

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

確 認 評 価 第 一 部 会 第 9 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 19 年 9 月 25 日（火） 14:00 ～16:59

2. 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3. 議 事

（1）農薬（ジチオピル及びプロモブチド）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、臼井専門委員、佐々木専門委員、中澤専門委員、松本専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長

（食品安全委員会委員）

見上委員長、野村委員、廣瀬委員

（事務局）

日野事務局次長、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 ジチオピル農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 プロモブチド農薬評価書（案）（非公表）

6. 議 事 内 容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 9 回「食品安全委員会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、確認評価第一部会の専門委員 7 名のうち 5 名の先生に出席いただいております。

また、総合評価部会より鈴木座長に御出席いただいております。また、親委員会から 3 名の先生に御出席いただいております。

○ 三枝座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日はジチオピルとブロモブチドに関する食品健康影響評価について検討していただきたいと思います。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日は非公開で行いますのでよろしくお願いします。

それでは、資料の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（H19 年 9 月 21 日現在）」。

資料 2 として、ジチオピル農薬評価書（案）。

資料 3 として、ブロモブチド農薬評価書（案）を配付しておりますので、御確認願います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、審議に入りたいと思います。本日は鈴木座長に御出席いただいておりますし、また、食品安全委員会の親委員会の方からも 3 名の先生方に出席していただいておりますので、いろいろコメントをいただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、ジチオピルについて御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、説明させていただきます。

ジチオピルは、平成 17 年 11 月 29 日に厚生労働省よりポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が告示されまして、平成 18 年 5 月 29 日に施行されました。

この施行に伴いまして、魚介類に対する基準設定に係る食品健康影響評価と併せまして、平成 19 年 9 月 13 日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

本日は、テーブルに農薬評価書のほか、参考といたしまして農薬登録申請に係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。

それでは、お手元の資料 2 のジチオピル評価書（案）に基づきまして御説明させていただきます。

まず、5 ページを御覧ください。評価対象農薬ジチオピルの概要が書いてございます。

本剤の用途は除草剤でございます。構造は 6 番に示されているとおりでございます。

「7. 開発の経緯」でございますが、ジチオピルはピリジン系の除草剤でございます、植物の幼芽部や根部の生長点での細胞分裂を阻害することによって作用いたします。日本におきましては 1991 年 4 月 1 日に非食用作物（芝）に初回農薬登録されまして、2000 年 3 月 13 日には食用作物（水稻）に対しての登録を取得しております。また海外においては米国とオーストラリア、韓国等におきまして登録が取得されております。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されておまして、また、魚介類に係る基準設定に関連する資料が提出されております。

6 ページでございます。「II. 毒性等に関する科学的知見」でございますが、農薬抄録（2007 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理いたしました。

各種運命試験につきましては、ジチオピルのピリジン環の 4 位の炭素を ^{14}C または ^{13}C で標識した ^{14}C -ジチオピルまたは ^{13}C -ジチオピルを用いて実施されております。

それでは、各論で「1. 動物体内運命試験」でございます。

まず「（1）薬物動態」でございます。試験は Fischer ラットに ^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物を単回経口投与、用量といたしましては、1、5、100、1000 mg/kg 体重、単回静脈内投与（5 mg/kg 体重）及び反復経口投与（5 mg/kg 体重、14 日間連続）して実施されております。

結果につきましては、下の表 1 に示されているとおりでございます。

単回経口投与時においては、雄より雌で最高血中濃度（ $C_{\max}$ ）が低い傾向にございました。また、用量が低い方が吸収、分布が早いことが示唆されております。単回静脈内投与におきましても血中放射能濃度の減衰は 2 相性を示したのですが、反復経口投与時におきましては 1 相性の減衰を示しております。

ここで、下の方に事務局注を記載させていただいておりますが、表 1 の $C_{\max}$ のところに各数値が載っております、これは抄録の方を御確認いただきたいのですが、お手元のジチオピルの抄録の 223～224 ページを御覧ください。ここに雄ラットと雌ラットの血中濃度の推移というデータが載っているんですが、例えば単回経口投与の 1000 mg/kg 体重の投与量の雄について、 $C_{\max}$ が $104 \mu\text{g/g}$ となっているのが、この表 1 の一番左側のところに、8 時間のところで 104 という値になっておまして、この表から言いますと、 $C_{\max}$ が

104 $\mu\text{g/g}$ なので、それに相当する T_{max} として 8 時間というふうに読めるかとは思いますが、実際、評価書の方の表 1 のところには、8 時間ではなくて 12 時間というように 4 時間のギャップがございます。

この点につきまして、申請者にも問い合わせをしたのですが、 C_{max} につきましては実測のデータをここでは掲載しておりまして、 T_{max} については実測から求めた時間ではなく、コンピュータソフトによって計算されたものを T_{max} として掲載しているということで、ここで実測とコンピュータの方から算出した値とでギャップがあるということで誤解を生じかねないこともありますので、この点についてはどちらか、コンピュータで算出したデータを抄録の方に記載するべきなのか、実測値として求めたものを抄録の方に載せるべきなのか、その辺は統一しないと誤解を生じさせるようなことになりかねますので、この辺に関しましては玉井先生の方からコメントをいただきたいのですが、本日、玉井先生は御出席されていないということなので、こちらに関しましては後ほど御議論いただければと思います。

続きまして、7 ページの「(2) 排泄」でございます。試験は Fischer ラットに ^{14}C -ジチオピルと ^{13}C -ジチオピルの混合物を単回経口投与、単回静脈内投与と反復経口投与して実施されております。

結果につきましては表 2 に示されておりますが、尿中と糞中で同程度の排泄が認められております。また、単回経口投与ではいずれの用量群も排泄量が約 90% TAR に達するのに 48~120 時間を要しております。

「(3) 胆汁排泄」でございます。試験は胆管カニューレを装着した Fischer ラットに ^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物を、単回経口投与及び単回静脈内投与して実施されております。

結果でございますが、単回経口投与群では投与後 48 時間に約 38.0% TAR が胆汁中に排泄されております。また、胆管カニューレを装着しない排泄試験での尿中排泄と比べて少量であったことから、腸肝循環の存在が示唆されております。

「(4) 体内分布」でございます。試験は、Fischer ラットに ^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物を単回経口投与、単回静脈内投与及び反復経口投与して実施されております。

低用量の単回経口投与では、消化管を除きますと、肝臓に次いで脂肪に放射能濃度が高いというような結果になっております。

また、ほかの投与経路については脂肪組織に分布する傾向が認められております。

「(5) 代謝物同定・定量」でございます。試験としては、体内分布試験における尿、糞、血漿及び組織、そして、胆汁排泄試験における胆汁中の代謝物の同定と定量試験を実施しております。

まず、尿中ですが、尿中では親化合物のほかに 19 種類の代謝物が同定されております。全投与群で共通して認められた代謝物としては B、D、E でございます。

糞中につきましては、親化合物のほかに 18 種類の代謝物が同定されております。親化合物の存在量というのは投与群によって著しく異なっておりました。全投与群に共通して認められたのは、代謝物 B、C、E、I、J でございます。

また、各組織に認められました主要成分として、血漿中では代謝物 B、脂肪では親化合物、肝臓では親化合物と代謝物 B、腎臓では代謝物 B といったものがそれぞれ検出されております。

胆汁中では、親化合物は存在しておりません。主要代謝物としては I と J がそれぞれ検出されておまして、更に K と L といったものも同定されております。

「(6) ラット肝を用いた *in vitro* 代謝試験」でございます。試験としては、 ^{14}C -ジチオピルと ^{13}C -ジチオピルの混合物、代謝物 B、I、J を SD ラットの肝細胞とともに培養して実施されております。

肝細胞を 24 時間培養した後の培地中には、親化合物と代謝物 B、I、J が存在しておりました。48 時間後の培養後には親化合物は減少しておまして、代謝物 I と J のほかに、代謝物 C、H などといった計 19 種類の代謝物がそれぞれ検出されております。

グルタチオンと NADPH 生成系存在下における雄ラット肝ホモジネートを用いた試験におきましては、1 時間で約 84.5% TAR のジチオピルが代謝されておまして、代謝物 B、C、I 及び J といったものが生成しております。

ジチオピルのラットにおける推定代謝経路でございますが、最初にチオメチル基が酸化されまして生成したスルホキシド中間体からグルタチオン抱合を受けて代謝物 I と J といったものが生じました。また、このスルホキシド中間体からモノアシッド（代謝物 B 及び C）が生じるものと考えられました。また代謝物 I 及び J のチオメチル基の酸化または加水分解的開裂によって代謝物 K 及び L といったものが生じると考えられております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

玉井先生が御欠席なんですけれども、特に玉井先生からコメントはなかったんでしょう

か。

○ 渡邊評価専門官

先ほど、別紙として玉井先生からのコメントをまとめた 1 枚紙をお渡ししてあるかと思っています。

○ 三枝座長

1 つは、先ほどの御説明にもありましたように、 $T_{\max}$ と $C_{\max}$ の表現の仕方なんですけれども、これについてはどちらかに統一するという方向で考えたいと思うんですけれども、どなたか御意見はございませんでしょうか。

鈴木先生、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

確かに、データが若干混乱していて、抄録の 219 ページでは $T_{\max}$ とか半減期とかというものを数値解析して求めている数値が表として出てきている。 $C_{\max}$ については抄録では特に記載がなくて、恐らく事務局で 223～224 ページに載っている実際の血中のデータを用いて一番高いところを入れた。その結果、223 ページの、特に雄の 1000 mg で 8 時間で最高値に達して $104 \mu\text{g/g}$ という話になってきて、219 ページの $T_{\max}$ 12 時間とちょっと矛盾するという結果になっているんだと思うんです。これはどういうふうに見るかなんですけれども、これ自体は確認のしようがないんです。

