

食品安全委員会農薬専門調査会 確認評価第一部会 第17回会合議事録

1. 日時 平成20年7月1日(火) 14:00～17:29

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(1,3-ジクロロプロペン及びジチアノン)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)

納屋座長、石井専門委員、白井専門委員、川合専門委員、津田専門委員、
山手専門委員、太田専門委員、細川専門委員、本間専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(専門参考人)

三枝専門参考人

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、渡邊評価専門官

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 1,3-ジクロロプロペン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 ジチアノン農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから、第 17 回農薬専門調査会確認評価第一部会を開催いたします。

本日は、現在のところ 8 名の先生に御出席いただいております。

また確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されております。

専門参考人として三枝先生にも御出席をいただいております。

親委員会から、見上委員長、長尾先生、廣瀬先生に御出席をいただいております。

それでは、以下の進行を納屋座長にお願いしたいと思います。

○ 納屋座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は「農薬（1,3-ジクロロプロペン及びジチアノン）の食品健康影響評価について」です。

本日御出席の鈴木先生と、親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれ御専門のお立場から御意見をいただきたいと思います。

開催通知等で御連絡しましたように、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たします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

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「1,3-ジクロロプロペン農薬評価書（案）（非公表）」。

資料 3 として「ジチアノン農薬評価書（案）（非公表）」を配布しておりますので、御確認をお願いいたします。

○ 納屋座長

それでは「農薬（1,3-ジクロロプロペン及びジチアノン）の食品健康影響評価について」を始めます。経緯も含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。なお、説明へのコメントは簡潔にさせていただきますようお願いいたします。迅速な審議に御協力をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料 2、1,3-ジクロロプロペンの評価書たたき台に基づきまして説明させていただきます。

この 1,3-ジクロロプロペンは殺線虫剤でございまして、ダイコン、キャベツ等に登録がございまして、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されてございまして、

また、農薬取締法に基づく適用拡大申請がされております。

併せて 2008 年 3 月 3 日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされたものでございます。

なお、適用拡大申請されている作物は、たまねぎ等でございます。

評価資料につきましては、事前に送付してございまして、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

本日はテーブルに農薬評価書案のほか、参考といたしまして農薬登録申請に関わるガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

以下内容の説明をさせていただきます。お手元の資料 2 でございます。

6 ページ、本剤の概要が書かれてございます。先ほど御説明いたしましたとおり、本剤の用途は殺線虫剤でございまして、その化学構造式は 6. に示されているとおりでございます。E 体と Z 体の混合物でございます。

「7. 開発の経緯」でございしますが、1,3-ジクロロプロペンは土壌くん蒸用に使用される殺線虫剤でございまして、線虫の酵素の求核反応中心と化学結合することによって、酵素活性を阻害すると考えられております。我が国におきましては 1950 年に登録がなされてございまして、諸外国ではアルジェリア、オーストラリア等 32 か国で登録がなされております。

7 ページ「II. 安全性に係る試験の概要」でございまして。

各種運命試験では 1,3-ジクロロプロペンのすべての炭素を ^{14}C で標識した ^{14}C -1,3-ジクロロプロペンをを用いて、試験が実施されております。

それでは「1. 動物体内運命試験」です。

「(1) 排泄」です。

Fischer ラットを用いまして、標識体を 5 mg で単回経口投与、もしくは 14 日間反復経口投与した後に標識体を単回経口投与して試験が実施されてございまして、尿、糞及び呼気中の排泄率につきましては表 1 にまとめられておりでございます。

結果でございますが、雌雄とも投与後 48 時間で投与放射能はほぼ完全に尿、糞及び呼気中に排出されております。主要排泄経路は尿中ではございました。

「(2) 体内分布」でございまして。

Fischer ラットを用いた試験でございます。

主要組織における残留放射能濃度は、表 2 に示されているとおりでございまして、全体的に見渡しましても組織残留性は低いということがわかるかと思っております。

「(3) 代謝物同定・定量」でございます。

さきの排泄試験において得られた尿及び糞を試料として、試験が実施されておりまして、結果につきましては表 3 にまとめられているとおりでございます。

尿中における主要代謝物は D でございます、ほかに D のスルホキシド体でございます E、スルホン体である F といったものが検出されております。

ラット体内における主要代謝経路としては尿中での、メルカプツール酸抱合体の生成を経まして、そのあとにスルホキシド体やスルホン体の生成、最終的に CO₂ として呼気中から排出されるということが考えられております。

動物体内運命試験につきましては以上でございますが、各項目につきましては、細川先生と永田先生よりそれぞれコメントをいただいておりますので、御議論いただければと思います。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、御意見、コメントをいただきたいと思っております。細川先生お願いいたします。

○ 細川専門委員

古い剤なんで、仕方がないと思うんですが、これは動物体内運命試験という題が付けられないほどデータがないです。だから、これは項目として外した方がいいぐらいの内容なんですが、要するに 2 点しか計ってなくて、途中の経路は計っていないので、体内運命は計っていません。

もう一つ大きな問題で、抄録の 385 ページの代謝マップの中で消去してほしい部分があるんですが、3-クロロアクリル酸からいきなり脱ハロゲンされて、一応、TCA サイクルに入るといいう経路があるんですが、ここ以下の話に関しては根拠がないので、要するに、想像ですので、抄録に載せることはできないと思っております。ここ以下は削除するかまたは完全に括弧付きで書くかどちらかにしていただきたいと思っております。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。そういう御意見でございますので、申請者に対して、この旨をお伝えして、きちんとしたデータがなければここを訂正する、あれば追加してきちんと書き直すということを問い合わせることは可能でしょうか。

○ 渡邊評価専門官

可能だと思います。それと細川先生より 9 ページのボックスのところに、要は血中濃度

推移についてのデータがないということで、これも一応確認して対応させていただきたい
と思います。

○ 鈴木調査会座長

後の方でまた議論になるんですが、この剤の特性からして、土壌くん蒸をやるので使用
者の安全に偏った実験が結構多いんです。吸入毒性をやるとか、あるいは皮膚の問題を見
るとか、ただ吸入毒性で毒性試験もやられているんですが、濃度としては ppm 表示で、L0
AEL 等々は出てくるんですが、現実には、動物の体内にどれだけ取り込まれたかという値
が出てきていないです。

その辺をこの動物体内運命試験のところで換算できるような実験がやってあれば、是非
出してもらいたいし、なかった場合は、吸入毒性の話に基づき、ADI を決めていくような話
は無理ではないかと思われるので少し悩んでいるんです。

実は以前審議した、ヨウ化メチルが似たような土壌くん蒸剤だったのですが、そのとき
にも結構もめまして、その場合は、ルート間での換算がある程度できるような話があった
ので救われた部分があるんですが、今回ののはそれが出てきていないので、そんなふう
に思うんですが、何かうまい一般的な解決法がありますでしょうか、そういうことを聞か
なくても済むようなことが。

○ 細川専門委員

これはデータだけを単純に見ると、尿中と呼気中に排泄されたものはすべて体内に入っ
ています。糞中以外のものは体内に入っているということで、体内に入った量を換算する
ことはできますが、その後、このデータだけで例えば AUC を決めるというのは少し無理な
ので、体内に入った量だけは一応わかります。

○ 鈴木調査会座長

それはあくまでも経口ルートですね。

○ 納屋座長

ほかにございませんでしょうか。

では、事務局、そのところを整理して、次に進めてください。

○ 渡邊評価専門官

「2. 植物体内運命試験」です。

レタス、ハウレンソウとダイズ、テンサイを用いて試験が実施されております。まず、
レタスとハウレンソウでございます。

標識体を土壌処理した後に、各植物の種子を播種いたしまして試験が実施されておりま

す。土壌処理後のレタス及びハウレンソウにおける残留放射能は、表 4 に示されておりでございませう。

土壌処理した後、42 日後のハウレンソウにおける総残留放射能の濃度は 1.92 mg/kg でございませう。

一方、レタスでは処理後経時的な残留放射能の濃度の減少が認められております。

「(2) ダイズ」でございませう。

こちらも土壌処理をした後にダイズを播種して試験が実施されております。

土壌処理後 57 日後及び 70 日後の大豆における総残留放射能は 7.75 及び 2.84 mg/kg と経時的な減少が認められております。

「(3) テンサイ」でございませう。

この試験におきましても土壌処理をした後に、テンサイを播種して試験が実施されておまして、テンサイを部位に分けて放射能濃度を測定しておまして。

中心部の放射能濃度は、周辺部より低い傾向を示しておまして、また、単離されたショ糖やセルロース等のすべてに放射能の取り込みが認められたということから、1,3-ジクロロプロペンはテンサイ中で種々の反応を経て植物成分へ取り込まれると考えられておまして。

植物代謝につきましても、石井先生と臼井先生から、それぞれ修正案またはコメントをいただいております。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございました。石井先生、臼井先生、よろしくお願ひいたします。

○ 石井専門委員

ここに書かれてある代謝マップも先ほどと同じように、提出された試験からわかったわけではないんです。ほかに文献があつて、その文献ではこうだったから、多分こうだろうという言い方がしてあります。分析も非常に量も少ないということもあつて、放射能そのものは勿論測定はしてありますが、1,3-D だとか、代謝物も、3-クロロアシルアルコールなんです、これはメインの代謝物なんです、こういうものが直接検出されたわけではないんです。この 2 つの化合物は揮発性があるから、水蒸気蒸留などで分析すれば出てくる放射能の中にこういうものが入っているだろう、その放射能の量そのものが非常に少なくて 2 % 以下だったから、それ以上多いことはないだろう、という論法でこの論文は書かれておまして。

単に読んでいただけだったら、どういうことかなと推定されるんですが、それ以上細かいことはわからないので、そういう言い方をしているということなんです。

こういうものですから、多分、土の中で分解して¹⁴Cになったものを、あるいは¹⁴Cだけではないかもしれませんが、そういうものをかなり分解したものを植物が取り込んで、タンパクとかデンプンとかにもかなり取り込まれているということは間違いのないだろうと思います。

根拠になるような論文がほかにあったら付けてくださいというのが希望です。

植物については以上です。

○ 納屋座長

事務局、これも申請者の方に確認をお願いいたします。

白井先生、お願いいたします。

○ 白井専門委員

石井先生のおっしゃったようなところになると思いますが、そのほかに私が少し気になったのは、抄録の390ページですが、図と表との対応ができていないではないかというところがありましたので、書かせていただきました。

この剤の特徴が、揮発性がかなり高いということで、沸点が104～105℃なんでしょうか、その前に土壌中で処理した後の操作というのか、状況によって植物体内に入る量がかなり違ってしまわないかということも感じました。

通常は処理した後、2週間くらいそのままそっとしておくというか、ところがこの体内運命試験ですと、処理した後すぐ作物を植え付けているとかということもあるようで、条件によってかなり代謝が変わってしまうのではないかと。

それから、先ほど石井先生も言われましたが、親化合物の濃度が出されないというか、揮発性が高かったりして、体内代謝が早かったりして親化合物の量がかなり少ないという面があると思いますが、親化合物の定量がされていないということも気になりました。

以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。そうしますと、抄録の390ページの図1と、表3について実験的な根拠に基づいてきちんと書き直せということでよろしゅうございますでしょうか。

○ 白井専門委員

多分そうなると思います。

○ 渡邊評価専門官

こちらにも抄録を修正するという形で対応させていただきます。

○ 納屋座長

それでは、次をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

12 ページ「3. 土壌中運命試験」です。

「(1) 好氣的土壌運命試験」です。

2 種類の土壌を使いまして試験が実施されております。好氣的土壌における放射能分布は表 7 に示されてあるとおりです。

親化合物は試験終了時には、総処理放射能の約 16~28%まで減少しております。抽出放射能は経時的に減少しまして、それに伴って非抽出性の総残留放射能は増えておりまして、更に二酸化炭素につきましても、約 2 ~19% TAR に達しております。

分解物としては、G/H、I 及び J と言ったものが同定されております。

推定半減期でございますが、Catlin 土壌で 11.5 日、Fuquay 土壌で 53.9 日と算出されております。

「(2) 土壌中動態試験」でございます。

この試験では 1,3-ジクロロプロペンの標識体を土壌処理しまして、その後にテンサイを播種して試験が実施されております。

収穫時におきましては、約 15% TAR が土壌に残留したんですが、その後残留化合物に有意な変化は認められておりません。土壌残留化合物のうち約 35%が親化合物及び G/H であるか、両化合物の結合体であったという結果になっているんですが、その存在比については不明であるという結果になっております。

「(3) 土壌吸着試験」でございますが、この試験は 4 種類の国内土壌を使いまして試験が実施されております。

Z 体と E 体それぞれについて、吸着係数が算出されておりました、Z 体につきましては、Freundlich の吸着係数 K は 0.52~1.51、有機炭素含有率によって補正した吸着係数は 35~91、一方 E 体につきましては、Freundlich の吸着係数が 0.86~1.66、補正した吸着係数につきましては 46~136 という結果になっております。

「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」です。

この試験におきましては、1,3-ジクロロプロペンは、経時的に減少しておりまして、分解速度はどの温度におきましても pH に影響されずに分解反応は一次反応に従っておりま

す。

推定半減期でございますが、30、20及び10℃でそれぞれ3.1、11.3及び51日というようになっておりまして、本剤の加水分解は温度に依存しておりますが、分解様式は同一であるという結果になっております。

「水中光分解試験」につきましては、①と②の2つの試験が行われていますが、両試験の結果を見ていただきますとおわかりのとおり、本剤の水中での分解には光はほとんど関与しないという結果になっております。

「5. 土壌残留試験」でございますが、9種類の国内土壌を使って試験が実施されておりました、容器内及び圃場試験ともに、1,3-ジクロロプロペンの分解は早いということがわかるかと思えます。

「6. 作物残留試験」でございますが、1,3-ジクロロプロペンを分析対象化合物として試験が実施されておりました、結果につきましては、別紙3に示されているとおりで、すべて定量限界未満であるという結果になっております。

ここまでは以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。石井先生からコメントがございますので、補足の御説明をお願いいたします。

○ 石井専門委員

この1,3-ジクロロプロペンは加水分解で比較的早く分解するので、特に光分解の中で、太陽光で云々ということが書いてあったんですが、これはあまり意味のないことで、要するに光が関与していないのに太陽光というのは書いても意味がないことなので、むしろここは、光の関与がほとんどないということだけは書いていただいた方がいいと思います。

私からは以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございました。臼井先生、いかがでしょうか。

○ 臼井専門委員

私の方からは土壌残留試験で感じたことなんですが、先ほど申しましたように、土壌中に処理した後、実際処理するまでの条件によって濃度が変わるということで、半減期が少し長くなっているのは、初日に濃度が高いのではなくて、2、3日して、最高濃度が得られるとかそういうところがあるようで、その濃度も十数ppmと数ppmか0.何ppmとばらつきがあったりするようで、その辺が影響しているのかなと思います。特に結論としての半

減期が短いというのには、問題はないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。

ほかにございませぬようでしたら、先に進めたいと思います。お願いします。

○ 渡邊評価専門官

15 ページ「一般薬理試験」です。

ラット、マウス、ウサギ、及びモルモットを使って試験が実施されております。結果については表 9 にまとめられているとおりでございまして、経口投与 100 mg/kg 体重以下で経口投与した場合は、ほとんど作用は示さなかったのですが、高用量、例えば 300 mg/kg 体重以上で投与された場合は、自発運動の低下だとか、軽度の高痙攣作用という作用が示されておりました。

