で 5 例は、またこれも低いのですね。30%から 50%ぐらいはこの白血病になるはずなのです。ここが 1 つの疑問点であって、悪性リンパ腫を見ると、LGL leukemia 以外の非白血性のものをまとめており、これは従来から言われている悪性リンパ腫と思うので、やはり分けて評価せざるを得ないと思います。悪性リンパ腫は無処置対照群にかなり発生例数があり、統計処理しても有意な差はつかないと思いますので、この悪性リンパ腫は問題ないと思います。

心配なのは、白血病とされた LGL の背景頻度がどのぐらいであったのか。当初、この実施機関でデータがあれば、それが参考になるとと思いますが、偶然この試験だけ無処置対照群の発生例数が少なかったということであれば、全然問題ないと思います。ですから、悪性リンパ腫と白血病を両方足して有意差がついたことについての評価は、ナンセンスな感じがいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。三森先生から貴重なご意見をいただきましたけれども、その点に関して小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

三森先生のおっしゃるとおりだと思います。

○ 三枝座長

浅野先生、それでよろしいですか。それでは、この表の中から、悪性リンパ腫＋白血病のこの行を削除するというご願ひいたします。

あともう一点は、腎臓の腎細胞癌なのですけれども、これは私の記憶では、その当時委員だった先生が特に腫瘍についてかなり強硬な意見をお持ちで、ラットの腎腫瘍は極めて稀であるから、これは影響であろうということでした。それで、議論はそこでとまってしまったのですけれども、確かに少ないのですけれども、この 1 とか 2 とかという数字がどれだけ意味があるかというところは経験によって変わるのではないかと思います。浅野先生、どうでしょう。

○ 浅野専門委員

腎細胞癌、確かに腎芽腫は多いですけれども、少ないかもしれないですけれども、1 例 2 例の話なので、ちょっと判断は難しいですね。先生、いかがでしょうか。

○ 三森委員

無視してよいのではないのでしょうか。

○ 三枝座長

古い議論は、その時の議事録を見ていただくとわかりますけれども、かなり意見が分かれて、結論は得られなかったけれども議事録として残っていますので、そのへんを参照していただければと思います。ですから、腎細胞癌については、これは高用量ですから記載を残してもいいとは思いますが、それほどの意義はないのではないかとこのをこ

の部会の結論としたいと思えますけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

あとは、この剤での積み残しはありますか。

○ 浅野専門委員

三森先生に質問なのですけれども、それほどレアというわけではないですよ。そんなに極めて珍しい腫瘍というわけではないですよ、腎細胞癌。

○ 三森委員

Fischer ラットであれば 50 例中 1 例ぐらいは発生しますので、この 1 例 2 例で投与に起因した増加ととるべきではないです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

事務局、ほかに積み残しはありますか。

○ 横山課長補佐

すみません。まずこの表 38 の中で肝細胞腺腫なのですけれども、前回の御議論で既に、雌のほうなのですが、400 ppm で 2 例、3,200 ppm で 6 例で、この 400 ppm の 2 例から有意差はついているのですけれども、発生状況ですとか海外評価の状況を見て、400 はとらなくていいだろうというふうに一旦御判断はいただいている、一番上だけでいいだろうということなのですが、雄の、有意差はないものの最高用量の 4 例が出ていることも含めて、もう一度御確認だけいただければと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

○ 三枝座長

これは有意差がついていないということと、例数が少ないということもありますけれども、浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

2 例のところですよ。これは入れなくて私はいいと思います。6 例は入れる。肝細胞癌になっているところという用量、これを重視して、そこからの判断でいいのではないかと私は思いますが、3,200 の場合は、例数も増えていますので、3,200 というのが所見としてとるべき判断だと考えます。

○ 三枝座長

雄は有意差がついていませんけれども、雄のほうはいかがですか。

○ 浅野専門委員

両方とも、雄も雌も 1 例癌なのですよね。そういうところでは雌雄ともとっても問題ないのだとは思いますが、6 例と 4 例を分けるというのは、有意差だけの話で分けるのはちょっと難しいかなと思います。

○ 三枝座長

小野先生、それでよろしいですか。

○ 小野専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、肝臓の腺腫瘍に関しては 3,200、雌雄。

○ 三森委員

座長、よろしいですか。雄のほうは、肝細胞腺腫と肝細胞癌の数値が載っていないですね、36 ページ。これは 5 になるのですか。

○ 堀部課長補佐

5。発生数なので。

○ 三森委員

そうすると 5/50 ですね。コントロールが 1/50 なので、Fisher の直接確率検定をすると有意差はつかないですね雌のほうは 8 例ですから、間違いなく有意差がつきますので、ここはよいと思うのですが、有意差がついたところで、幹事会ではなぜそれをとったのかという議論がよく出ます。ですから、Fisher 直接確率法を実施していないのですが、有意差はつくと思いますので、そちらから判定しましたということによいと思うのです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、有意差のついている雌だけということをお願いします。