あと、223 ページの濃度の推移を見ていくと、6 時間、8 時間、12 時間、24 時間で $101 \mu\text{g/g}$ 、 $104 \mu\text{g/g}$ 、 $80 \mu\text{g/g}$ 、 $80 \mu\text{g/g}$ というような形の推移をたどるところからすると、このデータを用いて $T_{\max}$ が 12 時間というふうになったとは思いにくいところもあって、よくわからないんです。実験は 5 例ずつ使ってやっているという話になっているので、どうなるのかというのが見えないんです。

○ 三枝座長

このデータをベースにして、コンピュータに曲線を書かせて、それで読み取らせることは可能なんでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

実際、本日お配りはしていないんですけれども、このコンピュータでデータ解析をしたもののグラフについては、実際、申請者の方からはいただいているんです。

今、私が持っているデータを見ますと、 $T_{\max}$ と $T_{1/2}$ については出ているんですけれども、 $C_{\max}$ については出ていないんです。ただ、グラフが出ているので、それから $C_{\max}$ を読み取ることは当然できると思うので、こういう誤解を生じさせないためにも、このグラフに

基づいて $C_{\max}$ を改めて出していただいて、それに基づいて抄録の方を再整理していただいた方がいいのかなとは思いますが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 中澤専門委員

例えば、抄録の 223 ページのデータとかを見ますと、まず時間経過に従ってだんだん増えていってますね。その後、減衰している。その増えているところも計算でフィッティングということをしているのでしょうか。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 中澤専門委員

それで、その増えている部分と減っている部分のエリアで一番高いところを $T_{\max}$ と定義しているわけですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 中澤専門委員

それで、玉井先生のコメントを見ますと、本来の投与でしたら直後から減少するはずなので、 $T_{\max}$ や $C_{\max}$ の考え方は不要ではないかというふうに、このコメントには書いてありますね。

○ 都築課長補佐

それは静注の場合です。

○ 中澤専門委員

これは静注ではないんですか。

○ 鈴木調査会座長

これは抄録 223 ページの経口ですね。

○ 渡邊評価専門官

そうです。経口です。

○ 鈴木調査会座長

ですから、吸収相の話があるので、最初からは血中濃度は高くはなりません。

○ 都築課長補佐

玉井先生のコメントは、表 1 のここの部分にあるのが、まさに今、論点になっていると

ころです。

○ 中澤専門委員

そこは勘違いだったんですけれども、それでは、最初の吸収相についてのパラメーターというのは、グラフでは出されているけれども、数字としては提出はされていないということですか。

○ 都築課長補佐

渡邊さん、そのグラフを先生に御覧いただいた方がいいのではないんですか。

これは、要するに単回経口投与を 5 連でやっていて、その 5 連のプロットを時間と濃度でグラフにしまして近似曲線を引いているんです。

○ 中澤専門委員

わかりました。どうもありがとうございました。

○ 三枝座長

実測値の方でよろしいんですか。

○ 中澤専門委員

それは本当に玉井先生にでもお伺いしないと、何となく素人考えだと、 C_{max} については実測値の方がいいような気もしてしまうんですが、その辺は専門の先生にお伺いしないとわからないです。

○ 渡邊評価専門官

いずれにしても、本日、玉井先生が御欠席なので、このデータも含めて、もう一回、御議論して話を進めた方がよろしいのではないかと思うんです。

○ 三枝座長

是非、玉井先生のコメントをいただいて、それで解決したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

了解しました。

○ 三枝座長

今のところで、どなたかコメントあるいは御意見はございますか。

ないので「2. 植物体内運命試験」の方をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、9 ページの方で「2. 植物体内運命試験」でございます。

まず「(1) 水稻 (土壌処理)」でございます。試験は 2.5~3 葉期の水稻をポットに移

植後、 ^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物を 250 g ai/ha 処理いたしまして、湛水条件で栽培して実施されております。

結果につきましては、下の表 3 に示されております。

茎葉部と根部に認められた主要成分は親化合物でございました。また、茎葉部と根部では代謝物 B、C、D といったものも同定されておりますが、いずれも 9.0% TRR 以下でございました。

茎葉部において、代謝物 B と C といったものが認められておりまして、これらは経時的に減少はしているんですが、逆に今度は代謝物 D については増加傾向にございました。これはジチオピルが代謝物 B 及び C に代謝され、更にこれらの代謝物が代謝物 D といったものに変換されるといったことが、この結果から示唆されております。

「(2) 水稻 (水耕処理)」の方でございます。この試験につきましては、 ^{14}C -ジチオピルを 0.03、0.08、0.4 及び 0.8 mg/L で添加した培養液で 2.5 葉期の水稻を水耕栽培して実施されております。

試験結果につきましては、表 4 に示されております。

結果でございますが、この表 4 の処理 7 日後のデータから見ても明らかなおりでございますが、放射能は根部から茎葉部への移行は極めて小さいというようにことが示唆されております。

「(3) 土壌処理によるにんじん、きゅうり、小麦への吸収移行」でございます。試験は ^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物をシルト質壤土に土壌混和処理いたしまして、にんじんと小麦、きゅうりへの吸収移行試験が実施されております。

結果でございますが、11 ページの一番上に書いてございますように、処理土壌から作物へのジチオピルの吸収はごく少量であると考えられております。

「2. 植物体内運命試験」につきましては以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

白井先生、何かコメントはございますか。

○ 白井専門委員

こちらに書いてあるとおりでよろしいと思いますが、少しだけ補足させていただきますと「(1) 水稻 (土壌処理)」の場合は比較的代謝が緩やかであるということが言えるかと思えます。

それと「(2) 水稻 (水耕処理)」と併せて考えまして、根から茎葉部への移行は、こ

ここで代謝物の分析をしておりませんので、上路専門委員が修文されましたように「放射能は」と言うのが適切かと思います。「移行がほとんどない」ということと「極めて少ない」でほとんど同じ表現なんです。「(1) 水稻（土壌処理）」では茎葉部の方にもかなり存在しているようです。この場合は根からではなくて、むしろ茎葉基部、田面水から吸収されるということとは思いますが、根からの吸収も時間が経つともしかしたら多くなると思ひまして、肯定的に書いた方がいいかなと思ひまして、ほとんど同じ表現ではございますが、事務局の記載を改めました。

あとは結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

「極めて小さい」という表現を変えた方がよろしいですか。

○ 白井専門委員

大した違いではないので、どちらでも結構だと思います。

○ 三枝座長

このままでもよろしいですか。

○ 白井専門委員

一応、抄録に「ほとんど移行しない」という表現と「移行は極めて小さい」、両方あるものですから、どちらでも、事務局の方で示された案の方でも結構だと思います。

○ 三枝座長

それは事務局でよろしくお願いいたします。

それでは「3. 土壌中運命試験」をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

11 ページの「3. 土壌中運命試験」でございます。

まず「(1) 好氣的土壌中運命試験（畑地土壌）」でございます。試験は ^{14}C -ジチオピルを 3 種類の海外土壌と 2 種類の国内土壌を使って、 1.0 mg/kg の濃度で添加して、 25°C 、暗条件で好氣的畑地条件下において実施されております。

結果でございますが、推定半減期として、海外の土壌では 523～639 日、国内土壌では 1125～2300 日というような結果になっております。

分解物につきましては、B、C、D といったものが同定されておひまして、親化合物が大部分を占めるというような結果になっております。

「(2) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございます。こちらは ^{14}C -ジチオピルを海外土

壤及び国内の土壌を使って、1.0 mg/kg の濃度で処理して、25℃、暗条件で好氣的湛水条件下において実施されております。

ジチオピルの推定半減期は、海外土壌（埴土）で 490 日、水田土壌、これは国内土壌でございますが、こちらで 390 日と算出されております。

「（３）土壌表面光分解試験」でございます。試験は ^{14}C -ジチオピルと ^{13}C -ジチオピルの混合物を使って、キセノンランプ光を連続照射して実施されております。

結果でございますが、光分解はほとんど起こらず、分解物 B といったものが 5% TAR 生成したのにとどまっております。ジチオピルの推定半減期は 444 日と算出されております。

「（４）土壌吸着試験」でございますが、こちらは 6 種類の土壌を使って試験が実施されております。

ジチオピルの Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 6.59～64.8、有機炭素含量により補正した吸着係数 K_{oc} は 614～1460 という結果になっております。

分解物 B、C、D についても同様の試験が実施されておまして、Freundlich の吸着係数は、分解物 B 及び C でそれぞれ 0～0.197 及び 0.064～0.196 となっております、有機炭素含量によって補正した吸着係数は、B で 0～24.3、C で 4.1～26.5 となっております。また、分解物 D につきましては土壌に吸着されないというような結果になっております。

「４．水中運命試験」でございます。

まず「（１）加水分解試験」でございます。こちらは ^{14}C -ジチオピルと ^{13}C -ジチオピルの混合物を使って、pH5.0、pH7.0、pH9.0 の緩衝液と、脱イオン水と水田水を使って試験が実施されております。

pH5.0 と pH7.0 の緩衝液、脱イオン水と水田水中ではジチオピルの分解は起こっておりません。また、pH9.0 の緩衝液中では分解物 B といったものが 30 日後に 2.0% TAR 検出されております。しかし、このジチオピルの推定半減期が 1050 日というように、分解はさほど起こっていないということがわかるかと思えます。

「（２）水中光分解試験（緩衝液及び水田水）」でございます。こちらでは ^{14}C -ジチオピルと ^{13}C -ジチオピルの混合物を滅菌したリン酸緩衝液と、フミン酸を添加したリン酸緩衝液と、水田水を使って、キセノンランプ光を連続照射することによって試験が実施されております。

結果につきましては、12 ページの 37 行目以降に書かれておりますが、ジチオピルのリン酸緩衝液中での推定半減期が 17.6 日、フミン酸を添加したリン酸緩衝液中では 20.6 日、水田水中では 16.7 日というような結果になっております。