17 ページ「8. 急性毒性試験」でございまして。

結果につきましては表 10 に示されているとおりでございますが、この結果から、本剤は劇物相当の物質であるということがわかるかと思ひます。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございまして。

ウサギを使った眼と皮膚に対しての刺激性の試験の結果、眼と皮膚に対して刺激性を示すという結果になっておりまして、モルモットを使った皮膚感作性試験の結果では陽性という結果になっております。

急性毒性試験と併せまして、川合先生よりコメントをいただいております。

ここまでは以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。それでは、まず川合先生からコメントをお願いします。

○ 川合専門委員

少し大げさなコメントだったんですが、私も長年、毒性試験を行っておりまして、この場合には急性毒性は全部合わせると 33 種類もあるんです。資料を見ても、それぞれがどういう目的のために行われたかというのがよくわからない。その中から我々の委員会でこれとこれをピックアップするといつても、恐らく第三者の方はわかりにくいと思ひますので、その目的としたこと、そしてその結果について、一度意見をもらっておいた上で、我々としてこの評価書にどう書くかを決断した方がいいのではないかと思ひます。

試験の意図が少し不明で私は理解できなかったもので、これは私の質問みたいな意見でございまして。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。毒性を担当しておられますほかの先生方、何か意見はございませんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

事務局からこの剤の特殊性とか、そういったことも含めて少し説明してもらって、その上で、通常では、私らの場合は食品中の残留物についての ADI を決めようという話がベースなので、経口ルートの話が多いんですが、先ほども少し申し上げたんですが、経皮であるとか、吸入であるとかそういう特殊なルートの試験が多くなってきている。それはどういうことを心配したからであるという話を、事務局の方から説明できる部分があれば説明してもらった上で、前に進んだ方がいいような気がします。

○ 納屋座長

渡邊さん、いかがですか。御説明いただけますか。

○ 都築課長補佐

私の方からこの剤の歴史的な背景も踏まえてご説明させていただきます。これは抄録の方にも書いてあるんですけども、この DD というのは、エポキシ樹脂を合成するときの副産物として、1,3-ジクロロプロペンと、1,2-ジクロロプロパンの混合物ができる。それが、殺線虫効果を持つということから、農薬として長年利用されてきたんですが、一時期農薬の不純物が悪さをしているのではないかという観点から、1,2-ジクロロプロパンの方を、なるべくこの原体から減らしていくような努力をして、現在は 0.1 % 未満まで落としております。その昔 1,2-ジクロロプロパンの方に発がん性があるのではないかとか、変異原性があるのではないかという懸念があったのですが、現在は、1,2-ジクロロプロパンは IARC でグループ III に分類されておりますので、あまり強い発がん物質ではなく、発がん性があるのかなのかよくわからないというグループになっております。

この剤は土壌くん蒸に用いる剤でございます。使い方としては灯油に混ぜた製剤を、土壌の中に注入していくというを行います。

しばらく置いて、土の中の線虫が全部死んだころを見計らって作物を植えていくということですので、先ほどの作物残留試験結果を見てもわかるように、ほとんど作物には残留いたしません。

過去、毒性として非常に気にされていたのは主に作業員への暴露でございます。農家の方々は直接製剤を扱うものですから、それを吸い込んでしまったりとか、手にかかってしまったりというアクシデントもあると思います。そういったところを気にしてさまざまな

吸入毒性試験とか経皮毒性試験というのが特に重点的に行われているということかと思えます。この剤は常温では一応液体なのですが、蒸気圧が結構高いので、揮発してしまいますから、試験を行うときに混餌投与でやるのがなかなか難しく、最終的にはマイクロカプセル化することによって安定して混餌投与できるということがわかってからは混餌投与の試験があるのですが、その前の段階では吸入というか気体状態にして暴露させるという形で試験を行わざるを得なかったという状況がございます。

一応、バックグラウンドとして、御説明させていただきました。

○ 納屋座長

川合先生いかがでしょうか、今の背景ですと、急性毒性試験がたくさんやられているというのが何となく理解はできるでしょうか。

○ 川合専門委員

今の御説明を何らかの形でコメントして、少し書いていただければ納得できるんですが、こちらの一覧表で見ていると、その辺りがわかりにくいと思いますので、少し補足をしていただければと思います。そうでないと何でこんな無駄なことをしているのかという批判が出て我々としても心外でありますので、少し補足をしていただけたらと思います。

○ 石井専門委員

これは今でこそ一つにまとめていますが、毒性データの持ち主が違うんです。

○ 川合専門委員

よくわかります。

○ 石井専門委員

全部出したらこうなったということなんでしょう。

○ 川合専門委員

一応、申請者の責任で少しコメントしていただければいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

抄録を4社ぐらいでつくってきて、「開発の経緯」とかいうところに一応は書いてあるんです。その辺から推測していただければいいかなと思っているんですが、どうしても急性のところそういう話を一部入れろということになると、なかなか難しいかもしれません。

○ 川合専門委員

こだわりませんけれども、いずれにしても、事務局の方ですと、たくさんある中から GLP などだけ選んだという話になっていますと、これもそこだけを見ると、あまり自然な形

ではないから、少し触れておいた方がいいかなという気がした次第です。皆様方の御判断にお任せします。

○ 納屋座長

例えばの話ですが、この評価書の急性毒性の項の中で、最初にたくさんいろいろあるけれどもという背景を少し説明するような形で書いておけば、これが将来公開されてた時に、どういう状況であったのかというのがわかるかと思うんですが、都築課長補佐、そういうことは可能でしょうか。

○ 都築課長補佐

御指摘があった趣旨を踏まえて修文案は考えたいと思います。

○ 納屋座長

よろしくをお願いします。山手先生、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

川合先生の御懸念されている点はそういうような形で、薬剤の毒性は、それがヒトにどのように暴露されるかということも含めてケース・バイ・ケースで判断していけばいいと思うんですが、表10の経口投与で観察された Fischer ラットの症状のところなんですが、盲腸の粘液という所見があるんですが、確かに農薬抄録にも盲腸の粘液としか書いていないんですが、想像するに盲腸の粘液貯留か、あるいは粘液様の内容物のことを表しているんだと思うんですけれども、もし申請者の方に確認できれば、表現をよりわかりやすくしていただきたいと思います。多分、粘液様内容物か、あるいは粘液の貯留どちらかだと思うんです。その点をお願いいたします。

○ 納屋座長

ありがとうございます。津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

特にありません。

○ 三枝専門参考人

先ほどのお話にもありましたけれども、これが表に出るんで、逆に急性は3つしかやっていないのかと聞かれる心配があるのではないかと思います。ですから、適当なものを選んでいただいて、今まで他の剤では急性毒性の試験はもう少しデータが並んでいましたので、それとのバランスを考えた方がよろしいかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは、事務局の方でそのように修正を御検討いただ

きますようお願いいたします。

では、次をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「10. 亜急性毒性試験」です。

「(1) 30日間亜急性毒性試験(ラット)」です。

SDラットに強制経口投与して実施されております。100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でALTの増加、雄では肝臓と脾臓の重量の増加が認められておりましたので、無毒性量は雌雄とも50 mg/kg 体重/日と考えられております。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①」の試験です。

この試験は、Fischerラットを用いて強制経口投与で試験が実施されております。

各投与群で認められた毒性所見については表11にまとめられておりです。

8 mg/kg 体重/日以上投与群の雄においては、総コレステロールや総タンパク質の減少、また、雌では胃の重量の増加が認められたということで、無毒性量としては、雌雄とも4 mg/kg 体重/日と考えております。

「(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②」の試験でございます。

この試験ではSDラットを用いた強制経口投与で試験が実施されております。

25 mg/kg 体重/日以上雌雄で、前胃粘膜の扁平上皮過形成及び角化亢進が認められておりましたので、無毒性量としては、雌雄とも5 mg/kg 体重/日となっております。

「(4) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③」の試験です。

Wistarラットを用いて強制経口投与で試験が実施されております。

30 mg/kg 体重/日の雌雄で腎臓の重量の増加等が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも、10 mg/kg 体重/日と考えられております。

「(5)90日間亜急性毒性試験(ラット)④」の試験でございますが、こちらは14行目にございますように、カプセル経口となっているのですが、抄録を見ますと、一応、マイクロカプセル化して餌にまぜているという書きぶりだったので、ここはマイクロカプセル化して混餌投与という書きぶりになると思います。

この試験におきましては、15 mg/kg 体重/日以上で、雌雄で前胃の胃粘膜の角化亢進や基底細胞過形成等が認められておりました。

5 mg/kg 体重/日の雄では体重増加抑制が認められておりましたので、無毒性量としては、雄で5 mg/kg 体重/日未満、雌では5 mg/kg 体重/日と考えられております。

「(6) 70日間亜急性吸入毒性試験(ラット)」です。

SD ラットに、吸入暴露することによって試験が実施されておりました、各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されているとおりであります。

結果でございますが、80 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が見られましたので、無毒性量として雌雄とも 20 ppm と結論づけられております。

「(7) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)」でございますが、こちらは Fischer ラットを使って試験が実施されておりました、90 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、同群の雄と 30 ppm 以上投与群の雌で鼻腔の細胞萎縮及び核異常が認められておりましたので、無毒性量としては雄で 30 ppm、雌で 10 ppm となっております。

「(8) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。

この試験は ICR マウスを用いた強制経口投与によって試験が実施されておりました、結果につきましては表 13 に示されているとおりでございます。

この試験では 50 mg/kg 体重/日異常投与群の雌雄で前胃の角化亢進及び扁平上皮の過形成が認められたことから、無毒性量としては雌雄とも、10 mg/kg 体重/日となっております。

「(9) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②」でございます。

この試験におきましても、カプセル経口となっておりますが、こちらも、マイクロカプセル化した混餌投与という投与経路になるかと思えます。この試験におきましては、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、体重増加抑制が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも 15 mg/kg 体重/日と考えられております。

「(10) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (マウス)」でございます。

この試験におきましては、90 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、また同群の雌では鼻腔の細胞萎縮や核異常が認められておりましたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm であると考えられております。

これらの試験全体を通じまして、川合先生より 21 ページの上の方でございますようなコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。それでは、まず最初に川合先生からコメントをお願いいたします。

○ 川合専門委員

私が一番不思議に感じましたのは、マウスの毒性試験で、全面的に肝臓の病変が強く出

ているんですけれども、その目でほかのデータを見てみますと、肝臓に対しては何らかの影響があるのではないか、この剤も1回改めて考えてみる必要があるかなというのは私も予想です。

特にマウスの場合ですと肝細胞が変性しているとか、いろんな病変がたくさん出ていますから、この実験固有の何かの要因あったのかなということも考えざるを得ないんですが、この薬剤に関しては、強いかわいかに別にしても、肝臓が一つの毒性の場になるかなということで、これを見解としてきちんと持った方がいいかなというのを私の意見でございます。

○ 納屋座長

川合先生からのコメントで、肝臓に対する影響についての申請者の見解をただしたいということなので、これも申請者の方に確認をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 納屋座長

ほかの試験につきましては、何かございませんでしょうか。

○ 川合専門委員

1つだけお願いがあるんですけれども、個別の資料を見ていまして、これはA-8、抄録の119ページ、ラットを用いた亜急性なんですけど、これの病理の記載のところ、具体的にマクロの病変のどんな所見があったのか、1つも触れてないので、そこは加筆していただいた方がいいかなと思います。これが私の希望です。

○ 納屋座長

事務局の方で、指摘された箇所おわかりになりますか。

○ 渡邊評価専門官

119ページですか。

○ 川合専門委員

ここの肉眼検査のところ、この記載の仕方ですと内容がわからないんです。どんな病変がどうだったかということです。

○ 納屋座長

それでは、よろしくをお願いいたします。ほかの先生方からコメントをお願いいたします。

○ 山手専門委員

所見の表現について、幾つか気になるところを修正していただきたいと思うんですが、本当は事前に連絡しておけばよかったのですが、1週間半海外出張していたもので申しわ

けありません。

10. の(2)の90日間亜急性毒性試験の表11なのですが、確かにこの検体は胃に何らかの毒性変化を与えるんですが、そこに胃の比重量増加とか、雌では8 mg/kg 体重/日以上に、胃の絶対比重量増加とあるんですが、この胃が重量としては、内容物を含んだ胃重量なのか。あるいは内容物は洗った後の重量なのか、これを確認していただいて、わかれば括弧づけで内容物を含むあるいは含まないと入れていただきたいというのが1点です。

あとは「(6) 70日間亜急性吸入毒性試験(ラット)」の表12になると思うんですが、ここに320 ppmの一番最後のところに雄雌とも「膿瘍及び粘膜上皮の増加」とあるんですが、これはどこの部位かわからないんですが、農薬抄録を見ますと、副鼻腔と書いてありますので、副鼻腔における膿瘍及び粘膜上皮の増加、それを加えていただきたいなと思います。

これは川合先生の方から御指摘があったのですが、「(8)90日間亜急性毒性試験(マウス)」なのですが、これは私も確かに肝臓毒性がある検体だと思うので、それは申請者がどのように考えているかということで、川合先生と同様に、その見解を聞きたいと思うのと同時に、ここに卵円形細胞過形成というのがあります。この所見をもし書くならば、「肝の卵円形細胞」という形で、肝というのは頭に付けていただきたいなと思います。多分これは肝細胞が壊死した後の、再生性の変化、あるいは未熟な肝細胞を表しているんだと思いますが、もし可能であるならば、この卵円形細胞の出現意義について肝毒性と合わせて、聞いていただきたいなと思います。

次の、組織球内褐色色素とあるんですが、これも部位はこれでわからないんです。実際に農薬抄録を見ると、肝臓の組織球と書いてありますので、これは間違いなくクッパー細胞のことを言っていると思うんですが、申請者の農薬抄録に従うならば、「肝の組織球内褐色色素」という形で、肝を頭に付けていただきたいなと思います。

所見の一部の確認、その後の修正と、あとは川合先生と同様に「(8)90日間亜急性毒性試験(マウス)」に関しましては、肝毒性、それと肝に出てくる卵円形細胞の意義について聞いていただきたいと思います。

以上です。

○ 川合専門委員

山手先生に少し御相談があるんですけども、これは前胃なのか、胃の前胃部なのかということが私は迷ったんですが、前胃というと、反すう動物の前胃を思い出してしまうんですが、用語をどうしましょうか。これでよろしいでしょうか。

○ 山手専門委員

胃の食道部と胃底腺部に分かりますので、その場合に食道部のところを前胃と言っているのではないかと思います、私はいいのではないかなと思います。

○ 川合専門委員

これは全編を通じて用語の統一というか、そういう意味で質問いたしました。

○ 納屋座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

膀胱の移行上皮過形成の表現ですが、過形成には2つありまして、全体が肥厚するいわゆるシンプルハイパープレシアというのと、少し突出してくるPNハイパープレシアの2つがあって、後者は前がん病変ということで認められているんですが、この抄録の方ではどちらであったかわからないので、明らかにしていただきたいと思います。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門参考人

先ほどから話題に上がっている、吸入と混餌に関連を持たせるようなデータがあればと思うんです。例えばこの吸入の仕方を見ても、1日6時間週5日、5週間という表現があるんですか。これをもし可能であれば、どのくらい体内に吸収されているかということをもしわかれば、そうすればほかのデータとの整合性が取れると思うので、その辺を是非申請者に問い合わせさせていただきたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