○ 横山課長補佐

すみません。しつこくて申しわけないです。36 ページの上のほうの非腫瘍性病変のほうに先ほどの過形成を入れさせていただいて、それと、今、所見でちょっと御指摘をいただいたのですが、肝細胞壊死巣というのが最高用量の真ん中へんに雌雄ともあるのですけれども、これは肝細胞壊死巣というのが抄録どおりの記載ではあるのですが、肝細胞巣状壊死ではどうかという御意見もあるのですけれども、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

そのほうがいいと思います。

○ 三枝座長

では、巣状壊死ということをお願いします。

○ 横山課長補佐

ありがとうございます。

この試験については以上になります。

○ 三枝座長

確認ですけれども、後ろのほうに生殖発生の方で「事務局より」とありますけれども、これはよろしいのですか。

○ 横山課長補佐

今から説明させていただきます。

○ 三枝座長

失礼しました。よろしくお願ひします。

○ 横山課長補佐

こちらは、前回の御審議の際に、この代謝物 E というのがフルオピコリドという別の剤でも既に評価されていて、そのフルオピコリドというものの際には海外評価書に基づいて評価されておりました。今回、このジクロベニルの評価に当たって、抄録に試験の内容が、同じ試験なのですけれども記載されてきていて、若干海外の評価でとっているエンドポイントと違う点があったので、いかがでしょうかと前回確認させていただいて、報告書をとって中身を見てはどうかというふうな御意見をいただいていたところなのです。今回、報告書が出てまいりました次第でございます。

(4) 番の試験については、体重ですね。「事務局より」の中の①、②にございますように、体重のところは確かに抄録に書いてあるとおりのデータが報告書でも確認できまして、前回の御審議では影響ととるといふふうに御判断いただいているところでございます。そういう報告書が出てきたことによる確認でございます。

もう一点、次の 42 ページの (5) 番のウサギの試験についても同様に報告書が出てまいりました。これは海外の評価書の評価結果では、43 ページの「事務局より」の上のほうにあるのですけれども、頭頂間骨の分離と肺中葉無形成というのがございまして、前回のこの部会の御審議のほうでは、この評価書のほうを盛り込んでいただいていた部分なのですけれども、海外でとっていたという所見があったというもので、今回報告書を取り寄せてみたところ、ここの海外で判断しているような例数で所見が認められたというものでございます。

このジクロベニルに関しましては、すみません、納屋先生と八田先生から、ジクロベニルに関しては追加のコメントはないですというふうに意見をいただいている、その内容がここに記載されておられませんで申しわけございません。そのように事前に御意見をいただいているところでございますが、御確認いただければと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生、追加コメントございますか。

○ 納屋副座長

この剤について経緯のところをみますと、去年の 11 月に追加資料を受理して、それでこういう回答が来たから見てよねと言われて返したと思ったのは勘違いで、別の剤だったということですか。だから、ボックスについては、僕はもう回答済みだと思っていたので全く無視しているのですけれども、何かお答えしなければいけないのかなという確認です。

○ 横山課長補佐

すみません。回答案を御確認いただいたときは、ちょっと事務局もあまりにも大部な資料を電子媒体でお送りしてもと思いましたが、いわゆる説明の部分だけ御覧いただきまして、報告書は今回出てきた、初めて御覧いただくというものです。申しわけございませ

ん。

○ 納屋副座長

もう大分前に見たやと思ったので、これはスルーしていましたが、きちんとお答えしなければいけないということのようですので。41 ページについてはどういうふうにしたらいいのかな。

○ 横山課長補佐

体重のほうは抄録でも御確認いただけますので、御説明いたします。抄録の毒-150 ページになるのですが、親動物のほうの体重が毒-150 ページの上のほう、と殺時平均体重とございまして、親 F<sub>2</sub> 世代の最高用量で有意差がついております。ただ、ほかの世代では有意差がつくような変化が認められていないという結果になっております。また、児動物のほう、真ん中へんに離乳時平均児体重というのがございまして、これも児は F<sub>3</sub> の最高用量で有意差がついているところとございまして、これらにつきまして海外の評価としましては、親のほうでは程度が少ないということと、ほかの世代で認められていないことから影響としないとされているということ、児動物のほうも用量相関などが認められないというような理由でとっていないというような評価になっております。