続きまして、13 ページの「5. 土壌残留試験」でございます。

火山灰・埴壤土、沖積・砂壤土、沖積・埴壤土、火山灰・軽埴土、洪積・埴壤土を用いまして、ジチオピルを分析対象化合物として試験が実施されております。

結果につきましては、表 5 にまとめてあります。

まず、圃場試験の水田土壌を使った試験では、推定半減期が 2 日以内～17 日、畑地条件では 4～65 日。

また、容器内試験では水分難揮発性条件と水分易揮発性条件の 2 つの条件下で行われております。

まず難揮発性条件下では、水田土壌では 5～233 日、畑地土壌では 55～140 日。

易揮発性条件下において、水田土壌では 4～88 日、畑地土壌では 5～47 日というような推定半減期になっております。

続きまして「6. 作物等残留試験」でございます。

まず「(1) 作物残留試験」でございますが、こちらはジチオピルと代謝物 D といったもの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 14 ページの表 6 に示されております。

可食部（玄米）における残留値は、いずれも定量限界未満でございました。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございます。試験はジチオピルの公共用水域における環境中予測濃度（PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出されております。

ジチオピルの PEC は 0.017 ppb、BCF は 1100、魚介類における最大推定残留値は 0.094 ppm でございました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

白井先生、何かございますでしょうか。

○ 白井専門委員

土壌中運命試験と土壌残留試験とがございますけれども、これはかなり半減期が長い。この化合物の分解が少ないというふうに言えると思います。勿論、化学的に安定であるとか、そういうことがあろうかと思っておりますけれども、土壌吸着がオクタノール/水分配係数が 4.43 ということで、かなり大きな値を取っておりまして、吸着性が高いとか、そういうことによって分解が遅いということもあろうかと思っております。

「4. 水中運命試験」では、やはり加水分解が少ない、分解が緩やかであるということ言えると思います。

「5. 土壌残留試験」の方も、土壌によって違いがあるように見受けられます。条件によって分解速度が違うということです。

全体的に言いまして、土壌中あるいは水中で分解が遅くて、半減期が長いという結論になろうかと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

これは、分解されずに流れていってしまうというふうに考えていいんですか。

○ 白井専門委員

どうでしょうか。土壌吸着がかなり強いものですから、流出が少ないのではないかと思います。

○ 三枝座長

残留試験で比較的短い時間があるので、その辺をどう理解したらよろしいのでしょうか。

○ 白井専門委員

前にも、そういう半減期のかなり違うものがございましたけれども、やはり圃場の方が比較的短いといいますか、圃場は製剤を使って比較的、水中か、あるいは土壌表層に近いところにあるということで、あと、容器試験の場合は混和しているということもあろうかと思います。

あと、土壌微生物の分布が違うとか、光分解はある程度あるようですから、圃場ですと光が当たるとか、それで光分解が起きるとか、そういう条件の違いが出ているのではないかとと思うんです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

お願いします。

○ 白井専門委員

上路専門委員から代謝分解図のコメントがございますけれども、抄録の 329 ページですか、ちょっと気がついたんですが、代謝分解図で左の方から太い矢印が右下あるいは左上の方に行っているんですけれども、その上と下の方で同じ XXXIV 番という番号があるんです。

○ 三枝座長

これですか。下の左から 2 列目の XXXIV 番と、上の方の 3 列目辺りで、これは物は違いますね。

○ 白井専門委員

物は違うんですけれども、番号が同じで、ですから、上の方が XXXVI 番で、その右の X XXV 番というのが、グルタチオンがくっついた方が左側にあるんですが。ですから、むしろそれが左下の 22 番から同じようにして来るというので、上の方と考えると、矢印が XX XV 番から XV 番に行くというふうなのがよくないのではないかと思います。

それと、ついでに XXXV 番、XXXVI 番について言いますと、抄録の 289 ページに、これはラットの方なんですけど、下から 2 つがやはり同じ構造だと思うんですが、代謝物 VII と代謝物 XIV または XI というのがあって、下の方が、左側の CH_3S というのが OH になるのがよろしいのではないかと。御確認いただけるとよろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

これは、確認をしていただけますか。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

○ 三枝座長

それでは「7. 一般薬理試験」の方に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

14 ページの「7. 一般薬理試験」でございます。

マウスとウサギを用いて試験が実施されておりました、結果につきましては表 7 に示されております。

ウサギについては特に影響はございませんでして、マウスについては自律神経症状の軽度な低下が認められたほかに、最高用量群で死亡例がございまして、こちらは作用量と無作用量の位置が逆になっておりました、無作用量の方が 78.1 mg/kg 体重でございまして、作用量が 313 mg/kg 体重というふうになるかと思います。

続きまして、15 ページの「8. 急性毒性試験」でございます。

ジチオピルと代謝物 D を用いた急性毒性試験が実施されておりました、試験結果については表 8 と表 9 に示されております。

原体、ジチオピルの方でございしますが、経口、経皮とも、雄雌ともに LD_{50} は 5000 mg/kg 体重超でございまして、吸入につきましては LC_{50} が雌雄とも 5.98 mg/L 超でござい

した。

代謝物 D につきましても、LD₅₀ は 5000 mg/kg 体重超でございました。

「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。

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験の結果、ジチオピルは眼と皮膚に対して軽度の刺激性が認められております。

また、Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておまして、その結果、皮膚感作性は認められておりません。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

中澤先生、何かコメントはありますでしょうか。

○ 中澤専門委員

特にはないんですけれども、薬理の方の実験で、ICR マウスで死亡例が 2 例ありまして、急性毒性の方ではなかったんですけれども、これは腹腔内と経口という投与方法の違いということだけで、投与方法が違えばこういうことがあってもいいと思うんですけれども、それがちょっと気になった程度で、あとは特にありません。

○ 三枝座長

松本先生、何かございますか。

○ 松本専門委員

急性毒性の方で、これは 5 g/kg 以上ということなので、そう強い毒性ではないということ、このとおりで結構だと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは「10. 亜急性毒性試験」の方をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

15 ページの「10. 亜急性毒性試験」でございます。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。試験は Fischer ラットを用いた混餌投与によって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きましては、16 ページの表 10 に示されております。

結果でございますが、本試験におきまして 1000 ppm 以上投与群の雄でヘマトクリットやヘモグロビンの減少等が、また 100 ppm 以上投与群の雌で総コレステロールの増加等

が認められましたので、無毒性量としては雄で 100 ppm、雌で 10 ppm と考えられました。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。こちらは ICR マウスを用いた混餌投与によって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きましては、17 ページの表 11 に示されております。

5000 ppm 投与群の雌雄に、有意差はなかったんですが、腹部膨満の軽度な発生頻度の増加が認められて、これは肝臓の著しい腫大によるものであると考えられました。

本試験におきましては、100 ppm 以上投与群の雄雌でび漫性の肝細胞肥大等が認められましたので、無毒性量としては雌雄ともに 10 ppm であると考えられました。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。ビーグル犬を用いたカプセル経口投与によって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きましては、表 12 に示されております。

結果でございますが、本試験において 10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、これは「肝の褐色色素沈着等」となっておりますが、抄録の方を見ますと胆汁色素というようにはっきりと書いてございますので、ここは「肝の胆汁色素沈着等」というふうに訂正し直そうと思います。

いずれにしても、色素の沈着等が認められたということから、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg であると考えられました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

松本先生、何かコメントはございますか。

○ 松本専門委員

今の御説明のとおりで大丈夫だと思いますけれども、ささいな点なんですけれども、例えば 16 ページの表 10 にラットの毒性所見があって、雌の一番下の方を見ていただいたらいいんですけれども、100 ppm 以上というところに「び漫性肝細胞肥大」とあるんですけれども、本文の中で肝細胞の腫大という言葉が使ってあって、その辺はどちらかに整理された方がいいかと思いました。

○ 三枝座長

廣瀬先生、肝細胞肥大か腫大かということですが、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

細かい所見は私はわかりませんので、今、ここでは何とも言えないのですが、一般的に

肝細胞の酵素誘導が強いような場合には肥大といいますし、また別の、例えば脂肪だとか空胞だとか、そういうものがたまって肝細胞が大きくなっていけば腫大。それから、水分の貯留などの場合も腫大といいますけれども、この場合、私、どちらかはっきり申し上げられないのですが、ただ、甲状腺の濾胞細胞の肥大等もありますので、恐らく酵素誘導ではないかとは思いますが、はっきりはわかりません。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

所見がはっきりしないということなんですけれども、やはり言葉としてはどちらかに統一した方がいいと思います。

松本先生、どちらがよろしいですか。

○ 松本専門委員

私も、実はどちらを書いた方がいいという積極的な意見はないんですけれども、今、廣瀬先生からも御説明があったことも参考にしますと、抄録の 83 ページに腫大という言葉を実験者が使っているので、そちらに、もし差がないといいますか、どちらを使ってもよろしいのであれば、実験者の言葉を使った方が問題がないのかなという、ただ、それだけのことなんです。

○ 三枝座長

それでは、抄録にある方の腫大にしたいと思いますので、よろしくお願いします。

慢性毒性と発がんの方をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、18 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まず「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。試験はビーグル犬を用いたカプセル経口投与によって実施されております。

結果でございますが、肝臓と腎臓、胆のうに検体投与による変化が認められております。

本試験におきましては、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓の褐色色素沈着が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日と考えられております。

「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)」でございます。試験は Fischer ラットを用いた混餌投与によって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きましては、表 13 に示されております。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められておりません。

本試験におきましては、100 ppm 以上投与群の雄と 300 ppm 投与群の雌で慢性腎症が、

また 100 ppm 以上投与群の雌雄でアルブミンや総コレステロール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 ppm であると考えられております。なお、発がん性は認められておりません。

19 ページの「(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)」でございます。試験は ICR マウスを用いた混餌投与によって実施されております。

各投与群で認められた毒性所見は、表 14 に示されております。

30 ppm 投与群の雄雌では、投与開始 13 週後にのみ肝比重量の増加が認められたのですが、検体の肝毒性が明らかなことから、この所見については検体投与に関連した変化と考えられております。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められておりません。