今のは、一応は呼吸の量とか暴露時間とか、濃度というところから計算をする式はあったように思うんです。ですから、少し計算してということになるんでしょうね。

○ 都築課長補佐

ご参考までに、ヨウ化メチルのときに似たような計算をやっております。ラット、マウス、ウサギについて呼吸の原単位量がございますので、ヨウ化メチルが100%吸入されたとして投与量を換算しました。また、実際の血中濃度推移が吸入の場合と経口投与した場合の双方の実験データがございましたので、そのエリアアンダーカーブを比較して、呼吸で一旦体に入ったものは経口投与した場合のおよそ3分の1くらいの吸収率で、体内に吸収されるという換算がヨウ化メチルについてはできました。これについてもそういうことが可能かどうか、伺ってみたいと思います。

○ 納屋座長

是非お願いいたします。

亜急性毒性のところに関しまして、ほかに御意見ございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

○ 三枝専門参考人

表 11 ですが、この抄録を見ますと、雌の 8 mg/kg 体重/日以上で、腎及び胃の絶対と。腎が抜けているように思うんですが、それを確認していただけますでしょうか。

○ 納屋座長

これは事務局の方で抄録との確認で済むようなことだと思えますので、確認してください。

○ 渡邊評価専門官

確認して訂正いたします。

○ 納屋座長

それでは、次をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは 21 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

(1) イヌの 1 年間慢性毒性試験です。

ビーグル犬を用いたカプセル経口投与による 1 年間慢性毒性試験が実施されておりまして、15 mg/kg 体重/日の雌雄で体重増加抑制等が認められたということで、無毒性量として雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日となっております。

(2) ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の①です。

SD ラットを用いて強制経口投与で試験が実施されております。10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃の扁平上皮過形成や角化亢進等が認められておりましたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日と考えられております。発がん性は認められておりません。

(3) は同じくラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の②でございます。

Fischer ラットを用いた強制経口投与によって試験が実施されておりまして、12.5 mg/kg 体重/日以上以上の雌雄で、体重増加抑制や、前胃の基底細胞過形成が認められておりましたので、無毒性量としては雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日で、発がん性は認められておりません。

(4) ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の③でございますが、この試験では、Fischer ラットを用いた吸入暴露によって試験が実施されております。

60 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められておりましたので、無毒性量として雌雄とも 20 ppm、発がん性はございませんでした。

(5) マウスの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験、①の試験です。この試験でも、カプセル経口投与となっておりますが、先ほどと同様にマイクロカプセル化して、混餌投与という投与経路をとっております。

この試験では 25 mg/kg 体重/日以上雌雄で体重増加抑制等が認められておりましたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日、発がん性は認められておりません。

「(6) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (マウス) ②」の試験でございますが、この試験では吸入暴露によって実施されておりました、60 ppm 投与群の雄で、肺気管支腺腫の増加が認められております。雌では投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められませんでした。

20 ppm 以上投与群の雌雄で膀胱の上皮過形成及び鼻粘膜呼吸上皮過形成が認められておりましたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm となっております。

(7) 18 カ月間発がん性試験でございますが、こちらは強制経口投与によって試験が実施されておりました、25 mg/kg 体重/日の雌雄で膀胱に幾つかの所見が認められております。無毒性量としては雌雄とも 10 mg/kg 体重/日、発がん性は認められておりません。

ここまでは以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでのところに関しまして、御意見をお願いいたします。

○ 山手専門委員

議論していただきたいことがあるんですけども、(3) の 2 年間慢性毒性／ラット発がん性併合試験ですが、これは農薬抄録を見ると、雄の肝臓で、腺腫の発生が有意に高かったということが書いてあります。農薬抄録 245 ページの表になると思うんですが、これは最終的に切迫殺最終解剖した表なんですけど、25mg/kg 体重/日の肝細胞腺腫のところは、雄 9 で有意差があります雌の方も 4 例出ています。これに対して農薬抄録の方では、肝細胞がんの発生がなかったんで、検体投与の影響とは見ていないということとどめているんですが、たとえそれであったとしてもこちらの評価書の方には一文書いておいた方がいいのではないという気がするんですが、いかがなものでしょうか。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ほかの先生方からの御意見はどうでしょうか。山手先生と同じお考えでいらっしゃるのでしょうか。

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

それでいいと思います。

○ 納屋座長

三枝先生、どうですか。

○ 三枝専門参考人

山手先生の御意見に賛成です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 山手専門委員

それと、今の1点議論していただいたことと、次に少し気になったのが、(7) マウスの18カ月間発がん性試験なんですけど、膀胱の所見なんですけど、この評価書にはさらっと書いてあるんですけど、この農薬抄録を見ると、結構大事な所見がいっぱいあるんです。行き着くところ、有意差はないんですけども、膀胱の粘膜下の間葉系の良性腫瘍が少し高かったということも申請者は考察しています。

まず221ページの表を見てもらえばいいと思うんですけど、一つは、膀胱の硝子変性、正直言ってこの硝子変性が何を意味するのか、私は理解できないんですけど、それと併せて膀胱で移行上皮の過形成、慢性の炎症、リンパ球の反応その下に間質の過形成これが農薬の評価書から抜けているんですけど、多分間質の間葉系の細胞がもりもりと増えたような所見を表しているのではないかと思うんですけど、これが1つあります。

ですから、間質の過形成という所見はつけ加えていただきたいなと思います。

これに併せて、農薬抄録の219ページの下の方の腫瘍性病変になります。雌の今言った膀胱の間質の過形成と関連するのかわかりませんが、25の雌の膀胱に粘膜下間葉系良性腫瘍の発生頻度が、有意差はないんですけどやや高かった、対象ゼロに対して25では差があった。通常、こんな腫瘍はマウスでは見ないと思うんですけど、これをあえてここでは考察されています。ただ検体との影響はなかったということで否定はされておりますが、これをこの評価書に反映させておく必要はないかということは議論していただきたいと思うんですけども、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

毒性担当の先生方、御意見いただけますでしょうか。追加した方がよいということですが、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

先ほどと同じように、過形成はどういう過形成かというのは、雌でかなり増えているということで、きちっとした記載が要ると思います。それから、硝子変性というのは何のことやらさっぱりわからないので、膀胱が硝子変性をしてしまったというのはよくわからないので、少しきちっとした記載が要ると思います。

○ 川合専門委員

発がん性の評価の中で、通常はあまり見ないものは、たとえ少数例であってもコメントしなさいというのは、私は実は医薬品の申請で指摘されたことがあるんです。めったに見ないものが珍しく出たというときにです。これを踏まえても、膀胱のところの間葉系の腫瘍は、本体は何なのかというのは、我々としてもきちんと把握しておくべきではないかと思っています。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門参考人

今まで皆さんがおっしゃられたことが正当だと思います。漠然とした表現ではなく、例えば、御指摘のあった硝子変性というのはどういうものなのかとか、具体的な記載あるいは間葉系細胞はどういうものかというものにも合わせて、具体的に示していただいて、それをどう評価するかというのをやはり申請者の意見も含めて記載していただきたいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。事務局、御指示いただいたとおり、これも申請者に確認すべき事項として御対応をいただけますでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 廣瀬委員

今の発がん性に関してですが、環境省で1,3-ジクロロプロペンの評価を行った際に、これは恐らく1985年のNTPのマウス、ラットのデータを引用しているのではないかと思います。B6C3F1マウスで週3回強制経口2年、投与量は0と50と100ですが、投与すると、前胃に乳頭腫、扁平上皮がん、それから肺の腺腫腺がん、膀胱に移行上皮がんが増えたというデータがあります。ただ典型的な発がん性の試験ではない。

雄では、半数が1年未満で心筋症で死亡したということですから、一応、そういう

データがあります。

F344 ラットで行った試験で、これは 0、25、50 で週 3 回の強制経口 2 年投与しますと、やはり前胃で乳頭腫あるいは扁平上皮がん、肝臓で肝細胞腺腫が増えたというデータがありますので、一応こういうデータも評価書の中に入れておいたらどうかなと思います。

マウスの長期で、これは 50 mg/kg ですが、膀胱がんがかなり増えておりますので、この 2 年間のマウスでは過形成が出ていなかった。(7) では過形成は出ておりますので、この過形成はやはり発がんに関連した病変ではないかと思っています。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。今、御指摘いただいた 2 つの試験も加えるようにしていただきたいと思います。

○ 津田専門委員

今、廣瀬先生のおっしゃられたことと同じことなので、これはやはり前胃を標的とした病変が起こっていることは確かで、2 年間の慢性毒性ラットで見えますと、(2) の前胃の扁平上皮過形成及角化亢進、その(3) のところが基底細胞過形成とかいうことがありますけれども、そしてこっちを見ると腫瘍性病変は当然ないから、書かなくてもいいかという事で何も無いから、無理やりこちらの過形成にたたま込んでいるような気もしないでもないと思います。

可能ならば、この扁平上皮過形成あるいは前胃の基底細胞過形成の標本を見せていただければ見て確認したいという気がします。だめなら写真を出していただくとか、それをしないと、今、廣瀬委員が言われたように、前胃を標的とした変化が前にあって、どうも臭いとにらまれているのに、やはり過形成で終わってしまっているというのも少し気になります。

腫瘍性病変のところには前胃は全くないので、ないということで進めているということになります。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。そうしますと、ラットの前胃の病理組織写真でよろしいんでしょうか。

○ 津田専門委員

標本は多分だめだと思います。

○ 納屋座長

写真をアルバムのような形で、提出をしていただくということでよろしゅうございませ

ようか。

○ 渡邊評価専門官

では、そのように対応させていただきます。

○ 山手専門委員

細かい用語なのですが、いいでしょうか。22 ページの 25 行目「粘膜下腫維化」と書いてあるんですが「腫」ではなくて「織」だと思います。実は農薬抄録の方も間違えています。申請者の方に言っていただければと思います。

23 ページの 7 行目ですが「膀胱の上皮過形成」とありますが、これは「移行上皮」と「移行」という言葉を入れてもらう方が正確だと思います。これも農薬抄録の方も間違えています。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。今のところの訂正をお願いいたします。

発がん性関連でほかにもございませんようでしたら、次に進みます。よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「13. 生殖発生毒性試験」です。

(1) ラットの 1 世代繁殖試験です。

SD ラットを用いた強制経口投与によって試験が実施されております。この試験において 100 mg/kg 体重/日の雌雄の親動物で体重増加抑制、児動物では生存率の低下が認められておりましたので、無毒性量としては親及び児動物とも 60 mg/kg 体重/日と考えられております。

「(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)」です。

Fischer ラットを用いて吸入暴露によって試験が実施されております。この試験では親動物の 90 ppm 投与群の雄では体重増加抑制、雌で胃潰瘍、児動物ではいずれの投与群におきましても、検体投与に関連した毒性所見は認められませんでしたので、無毒性量として親動物では雌雄とも 30 ppm、児動物では 90 ppm と考えられております。

繁殖能に対しての影響は認められませんでした。

(3) ラットの発生毒性試験の①です。

SD ラットに吸入暴露して試験が実施されております。90 ppm 投与群の母動物では体重増加抑制、胎児にはいずれの投与群でも検体投与に関連した毒性所見は認められませんでした。

した。したがって、無毒性量として、母動物で 30 ppm、胎児で 90 ppm と考えられております。催奇形性は認められておりません。

(4) ラットの発生毒性試験の②です。

Fischer ラットに、吸入暴露によって試験が実施されております。母動物では全投与群で体重増加抑制が、胎児では 120 ppm 投与群で、化骨遅延の増加が認められております。したがって、無毒性量は母動物で 20 ppm 未満、胎児では 60 ppm と考えられております。なお、催奇形性は認められておりません。

(5) ウサギの発生毒性試験です。

こちらでも吸入暴露によって試験が実施されておまして、60 ppm 以上投与群の母動物で体重増加抑制が認められたんですが、胎児には検体投与に関連した毒性所見は認められていないということで、無毒性量として母動物で 20 ppm、胎児で 120 ppm と考えられております。催奇形性はございませんでした。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここの部分につきましては、私からコメントさせていただいております。1 世代繁殖試験が強制経口投与で行われているが、例数が少ないことですか、2 世代を見ていないとかいう不備があって、評価資料としては使えないのではないかという提案をさせていただいております。

そうしますと、ほかの試験が吸入暴露の試験しかないということで、経口投与での生殖試験がないんです。非常に困るということもあまして、細川先生ほかの反復投与のところでの御指摘がありましたように、吸入暴露と経口投与でのブリッジができるようなデータを出していただかないとなかなか評価ができないという状況でございます。皆さん是非この辺りのところを御討議いただければと思います。

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今の納屋座長からの指摘で、すべて言い尽くしていると思います。1 世代試験というのは、ガイドライン上使えないし、しかもデータ自体が非常に少ないので、使わない方がいいだろうと思います。恐らく繁殖に関するハザードとしては、とりあえず 1 世代目で見えているんですが、少し不安なものがあります。

問題はそうなったときに 2 世代のところは吸入経路なので、これでよしとすれば、体内にどれだけ摂取したのかというのはきちんと見る必要がありますから、それは前の話のと

ころと同じ形の扱いになると思います。

一応、救われるのは生殖毒性とか催奇形性、ここで暴露した条件に関してはないという点だけだと思うんです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。そういうことでございますので、申請者に吸入と経口での評価がきちんとできるように、データの追加をお願いするということになると思います。

○ 渡邊評価専門官

ここは、先ほどの細川先生のコメントと合わせて対応させていただきたいと思います。

○ 納屋座長

生殖試験に関しまして、ほかにコメントがないようでしたら、次に進めたいと思います。

○ 津田専門委員

カプセル投与という経口投与があるんですが、私はこれを最初に読んだときに、本当にゼラチンカプセルをつくって胃の中に送り込んだと間違えて読んで見ました。マイクロカプセル混餌投与というふうに直していただきと思います。

○ 納屋座長

事務局、そのように訂正をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「14. 遺伝毒性試験」です。

1,3-ジクロロプロペンに対しまして標準的な遺伝毒性試験が実施されておまして、表15に示されているような結果となっております。太田先生より細かく修文案をいただいておりますが、29行目でございますように、*in vitro*の試験において認められた1,3-ジクロロプロペンの変異原性が*in vivo*において発現している証拠はなく、したがって、生体において問題となる遺伝毒性はないというふうに結論づけられております。

遺伝毒性につきましては、以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。遺伝毒性に関しまして本間先生、太田先生、よろしくお願いいたします。

○ 太田専門委員

一応、このようにまとめましたけれども、これは非常に判断が難しい物質です。表を見てもらうとわかると思いますが、サルモネラ菌を用いたAmes試験を4回やって全部陽性で、かなり強い変異原性があります。したがってDNAと反応性のある物質であることは確

かです。これが培養細胞でどうかといいますと、UDS 試験というのがありますが、肝細胞でやって、 1×10^{-7} から 3×10^{-3} 、これは $\mu\text{g/mL}$ です。

この UDS 試験では陰性ということで、DNA 損傷性が検出されていない。

それから、*in vitro* の CH 細胞を用いた染色体異常試験では陽性である。

同じく、CH 細胞を用いた前進突然変異ですが、この試験では陰性だという結果が得られておきまして、染色体異常はどうも起こすようだが、DNA 損傷性とか、遺伝子突然変異に関しては、ここで見る限りは陰性だと。