○ 納屋副座長

その海外の評価の判断でよろしいのではないかと思います。特段変える必要はないかと思いますが。私個人的にはそういうふうに思います。

○ 三枝座長

八田先生、今のところで何かございますか。

○ 八田専門委員

私もそのとおりで結構だと思います。

○ 納屋副座長

次はウサギの代謝物の話で、2 つの所見を今まではとっていなかったけれども、とったほうがいいのではないかというお話ですね。

○ 横山課長補佐

海外ではとっているという話です。

○ 納屋副座長

これのものは、どこを見ればよろしいですか。

○ 横山課長補佐

すみません。報告書でしたので、生殖発生毒性の御担当の先生にしか資料をお送りしてなかったということで、申しわけございません。資料について御説明いたしますと、まず肺中葉無形成、こちらにつきましては 30 mg/kg で 1 例で 0.9%、90 mg/kg で 3 例で 3.2%出ているという結果です。頭頂間骨の分離のほうは、コントロールで 1 例、0.8%、10 mg/kg で同様に 1 例、0.8%、30 mg/kg で 2 例、1.8%、90 mg/kg で 4 例、4.2%というふうな結果となつてございます。今御確認いただいたところとございまして、いかが判

断したらよろしいか、お願いいたします。

○ 納屋副座長

特に発生頻度が増えているわけでもないし、有意差もないし、今、八田先生とお話ししていたのですが、どうしてこれをとったのだろうねと 2 人で言っていたような状況ですので、私たち 2 人はとりません。そういう結論でございます。

○ 横山課長補佐

ありがとうございました。すみませんでした。

○ 三枝座長

ありがとうございます。これで全てですか。

それで、ちょっと記憶がないのですけれども、ADI は前回出たのでしたっけ。

○ 横山課長補佐

前回 ADI までお決めいただいていた。念のため、食品健康影響評価のところ、少し今回は追記させていただいたところもありますので、ADI も含めてもう一度説明させていただきます。

今、座長から御質問がございましたとおり、ADI は前回、値の設定までやっていただきまして、46 ページの 35 行目からになりますが、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1 mg を根拠に、100 で除して 0.01 というふうに御判断いただいています。

さらに、今回事務局で少し追記した点が、履歴がわからなくなってしまっていて申しわけございません。46 ページの 24 行目から 26 行目の「腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた」というところ、いつもどおりの記載で追記させていただいているところです。

ただ、今、24 行目、腎臓の細胞癌はとらないという御判断をいただいたと思いますので、腎臓は削除で肝細胞腺腫だけ残すということで修正させていただきます。

○ 三森委員

そうすると、肝細胞腫瘍でよいのでは。

○ 横山課長補佐

そうか、肝細胞腫瘍。すみません。それで修正させてください。

そして代謝物 E なのですけれども、前回、このもの、動物では認められていないので、どう扱うかというのをかなり御議論いただいた経緯がございます。ただ、2 年以上前の御議論で、それから今までの間に暴露評価対象物質の考え方のガイダンスをお示しいたきまして、それに沿って考えますと、46 ページの 29 行目から 31 行目に少し整理を追記させていただいたのですけれども、植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B と E が認められておりまして、E はかなり大量に認められて生成割合としては多いのですけれども、まず B はラットにおいても認められるもの、あと E は生成割合は多いものの、作物残留試験で可食部では定量限界未満という低い値が出ているということを追記させていただきまして、暴露評価対象物質は農産物、魚介類とも親化合物というよう

な記載に修正させていただいているところがございます。この点、今の目を見て、今のガイドランスに沿って考えて大丈夫かどうか、御確認いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

24 行目は肝細胞腫瘍で、腺腫と癌も含めるとのこと。それで腎細胞癌は削除ですね。

それと、後半で御説明がありましたけれども、今の考え方を適用すると評価対象物質は親化合物のみということの説明がありましたけれども、田村先生、この点はいかがでしょう。

○ 田村専門委員

今の御説明だと、植物体内運命試験では 15 行目に記載されているように割合としては非常に多い。ところが作物残留試験の結果が少ないということです。ということであれば、表現としては残留量というよりも、もう作物残留量、残留試験の結果と明らかにしていったほうがよろいのではないのでしょうか。15 行目の残留量と混同しそうですので、作物残留量が低かったということ。

○ 横山課長補佐

「作物残留試験における残留量が」という……。

○ 田村専門委員

はい。

○ 三枝座長

「作物」と入れればよろしいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 三枝座長

では、そのように訂正をお願いします。

○ 山添委員

先ほど動物に E がないと言っていたけれども、実際には出ていますよね。要旨の代謝-10、これのブルーの、そこでラットのところに糞中に 0.2%以下と書いていますが、あと、それから尿中 0.05 で、次のところのデータにもマイナーですけれども出ていますので、ゼロではないと思うのです。