本試験においては、30 ppm 投与群の雌雄で肝比重量の増加が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも 3 ppm であると考えられました。なお、発がん性は認められておりません。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

ただいまの御説明で、松本先生、何かコメントはございますでしょうか。

○ 松本専門委員

追加させていただきますと、18 ページの「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)」のところで下線を引いた部分があって、慢性腎症のことを追加させていただいたんですけれども、この理由は、確かにその次にある、100 ppm 以上でコレステロールとかアルブミンの増加が有意に認められたというのは事実なんですけれども、例えばコレステロールについて見ますと、増加したといっても 15% ぐらいしか増加していなくて、変化としては非常に説得力に乏しいのではないかと思います。

それなので、コレステロールの有意差はそれで結構なんですけれども、その前に慢性腎症が見られたということがあるので、そのことも一緒に書いておいた方が毒性所見として説得力という点でいいのではないかという気がして、そういう文を足しました。

それと、今、御説明にあったとおりなんですけれども「(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)」のところで、比重量のみの変化が肝臓であって、それをどうするかというところが問題なんだと思うんです。今までもありましたけれども、やはり実重量と比重量と両方あるべきではないかということも当然なんですけれども、これはよく見ていくと、低用量

のところでどうやら体重の変化というのがなさそうなんです。そうすると、比重量で変化があつて、確かに実重量で有意差はないんだけど、実際の値を見ないとわかりませんけれども、ひょっとすると実重量は非常に微妙なところで有意差がつかなかった可能性とというのがないか。

それはあくまでも想像なんですけれども、そういうふうに思うと、事務局の書かれたものは肝毒性が明らかで、検体に関連した変化と取っておくことでどうかと私も思ったので、この辺、異論のあるところだと思うんですけれども、ほかの先生の御意見をお聞きしたいと思っています。

○ 三枝座長

この点は、実は私も皆さんに議論をしていただきたいと思っている点でして、今、おっしゃったのは抄録の 123 ページのところにデータがございまして、雄では 116%、雌で 110%。ところが、病理所見はこれにはなかったという記載がございますので、これをどう取るかというところを少し御議論願いたいと思うんです。

もう一つ、私、個人的に気になるのは、軽い一過性の変化ではないかということも考えられるんですけれども、廣瀬先生、何かコメントをいただけますでしょうか。

○ 廣瀬委員

ちょっと待ってください。

すみません、確かに表を見ておりますと、30 ppm では 13 週のみの一過性の比重量の増加です。それと、やはり雌でも 13 週では 30 ppm で一過性の増加が見られる。雌雄共通はしているのですが、一過性ということと、高用量では当然、肝臓にいろいろ所見があるのですが、この用量では肝臓にはほとんど病理組織学的な所見がないということを考えると、毒性と取るのはきついなという気もします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

当然、そういう御意見があるということはわかっていたつもりなんです。確かに、これも 10%とか 16%という非常に小さい変化なんです。そういう意味で、私も積極的に絶対取らなければいけないというようなつもりではありませんので、鈴木先生辺り、どうお考えでしょうか。

○ 三枝座長

鈴木先生、よろしくお願いします。

○ 鈴木調査会座長

ほとんど廣瀬先生が言われたことで尽きていると思います。このマウスのデータで見る限りにおいては、積極的に、この 30 ppm の肝臓の比体重値の増加というのを毒性と取る必要はないような気はしています。

○ 三枝座長

そうしますと、無毒性量が 30 ppm ということになりますね。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。

○ 三枝座長

最後に、実はこの数値が ADI を決める根拠として出てくるので、それは後ほど議論したいと思います。よろしくお願いします。

それでは「12. 生殖発生毒性試験」をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

19 ページの「12. 生殖発生毒性試験」でございます。

まず「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①」でございます。試験は SD ラットを用いた混餌投与によって実施されております。

親動物と児動物における各投与群で認められた毒性所見につきましては、それぞれ表 15 に示されております。

児動物につきましては、25 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の白色斑が認められております。

本試験におきましては、親動物では 250 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 25 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の白色斑が認められましたので、無毒性量としては親動物で 25 ppm、児動物では 25 ppm 未満であると考えられました。なお、繁殖能に対する影響は認められておりません。

「(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②」でございます。この試験は児動物における無毒性量を知るために、SD ラットを用いた混餌投与によって実施されております。

親動物では、検体投与の影響は認められませんでした。

また、児動物では 3 ppm 投与群雌の 1 例で、軽微ではございますが、肝臓に白色斑が認められました。これは巣状肝細胞壊死であることが判明しておりましたが、10 ppm 投与群においては肝臓の異常は全く観察されなかったため、検体投与の影響は認められてお

りません。

本試験におきましては、児動物に検体投与の影響は認められませんでしたので、無毒性量は児動物の雌雄で 10 ppm であると考えられました。なお、繁殖能に対する影響は認められておりません。

「(3) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。試験は SD ラットの妊娠 6～16 日に強制経口投与して実施されております。

結果でございますが、母動物では 1000 mg/kg 体重/日投与群に体重増加抑制と摂餌量の減少が認められました。

一方、胎児には投与の影響は認められませんでした。

したがって、本試験の無毒性量は、母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 1000 mg/kg 体重/日であると考えられました。なお、催奇形性は認められておりません。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。こちらは日本白色種ウサギの妊娠 6～18 日に強制経口投与して試験が実施されております。

結果でございますが、母動物では 750 mg/kg 体重/日投与群で下痢や摂餌量の減少等が認められました。

また、胎児には投与の影響は認められておりません。

したがって、本試験の無毒性量としては母動物で 150 mg/kg 体重/日、胎児では 750 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

本日は大谷先生が御欠席なんですけれども、ここに記載されているほかに大谷先生から何かコメントはありましたでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

いえ、大谷先生からは、このコメントだけです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは「13. 遺伝毒性試験」をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」でございます。

ジチオピルを、細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を

用いた HGPRT 遺伝子座突然変異試験、染色体異常試験及び不定期 DNA 合成試験、齧歯類を用いた小核試験が実施されておりました。結果はすべて陰性でございました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

すべて陰性ということですので、佐々木先生、何かございますでしょうか。

○ 佐々木専門委員

すべて陰性で、このとおりでよろしいかと思えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは「III. 総合評価」の方に移りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

23 ページの「III. 総合評価」でございます。

参照に挙げました資料を用いまして、農薬ジチオピルの食品健康影響評価を実施いたしました。

動物体内運命試験の結果、ジチオピルは、ここなんですけれども、先ほどお配りいたしました別紙の方で、玉井先生からのコメントで、ジチオピルは脂肪への蓄積が高いということを一言入れた方がいいのではないかとということで、こちらは先生のコメントどおり対応したいと思います。脂肪への蓄積が高く、尿中及び糞中に同程度排泄され、尿中排泄には胆汁排泄を通じた腸肝循環の関与が示唆されました。主要代謝物は B、C 及び D でございました。

植物体内運命試験の結果、植物体内の主要成分は親化合物でありまして、代謝物は B、C 及び D も存在いたしましたが、いずれも 10% TRR 未満でございました。

ジチオピル及び代謝物 D を分析対象化合物として作物残留試験が実施されまして、可食部（玄米）における残留値はいずれも定量限界未満でございました。また、魚介類における最大推定残留値は 0.094 ppm でございました。

各種毒性試験結果から、ジチオピル投与による影響は主に肝臓に観察されております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をジチオピル（親化合物のみ）と設定いたしました。

各試験の無毒性量等につきましては、24 ページの表 17 に示されております。

ADI の設定なんですけれども、先ほど 18 か月間の発がん性試験の NOAEL が 1 ドーズ上がりましたので、表 17 を御覧になっていただきますと、次に小さな無毒性量としては、さほど変わりはないと思うんですけれども、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の雄の 0.362 mg/kg 体重/日になるかと思うんですが、よろしいですか。

○ 三枝座長

先ほどの議論からすると、この 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験の 0.362 mg/kg 体重/日が根拠となると思うんですけれども、それに対して御異議はございませんか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

それでは、これを根拠に ADI を設定したいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、23 ページの 15 行目からになります。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 0.362 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 で除した 0.0036 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定しました。

暴露量につきましては、当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。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今日の御議論を踏まえて ADI が設定されましたけれども、これで御異議はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

それでは、当委員会といたしましては ADI を 0.0036 mg/kg 体重/日ということで設定したいと思います。

最初の剤の ADI はこれで決定されたと思いますので、ここで 10 分ぐらい休憩いたしますか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 渡邊評価専門官

先生、今後の進め方について事務局の方から説明いたします。

○ 三枝座長

すみません。それでは、今後の進め方について事務局からよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案といたしまして、農薬専門調査会幹事会及び食品安全委員会に報告いたしまして、その後、国民から意見・情報の募集を行う予定でございます。

農薬評価書（案）につきましては、本日、御指摘があった事項を踏まえて修正させていただきます。

○ 三枝座長

そのようによろしく願いいたします。

それでは、休憩ということで、15 時 25 分から再開したいと思いますので、よろしくお願いします。

（休 憩）

○ 三枝座長

それでは、時間になりましたので、次の審議に入りたいと思います。

では、ブロモブチドについて、宇木さんの方から御説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。

ブロモブチドは、平成 17 年 11 月 29 日に暫定基準が設定された剤でございます。暫定基準の施行に伴い、また魚介類に対する基準設定の申請もございまして、平成 19 年 9 月 13 日付けで、厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

引き続きまして、資料 3 の評価書（案）に基づいて説明いたします。

まず、5 ページを御覧ください。

このブロモブチドは、住友化学株式会社により開発されたアミド系除草剤です。

構造式は「6. 構造式」に示したとおりの形をしております。

作用機構は、植物の細胞分裂の阻害による根部あるいは茎葉部の伸長を阻害すると考えられております。

6 ページに移ります。

この評価書（案）ですが、農薬抄録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。

各種運命試験は、ブロモブチドのフェニル環炭素を均一に ^{14}C で標識したもの、カルボニル基炭素を ^{14}C で標識したもの、また代謝物 B の脱ブロム体のカルボニル基炭素を ^{14}C で標識したものをを用いております。