染色体異常は、*in vitro* で出ますので *in vivo* でどうかと言いますと小核試験が全身暴露の試験と、強制経口投与の試験をやりまして、両方とも陰性であります。染色体異常に関しては問題がないのかなと思います。

次のページに、トランスジェニックマウスを用いて、肝細胞と胚細胞での遺伝子突然変異を見ております。これは 2 週間の全身暴露試験で一応これは陰性になっております。

少なくとも *in vivo* においては、変異原性を示唆するようなデータは、現時点では得られていない。

あとは、トランスジェニックマウスを用いた試験を全身暴露でやっておりますが、この条件がこれでいいのかどうか強制経口も含めてです。

強制経口をした場合のコメットアッセイ等で損傷性を見る必要があるのか。何とも難しいところなんですけど少なくとも *in vivo* では、変異原性は認められていない。

最初のがんの方はあまり問題ないと思ったんですけども、いろいろ話を聞いておきますと過形成等がありまして、問題がないとは一概に言えないような状況でもありそうなので、この辺り *in vivo* をどうするというのは少し考えどころだと思いますが、本間先生、何か御意見ありますか。

○ 廣瀬委員

in vivo の遺伝毒性ですが、先ほどの環境省の評価書の中には、*in vivo* の試験系ではマウス骨髄細胞で小核を誘発したが、肝部分切除を行ったラットの骨髄、脾臓、肝臓では小核を誘発しなかったという記載があるんです。マウスの骨髄細胞で小核を誘発したという論文は、1996 年にトキシコロジーレーターに掲載されております。これをどうして引用しなかったのかわかりませんが、一応、内容は確認した上で判断した方がいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

本間先生お願いします。

○ 本間専門委員

今のことに関連したことですけれども、先ほど太田先生が言われましたように、*in vitro*では強い陽性が出るけれども *in vivo*ではどうなんだということで、この評価書に出ている2つの小核試験の用量を見たところ、全身暴露の658 ppmというのはほぼ LC_{50} 、強制経口投与の380 mg/kg体重というのは最高用量で動物が死んでいるようですので、かなり高い用量までやっているんです。これだけ高い用量で陰性であれば、骨髄に対しては、このデータからでは陰性と判断してもいいのではないかと。今、廣瀬先生の方からあったデータは別としてです。

次の、トランスジェニックマウスのミューテーションアッセイですが、これは評価書の方で10、60、150 ppmと書いてありますが、実際に試験しているのは150 ppmだけで、10、60 ppmは見えていません。お金がかかるのでやめたのかどうかはわかりませんが、とりあえず最高用量だけ見ればよいと思ったのでしょうか。

2週間全身暴露の後、17日間暴露を停止して臓器を摘出して見るという方法は、かなり変則的な方法で、これが十分に暴露されているかどうかというのは、少し何とも言えないところです。先ほど亜急性毒性とか慢性毒性で、肝障害とかが言われていますし、果たしてこれでいいのだろうかというのは、正直言って太田先生と同じ意見で、例えばこれを何かほかの別の試験をしたら、先ほどやっていた非常に強い高濃度での小核試験と同じような条件下で、肝臓で何らかの遺伝毒性を見る。例えばコメットであるとかあとはUDS、UDSは非常にインセンシティブですから、あまりお勧めできないかもしれませんが、コメットだとか、肝部分切除による小核とか、そういったようなことがもしかすると必要なかという印象はあります。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。試験を追加した方がよいという御提案でございますが、もしかしたら申請者の方でデータを持っているということもあり得るのでしょうか。確認をしてみて、このようなデータがあれば出せということをお願いすることが可能なのでしょうかです。

○ 渡邊評価専門官

それは確認してみなければわからないですけれども、先ほどの血中濃度推移のデータの時にも話が出たんですが、データが実際にあるかどうか、遺伝毒性の試験結果を含めて、確認してからの対応になるのかと思います。

○ 納屋座長

廣瀬先生が御指摘なさいましたマウスの骨髄小核試験では陽性になっているというデータが、既に環境省の方で御確認済みでありながら、ここに出てきていないというのも少し奇異な感じがいたしますので、申請者の方がそういう論文を本当に知らないのかというのが少し気になるころではあります。

そういったところも含めて、申請者に確認していただきたいと思います。

遺伝毒性に関しまして、ほかに御意見ございませんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今の話、少し詰めておきますか。太田先生あるいは本間先生のところで、もし文献検索なり何なりで十分な評価に値するものはないという場合に、もう一遍、これは試験をやるべきであるという見解ですか。

○ 太田専門委員

小核試験で陽性というものがあれば、それは重要なデータなんです。その前に投与量でどう判断するか。それをやり直してもしょうがないと思いますが、どうなんですか。

コメントでもいいんですが、トランスジェニックマウスで毒性なりをやった方がいいのではないかと思います。

○ 本間専門委員

亜急性とか慢性で、そういった肝臓への障害が言われているものだから、肝臓への障害がありそうだという意見なので、肝臓はできるだけクリアーにした方がいいのではないかと思います。これだと十分な暴露量があったのかどうかというのは少し判断に困る部分があります。

○ 太田専門委員

というと、この場合は強制経口なんですか。

○ 本間専門委員

トランスジェニックマウスというのは、もともと長期投与が原則なんです。こういった吸入暴露というのはほとんど実験がないと思うんです。一般的には1カ月連続投与して、それで見るので、勿論短いものでも検出できる場合もあるんですが、標準的にはそういったプロトコールになっているんです。

小核試験とかほかのコメントアッセイに関しては、もっと短期のプロトコールがありますから、更にトランスジェニックで長いというのは結構大変なんで、簡単にやるとしたらさっき言ったような小核試験と同じような条件で肝臓でのDNA損傷などを見るのも手だ

なという感じですか。

もし、十分なデータがなければ、がんというか、それが見られたのも本当にどれだけ重要なものかどうかというのはあるんですが、肝臓とかに見られたようなものです。

○ 鈴木調査会座長

前がん状況かもしれないという話が見えているのは、消化管と膀胱と肝臓の話かなと思って聞いていたんです。

○ 山手専門委員

肺もあります。

○ 鈴木調査会座長

その4カ所ですか。

○ 本間専門委員

肝細胞腺腫というものもありますね。

○ 山手専門委員

肝臓もあります。あと前胃です。

○ 鈴木調査会座長

4カ所ですね

○ 本間専門委員

そういうことを考えると、in vivo コメントアッセイ画像でそういうところを見ておくというのは、胃と肝臓は標準的なプロトコルがあります。

○ 太田専門委員

膀胱もできると思います。そういったターゲットとなっているところをやっておくというのは、必要かなと思います。

○ 鈴木調査会座長

やはり評価を新たにし直してもらわないと、少し不安であるということですね。

○ 本間専門委員

Ames がかなり強いんです。これは全菌株ですね。全菌株ではなくてベースチェンジ型が全部強く出ているんですね。

○ 太田専門委員

代謝活性化せずにそのまま直接反応しますので、濃度もそう高くないところを出ていますので、安易に言うというわけにはいかないですね。さっき言った前がん病変などを考えますと、in vivo 試験がこれだけで陰性だから問題なしと簡単に断定できるようなもので

はない。先ほど廣瀬先生がおっしゃったように、in vivo の小核試験で陽性という報告もあるので、それが本当であれば、遺伝毒性となってしまう可能性もあります。

○ 鈴木調査会座長

そうすると二段構えでいって、文献の信頼度を見た上で、試験も追加するという方向に行くんですか。

○ 太田専門委員

小核試験については、考察して欲しいです。文献となぜ相反するのか。

それから、in vivo のコメントアッセイ等で、標的臓器についてデータを取っておいてほしいということです。

○ 納屋座長

事務局の方、そのように対応できますか。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 納屋座長

以上のとおりでございますが、ここまでの経緯を見ますと食品健康影響評価を、この時点で行うのはあまり適切ではないと考えられます。ADI を求めることも、現状のデータからは求めることはできないだろうと考えますが、いかがでございましょうか。

○ 山手専門委員

発がん性試験のところで議論してもらわなければならないところを忘れた点があるんですけれども、先ほどラットに、肝臓の腫瘍が雄に出るという記載に、(3) ラットの発がん性試験なんですけど、農薬抄録を見ると 234 ～235 ページに肝臓の小増殖巣、変異増殖巣が増えたということが書いてあるんです。

実際に、農薬抄録の 237 ページを見ていただくと、特に雌の方の好酸性の肝細胞小増殖巣という総数のところなんですけど、投与群 2.5 以上は全部有意差が付いています。これも含めて先ほどの肝臓毒性、雄の肝臓の腺腫、雌でも肝臓の腫瘍が 4 でありますけど、それを含めて肝臓の小細胞巣からは Fischer ラットに特異的に出ているということで、最後は考察をまとめているんですけど、それは少し検討してもらわないといけない。

これを考えると、今回事務局から出ています ADI の設定根拠として、もしこの変異好酸性の肝細胞の小増殖巣を毒性変化ととらえるならば、実は ADI が設定できなくなってくるんです。それも少し含めて申請者の方に聞いていただきたいなと思います。

遅れてすみません。最終的には、座長がおっしゃっておられますように、この剤は難し

いなと思います。

○ 納屋座長

今の山手先生の御指摘の部分、よろしゅうございますね。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 納屋座長

それでは、しかるべく対応をお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

あまり予断ということはしてはいけないんですけれども、一応世界的に使われている状況がありますから、多分どこかの国、あるいは JMPR とか、そういうところでの評価書等もあるのではないかと思うんです。その辺のところの状況も事務局で集めるか何かして、総合的に評価しないとまずいんだろうと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。事務局の方では世界じゅうのいろいろな規制状況、あるいは審査状況等も調査していただければと思います。よろしくをお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 鈴木調査会座長

食品健康影響評価は今日やらないのでいいのですが、表 16 にまとめの話があるんですけれども、これは投与ルートがわかるように書き加えていただきたいなと思います。

○ 納屋座長

渡邊評価専門官、おわかりいただけましたか。

○ 渡邊評価専門官

これは前例がございますので、それを参考に対応させていただきます。

○ 三枝専門参考人

参考までにお伺いしたいんですけれども、吸入を意図的にこの表から外しているように思ったんですが、それは経口ではないからという理由ですか。

○ 納屋座長

渡邊評価専門官、お答えできますか。

○ 三枝専門参考人

評価書の中に実験は書いてあるんですけれども、表 16 の無毒性量のところに、発生毒性

の方には吸入も入っていたんですが、例えば発がん性のところで、吸入して肺の腫瘍が出ているんですね。

○ 渡邊評価専門官

私もこれを見て思ったんですが、特にラットのところに肺に腫瘍ができたのは吸入でやって、評価書を見ていたときに、その部分が特にこの表には書いていなかったのものでその辺は書き足そうかなと思っています。

○ 鈴木調査会座長

今、言われたとおりで、経口投与の話があれば、それをベースに書いていて、繁殖毒性のところは、基本的に2世代繁殖以降発生試験は全部吸入なので、これを省いてしまうとデータギャップが生ずるということがあって載っていると理解していただきたいと思います。今後は全部入れてくる話になりますから、問題は消えると思います。

○ 廣瀬委員

評価とは直接関係ないんですけども、この評価書の48ページにメチルイソチオシアネートとの油剤というのがあって、メチルイソチオシアネートが20%も含まれている剤があるようですが、このメチルイソチオシアネートの毒性というものは評価しているのでしょうか。

○ 都築課長補佐

これは混合剤ですので、イソチオシアネートの方は別に我々のところで評価を将来的にやることになります。

○ 納屋座長

ほかにございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、これらの追加資料要求等につきまして、事務局で整理していただきますようお願いいたします。

それでは、本剤につきましての審議はこれで終わりにさせていただきます。

少し休憩を取らせていただきます。あの時計で40分からでよろしゅうございますか。それではどうぞよろしく願いいたします。ありがとうございました。

(休憩)

○ 納屋座長

それでは、おそろいのようなので、次の剤の審議に入りたいと思います。

次は「農薬ジチアノンの食品健康影響評価について」を始めます。まず経緯を含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○ 宇木評価専門官

説明いたします。ジチアノンですが、殺菌剤でありまして、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されております。

また、農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされておりました、併せて2007年8月6日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。適用拡大申請されている作物はネクターリンです。

評価資料につきましては、事前に送付しており担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方から、さまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにて作成しております。

本日はテーブルに農薬評価書（案）の方から参考として海外の評価書、JMPRの評価書を準備させていただいておりますので適宜御活用いただきたいと思います。

それでは早速評価書（案）たたき台に沿って説明させていただきます。

6 ページ、このジチアノンですが、ドイツのエー・メルク社によって開発されましたキノン系殺菌剤です。酵素のSH基と不可逆的に反応して菌の代謝経路を阻害することによって殺菌作用を示します

構造式は6.に示しているとおりでございまして、先にお話しいたします。代謝分解につきましては、ニトリル基が加水分解されたり、Sを含む環が開裂するなどの経路がございます。

7 ページ「II. 安全性に係る試験の概要」でございますが、こちらは農薬抄録と、JMPRレポートを基に、毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

「1. 動物体内運命試験」について説明いたします。

「(1) 血中濃度推移（単回投与）」ですが、こちらは、SDラットに単回経口投与して検討がなされております。

血中放射能濃度は表1に示しているとおりでございます。Tmaxは投与6時間後、T_{1/2}は46.4～56.8時間で投与量、性別による違いは認められませんでした。

「(2) 排泄」でございますが、排泄は速やかで投与後48時間で、総投与放射能の94.2～98.0%が排泄されております。

主要排泄経路は糞中でありました。

「(3) 胆汁中排泄」で胆汁中排泄試験が実施されておりますが、投与後48時間では胆汁

中に 10% TAR 前後が排泄されております。

「(4) 体内分布」でございますが、まず低用量で単回経口投与した試験がなされております。投与 6 時間後ですと、腎臓、肝臓、雌では卵巣で比較的高い放射能濃度となっております。

27 行目以降ですが、低用量、高用量の単回経口投与、あるいは低用量で反復経口投与した試験が実施されておりますが、こちらも腎臓と肝臓で比較的高放射能濃度が高くなっております。

「(5) 代謝物同定・定量」でございますが、尿中及び糞中に親化合物は存在しませんでした。

代謝物としては B、C、D といったものが同定あるいは示唆されております。

ラット、体内における代謝経路ですが、ジチアノンのジチイン環の開裂によって、代謝物 B、C、D が生成され、更に 1,4-ナフトキノン環の開裂及び抱合化が起きるものと考えられました。

「(6) 畜産動物における動物体内運命試験」が実施されております。まず①でヤギを用いて試験ですが、糞中には 50.2～53.7% TAR が排出されております。組織中放射能は腎臓、肝臓といったところが比較的高濃度となっております。

②でニワトリを用いた試験がございますが、放射能が検出された組織は肝臓と腎臓でした。

高用量群のみ成分分析がなされております。ジチアノンは排泄物中にものみ少量存在しております。

動物体内運命試験につきましては、細川先生と永田先生より修文またはコメントをいただいております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。細川先生、御説明いただけますでしょうか。

○ 細川専門委員

私のところで修文のミスがありましたので、訂正をお願いします。9 ページ目の 3 行目「存在しなかった。尿中には」としないと、あと文書が続きませんので「存在しなかった。」で、この訂正のところをもう一度、「尿中には」という形に戻してください。