○ 三枝座長

検出限界未満ということですか。山添先生、代謝の 10 ページですか。

○ 山添委員

はい。確認された代謝物と、その割合を表に示したと書いてあるのですね。そのところで、確かに量は少ないのですけれども、ホットなので 0.05%とか 0.2%でも多分検出はされると思うのですね。だからそこで検出されているのと、それからもう一つは、代謝-

14、ラット尿中のところでも、少ないですけども、1%以下ですけども検出はされていますよね、数値的には。

○ 横山課長補佐

失礼いたしました。数字といたしまして未満ということでしたので、ないというふうに事務局のほうで整理してしまったのですが、今、抄録を確認しましたところ確認された主要代謝物のところに E が載っているのです、ラットと共通代謝物ということで、残留までいかずに B と同じ扱いで、ラットとの共通代謝物というところで、B も E も共通代謝物で整理させていただければと思います。

○ 田村専門委員

でも、マップに入れていない。だから、検出限界未満ということなのか、もし検出されているのであれば代謝-15 のマップのところに入れるのではないかと思うのですが。その点を御確認いただいて。ここは私が言うことではないかもしれませんが。永田先生の御意見を伺ってから。

○ 三枝座長

永田先生、よろしくお願いします。

○ 永田専門委員

僕は検出されていないと思うのですよ。これはその時の限界以下ですから、数字が単に入っていて。

○ 山添委員

<sup>14</sup>C なので。

○ 永田専門委員

だから、<sup>14</sup>C でも、要するにスメアになった場合、多少はカウントが出ますから。それが代謝産物と言えないでしょう。僕の解釈では検出限界以下、これ以下は検出できないということなので、正確にできないのは、僕はないというふうな解釈。

○ 山添委員

文章の読み方ですけども。

○ 横山課長補佐

不手際ですみません。抄録の代謝-83 ページというところに取りまとめ表がございまして、そちらの情報を見ますと、E はラットもウサギも ND で、脚注に ND とは検出限界以下という記載がございましたので、量的にも認められていないというような情報がございまして。

○ 三枝座長

検出限界未満ということですよ。ですから当初の案で。

ありがとうございます。この剤は終わりによろしいですか。

○ 堀部課長補佐

さっき、ちなみに、もうどうでもいい話になっているのはわかっていますが言わせてく

ださい。どうやら Alexander ハムスターというのはシリアンゴールデンハムスターのハイブリッド種の一つのようです。余談ですけれども、Alexander というのはシリアンハムスターの発見者の名前のようにございます。

以上です。

○ 三枝座長

短時間の間にありがとうございました。シリアンハムスターということで、ありがとうございます。

それでは、2 剤の審議がこれで終わりましたけれども、そのほか事務局、ありますでしょうか。

○ 横山課長補佐

すみません。DBEDC につきましては ADI を設定いただきましたので、まず評価書案を修正させていただきます。あと、確認事項を何点かいただいておりますので、どのような内容で聞けばよろしいかという点、評価書の修正案とともに御確認をお願いしたいと思います。

ジクロベニルのほうも修正が何点かございますので、あわせてすみませんが、もう一度だけお送りさせていただきますので、御確認をお手数ですがお願いいたします。

以上です。

○ 堀部課長補佐

剤の関係は以上です。

引き続きでございます。今後の開催日程をお知らせしたいと思いますところですが、本部会、3 月でございます、今回で一応年度内最後でございます。先生方、御承知いただいているかと思いますが、農薬専門調査会、2 年間の任期が終わりになりまして改選の時期になりますため、昨日、日程調整関係の御連絡を差し上げました。また、任免関係の書類も本日から明日ぐらいには先生方のお手元に届くと聞いておりますので、よろしく願いいたします。そちらの日程調整の結果から各部会の日程を決めさせていただくとともに、組み合わせ、部会間、先生方をどこに配置いただくかということについても今検討中でございますので、少なくともこの組み合わせはもしかしたら最後かもしれないということでございます。この部会は、実は卒業される先生がいらっしゃらないので、先生方、全て留任いただくように、事務局、むちゃくちゃを言ってお願いをしまくったというのがございますが、組み合わせとしては変わるかもしれないということを御承諾いただければと思います。

幹事会でございますが、言いにくいのですが、来週、3 月 12 日水曜日に今年度最後の幹事会を予定しておりますので、ぜひともどうぞよろしく願いいたします。本当に 2 年間、どうもありがとうございました。

事務局は以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。この組み合わせで 2 年間お付き合いいただきまして本当にありがとうございました。おかげさまで、ちょっといろいろと幹事会でいじられたこともありましたけれども、大過なく過ごせましたので、先生方の御協力に感謝いたします。

どうもありがとうございました。