まず「1. 動物体内運命試験」について説明いたします。

こちらでは、ラットとマウス、またブロモブチドと代謝物 B を用いて各種試験が行われております。

まず「①薬物動態」ですが、こちらは SD ラットを用いて試験が行われております。

血漿中放射能濃度の推移は、表 1 に示しているとおりでございまして、雄の方で $T_{\max}$ 、 $T_{1/2}$ が大きい結果になっております。

「②排泄」ですが、こちらでは複数の条件で、いずれも単回投与で行われております。

投与後 7 日間における糞及び尿中排泄率は、表 2 に示しております。

投与後 7 日間でほぼ定量的に糞及び尿中に排泄されております。

「③胆汁排泄」試験ですが、こちらは通常の胆汁排泄試験のほか、採取した胆汁を別のラットに十二指腸投与して行う腸肝循環試験も行われております。

結果は、表 3 に示されております。

胆汁排泄された代謝物の多くは、再度消化管にて吸収されていると考えられました。

「④体内分布」試験ですが、こちらにも各種の条件で試験が行われておりまして、投与 1、2、4、8、24 及び 48 時間後に摘出した臓器・組織、また投与 7 日後に摘出した臓器・組織中での放射能濃度が測定されております。

臓器・組織中の放射能濃度ですが、雌雄とも投与 8 時間後の盲腸で最も高くなっておりまして、雄で $15.2 \mu\text{g/g}$ 、雌で $4.56 \mu\text{g/g}$ でした。

投与 7 日後の臓器・組織中では、消化管内容物を除いて肝及び盲腸で比較的高く、 125 mg/kg 体重投与群の雄ラットでは肝で $2.02 \mu\text{g/g}$ 、盲腸で $1.06 \mu\text{g/g}$ でした。

「⑤代謝物同定・定量」ですが、結果としましては、糞及び尿中の主要代謝物は、脱ブロムでカルボン酸体であります代謝物 I というものでした。

また、胆汁中の主要代謝物ですが、ブロモブチドの水酸化物のグルクロン酸抱合体でした。

肝、腎、血液及び盲腸内容物中の代謝物としては、脱ブロム体の B、そのほか C、D、G などが検出されております。

盲腸内容物中の親化合物及び代謝物の濃度は、雌の方が雄に比べて全般的に低いという結果でした。

(2) では、マウスを用いて動物体内運命試験が実施されております。

投与後 7 日間における糞中排泄は、雄で 30.1% TAR、雌で 35.0% TAR。尿中排泄は、雄で 70.0% TAR、雌で 66.5% TAR でした。

投与 7 日後における臓器・組織中の放射能濃度ですが、肝臓で最も高く、次いで血液でした。

主要代謝物の種類及び代謝経路は、ラットと同様であったと考えられます。

(3) では、代謝物 B を用いて試験が行われております。

まず「①排泄」ですが、こちらは SD ラットと ICR マウスを用いて、代謝物 B を 5 mg/kg 体重の用量で単回投与しております。

投与後 7 日間における糞中排泄は、ラットで 42.7% TAR、マウスで 13.5% TAR。尿中排泄は、ラットで 56.0% TAR、マウスで 89.7% TAR でした。

「②胆汁排泄」試験ですが、こちらは SD ラットを用いて行われております。

こちらでも、採取した胆汁を別のラットに十二指腸投与する腸肝循環試験も実施されております。

結果は、表 4 に示しているとおりでございまして、十二指腸投与の数値を見ますと、再び胆汁に多く排泄されておりますので、再度消化管により吸収されているようでございます。

「③体内分布」ですが、SD ラットと ICR マウスを用いて試験が行われております。

投与 7 日後の臓器・組織中では、ラットでは腸管内容物及び肝で比較的高い濃度でしたが、マウスでは副腎でも高く、次いで血液中でした。

「④代謝物同定・定量」ですが、結果としましては、糞尿中に主要代謝物として I が検出されております。

ラットの胆汁中の主要代謝物は、G、K のグルクロン酸抱合体でした。

代謝物 B の代謝経路は、プロモブチドの代謝に完全に包含されていると考えられました。

(4) は、プロモブチドと代謝物を用いて反復投与で試験が行われております。

「①排泄」ですが、SD ラットを用いて 14 日間連続経口投与しております。

投与開始後 17 日間における糞中排泄は 51.2% TAR、尿中排泄は 49.7% TAR。代謝物 B の糞中排泄は 31.0% TAR、尿中排泄は 72.3% TAR で、いずれも糞尿中にほぼ完全に排泄されております。

「②胆汁排泄」試験ですが、こちらはまず非標識体を投与した後に、最終投与として標識体を投与しております。

標識体の単回投与後 2 日間における胆汁排泄量は 87.7% TAR でした。

「③体内分布」ですが、結論としましては、臓器・組織への蓄積性は認められませんでした。

「④代謝物同定・定量」ですが、こちらは単回投与の結果と同様であり、代謝物 B の代謝経路はブロモブチドの代謝に完全に包含されていると考えられました。

「(5) ラット肝を用いた *in vitro* 代謝試験」ですが、こちらはブロモブチドと代謝物 B の好氣的代謝反応とブロモブチドと代謝物 C の嫌氣的代謝反応、タンパクの定量及びチトクローム P-450 の定量が行われております。

Km 値と Vmax 値は、表 5 に示しているとおりでございます。

肝ミクロソームのブロモブチドと代謝物 B の酸化活性、ブロモブチドと代謝物 C の脱ブROM化活性は、それぞれほぼ等しかったとなっております。

動物体内運命試験について以上ですが、本日別紙で配付しておりますが、玉井先生から 2 点コメントをいただいております。

まず「③体内分布」試験については、情報をより詳細に書くということで、御指摘のとおりで修正させていただこうと思います。

2 つ目の「①排泄」のところで、評価書（案）には 17 日間と書いているんですが、これについて 14 日間ではないかというコメントをいただいておりますが、抄録を見ます限りは 17 日間で間違っていないかと思われますので、これは玉井先生とまた相談したいと思います。

ちなみに、この試験は 14 日間連続経口した後に、7 日間また糞や尿を回収しておりますので、抄録を見ます限り、確かに投与開始後 17 日間とはっきり書いてありますので、これは玉井先生にまた御確認をお願いしたいと思っております。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、確認のほどよろしくお願いいたします。

一応、玉井先生からのコメントもいただいておりますが、これに関してどなたかコメントがございますでしょうか。

それでは、次の「2. 植物体内運命試験」の方をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「2. 植物体内運命試験」について説明いたします。

こちらでは、水稻を用いて試験が行われております。3 葉期のイネに田面水処理してお

ります。

白米、玄米、稲わらにおける主要残留物は、親化合物、代謝物 B、C、D と C と D のグルコシド抱合体でした。

主要代謝経路ですが、脱ブロム化、*tert*-ブチル基、ベンジル位メチル基、フェニル基 4 位における水酸化、アミド結合の開裂と考えられました。

更にこれらの代謝物がグルコシド抱合を受けるものと考えられました。

続けて「3. 土壌中運命試験」も説明いたします。

「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」が実施されております。

こちらは埴壤土と砂壤土を用いて実施されております。

推定半減期は、岩手土壌で 25 日、滋賀土壌で 34 日、茨城土壌で 54 日でした。

主要分解物は B となっております。

主要分解経路は脱ブロム化であり、その他酸化、アミド結合の開裂が示唆されました。

「(2) 土壌吸着・脱着試験」ですが、こちらは 4 種類の国内土壌を用いて実施されております。

Freundlich の吸着係数は 1.6~4.7、補正吸着係数は 163~306、脱着係数は 11~140、補正脱着係数は 507~5714 でした。ブロモブチドは土壌において中程度の移行性を示すと予測されました。

「(3) 土壌カラムリーチング試験」ですが、こちらは砂壤土と埴壤土を用いて行われております。

溶出液中には、親化合物が茨城土壌で 11.2% TAR、岩手土壌で 0.5% TAR、主要分解物 B が茨城土壌で 8.7% TAR、岩手土壌で 35.9% TAR 検出されております。

「(4) 土壌移動性試験」が、砂壤土、埴壤土の土壌薄層を用いて実施されております。こちらはブロモブチド及び分解物 B をスポット塗布し、水で展開しております。

ブロモブチド及び分解物 B は、ともに処理部に全量が残存し、移動性は認められませんでした。

この (4) につきまして、上路先生からコメントをいただいております。

「分類」について触れていたものですから、特に説明がないまま分類に触れてもしょうがないということで、こちらは通常の文章の形で書かせていただいております。

その他、臼井先生から修正等のコメントをいただいております。

続けて「4. 水中運命試験」も説明いたします。

まず「(1) 加水分解試験」ですが、こちらはブロモブチドと分解物 B を用いまして、p

H5、7、9 の条件で試験が行われております。

推定半減期は、pH5、7、9 のいずれも 1 年以上でありまして、加水分解的に安定であると考えられました。

「(2) 水中光分解試験」ですが、こちらは水田水、海水、アセトン水、蒸留水を用いて試験が行われております。

推定半減期ですが、水田水、海水、蒸留水中で約 11～13 週、2%アセトン水中で 1.3 週でした。

ブロモブチドは太陽光により主に脱ブロム化を受け、その他フェニル基の水酸化、ベンジル位メチル基の酸化、*tert*-ブチル基の酸化等による分解が考えられました。

「5. 土壌残留試験」ですが、こちらは全部で 5 種類の土壌を用いてブロモブチドと分解物 B 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 に示しているとおりでございまして、ブロモブチドとしては、3～5 4 日、分解物 B も含めると 3～106 日という結果でした。