この剤は基本的に速やかに排泄されて、半分ぐらい吸収されなくて、残り 50% ぐらいは吸収されて、胆汁と尿中に速やかに排泄される化合物なんですけど、欲を言えば、もう少し

同定してほしかった。未同定があまりにも多過ぎて、主要代謝物がこれでいくと結局未同定ということですね。こういう化合物はものすごく難しいと思うので、未同定になったのかもしれないが、もう少し同定できなかったかなという気がします。これを指摘していいんですかね。

○ 鈴木調査会座長

別の形で私も相談があるので、それを聞いてもらってからにしてもらってもいいなと思っているんですが、いいですか。

実は、私もコメントを事務局には出していたんですが、皆様の手元に行っていないで申しわけありません。どうも全体的に代謝のとらえ方が間違っているのではないかと考えています。今言われた吸排のところで、比較的速やかに吸収されて排泄されると書いてあるんですが、農薬抄録の 247 ページに表 5 があって、単回で低用量の 10 mg と 50 mg を高用量として投与したときの血中濃度推移というのが出てきています。

T_{max} のところが評価書の表 1 では 6 時間となっていて、6 時間のところを見ると、低用量も高用量も確かに一番高い値にはなっているんですが、低用量のところを見ていただきますと 1 時間でもかなり急激に上がっているんです。その後下がって、また 6 時間で高くなる。つまりこの 6 時間のところはどうも 2 つ目のピークなのではないか。これは大体、腸肝循環のときにそういう話が出てくるので、怪しいと思います。

高用量の方は、確かに 6 時間目で雄の方は高くて、その後ずっと徐々に低下してくるように見えるんですが、雌で見ると 6 時間から 24 時間のところで、かなり肩を引いている感じがあります。ですから、高用量のところもこれを見た場合に、腸肝循環を反映しているかなという話があって、半減期の話のところを見ると、終末半減期になっていて 56 時間とか 48 時間、50 時間程度という話になっていて、これは 1 日に 2 回程度動物がえさを食べるという話のところからの問題を考えたときに、1 日を超えているわけですから、終末のところ半減期よりも高い値が絶えず出てくる。

この話になると $T_{1/2\beta}$ なんですが、ある意味では蓄積が起こっても不思議がないという話になってしまうんです。これは終末のことなのであれなんですが、今の上の方の濃度の話をずっと見てきて、ピークのところ半分になる時間を見ると、つまり、 $T_{1/2\alpha}$ を見ると、そんなに長くなくて数時間ですね。その点では非常に排泄が早い。しかし、後ろの方で徐々に消えていくところのものをみると若干長いので、そこを分けて見ないといけない。

これをちゃんと $T_{1/2\alpha}$ と $T_{1/2\beta}$ をちゃんと計算してほしいと思います。その上で単純に、

排泄は短いなどということは言わない形で、正確に書いてほしいと思っているわけです。

その話と関連するところがその下の表 6 のところに出てくるんですが、168 時間後の残留量というものが出てくる場所があります。それで見ると、副腎とか、骨髄とか、腎臓とか、状況によっては精巣なども出てくるんですが、そういうところが結構残留レベルが高いんです。

これは実は、後の毒性試験で見たときに大体ターゲットになっているような気がするので結構合います。

例えば、骨髄とか、副腎とかいうものについては残るという記載がないので、そういったものも評価書上は入れないとまずいのではないかと考えています。

この話をずっと見ていきますと、結局、亜急毒から慢性毒性まで毒性のプロフィールはあまり変わらないんだが、LOAEL が慢性毒性になるほど低く出てくるというところからしても、ある意味で蓄積効果があるのかなど。

そんなことを考えておまして、先生が言われたような代謝物の同定の話になると厄介だなと思っていたんですが、少なくとも量的な変化のところを、恐らくそんなに難しくなく計算ができたりするので、後の毒性のデータとの兼ね合いではあるんですが、急いでデータを出してほしいということを要求したいなと思っているんです。その上で先生、代謝物の同定についてどうされますか。

○ 細川専門委員

やはり主要代謝物が同定されていないというのはかなり問題になると思うので、同定された代謝物がものすごく少ないのは、それだけ出していてもあまり意味がない。後で毒性と絡んでくるとならなおさらなんです。やはり主要代謝物を出してほしいというのがあります。

○ 鈴木調査会座長

この代謝物が何なんだというところを、1 回投げて聞いてみますか。

○ 細川専門委員

とにかく、割合が一番多いものが同定されていないというのが問題ですね。

○ 納屋座長

事務局の方でおわかりいただけましたでしょうか。

○ 宇木評価専門官

確認いたします。

○ 納屋座長

9 ページには永田先生からコメントがございましたが、これにはどういうふうにお答えすればいいのかというのがよくわかりません。細川先生、何か御意見ございませんか。

○ 細川専門委員

永田先生は何か勘違いされているのではないかと思います。このコメントは私もよく理解できないんです。どうしてこういう理論の流れが、高用量と低用量の単純排泄がこのくらいだから、腸内細菌代謝が多いというのは、理論に乖離があるような気がするのです、何かを勘違いされているのかもしれませんが。

○ 鈴木調査会座長

恐らくは、私がさっき説明した血中濃度の動態のところですね。その辺のところから腸肝循環が関与しますということと、ナフトキノンが開裂して、その後、抱合が起こりますね。その辺のところからしても、当然、腸肝循環が起こると考えられるので、普通はそのくらいで十分なのではないかと思っていたんですが、この細かい話のところは、少し見えなくてすみません。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、今の永田先生のコメントに関しては、鈴木先生の指摘事項で大体包括できるということで進めさせていただきます。

ほかにはないようでしたら、先に進めたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「2. 植物体内運命」について説明いたします。

りんご、オレンジ、ほうれんそう、小麦を用いて試験が行われております。多くの試験では散布処理がなされているんですが、表面洗浄液中に放射能の大部分が検出され、また成分として親化合物が多いとなっております。

「(1) りんご」ですが、こちらは果実と葉に表面処理して試験が行われております。放射能の大部分は、表面洗浄液中に存在しました。主要な成分は親化合物であり、代謝物は同定されておられません。

「(2) オレンジ」についての試験ですが、こちらは散布処理で行われております。放射能の大部分は表面洗浄液中に存在しております。

最終処理 28 日後の表面洗浄液中に親化合物が 80% TRR、濃度としては 4.2 mg/kg 存在しております。同定された代謝物はありませんでした。

「(3) ほうれんそう」ですが、こちらは散布処理で行われております。

12 ページの 7 行目以降ですけれども、表面洗浄液中の放射能はすべて親化合物でした。

茎葉部抽出物中に親化合物は存在せず、代謝物としては、E、F、G、Hなどが存在しておりましたが、いずれも2% TRRを超えませんでした。

「(4) 小麦」ですが、こちらは散布処理で行われております。

親化合物は最終散布35日後の穀粒で、51% TRRでありました。微量の成分が多数存在しましたが、いずれも同定されておられません。

植物体内運命試験につきましては、以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。ここの部分に関しまして、臼井専門委員からコメントをいただいておりますので、御説明いただければと思います。

○ 臼井専門委員

私の方からコメントさせていただいたのは、親化合物の濃度が同定されておりますので、可食部だけでよかったかもしれませんが、りんごの方は茎葉の方も入れてしまいましたが、親化合物の濃度があった方がよろしいのではないかとということで、コメントを入れさせていただきました。

先ほど御説明がありましたように、この化合物は散布した表面に残って体内に入らないと言いますか、いわゆる浸透移行性が低いということがありますので、葉の濃度が高くても果肉の濃度が低くなっているというのが特徴ではないかと思えます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。石井先生、コメントをお願いしますでしょうか。

○ 石井専門委員

この剤は臼井先生が今言われたとおりですが、少し気がかりなのは、植物の代謝と動物の代謝で経路が違うということです。

ただ植物体ではほとんど親化合物が残留している。代謝物は存在する放射能のほんの数%、1個の成分はそんなものであるということ。それから、できてくる代謝物がフタル酸そのもの、あるいはその変化物とか、キノンとか、あまり安定なものではないですが、動物と似ていたり似ていなかったり、例えば動物の中でも、BとかDとかキノンはできているんですが、植物ではこういうキノンができて、OH基が入ったもので、そこら辺りが違うことは違うのですが、いずれにしても残留している量は、動物と違い代謝物としては量が少ないから、あまり問題ないのかなという感じはいたしております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。ほかにコメントがないようでしたら、先に進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「3. 土壌中運命試験」について御説明いたします。

「(1) 効果的土壌運命試験」が行われております。こちらは土壌中の親化合物ですが、試験終了時には、非滅菌 20℃試験区では 0.2 未満～16.8 % TARとなっております。

土壌抽出物中には多量の少量成分が存在しましたが、同定されなかったとなっております。

ジチアノンの推定半減期ですが、20℃非滅菌の条件では 4.1～33.7 日となっております。10℃の非滅菌系埴壤土では 30.8 日、20℃滅菌系埴壤土では 40.7 日となっております。

「(2) 土壌吸着試験」でございますが、こちらは 3 種類の海外土壌を用いて行われております。有機炭素含有率により補正した吸着係数は 2,160～2,700 となっております。吸着は強いと言えます。

「4. 水中運命試験」ですが、「(1) 加水分解試験」が pH5、pH7、pH9 の条件で行われております。pH が高いほど分解が速やかとなっております。ちなみに pH9 の条件では推定半減期は、9.8 分と算出されております。

分解物としては、H、I、J といったものが確認されております。

「(2) 水中光分解試験」ですが、こちらは pH4 の緩衝液を用いて行われております。推定半減期は 1.2 時間未満と算出されております。分解物は H、I、J といったものが検出されております。

(3) と (4) で、自然水を用いた試験が行われております。

(3) の自然水①の方は、神奈川の河川水を用いて行われております。推定半減期は 20.5 分と算出されております。

②の自然水の試験ですが、こちらは米国の湖水を用いた試験です。若干先ほどの①よりは pH が高い方になっております。ジチアノンの推定半減期は 3.6 分と算出されました。

試験水の pH が微アルカリ性であったため、暗所においてもジチアノンの分解が進み 1 時間後には検出限界未満となっております。

「5. 土壌残留試験」ですが、こちらはジチアノンを分析対象化合物として試験が行われております。推定半減期は表 6 のとおりで、容器内試験では 1 日～9 日、圃場試験では 9.5 日～15 日となっております。

「6. 作物残留試験」ですが、こちらはジチアノンの最高値としては最終散布 14 日後に収穫したネクタリン（果実）の 1.84 mg/kg 体重/日となっております。

作物残留試験までは以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここの部分につきましては石井先生よりコメントをいただいておりますので、補足説明をしていただければと思います。

○ 石井専門委員

土壌中は特にコメントしなかったのですが、炭酸ガスが非滅菌の方では出ています。微生物による分解が主な分解経路であろうということと、加水分解は、酸性では比較的安定なのですがアルカリ性になると非常に速やかに分解しており、分析するときに酸性にして抽出操作をやらないと分解をするということがわかっております。

光分解をやっているんですが、例えば自然水の中では、この自然水自身が pH8.3 という微アルカリ性の状態でやっておりますので、光分解というよりは加水分解をしているのだらうと思われまますので、少し修文させていただきました。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。白井先生、コメントありましたら、お願いいたします。

○ 白井専門委員

ほとんどないのですが、土壌中の成分にもかなり取り込まれている。どういう形かはわかりませんが、そういうように思いました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。それでは先に進めていただけますでしょうか。

○ 宇木評価専門官

「7. 一般薬理試験」について説明いたします。

ラット、マウス、ネコ、イヌ及びヒト赤血球を用いて試験が実施されております。

結果は表 7 に示しているとおりでありますが、高用量側で死亡例が認められるような結果もございます。また、各種の試験で影響が見られております。

「8. 急性毒性試験」でございますが、こちらは表 8 に結果が示されております。

経口投与の方で 400 台の数字がございますが、一応、普通物に分類できるかと思っております。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございますが、こちらはウサギを用いて眼刺激性、皮膚刺激性が実施されておりました、皮膚に対して刺激性は示しません

でしたが、眼に対しては強度の刺激性を示しました。

モルモットを用いた皮膚感作性試験では軽度の皮膚感作性が認められております。

ここまでは以上です。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでの部分に関しまして、毒性の先生方、コメントがありましたらお願いいたします。

ないようですので、次に進めてください。

○ 宇木評価専門官

「10. 亜急性毒性試験」について説明いたします。

この試験のほか、長期の試験も含めまして、腎臓や肝臓、そのほか赤血球関係でも影響が見られております。

「(1)90 日間亜急性毒性試験（ラット）」でございますが、こちらはSDラットを用いて混餌投与により行われております。

最高用量群の雌では、腎臓の水腫性変化や尿細管上皮細胞の過形成が認められております。

90 日間の投与期間中及び投与終了時に見られた変動及び異常は、4 週間の回復期間を通じ軽減あるいは消失し、本試験で見られた諸変化は修復可能なものと判断されました。

この試験では、1,080 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 180 ppm と考えられました。

これは抄録での判断でしたが、JMPR では 180 ppm の雌で腎の絶対及び比重量増加傾向が認められたということで、雌の無毒性量を 30 ppm と判断しております。

なお、この 180 ppm での変化は、有意差はないようです。

川合先生からコメントをいただいております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）」でございますが、こちらはビーグル犬を用いて混餌投与により行われております。

1,000 ppm 投与群で、ALP 増加、また雌では体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm と考えられました。

「(3) 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）」でございますが、こちらはWistarラットを用いて強制経口投与により行われております。

60 mg/kg 体重/日投与群の雄で、立ち上がり回数及び自発運動量の減少が認められましたが、一般毒性に関連した影響であると考えられました。

本試験において 30 mg/kg 体重/日以上投与群で、肛門生殖器周辺尿汚染が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日と考えられました。神経毒性は認められておりません。

この試験につきまして、川合先生より肛門生殖器周辺尿汚染に関してコメントをいただいております。

「(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」でございますが、こちらは SD ラットを用いて経皮投与により行われております。

1,000 mg/kg 体重/日投与群で腎尿細管好塩基性細胞の増加が認められております。

毒性学的に意義のある影響は、この変化であると考えられ、本試験における無毒性量は、雌雄ともに 200 mg/kg 体重/日と考えられました。

この試験につきましては、JMPR では 40 mg/kg 体重/日以上投与群で認められました皮膚の障害などの各種変化を毒性影響と判断し、無毒性量は 40 mg/kg 体重/日未満と判断しております。

川合先生からは、JMPR の考え方に賛同しますというコメントをいただいております。

亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。2つの試験につきまして、評価書での無毒性量の判断と JMPR の判断と異なる点がございまして、まずはこの点について皆さんで御討議いただければと思います。最初の方のラットの 90 日間の亜急性毒性試験につきまして、御意見を伺いたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

これに関しては事務局の記載でよろしいと思います。

○ 納屋座長

事務局は雌雄とも 180 ppm という事、JMPR は雄 180 ppm で雌 30 ppm というふうにしてありますが、30 ppm にしなくてもよろしいという御意見ですか。

○ 山手専門委員

事務局の記載でよろしいと思います。

○ 納屋座長

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

いつも毒性評価をされていて悩む点ですが、雄と雌とで違う結果が出る場合に、事務局は

上側にシフトしているんです。実際には下の方にも若干異常がある。こういう場合には、毒性学のほかの先生、またはどんなふうに考えておられるのか。私は今まで、連的に下の用量を重視して来たんですが、ほかの先生方に今日はこの点をお教え願いたいと思うんですが、鈴木先生、考え方としてはいかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

少し誤解しているかもしれませんが、雄と雌で LOAEL が違っている。したがって、NOAEL も変わってくるという話のときにどちらを取ったらといいかという意味に解釈してよろしいですか。

通常、そういう場合は、その実験としては、うちの記載の仕方では雄の LOAEL がどれだけ。雌の LOAEL がどれだけ、つまり、NOAEL はどれだけという形にして書いていて、ADI 設定根拠のときに使われるのは大体低い方が使われるという形になっておりますから、先生の感触と齟齬があるとは思えないんですが、それでよろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

つつい、割とクリアーだからドーズを 1 つ上でやるんですけれども、この場合、やはり下のドーズも私はそれなりに意味があるのではないかなと考えて、今日、ここへ来たんです。ほかの先生の御意見も承りたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

非常に悩ましいんですが、一応どこかで割り切らなければいけないので、通常は有意差があるかないかというところで、傾向がどうだというところは勘案して取らないということの方が多いです。状況によります。

○ 山手専門委員

JMPR の方は、あくまでも 180 ppm の雌の腎の絶対比重量の増加傾向であって、有意差はない所見です。多分、彼らがこれを取りたいと思った理由としては、腎臓に少し検体の影響が出ておりますので、その辺を勘案して、少し意識してこの 180 ppm の雌を入れたんだと思います。有意差はありませんので、私は、これは無視していい所見ではないかと思えます。

そういう理由で、今回、事務局が書かれたたたき台の方がいいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門参考人

私は山手先生と同じ意見で、先ほど鈴木座長からもお話がありましたけれども、今まで

は基本的に有意差があるなしということで、傾向というところでは多分それは取っていないと思いますので、私も事務局の案でいいと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

難しいところだと思います。

○ 納屋座長

少し整理しますと、雌の 30 ppm というのは有意ではない。ただ、何となく傾向があるというところを JMPR では採用してしまったということですね。

○ 鈴木調査会座長

腎臓の方はそれで決着がついたと思うんですけども、農薬抄録の 80 ページ、それから 247 ページの両方を見たいと思います。

80 ページのところに、今の 90 日間亜急性毒性試験のラットの血中と、アルブミン、グロブミンなどの変化が書かれておまして、血清中の T3 と T4 の値で、T3 が雄の場合に 30 ppm 以上という有意に低下しているというデータがあります。

247 ページの先ほど説明したところなんですけど、表 6 の中に実は甲状腺のところでは 168 時間ぐらい経つと若干たまり加減だというデータがあって、恐らく形態には触れていないので、問題はないんだと思いますが、一応、念のために指摘だけしたいなと思います。もし、この辺のところを特に重要視して毒性だと取ると問題は生じてしまいます。皆さんにお聞きしたいと思うんですけど、問題がないという話でいいと思うんですけど、いかがでしょうか。

○ 納屋座長

今のポイントにつきまして、山手先生御意見いただけますでしょうか。

○ 山手専門委員

申請者のこれに対するコメントは、確かに有意に下がっているけれども、明らかに用量相関性がなく、わずかに有意に減少した。4 週間の回復後は減少は見られなかった。組織変化もなかったということで毒性と取っていないという記載になっていますので、その剤の残留性というか、それを加味すると、懸念すべき所見なのかもしれませんが、これを取ってしまうと一番下の 30 ppm まで行ってしまいますので、通常の亜急性毒性試験の範囲で、形態的な変化がないということも含めて、これは毒性として取らなくてもいいのではないかと私は思います。

○ 納屋座長

ほかの先生方がいかがでしょうか。御賛同いただけるようであれば評価書案どおりとして、NOAELは、雌雄とも180 ppmということによろしゅうございますでしょうか。

もう一つの試験ですが、21日間の亜急性経皮毒性試験、ここもJMPRと見解が異なっている部分でございます。御意見いただければと思います。

川合先生はJMPRの方を支持するということでございます。ほかの先生はいかがでございますでしょうか。

○ 山手専門委員

これは農薬抄録の85ページになると思いますが、要するに胸腺の重量が雌では体重比で47とかなり落ちているということですね。雄では82、この82を取るかどうかということが、扱いとして問題になるということです。

申しわけありません。(2)の方ではないんですか。

○ 納屋座長

22ページのところで、川合先生から括弧内でコメントが入っています。川合先生のお考えとしましては、40以上で皮膚病変があったということも勘案すべきだということで、無毒性量はJMPRの判断の方がいいんだということです。

○ 山手専門委員

これに関しましては、私も皮膚病変というよりも、JMPRが指摘していますRBC、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少とか、いろいろ記載がありますが、これも含めてこの文章はJMPRの記載の方がいいのではないかという気がします。

といいますのは、これは、ラットの亜急性の経皮毒性試験で血液毒性をうかがえる所見があるんですけども、次のイヌの試験でもRCB、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少とかありますので、ひょっとすると経皮でも何か毒性変化ができてきているのではないかと思います。

ですから私も(4)の記載としては、JMPRの方を推したいと思います。問題なのは、この皮膚の炎症が、ストレスから来る二次的なものとかいう表現が本当にいいのかどうかというのは検討すべきという気がします。

○ 納屋座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

難しいところですが、結論から言えば、ADIにあまり関係しないと思われるので、そん

なに時間をつぶすことはないと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。三枝先生いかがですか。

○ 三枝専門参考人

私はむしろ山手先生とは逆の考え方で、やはりこれは刺激性があるので、皮膚にこれだけのものが来ると当然皮膚の障害が出てくると思うので、ここにあるように、二次的な、全身に及ぼす影響というのは無視できないような気がするんです。だからといってこれを全体の毒性と考えるよりは、局所の影響として考えて、それが結果的に全身的な影響が出たというような意味からすると、事務局案の方がいいような気がします。

○ 納屋座長

ありがとうございます。2つに分かれてしまいましたが、どういたしましょうか。ADIには関係ないというお話もあったりして、先に進めた方がいいのかなと思います。

○ 山手専門委員

先ほどの件は私の方で少し追加をさせてもらおうと、皮膚の変化によってこういう赤血球の増加は出るという可能性があると同時に、ほかの試験を見比べても、これは血液が毒性変化として動いています。

○ 鈴木調査会座長

赤血球の話ですが、代謝のデータを注意深く見ると、全血と血漿の話のところ、一部赤血球に移行しているなという様子が見えます。それを先ほど指摘し忘れたんですが、その意味でターゲットの一つに赤血球系があると思います。

同時に骨髄の方にも移行していますから、網状赤血球が増えてくるというのは、赤血球の破壊に伴って起こる現象というのも見えているわけです。これは経皮ルートなので、さてどうなのかというのですが、一応入った場合に似たような分布をすれば、赤血球の話は一応、毒性の可能性が高いと見て悪くはないと思います。

○ 三枝専門参考人

それは(1)からの成績からも貧血などが出ていますので、それは間違いのないと思いますが、皮膚の局所的なものがどう影響するかというのは、廣瀬先生いかがですか。

○ 廣瀬委員

2年間の慢性毒性／発がん性試験の結果を見ても、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットが減少していますので、この剤がそういう影響を起こしたという可能性は否定できないと思います。

そういうことを考えると、二次的影響というのはここに書かない方がいいのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

JMPR が書いているだけで、ここの意見ではないです。

○ 細川専門委員

ものすごく脂溶性が高い、Log P が 3.5 以上ということで、かなり脂溶性が高いので経皮吸収が十分されて血液まで必ず行きます。

○ 山手専門委員

要するに JMPR の方は、毒性量は先ほどの血液を含めて毒性変化として見て、皮膚からのストレスというのは削除して、無毒性量は 40 mg/kg 体重/日未満であるという表現の方がいいのではないかとということなんです。毒性としてとらえたいということなんです。

○ 廣瀬委員

私もそう思います。

○ 都築課長補佐

では農薬抄録の表現と JMPR の無毒性量の考えと両方折衷案でまた文章を考えさせてください。

○ 納屋座長

よろしく願いいたします。担当の先生方とまた詰めていただければと思います。

21 ページの、28 日間の亜急性神経毒性試験に関しまして、川合先生からコメントが出ております。「肛門生殖器周辺尿汚染」の毒性学的な意義を加筆した方がいいのではないかと御意見なんですが、高用量で尿失禁があったこと以上のことが何か書けるのかなという気がしますが、川合先生いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

実はこれは、自分でよく理解できなかつたんです。神経毒性のいろいろな症状の中で、これも一つの範疇に入るかどうかということを考えていまして、これは一般毒性だと簡単に言えばそれで済んでしまうんですが、その辺り御専門の先生方に少し御助言をいただきたいという意味で、これはコメントというか質問なんです。お教え願えたら幸いです。

○ 山手専門委員

これは神経毒性を見ている試験ですので、行動に何かおかしいものがあればという意味では、肛門周囲の汚染というのは何らかの異常だと思います。この剤全体を見てみますと

腎臓に何らかの変化がありますので、腎臓を通じた尿の何らかの汚染物とか、そういう可能性もあると思います。

ただ残念なことに、この神経毒性試験は脳を中心に見ていますので、腎臓自身は見えないんです。本当は腎臓の組織を見ていれば、これの裏づけになり、反映できる所見になると思うんです。そういう意味では、この剤全体を通して見ると、腎臓から来る何らかの肛門周囲の汚染かなという印象は受けますので、残しておいてもいいと思います。ただこの試験目的からすれば腎臓の組織を見ていないので、そこが少し物足りないなという気がします、私は毒性所見として取ってもいいのではないかと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。今の山手先生の御意見は、神経毒性には関連しないけれども、毒性であろうというお話だと思いますが、ほかの先生方この件に関しまして、御意見いただきますでしょうか。三枝先生、いかがですか。

○ 三枝専門参考人

私も腎臓のことを考えるとこれはあってもいいかなという感じで、毒性と取っていいと思います。

○ 納屋座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

特にありません。

○ 納屋座長

それでは、言葉そのものはこのままでよろしゅうございますか。特に申請者にコメントを求めるということはなくてよろしゅうございますね。

○ 川合専門委員

ここでの見解はそれで大丈夫だと思います。

○ 納屋座長

亜急性毒性試験全般に関しまして、ほかに御意見ございませんでしょうか。

○ 山手専門委員

(2) のイヌの 90 日間亜急性毒性試験、胸腺の所見の取り方で、JMPR と違いがあるとありますが、私は事務局の記載の方、1,000 mg/kg 体重の雌の胸腺重量の減少、こちらの方でいいと思います。

○ 納屋座長

それでは、それで御準備いただきますようお願いいたします。

次の試験についての御説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明いたします。

「(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）」でございますが、これはビーグル犬を用いて混餌投与により行われております。

各投与群で認められました毒性所見は、表 10 に示されております。最高用量では、肝組織球内色素沈着などが認められております。

本試験において、1,000 ppm 投与群雄で、赤血球及びヘモグロビンの減少と、200 ppm 以上投与群雌で、赤血球及びクレアチニンの減少等が認められ、また肝臓や腎臓に変化が認められましたので、無毒性量は、雄で 200 ppm、雌で 40 ppm と考えられました。

この試験につきましては、川合先生から一部修文いただいたのとコメントをいただいております。

「(2) 2年間慢性毒性試験（イヌ）」でございますが、こちらはビーグル犬を用いて混餌投与により行われております。最高用量でリポフスチン沈着を伴う肝細胞肥大が認められております。

本試験において、400 ppm 以上投与群雌雄で肝絶対重量の増加が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm と考えられました。

この試験での 400 ppm での肝絶対重量増加は病理所見を伴っていませんし、比重量も動いていませんので、場合によっては無毒性用量を 1 つ上げるという判断もあるかと思えます。「(3) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」ですが、SD ラットを用いて混餌投与により行われております。

この試験では、600 ppm 投与群雌で腎腺腫の増加が認められております。

120 ppm 以上投与群雄で GGT 及び Glu 増加が、雌で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm と考えられました。

表 11 の中になるんですが、川合先生より、末期腎という所見についてコメントをいただいております。

「(4) 18カ月間発がん性試験（マウス）」ですが、こちらは ICR マウスを用いて混餌投与により行われております。100 ppm 以上投与群雌雄で慢性腎症等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

慢性毒性／発がん性試験につきましては、以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。まずは 23 ページの、イヌの慢性毒性試験での無毒性量の提案ですが、40 ppm あるいは 400 ppm でも可能ではないかという御提案がございましたが、まずこの点について御討議いただけませんかでしょうか。いかがでしょうか。

○ 山手専門委員

肝細胞肥大に関しては非常に難しいなと思うんですが、農薬抄録の 99 ページの表になると思うんですが、最終と殺、雄の肝臓の肥大、これは 4 例中 3 例、これはいいかなと思うんです。雌の方では実はこの 1,000 ppm のところでは 4 例中 1 例だけが肝細胞肥大なんです。これで一応肝細胞肥大を取っています。となると、次の雌 400 のところの 1 例、これを肝細胞肥大ということで JMPR は取っているのかなと思います。そうすると、次の 40 のところの 2 例はどうなのかということになってきます。

私自身は肝臓の臓器重量との相関という目で見れば、雄の場合は、この肝細胞肥大の 3 例で肝臓の重量が増えている。雌の方も 1,000 ppm のところで肝臓の比重量も含めて増えている。そうなるこの 1 例は意義があるだろう。

しかし、雌の 400 ppm の 1 例に関しては重量との相関を見るとはっきりしない。40 ppm も 400 ppm もそうですが、はっきりしないなという気がしますので、400 ppm の肝細胞肥大は取らなくてもいいのかなという気がしています。本当はグレード分けか何かしてもらえれば、差がついたかなと思います。

○ 納屋座長

400 ppm も無毒性量になり得るというお考えでよろしいのでしょうか。

○ 山手専門委員

400 ppm も雌雄で肝絶対重量増加はあるんですか。

○ 納屋座長

400 ppm は雄だけは重量増加はありますが、雌はないということです。

○ 山手専門委員

農薬の評価書の方は 400 ppm 以上投与群雌雄で肝絶対重量の増加が認められたとなってますが、どうなんでしょうか。

○ 三枝専門参考人

この表からは、雌雄の区別がついていないような気がするんです。

○ 山出専門委員

これを雄も雌もということでもいいんですかね。

○ 納屋座長

98 ページの表で、性別で雄雌と書いてあるんですが、400 ppm のところは実重量が 121 % で矢印が上がっていて、雄と雌を含めて評価をしたのか、雄だけなのか、雌だけなのかというのは、これではわかりません。これを見ると雄雌両方とも上がっていると判断せざるを得ないですね。

○ 山手専門委員

ということは 400 ppm の肝臓の重量増加、比重量も上がっているというのであれば、1,000 ppm の肝細胞肥大は、雄雌とも 400 ppm では 1 例であっても意義があるのかという気がいたします。勘違いしてしまして、すみませんでした。

○ 納屋座長

ということは、無毒性量は 40 ppm になるはずだというお考えですね。ありがとうございます。ほかの先生方はいかがでしょうか。今の御説明を伺いますと、事務局の最初の御提案どおり無毒性量 40 ppm とするのが適切なような感じがいたしますが、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