「6. 作物等残留試験」です。

まず「(1) 作物残留試験」について説明いたします。

水稻における作物残留試験が実施されておりました、ブロモブチドと代謝物 B を分析対象化合物としております。

結果は、後ろの方の別紙 3 に示されているとおりでございます。

稲わらを除きますと、ブロモブチドの最大値は玄米の 0.04 mg/kg、代謝物 B では玄米の 0.18 mg/kg でした。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」ですが、こちらは環境中予測濃度 (PEC) が 4.4 ppb、生物濃縮係数 (BCF) が 177 ということから、魚介類における最大推定残留値は 3.89 ppm と算出されました。

こちらで、上路先生から「BCF は実験値ですか」というコメントをいただいておりますが、こちらは log Pow から算出した計算値になります。

「7. 乳汁移行試験」ですが、こちらはホルスタイン種の泌乳牛に、ブロモブチドと代謝物 B を 28 日間カプセル経口投与して行われております。

結果ですが、いずれも残留値は定量限界未満でした。

「7. 乳汁移行試験」までは以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

白井先生、コメントをいただいていますけれども、そのほかで追加はございますでしょうか。

○ 白井専門委員

追加は特にございませんで、こちらに記載されているとおりで結構だと思います。

ただ、ちょっと補足といいますか、説明させていただきますと、植物体内運命試験の方で、Bの分布量がかなり多いです。これは、その下に「主要代謝経路は」と書いてございますけれども、田面水あるいは土壌中でBが生成されて、それが植物体内に吸収されるのではないかと考えられます。

そのほか、土壌中運命試験では、比較的速やかに消失すると言えますと思います。

「(2) 土壌吸着・脱着試験」では、log Powというのが3.46という数値のようで、比較的土壌吸着性が高いということが言えると思います。

カラムリーチング試験では、ちょっと修文させていただきました。岩手土壤の方がリーチングが大きいというのは、Bの生成量が多いということに由来すると思います。

そのほか「4. 水中運命試験」の「(1) 加水分解試験」では、通常pH9ですと比較的分解されるものが多いんですけども、これはほとんど分解がないということです。

土壌残留試験も土壌によってちょっと差があるようですが、比較的半減期は短いということです。

作物残留試験ですけれども、この薬剤は使用量がかなり多いんですけども、その点からすると、稲わらは玄米よりも1けたぐらい多い値になっておりますけれども、比較的残留量は少ないのではないかと思います。

あとは結構でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

本来はあまり関係ないんですけども、魚介類における3.89 ppmの残留値というのは、前の剤に比べるとかなり多いように思うんですけども、その辺について何か情報はございますでしょうか。

○ 宇木評価専門官

情報といいますか、例えば先ほどのジチオピルと比べますと、環境中予測濃度がかなりけたが違って大きいということもありますので、結果としてブロモブチドの場合には、この残留値が大きくなって推定されるということになるかと思われます。

○ 鈴木調査会座長

そうではないです。実際は、log Pow というか、エタノール、水分配係数の話からすると、先ほどのものに比べればあまり脂溶性は高くないので、ここに見られているように、生物濃縮係数（BCF）というのは、非常に低いんです。それにもかかわらず、最大推定残留値が高くなってしまうというのは、環境中予測濃度（PEC）が、先ほどのものは 0.017 ppb だったのに、これが 4.4 ppb あることによってかなり高くなってしまいます。この PEC と BCF をかけて、更に種差で 5 倍すると、3.89 ppm になるということで、仕方がないんです。

実情は、環境中濃度が結構高いからですという話になります。

○ 三枝座長

やはり PEC が高いということは、一番の問題。

○ 都築課長補佐

これは、環境中予測濃度が高くなる大きい原因は、28 ページを開いていただきますと、作物残留試験の結果が載っているんですけども、水田への使用量が 1 ha 当たり 3200 g とか 2000 g という数量を使っていますので、もともと有効成分の投下量が先ほどの剤に比べると大きいということが言えると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは「8. 一般薬理試験」の方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

「8. 一般薬理試験」について説明いたします。

マウス、ウサギ、モルモットを用いて試験が行われておりまして、結果は表 7 に示しているとおりでございます。

中枢神経系ですと、一般状態で自発運動の低下などが見られております。

15 ページに事務局より書かせていただいておりますが、抄録の本文中と表中で雌雄の誤りがありましたので、申請者に確認したところ、雄の方で正しいという回答をいただいております。

続けて「9. 急性毒性試験」について説明いたします。

こちらはラット、マウス及びウサギを用いて試験が行われております。

結果は、表 8 に示したとおりでございますが、原体につきましては、さほど強い毒性は見られておりません。

代謝物・原体混在物として B、F、L の試験も実施されておりますが、代謝物 F につい

ては比較的毒性があるという結果になっております。

ちなみに、この F は、土壌でも出てきますけれども、植物で出てくる代謝物となっております。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」ですが、こちらは日本白色種ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施されております。ウサギの眼に対して軽度の刺激性が認められましたが、皮膚に対する刺激性はありませんでした。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておりますが、結果は陰性でありました。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」までは以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

中澤先生、何かコメントございますでしょうか。

○ 中澤専門委員

急性毒性の方に含めたという腹腔内投与による死亡例の観察結果から、恐らく中枢神経系に対する影響がありそうだということで、結構丁寧に調べられているんだと思います。いずれにしても、そのデータとかには特に問題があると思いませんので、よいと思います。

それと、78.1 が雄だか雌だかというのは、私は見落としてしまいました。松本先生が御指摘のように、確かに無作用量とかを見比べると雄である整合性が高いですので、確かそのとおりだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

松本先生、何かございますか。

○ 松本専門委員

急性のところですね。

○ 三枝座長

それも含めてです。

○ 松本専門委員

5 g 以上ということで、毒性が弱いということはそれでいいんですけれども、16 ページの一番上のウサギの LD₅₀ 値のところに「約」というのがあって、これは中を見ますと、試験期間は 14 日間だったんだけど、18 日目に死んだということがあって、随分苦しい表現ですけども、これもいたし方がないかなと思いました。特に指摘はございません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、次に進みたいと思います。「11. 亜急性毒性試験」について、よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「11. 亜急性毒性試験」について説明いたします。

こちらでは、ラットとイヌを用いて試験が行われております。

まず(1)ですが、Fischer ラットを用いまして、混餌投与により行われております。

結果ですが、300 ppm 以上投与群の雄に MCV の減少等が、1000 ppm 以上投与群の雌に肝比重量増加が認められましたので、無毒性量は雄では設定できず、雌で 300 ppm と考えられました。

(2) は、90 日間の試験が行われております。

結果ですが、全投与群の雌雄に盲腸絶対・比重量増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも設定できませんでした。

(3) ですが、ビーグル犬を用いたカプセル経口投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施されております。

本試験におきまして、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄、1000 mg/kg 体重/日投与群の雌にアルカリホスファターゼ増加等が認められましたので、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 300 mg/kg 体重/日と考えられました。

「11. 亜急性毒性試験」につきましては以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

松本先生、この実験結果で何かございますでしょうか。

○ 松本専門委員

これでいいと思うんですけども、表 10 の一番下に 100 ppm 以上で盲腸絶対・比重量増加というのが雄にあるということが書いてあります。これはこれで事実なんですけれども、ただ、この後の慢性のところでもまた同じことが出てきて、先に言うといけないんですけども、そちらでは盲腸の変化は毒性とはみなさないというのがあって、そこをどうするかという点が 1 つ問題として残るかなと思います。

○ 三枝座長

それは御指摘のとおりなんですけれども、ただ、全体の流れとしては、この盲腸が 1 つ

の判断基準になっていると思います。

○ 松本専門委員

まとめ方としてはこれで結構だと思います。

○ 三枝座長

それでは、慢性試験の方に進みたいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「12. 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。

まず(1)ですが、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す。

結論ですが、雄ではいずれの投与群でも毒性学的に有意な変化は認められず、300 mg/kg 体重/日投与群の雌でグルコースの減少等が認められましたので、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日と考えられました。

(2)では、Fischer ラットを用いて混餌投与による2年間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施されております。

結論ですが、250 ppm 以上投与群の雌雄に盲腸絶対・比重量増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm と考えられました。

腫瘍性病変につきましては、1250 ppm の雄で、脾臓のラ氏島細胞腺腫の発生頻度が有意に増加しておりますが、用量相関性がないことと、背景データの範囲内であったことから、検体投与との関連性はないものと考えられております。

こちらの表 12 の所見につきましては、松本先生から、一部修正をいただいております。

(3)は、ICR を用いまして、混餌投与による2年間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施されております。

結論としましては、1250 ppm 投与群の雄で盲腸膨満の発生頻度の増加等が認められ、雌ではいずれの投与群にも毒性変化は認められませんでしたので、無毒性量は雄で 250 ppm、雌で 1250 ppm と考えられました。

1250 ppm 投与群の雄で、最終と殺時に肝細胞がんの発生頻度に有意な増加が認められました。しかしながら、全動物で肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生頻度に対照群と比較し有意差は認められませんが、また用量相関性も見られないことから、肝細胞がんの発生は検体投与に起因するものとは考えられませんでした。

こちらにつきましては、事務局注で書かせていただいておりますが、抄録に肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生頻度の合計時についての有意差検定に関する記述がデータとして記載

されておりませんでしたので、申請者に確認したところ、発生頻度の数値を回答いただきましたので、評価書（案）にはそれを書き込んでおります。

「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」につきましては以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

松本先生、先ほどのものと絡めてコメントをお願いいたします。

○ 松本専門委員

1 つは、この中で私が個人的に気になったのは（3）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験です。この中で一番低い 50 ppm という用量群で肝重量が増加していて、それは肉眼的には結節とか腫瘍がかなり増加しているんですけども、今、御説明があったように、病理学的に内容を見ると、発がん性とかそういうことを含めて用量相関性がないので、毒性影響ではないというふうに、三段論法的に打ち消されてしまっている点が気になりました。