雄雌ともですか。

○ 納屋座長

雄雌ともに 40 ppm でよいという御判断だと思いますが、よろしゅうございますか。

御異存ないようですので、事務局の当初の案どおりということをお願いいたします。

末期腎という御指摘につきましては、どなたか御意見ございますか。

○ 川合専門委員

病理の教科書を見たんですが、適切な記載がなかったものですから、何に基づいているのか。むしろお聞きたいと思っています。訳文が悪いのかな。

○ 山手専門委員

ラットの 2 年間慢性／発がん性併合試験で問題なのは、実は農薬評価書の 27 ページのところ、(3)でラットの腎毒性試験というのをやっております。このときに、雄の慢性腎症の悪化という言葉を使っているんです。ということはこの慢性腎症を反映する所見が、24 ページのところ、600 ppm に見られる腎表面不整、蒼白、腫大、嚢胞、尿細管ネフローゼ、末期腎、ここら辺を含めた所見として慢性腎症をとらえているのではないかと思うんです。

そういう意味ではラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の場合の腎臓の所見に

関しては、慢性腎症という観点でもう一度きちっとグレード分けをするなり、見直しあるいは記載をさせる必要があるのではないかという気がするんです。

○ 川合専門委員

上のネフローゼも含めて、そののところはもう一度やった方がいいですね。

○ 山手専門委員

そうすれば、末期腎という言葉も消えてくると思うんです。慢性腎症の非常にグレードの高い4であるとか、そういう所見になると思うんです。

本日のADI設定には影響ないと思うんですが、この所見は慢性腎症との絡みで整理するように、あるいは慢性腎症という形でグレード分けして提示するよという形でメーカーの方に言っていただければいいのではないかと思います。

これは120 ppmの雌のところにあります糸球体腎症とか、尿細管ネフローゼ、これを含めて慢性腎症をどうとらえるか、問いただしていただければと思います。

それとこのたたき台を書く上で気になったのは、24ページのところなんですが、川合先生からも出ていますが、「腎障害の結果と思われる」が適切なのかということなんですが、これによって眼の蒼白、肺の膨張とか、エリスロポエチンが下がって何らかの貧血性の変化が出ているということをお願いのかなと思うんですが、少なくともこのたたき台からは「腎障害の結果と思われる」という、その言葉は抜いた方がいいのではないと思うんです。ただ単に眼の蒼白とか肺の膨張とか、こういうものが増加して認められたという、それにとどめておいた方がいいような気がいたします。

○ 納屋座長

今の部分を削除していただくということによろしいかと思います。

○ 山手専門委員

農薬抄録の方にも書かれておりますので、申請者の方にもう一度検討するようにお伝えいただければと思います。すぐに結び付かない所見が幾つかあります。

○ 三枝専門参考人

(1)の川合先生のコメントに対しての議論がまだされていないように思いますけれども。

○ 納屋座長

御議論をよろしく願いいたします。

○ 三枝専門参考人

ここにあります肝組織球内色素沈着というのは、抄録によると、どうもヘモジデリンらしいということだと思います。先生おっしゃられるように、核内封入体というのは

どういものか、少しイメージが湧かなかったので、先生御指摘のようにどんなものか、写真なりで見せていただければうれしいと思います。

○ 川合専門委員

やはり感染症があつたりすると困りますので、写真でも手に入ればいいんですがね。この試験の場合には、肝臓所見が前面に出てきますからね。

○ 山手専門委員

メーカーの方をフォローするわけではないんですが、もしこれがイヌで知られているアデノウイルスとかヘルペスウイルスの肝臓感染の場合は、劇的な凝固壊死が出ますので、そういう所見がない限りは感染症はまずないと思うんですけども、何らかの形で薬物の影響が出た所見だと思います。私も確かに確認したい変化だと思いますので、よろしくお願いたします。

○ 鈴木調査会座長

恐らく最高用量だけで全例に出ているという話なので、一応薬物の影響だという形には使われているようですから、恐らく ADI を決める際には特に問題にはならない。一応確認したいという形にさせてもらえればいいのかと思います。

○ 川合専門委員

毒性病理から見た場合、あまり頻繁に肝障害があつた場合でもこういう形では出てこないから、やはりその意味については確認をした上で、今後進めていけばいいと思います。

○ 納屋座長

ではこの件は、そのようにお願いたします。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 津田専門委員

このヘモジデリン、少しよくわからないんですが、ヘモジデリンと言いながら鉄染色陽性と書いてありますね。リポフスチンというのは鉄は含まれないのですね。ですから、用語の間違いなのか見損ないなのかわかりません。抄録の方のイヌの2年間を見ると、リポフスチンであつたとります。項目の順序が逆になっているので、あちこちひっくり返したのですが、後のページにある1年では鉄であるとして書いてあります。しかも沈着している肝組織球というのは、クッパー細胞なのか何かもよくわかりません。

ということで、この辺が非常に不明瞭なので、メーカーに鉄なのかそうでないのか、沈着したのはクッパー細胞なのか、あるいは肝細胞にあるのかないのか確認したいと思いま

す。というのは、これは溶血があると思われま。溶血したのなら、鉄はクッパー細胞に沈着して、更にあふれると肝細胞に行くというのが普通の在り方なんです、リポフスチンと書いてあると、これは加齢現象で一般的に幾らでもあることなので、それが組織球に起こるといのはまれです。この辺が全くあいまいなので、きちんと勉強し直して書いてほしいという要望を出してほしいと思います。

○ 納屋座長

今の御指摘のところ、事務局の方で申請者に確認をお願いいたします。

慢性毒性試験／発がん性試験を含めまして、ほかにコメントございませんでしょうか。

○ 山手専門委員

もう一点、毒性病理をされている先生方にお聞きしたいんですが、マウスの18カ月の発がん性試験、ここにマウスの毒性所見で慢性腎症という言葉が突然出てきて、これが増悪したという記載になっているんですが、マウスで加齢に伴う慢性腎症というのは、ラットに比べるとほとんどないと思うんです。この慢性腎症がマウスの場合どういう意義があるのかというのは、もし御存じならば教えていただきたい。

メーカーの方で、慢性腎症のこういう所見を意識して取ったものだということがわかればメーカーの方にも聞いていただきたいと思うんですが、よろしくをお願いいたします。

○ 納屋座長

川合先生、何かアイデアございませんか。

○ 川合専門委員

バックグラウンドデータを確認したいということですが、これは実は慢性腎症なのか、この薬は腎臓もネフロトキックということもあるから、そのところは、慢性腎症と簡単にしているのかどうか、こういう辺りが気になりますから、これはきちんと見解を求めていった方がいいと思います。1つはマウスでどの程度慢性腎症が出るのかというのも確認した方がいいと思います。

○ 廣瀬委員

もう一つ、ついでにデータを提出してほしいものがあるんです。農薬抄録の123ページに腎臓の肉眼所見というものがあまして、これを見ると腎毒性というのは雌よりも雄の方がかなり強く見られるんです。しかし、発がん性のデータを見ると、逆に雌に腎腫瘍が出ている。125ページに行きますと、肉眼所見に対応するミクロの所見というのが、雌しか提出されていないんです。ですから、雄の腎毒性との比較ができないので、雄の腎臓のミクロの所見も一緒に出してほしいと思います。ひょっとしたら雄でも腎尿細管の過形成

程度は出ているかもしれないので、腎毒性と発がん性の比較を、雄と雌でしてみたいと思います。

○ 納屋座長

それでは、今の廣瀬先生の指摘事項も申請者に確認をお願いいたします。

○ 山手専門委員

先ほどから出ていますように、腎臓というのはターゲットとして大きい方だと思います。ラットでは慢性腎症と言いながらも、実は個々の所見を細かく取っている。そこら辺をきちんと慢性腎症としてグレード分けして欲しいということ。

一方、マウスでは慢性腎症というのはほとんど取らない所見が載っています。先ほどから川合先生が言われたように、腎毒性があるならば、個々の所見としてもう少し丁寧に所見を見るべきではないかというのを問い質していただきたい。

あと、廣瀬先生から出ましたように、がんという面では雌のラットの方に出ていますので、そこら辺は雄との腎臓の所見と整合性ではないですが、病理発生をきちっと考察するという、これはきちっと聞いていただきたいなと思いますので、よろしくをお願いいたします。

少し細かいんですが、マウスの18カ月発がん性試験なんですけど、農薬抄録を見ると寄生虫が消化管にいるということが書いてあるんです。これは発がん性試験として認めていいのかどうかと思います。

農薬抄録の138ページを見ていただきますと、結腸に寄生虫というのが出ています。139ページの方の全動物の分を見ていただくと、結腸の寄生虫というのは結構出ていますので、そこら辺、毒性試験をやっている先生方で、これは発がん性試験として認めていいのかどうか。ましてや、これは1990年代に行われている試験ですので、とても考えられるような変化ではないので、とても気になります。

○ 納屋座長

寄生虫がいたので、この試験が成立するかという御質問だろうと思うんですが、基本的には試験は成立しているだろう。評価資料としても使えるだろうと思いますが、寄生虫がいるような劣悪な飼育環境でやった試験が本当にいいのかという御指摘ということですか。

○ 山手専門委員

そうですね。

○ 津田専門委員

盲腸にいる線虫と違うのですか。

○ 鈴木調査会座長

必ずしも劣悪だとは言えないと思います。

○ 山手専門委員

それはないと思います。

○ 廣瀬委員

今でも、ときどき出てきます。

○ 津田専門委員

特に日本は非常にきちっとやっているから、ほとんどないんですが、国外のラボの場合はたまにあることはあります。劣悪と言っていいかは別ですが、良好ではないです。

○ 納屋座長

参考意見として申し上げますが、マウスをやったこの施設ではありませんが、ちょうどこの時期に、イギリスの某毒性研究所を訪問したことがあります。がん原性試験も別にバリア施設ではやっていませんでした。ごくごく普通の管理をされているような動物実験施設で行っておいりましたので、日本の研究者がイメージするほどクリーンな施設で実験をやっているとは限りません。

○ 山手専門委員

わかりました。

○ 川合専門委員

雑談ですけども、平成元年を挟んでイギリスに私もいたんですが、施設によって、クリーンの度合いは本当に違うみたいですね。あるところでは、ウェットできちんと管理する。あるところでは、今、先生がおっしゃいましたようであったりと、かなり飼育環境に関してはさまざまです。ただ寄生虫あるからといって、量的に作用するかどうかに関しては、慎重に考えなければならぬと思います。

○ 廣瀬委員

以前も寄生虫がいたときに、寄生虫がいるために、薬物の代謝が変わってくるのではないかとこのことを指摘したことがあるんです。でも業者の方では、それはないということでしたので、その後はあまり気にはしていないんです。

○ 山手専門委員

所見の一つとして、議論したということで結構だと思います。

○ 納屋座長

議事録に残りましたので、もう十分ではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

先ほどの、マウスの慢性腎症という話なのですが、1990年の試験機関の人たちは、139ページの表を見ると、コントロールを含めて相当多数に見られているということがうかがえるかと思えます。この辺りがどういう所見を取っているのかという話くらいでいいのかもしれないと思えます。

○ 山手専門委員

一方でその表で、尿細管の拡張というのを、異常としてかなり意識して取っているんです、雄雌ともですね。ですから、尿細管の拡張も含めて、ラットの場合慢性腎症にはいろんな所見が含まれてきますので、今、先生が指摘されたような形で、どういう所見をまとめて慢性腎症としたのかを聞いていただければと思います。

○ 納屋座長

慢性腎症に対する背景データはこの資料中にありましたので、それは求めないで慢性腎症とした所見はどういうものを取っているかということ申請者に確認していただくということをお願いいたします。

○ 三枝専門参考人

24ページの表11の120 ppm以上で体重増加抑制というのが雌であります。抄録の116ページのデータを見ますと、決して体重増加抑制はないと思うので、この一言は削除した方がいいと思うんです。

○ 納屋座長

事務局で確認していただいて、不適切であれば、今の御指摘のとおり訂正をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

確認するようにします。

○ 納屋座長

ここ全体につきまして、ほかに御意見ございませんでしょうか。

○ 津田専門委員

雌の方の腫瘍病変以外のところですが、「腎臓表面不整、腫瘍」とあるのは、誤解を招くので、「(腫瘍と思われる)」とか何とか入れないと。塊があるわけですから、「(腫瘍と思われる)」とした方が誤解がないと思います。

○ 納屋座長

訂正よろしくをお願いいたします。

それでは、生殖発生毒性試験についてお願いいたします。

○ 津田専門委員

この腎臓腺腫のところ、川合先生からありますが、腎臓を細胞に変える、腎細胞腺腫、腎細胞がん、この方が正しいと思います。

○ 納屋座長

ほかにないようでしたら、先に進んでください。

○ 宇木評価専門官

「12. 生殖発生毒性試験」について説明いたします。

「(1)2世代繁殖試験(ラット)」ですが、こちらはSDラットを用いた混餌投与により行われております。親動物では600 ppm投与群で体重増加抑制と摂餌量減少が認められました。

児動物では、検体投与の影響は認められませんでした。

無毒性量ですが、親動物では200 ppm、児動物では600 ppmと考えられました。

繁殖能に対する影響は認められておりません。

(2)では、SDラットを用いて、発生毒性試験が行われております。母動物では50 mg/kg 体重/日で体重増加抑制などが認められております。

胎児では50 mg/kg 体重/日投与群で、着床後胚損失率の増加などが認められております。無毒性量ですが、母動物及び胎児で20 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

事務局より、着床後胚損失率増加を胎児への影響としてよろしいでしょうかという確認をさせていただいておりました。納屋先生からは、それで適切だと思いますという回答をいただいております。

「(3)発生毒性試験(マウス)」ですが、こちらはNMRIマウスを用いて行われております。母動物では10 mg/kg 体重/日で体重増加抑制が認められております。

胎児では30 mg/kg 体重/日投与群で、骨化遅延発生率増加等が認められております。

無毒性量は母動物で3.3 mg/kg 体重/日、胎児で10 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

JMPRでは、骨化遅延が10 mg/kg 体重/日以上で認められたと判断し、胎児に対する無毒性量を3.3 mg/kg 体重/日と判断しております。

納屋先生からはJMPRの判断を支持しますというコメントをいただいております。

「(4)発生毒性試験(ウサギ)①」ですけれども、この試験では母動物では25 mg/kg

体重/日で体重増加抑制等が認められております。胎児では 40 mg/kg 体重/日で、早期吸収胚数の増加に起因する着床後胚損失率の増加などが認められております。

無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 25 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

(5) ウサギを用いて試験が行われております。

母動物では 30 mg/kg 体重/日で体重増加抑制等が認められております。胎児では 30 mg/kg 体重/日で胎児数の減少が認められております。

無毒性量ですが、母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。この試験につきまして納谷先生からコメントをいただいております。以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。この中で評価書案の無毒性量と、JMPR で違うところがありまして、1カ所、JMPRの方がいいだろうと御指摘したところがございます。これは骨化遅延が微妙に増えているところがあって、それをどう取るかという判断でした。

これは影響がないと取るよりも、影響があると判断した方がいいだろうと思われるのが、抄録の 170 ページの記載でした。そこで、そのように判断をさせていただいております。皆様の御意見をいただければと思います。

鈴木先生、よろしゅうございましょうか。

○ 鈴木調査会座長

今の JMPR の話のところは微妙なところですが、有意差があるわけではないけれども、子供の体重も若干下がっていることもあるし、それからすると、骨化遅延のところは 10 mg/kg 体重/日で影響があったと見ても悪くはないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここの試験のところでは御意見いただければと思います。

○ 鈴木調査会座長

26 ページの事務局からの質問事項の話に関連してなんですが、着床後の胚損失率増加、この胚損失率というのは、これは子どもの方の影響だよという点で、それは問題ないと思います。

農薬抄録 159 ページの表を見ていただくと、実は 50 mg/kg 体重/日というのは 2 回目にやっている実験で、対象群を別にとっているんです。そのために、今の着床後の損失率について有意差が付いていないということがあって、それが悩ましい。しかし、明らかな

影響だろうという点については、上の方の全胚吸収の母親のところを見ると、70、100、50というところで、かなり明瞭に数が増えているので、これは統計検定していないんですが、明らかにこれは差がありますから、しかも 158 ページに着床後の損失率の増加というのは、全胚吸収雌の数が増えたことによるというような書き方もしてありますから、それとの関係で言うと 50 の着床後の損失率に有意差がないから、これは影響と取らなくてもいいということではなくて、明らかに影響であるという形で説明がつくのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ほかに御意見ございませんようでしたら、生殖毒性はこれで終わりにして、次に進みたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

では、次、お願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」について説明いたします。

復帰突然変異試験や、染色体異常試験、また、小核試験を含む各種の試験が実施されております。一部の試験では陽性という結果があったのですが、ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験では、すべて陰性でありました。

結論としましては、生体内で問題となるものではないと考えられまして、ジチアノンとは生体にとって特段問題となる遺伝毒性は有しないと考えられました。

文章につきましては、太田先生から丁寧な修文をいただいております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。太田先生、補足の説明をお願いできますでしょうか。

○ 太田専門委員

これも全部陰性ではなくて、少し悩ましいところがあるんですが、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験では、91年の試験だけ陽性になっております。これは代謝活性化を行ったときに、非常に弱い陽性反応があるということです。

それから、培養細胞で、同じく HGPRT 遺伝子の突然変異を見た試験が 2 回あります。80年の試験は陰性で、93年の試験が陽性ですが、この陽性も試験を 4 回同じ濃度で繰り返しておきまして、そのうち 2 回が陽性、つまり出たり出なかったりという、そのレベルのものであります。

微生物の場合にも、バイオ細胞の場合にも S9 を入れたときに陽性が出てくる。これは S9 というカンホモジネートを使っておりますので、その代謝能の違いによるものかなと思います。

この物質の代謝物にナフトキノンがあるんですが、ナフトキノンというのは、変異原性があるんです。それはこの代謝マップを見ると、動物代謝で出てこないという話で、植物代謝とか土壌で出てくる話ですけれども、先ほど細川先生が、代謝のメジャーなものは見つかっていない。そんなことでよくわからないということで、ナフトキノン類。いろいろ変異原性はあるかもしれないので、一つは、このナフトキノンと及び代謝で出てくるような物質について文献調査で変異原性について見てもらって、それが今回のいろんな *in vitro* の試験で陽性のものとどう関連するのかということのを考察してもらったらいいのではないかと思います。

もう一つは、染色体異常試験が陽性になっております。これはかなりクリアーに陽性になっておりますが、*in vivo* で行った小核試験が行われておりまして、それと *in vivo* の骨髓細胞の染色体異常試験も行われておりまして、これは両方ともに陰性ですので、染色体異常については問題にしなくてはいいかないかなと思っております。

トータルでどう判断するかなんですが、先ほどの剤とは違って陽性反応が非常に弱いのであまり問題ないかなと思いますが、腎腫瘍があったことを考えてより慎重を期するのであれば、例えば短期試験として、*in vivo* のコメントアッセイで腎とか肝を見ていておいてもらえれば、よりいいかなと思います。

こういった古い剤は、なかなか試験を行う機会がありませんので、こういうチャンスを逃すと、またずっと試験など行われなくなってしまうので、そういうのを求めてみるのも悪くはないかなと思います。*in vivo* を追加するかどうかについては、私もやるべきだということではないですけれども、本間先生にも御意見を伺ってみたいと思います。

○ 本間専門委員

確かにさっきと違うところは Ames 試験の陽性反応が 4 つの試験で、多分これは最初の 3 つと 4 つを見ると相当ばらばらな濃度でやっていって、信頼できるのは最後の陽性の GLP でやっている最新のデータなので信頼できると思いますが、陽性反応が 2 倍から 3 倍弱という非常に弱い反応で、私としてはそんなに気にしないです。染色体異常試験は実は、S9(+)(-)両方とも出ているんです。

私が理解しづらいのは、この染色体異常試験の結果は、抄録の 183 ページにあるんですが、184 ページに細胞分裂という細胞毒性に関する実験があるんです。これは実験 1 と 2

でフルデータがあるんですが、2 ページ後の 186 ページには、これもよくわからないんですが、上は実験 1 下は実験 2 と書いてあるんですが、上は S9(-) の実験で下は、S9(+)
の実験です。ですから、これは多分、実験 1 か 2 のどちらかのフルのデータで、もう一つ、
データがあるのではないかと思うんです。何かデータが変ですね。

一つの実験ですけれども、確かに S9(+)(-)で両方出ているので、先ほど太田先生が言わ
れたような、代謝物が影響しているのであれば、染色体異常は S9(-) では出ないはずでし
ょうし、これも違う要因かなということもありますので、さっき太田先生が言ったように、
なかなか試験ができないというのもあるかもしれませんが、特に私は、あまり懸念する要
因はないのではないかと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

○ 細川専門委員

抄録の 261 ページを見ていただきたいんですが、同定された中に 2 種類のナフトキノ
ンがあつて、こういうものは変異原ということになるのでしょうか。B と D という化合物は
動物代謝で使っています。

○ 太田専門委員

ナフトキノンは、変異原があるという報告は見つけたんですけれども、誘導体の方はわ
かりませんので、その辺はメーカーの方で調べてもらって、文献調査をしてもらいたい
と思います。

○ 納屋座長

そうしますと、これは申請者にここに関しての、コメントを求めるということになり
ますでしょうか。コメントアッセイを含めて、その必要性についてもコメントしてもら
った方がよろしいのでしょうか。

○ 川合専門委員

コメントアッセイか何かで結論を付けた方がいいかと思うんですが、その点いかが
ですか。

○ 太田専門委員

陰性結果が出てくれば、委員会としてちゃんとした結論を出せると言いやすいです
よね。懸念があるところで、多分大丈夫だろうということで、結論を出すのと、
これをやって出してもらおうのと、大きく違うと思いますので、短期試験
ですので、やってもらってもいいのかなと思います。特に腎腫瘍があります
ので、ついでだから肝もターゲットにして、簡

単にやってもらえばいいと思います。

○ 川合専門委員

コメントアッセイというのはかなりポピュラーに行われているから、簡単どころでもできるし、その方が一番早い出口ではないかという気がします。

○ 鈴木調査会座長

太田先生、通常の場合この変異原性試験のデータセットだと大体は *in vivo* の方ではあまり影響がないからという話で良しとしているケースが多いと思うんですが、今回のところで一番懸念しているのは、そのナフトキノンの話ですか。

○ 太田専門委員

通常 *in vivo* で良しとするのは、染色体異常だけが陽性ということがよくあるんです。それは *in vivo* 試験で担保しているというか、発現しないだろうというのですが、普通農薬の場合、今回のように Ames 試験で陽性というのはほとんどないんです。遺伝子突然変異が陽性ということはないんです。

○ 鈴木調査会座長

あとことはあるけれども、いつも思いますね。

○ 太田専門委員

古いものに関してはそういうものがあって、バイオ細胞の突然変異も実は陽性っぽいデータがある。微生物に対しても弱いけれども陽性。そういったものをどう評価するかなんですが、あとは DNA 損傷性を見るのは簡単なので、先ほどのトランスジェニックマウスは非常に大変ですが、*in vivo* で損傷性くらいは見ておくのかは簡単でいいのではないかと。そういうことでの御提案なんです。

○ 納屋座長

少し確認したいんですが、そのコメントアッセイの結果がないと、ADI の評価ができないということでしょうか。

○ 太田専門委員

健康影響評価のところ、「腎腫瘍の発生が認められたが、遺伝毒性復帰メカニズムによるものとは考えがたく」と書いてありますが、それは言い切れません。

○ 納屋座長

太田先生、最初に修文していただいたときには、*in vivo* では起こり得ないというふうに書いていただいておりますが、そこと矛盾することはありませんか。

○ 太田専門委員

今のデータからは少なくとも *in vivo* での遺伝毒性を示唆するデータはないので、現時点では、遺伝毒性はないというのはいいと思いますが、より慎重になるのであれば、そういうデータを追加してもらいたい。これがないとだめだということではありません。

○ 鈴木調査会座長

そういう形にしますか。今のは、とりあえずは ADI をつくってもいいだろうけれども、やはり懸念があるので、データは追加しろということですね。

○ 太田専門委員

ナフトキノンのこともありますので、少しそこはやっておいてもいいのではないかと思います。無条件にこれでいいというわけではなく、少しデータをこれから出して欲しい。

○ 納屋座長

よろしゅうございますでしょうか。ADI はとりあえずここで今から考える。コメントアッセイのデータは後日でもいいから出してほしいということで、申請者にお願いするということでもよろしゅうございますでしょうか。

○ 宇木評価専門官

文献考察の方もお願いするということですか。

○ 納屋座長

そうですね。含めてです。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 廣瀬委員

そういう場合に申請者は、コメントアッセイのデータを必ず出してくれるんですか。

○ 鈴木調査会座長

信頼関係と思いますが、私は恐らく出してくると思います。

○ 廣瀬委員

それを期待しています。

○ 納屋座長

では、遺伝毒性に関しましては、そういうことでもよろしゅうございますでしょうか。

あとは座長からのお願いでございますが、5 時 20 分まであと 4 分少々となっておりますので、迅速に審議を進めたいので、よろしく御協力をお願いいたします。

それでは、その他の試験につきまして御説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「(1) 光感作性試験」ですが、モルモットの皮膚に処理していきまして、光照射によって感作性は増強されておられません。

(2) で SD ラットを用いて、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施されておりますが、肝薬物代謝酵素活性には投与による影響は認められませんでした。

(3) (4) で、腎毒性試験が行われておりますが、こちらはラットを用いた 2 年間の試験で慢性腎症や腎腫瘍が認められました関係で行われております。

結論としましては、次のページになりますが、ジチアノン投与による尿細管障害と、その後の細胞の再生は、雌ラットにおける腎腫瘍発生の誘因となっているという考察がなされております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。腎臓の腫瘍に関するメカニズムの検討に、ある一定の申請者のコメントというものが出ておりますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

○ 廣瀬委員

この腎腫瘍の発生のメカニズムとして、申請者は 214 ページにあるように、これは 28 日間の試験の結果ですが、まず水腫性変性が尿細管に生じ、これが再生性反応の誘因であったと。そのあとに腎尿細管細胞の持続的消失のために、細胞回転が誘発されたと書いてあるんですが、確かに水腫性の変性が生じることはそれでいいんですが、そのあとに持続的に尿細管の消失があったという所見が 213 ページの表を見ても出てこない。

例えば、このところで尿細管の上皮の壊死があったとかということが書いてあれば、このメカニズムはわかるんですが、それがありませんので、持続的な壊死、再生の継続による細胞増殖ということが言えないと思うんです。

そういう意味で、先ほど腎臓を対象としたコメントアッセイでもやっていただいた方が安心するなと思ったんです。壊死がないということが私は非常に気になります。壊死がないとなると、プライマリーに細胞増殖を促進したというようなことになりますので、若干心配するようなことになります。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。今の廣瀬先生の御懸念は、抄録 213 ページの病理組織所見の中に、壊死などの変化が出ていないということですね。

○ 廣瀬委員

これだけ短期の試験だと当然壊死が出ていてもいいと思うんです。それが全くなしに再生がある再生があるという所見がありますので、本当にそれが再生かどうか、非常に疑わしいことです。

○ 納屋座長

214 ページの彼らの考察と、ここの所見が一致しないので、ここがきっちり説明できるように、両方をもう一度再検討することを申請者に求めるということは可能ですね。

○ 宇木評価専門官

お願いしようと思います。

○ 納屋座長

よろしくお願いします。

それでは、以上を踏まえて食品健康影響評価を行ってよろしゅうございますか。とりあえず事務局から説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「III. 食品健康影響評価」ですが、詳細は省略させていただきます。

各種毒性試験結果から、ジチアノン投与による影響は腎臓及び肝臓に認められました。神経毒性や繁殖能に対する影響、催奇形性、及び生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められませんでした。

発がん性試験において、ラットの雌に腎腫瘍の発生が認められましたが、遺伝毒性試験及び腎毒性試験の結果から、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、本剤の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ました。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジチアノンと設定いたしました。

各試験における無毒性量等は、表 21 に示しているとおりでございます。

今回の審議の結果、経口投与によるものがこちらの表に入っていますが、マウスの発生毒性試験の胎児の無毒性量が 10 mg/kg 体重/日から 3.3 mg/kg 体重/日に変更になります。

しかしながら、この評価書案に書いていますとおり、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験での無毒性量 1 mg/kg 体重/日が最小値でありましたので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定いたしました。

暴露量につきましては、この評価結果を踏まえて、暫定基準値の見直しを行う際に確認することといたします。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。今の内容につきまして御討議をお願いいたします。

○ 太田専門委員

修文をお願いいたします。20行目のところに、「発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く」とありますが、なかなか断定しづらいので「発生機序に遺伝毒性メカニズムが関与している証拠はなく」そのような形にさせていただきたいと思います。「考え難く」と、そこまで断定できないところがありますので、現時点ではそういう証拠は全くありません。

○ 廣瀬委員

もし後で提出されてきたデータで、ポジティブに出たとなったらどうするんですか。

○ 太田専門委員

これは現時点ですね。

○ 津田専門委員

ADI をここで設定してもいいんですが、進めるのは、回答が出るまで待った方がいいのではないかと思います。

○ 都築課長補佐

とりあえず、ここで ADI の素案をつくっていただいて、幹事会に上げるまでの間にしっかりデータを出していただいて、データが出ないうちは幹事会にかけないという形の対応を取らせていただいて、データが出た段階でこの部会の先生方にはもう一度目を通していただいた上で幹事会に上げる形にしたいと思います。

○ 納屋座長

よろしゅうございますか。コメントアッセイをやっていただいて、陰性であれば皆さん安心なさいますし、陽性になればまたここに戻すということもあり得るかもしれませんので、とのあえずそういうことで、それを前提にした上で ADI の御審議をいただけますでしょうか。

事務局の御提案のとおりでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。それでは ADI はこのように決まりました。

それでは、この剤の審議を終わります。

以上でよろしゅうございますか。その他の議題として事務局から何かございましたらお願いします。

○ 都築課長補佐

今後の開催予定だけ御紹介させていただきます。

既に先生方の関係のところについては御案内しているとおりでございますが、その他の部会でございますが、7月9日に総合評価第一部会を開催。

7月11日に総合評価第二部会を開催。

7月15日に幹事会を開催。

7月30日に確認評価、第二部会を予定しております。

なお、本部会につきましては、次回は8月20日、その次は9月3日を予定しておりますので、よろしく願いいたします。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ほかに何かありますでしょうか。ございませんようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

お陰様をもちまして時間内に終わることができました。どうもありがとうございました。