ただ、この実験はマウスの 24 か月という実験なので、そういう腫瘍といいますか、結節とか腫瘍が 50% ぐらいの動物に見られても確かに仕方がない部分というのはあるなと思います。

ですから、そういう意味では、個人的には肝重量の増加というのは気になるんですけども、こういうまとめ方でも構わないかなと思いました。

先ほどの盲腸の重量増加ということで、これも実は私は専門ではないので、どなたかに追加していただかないといけないですけども、例えば飼料の中の成分が変わったり、この場合は浸透圧が若干違うようですけども、そういう生理的な適用範囲内での増加ではないかというふうにも考えられるので、結論的にはこれも組織で変化がなければ許される範囲というのは変ですけども、そういう毒性影響とはみなさないでも構わない生理的に起こり得る変化ではないかと個人的には思いました。その辺、何か追加して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。

鈴木先生、盲腸のことで何かございましたでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

松本先生の言われているのはもっともだと思います。草食動物で牛と馬というのを通常は例に出すんですけども、消化管の前方で発酵を行うタイプの動物と、消化管の後方で発酵を行うタイプの動物がいて、ではラット、マウスはどうなんだという話になると、実

は後ろ側の盲腸のところで非常に発酵を行っているタイプの動物です。盲腸で発酵して、生体にとって有用なものが出てきた場合に、なかなか十分に吸収できないので、糞として排泄した後にそれを食べるということで栄養にする食糞現象というのがネズミあるいはウサギについても同様のことがよく知られているんですけれども、さてそのことが、では人間にどのぐらい当てはまるんだろうかということになると、これは非常にわけがわからない。

言われるように、腫瘍中の成分で繊維が非常に多いとか、あるいは浸透圧性の変化が強いものがあるとかということになりますと、盲腸がかなり反応して、膨満してくるということはよく知られていることなんです。これが私自身も悪影響なのかと言われるとよくわからないところがあります。

私たちの領域だと、一番有名なのはジャームフリーという状態の動物を人工的につくることがあるんですけれども、消化管あるいは体中から細菌を全部除去してしまった場合というのが、どういうわけか発酵とは関係なくて、盲腸が非常に大きくなって、中にゆるゆるの便が詰まっているという状況が出てきて、どうも水分代謝の問題があるんだろうとは言われています。生物学的には、非常に有名な現象があるんですけれども、ここの話が果たして悪影響なのかということになると、ちょっと自信がない。

ただ、はっきりしているのは、イヌなどでは、この手の類似の反応というのは腸管に見られていないというのも一つ考えなければいけないことなのではないかとは思っています。

ただ、一応この反応を、従来はとりあえずどうも悪影響と見ていたようで、それでここでは毒性の指標としてとっているのだと思います。どういうふうにしようかなというのは、ちょっと私も悩ましいところです。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

松本先生は、悪影響だと思いますか。剤と関係のある反応ではあるけれども、それが悪影響なのか、生理的な範囲なのかということなんですけれども、ネズミを扱っていると、盲腸が少しぐらい大きくなってもそれほど気にならないけれども、この膨満という言葉を使っているからには、かなり大きくなるのではないかと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

その点について、若干申し上げますと、哺育期の雌は物すごく腸全体が膨満してきます。盲腸も勿論膨満してきます。それらが何か健康被害をもたらしているかというと、そうい

うわけではなくて、これは腸管からの外分泌で消化液、消化酵素というのが分泌されてくるんですけれども、測定したしたところで、その量自体はどうも変わっていない。消化にとどまっている時間を長くするための水を非常にたくさん飲みます。水はまたおっぱいになって出ていくんですけれども、そのための適応現象のように見えて、言われるとおり、確かに多少大きくなったといっても、別に健康上被害があるようには見えませんね。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 松本専門委員

抄録の 196 ページに実は盲腸のことを検討されたデータがあって、重量をはかると内容物も盲腸の壁の重量も両方増加しているんです。だけれども、組織学的にはっきりした変化はなかった。

私にもわか勉強だったんですけれども、インターネットで調べますと、10 年ぐらいの前の農薬の委員会のデータが出てきまして、そのときも同じような議論をされている抄録が出てきて、やはり結論的には組織の変化を 1 つのメルクマールとした方がいいのではないかというのが 2 つほどの剤の結論だったんです。

それと 196 ページのまとめからすると、単純には無視はできない変化だと当然思うんですけれども、ただ、毒性がはっきりしにくいというのと、この剤だと浸透圧の変化があってもおかしくないだろうと結論づけていますけれども、そういう見方もあって当然かなと思います。

○ 鈴木調査会座長

実は動物薬の方で、抗生物質作用のあるものだったと思うんですけれども、それについて、やはり盲腸が大きくなるという事例があったよう思います。それは私の記憶では、毒性ととらなかったような気がするんですけれども、調べていただかないと記憶が定かではないです。

○ 三枝座長

廣瀬先生、コメントいただけますでしょうか。

○ 廣瀬委員

抗菌剤の場合、毒性ととらなかったですかね。あの場合は下痢も起こしますね。

○ 鈴木調査会座長

この場合のものは、一応、抗菌活性も調べているんですけれども、全然ありませんということですよ。

○ 廣瀬委員

この場合はね。ただ、その原因として、ここに書いてあるように、浸透圧の変動が要因の一つであって、それによって盲腸の膨満が起こることになると、果たして毒性ととらなくていいのかどうか。大体、盲腸の膨満というのは、組織学的には影響が起こることはないんです。ほとんどは機能的なもので、盲腸が大きくなって、例えば糞のボリュームが多くなるとか、あるいは下痢が起こるとか、原因によって違いますけれども、そういう変化があります。

ただ、この場合は、盲腸が大きくなるだけなんです。下痢もないし、糞の量も多くなると、どうなるんですかね。これはどうでしょうか。影響であることは確実なんですけど、毒性ととれるかどうか難しいですね。

○ 三枝座長

今、廣瀬先生から御指摘があったように、病的な変化は起きていないんです。盲腸は大きくなっていても、今、廣瀬先生が御指摘のように、下痢をしているわけでもなさそうです。

○ 廣瀬委員

便秘もないし、ボリュームも特に変わりはないしとなると、やはり毒性ととるのは難しいんじゃないでしょうかね。

○ 三枝座長

そうですね。困りました。

○ 廣瀬委員

あまりこういう経験がないです。

○ 松本専門委員

129 ページの表と 130 ページの表を見る限り、盲腸の膨満というのは、雄では 250 ppm で 1 例で、1250 ppm で 7 例。雌でも同じように 1 例ずつ、この実験では出ています。

盲腸の重量の有意な増加というのは、130 ページにありますけれども、雄の最高用量群だけが有意差があるということなので、もし仮にこれを毒性指標としても、50 ppm や 250 ppm といったところは生きてくるのではないかと。数字合わせみたいですが、そんな気がします。

○ 鈴木調査会座長

今の話のことで、全体の毒性試験を見たときに、盲腸の絶対重量もしくは比重量を NOAEL の根拠にしている試験がどのくらいあるかによると思います。盲腸の反応が高用量側

の方ですべてではないにしろ、有意な反応があるみたいだということで、それを仮に悪影響ととったとして、低用量の側の方でもっと別の指標が動いていて、毒性だということが決められるのであれば、この際、盲腸について判断ができなくても、NOAELを各試験について決めることができるかと思います。

○ 都築課長補佐

それは評価書の 25 ページを御覧いただくとわかりやすいんですが、各試験で無毒性量の比較をしていて、LOAEL のところで見られた所見が書いてあるんですが、幾つかの試験で、盲腸の膨満ではないんですけれども、盲腸の絶対重量、比重量が増加しているということで、特に ADI 設定根拠にしている 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の雄のラット 1.73 というのは、評価書でいうと、19 ページの表 12 にあるんですけれども、LOAEL で見られている所見というのは、盲腸の所見だけなんです。これが非常に重要な意味を持っていると思われます。

先生、これはげっ歯類にとって毒性かどうかという問題と、もう一つ、ヒトへの外挿性があるかないか。この 2 つで整理していただけるとありがたいです。

○ 鈴木調査会座長

それしかないね。

○ 三枝座長

解剖学的な構造からすると、げっ歯類の盲腸とヒトとの盲腸はとても外挿できないと思います。

○ 鈴木調査会座長

それ自体、全く比較できないですね。

○ 三枝座長

あと、先ほど鈴木先生のお話にもありましたけれども、消化する仕方がげっ歯類と人間では違うので、その辺も考えると外挿はかなり難しいように思います。

廣瀬先生、その辺はいかがですか。

○ 廣瀬委員

食べるものが全然違いますし、ヒトの盲腸は非常に小さいですし、ヒトに対する外挿は難しいと思います。そういう意味からすると、とらなくてもいいのかなという気がします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

難しいところですが、ただ、ラットの 2 年間慢性毒性試験の変化のとり方からすると、250 ppm 以上で肝、腎比重量増加が生きていますね。

○ 都築課長補佐

雌はそうですね。

○ 三枝座長

これをとれば、無毒性量は 50 ppm ということですね。

○ 都築課長補佐

雄だけが 1 ドーズ上がるので、雌は同じことになると思います。

○ 三枝座長

比重量の増加を根拠にすればいいようにも思いますけれども、いかがですか。

○ 都築課長補佐

先生、今のはいろんなげっ歯類で盲腸の膨満というか、重量増加が起きているんですが、それについては、とりあえず、ここでは毒性ととらないということで整理いただいたということによろしいんですか。

○ 三枝座長

そういうことでいいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

どこまで議論したんでしたかね。生殖発生毒性でしたね。

○ 宇木評価専門官

その手前です。

亜急性からまた見ていった方がよろしいですか。亜急性の方でも、盲腸の絶対比重量の増加や膨満も見られていたりします。

○ 都築課長補佐

それは同じだから、いいのではないか。

○ 宇木評価専門官

ちなみに、18 ページの表なんですけれども、ラットの 90 日では最低用量でも盲腸の絶対比重量の増加があったんですが、これのみの所見で無毒性量は設定できないことになっているので、ここで NOAEL が設定できる結論に変わってしまいます。

○ 都築課長補佐

そこは機械的に作業をさせていただいてよろしいですね。

○ 松本専門委員

ただ、MCVの減少は生きていませんか。

○ 宇木評価専門官

これは生きてきます。雌の方はあります。

○ 鈴木調査会座長

一番大変かなと思っているのは、ラットの2年の慢性毒性／発がん性併合試験の250 ppmの雌のところで、多分、肝臓と腎臓の比重量の増加だけしか出てこなくて、これをとるのかという話があります。

○ 三枝座長

今、基のデータを見ていても、1割以上もないんです。

○ 廣瀬委員

104週だけの一過性のものです。

○ 三枝座長

108%や106%ですからね。

○ 廣瀬委員

高用量でも肝臓に対する組織学的な変化はないんです。ですから、これも私自身はかなりきついと思います。

○ 鈴木調査会座長

決着がすぐにつきそうもないから、先に全部やってしまってから、もう一度、戻った方がいいですね。

○ 三枝座長

それでは、この段階で一応止めておいて、先に進んでから戻りたいと思います。

○ 宇木評価専門官

それでは「13. 生殖発生毒性試験」を説明させていただきます。

「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」ですが、こちらはWistarラットを用いて混餌投与により行われております。

結果ですが、300 ppm以上投与間で雌雄の親動物、児動物に盲腸膨満等が認められましたので、無毒性量は親動物及び児動物とも50 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) 発生毒性試験(ラット)」ですが、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。

結果ですが、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制、摂餌量の減少が認められ、胎児には検体投与に起因すると思われる影響は認められませんでしたので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 1000 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。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」ですが、こちらは日本白色種ウサギを用いて、強制経口投与により行われております。いずれの投与群の母動物及び胎児にも、検体投与に起因すると思われる影響は認められませんでしたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 1000 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。

「13. 生殖発生毒性試験」につきましては以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

大谷先生からは、特にコメントはなかったのでしょうか。

○ 宇木評価専門官

そうですね。確認しております。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは「14. 遺伝毒性試験」をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「14. 遺伝毒性試験」について、説明いたします。

ブロモブチド原体を用いて、各種の試験が行われております。

結果は、表 16 に示しているとおりでございます。すべて陰性でございましたので、ブロモブチドに遺伝毒性はないものと考えられました。

代謝物及び原体混在物として、B、F、L を用いた試験も実施されております。こちらも結果はすべて陰性でございました。

「事務局より」ということで書かさせていただいておりますが、一部抄録に誤りと思われるところがありまして、申請者に確認しまして、確かに誤りだという確認がとれました。

「14. 遺伝毒性試験」につきましては以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

すべて陰性なんですけれども、佐々木先生、何かございますか。

○ 佐々木専門委員

すべて陰性ですので、評価書はこれで問題ないと思います。けれども、抄録の方で私も誤りを見つけました。誤りだと思うんですけども、これだけ間違っていると、こちらが間違っているかと心配です。

抄録 178 ページの試験結果のところでは陽性対象の名称が多分違っていると思います。陽性対象として用いた云々と書いてあります。そして、2 行目に「ベンゾ〔α〕ピレン」と書いてあります。これは「a」の間違いだと思います。「α」ではなくて「ベンゾ〔a〕ピレン」だと思います。

これが 178 ページ以降、そろそろ出てくるんです。

179 ページの陽性対象の表のところも「〔α〕」となっていますが、これは「a」の間違いだと思います。

180 ページも同じです。

それから、更にありまして、183 ページの試験結果のところも「ベンゾ〔α〕ピレン」となっています。

184 ページの「ベンゾ〔α〕ピレン」とあります。

これだけ間違っていると、こちらが間違っているかなという気もするので見てみたんですが、先ほどのジチオピルの抄録は、172 ページ以降にありますけれども、これは確かに「ベンゾ〔a〕ピレン」になっています。ですから、もし「α」が正しいのであれば、ジチオピルの方が間違っているわけです。ですから、それぞれで統一されているんです。どちらが間違っているのか。私も自信がなくなります。たしか「a」だったと思いますけれども、確認してもらえればと思います。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 三枝座長

確認のほど、よろしくお願いいたします。

盲腸関連で「15. その他の試験」が入りますけれども、これはどうしますか。

○ 宇木評価専門官

それでは「15. その他の試験」についても説明させていただきます。

「(1) ラットにおける盲腸及び血中塩素イオン濃度に対する影響検討試験」です。

こちらはラットの 90 日試験の方で、塩素イオン濃度の高値などの変化が見られましたので、これらの変化の要因について検討する目的で実施されております。

SD ラットを用いて、ブロモブチド、ブロモブチドの脱ブロム代謝物、臭化ナトリウムを摂取させて、各種の検査を行っております。

ブロモブチド投与群では、陰イオンクロマトグラフ法による血清中ブロムイオンは高値を示しましたが、塩素イオンには変動はありませんでした。

臭化ナトリウムの投与群では、イオン電極法で血清中塩素イオン濃度が増加しております。ブロモブチドの投与によって、発現した血清中塩素イオン濃度の高値は、ブロモブチド由来のブロムイオンがイオン電極法に影響を及ぼしたためと考えられました。

またブロモブチド投与により、盲腸膨満、盲腸及び盲腸壁の重量増加等が認められました。これらの変化は、盲腸内容物の浸透圧の変動がその要因の 1 つになっているものと考えられました。

一方、代謝物 B の投与では、盲腸への影響は認められておりません。また臭化ナトリウムの投与でも、盲腸には変化は認められておりません。

ブロモブチドの投与による盲腸重量の増加は、盲腸内容物及び盲腸壁重量の増加に起因するものと考えられました。盲腸壁重量の増加は、盲腸内容物の持続的な容積増加のために発現した可能性が考えられました。

「15. その他の試験」につきましては以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

これについて、何かコメントございますでしょうか。

以上、一通り説明していただいたんですけれども、前のところに戻りまして、盲腸の膨満を除いたところで、毒性と思われるものを見直したいと思います。

もう一つは、先ほどもありましたけれども、肝、腎の比重量増加というのは、かなり弱いというか、ほとんど影響がないのではないかとということもありますので、それも除いて再検討したいと思います。

○ 松本専門委員

抄録の 85 ページなんですけれども、亜急性の実験で、私は確かにこれを見たときに実はびっくりしたんです。低用量から非常に盲腸の重量が大きくなっている。雄も雌も全群になっている。

それに対して亜急性が残っているのは、イヌの実験になってしまうんですけれども、発がん性の実験では、確かに高用量しか盲腸の重量比がないんです。増加しているのは、最高用量群だけなんですけれども、これは期間が大分違うという点も考慮しないといけない。

長期には高用量だと出るんでしょうけれども、比較的低いところだと、始めは出るけれども途中で消えていく。弱くなっていく。そういう変化の可能性がないだろうかと思いました。

そうなると、実験を1つ区切るという考え方はだめなんでしょうか。例えば亜急性の見方として、これだけの盲腸の重量が増えたんだから、これは何らかの影響があった可能性がある。それに対して、慢性では最高用量群と250の最後で弱くしか見られない。だから、慢性は慢性として、亜急性は亜急性としてという見方は、おかしいんでしょうか。

○ 三枝座長

その場合は、先ほどの議論であったように、病的かどうかということがあるんですね。

○ 松本専門委員

あります。

○ 三枝座長

これだけ盲腸が大きくなって記載がないということは、多分下痢もしなかったらうし、それをどう評価するかですね。

○ 松本専門委員

この亜急性に限ってはですね。

○ 三枝座長

先生がおっしゃるように、この剤の影響での結果ではあるんですけども、それが病的かどうかというか、なかなか難しいですね。

どうしますか。申請者自体は、盲腸の膨満は悪影響という判断なんですね。

○ 都築課長補佐

ブロモブチドの安全性に対する考察というところで、盲腸の影響を考察しておりまして、抄録の前の方に付いている安全性考察の12ページの中ほどの③で、13ページの中ほどに結論が書いてあるんですが、肝臓及び盲腸に対しては影響を及ぼすものの重篤な組織障害性はないと言える、また盲腸に対する影響は他の化合物と同質の変化であると考えられた。この他の化合物というのは、メカニズム試験をその他のところでやっているものでございます。

ラット及びマウスにおいて、肝臓及び他の臓器組織に腫瘍の有意な発現増加が認められず、発がん性はないと考えられたということで、膨満はするんですけども、重篤な組織障害性はないというのが申請者の結論です。

○ 三枝座長

それは困りましたね。

○ 都築課長補佐

論点は2つあると思うんですけれども、盲腸が膨満するというのを、げっ歯類について毒性があるのかないのかというところと、もう一つがヒトへの外挿性があるのかないのかというところで、げっ歯類について毒性があるかどうかについては、膨満する以外に病理組織学的な影響が出ているかどうかという点で、ここの部分で申請者はないと言っているんですけれども、先生方、どうもあまりすっきりした結論が出ないのか、そういう気がするんですけれども、ヒトへの外挿性のところについては、先生方一致して、ヒトには外挿できないという結論に達しているように思いますので、この評価書の書き方としては、盲腸について影響が見られたけれども、ヒトへの外挿性はないと考えたという注釈を1つ入れて、評価書の表から盲腸に関する所見を切っていってしまうということではいかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

ヒトへの外挿性がないということはいいんですけれども、毒性かどうかというのは、はっきり書いておかないといけないと思います。

今、見ていて、まず抗菌活性はほとんどないということですね。それと盲腸組織に対する障害性はない。

○ 鈴木調査会座長

長期間投与して、重篤化しない。

○ 廣瀬委員

ヒトでも下剤などを飲むと、お腹が緩くなって、ひどくなると下痢の症状を起こしますから、ああいうものを特に毒性ととることもないですから、プロモブチドの場合も組織の障害もなく、機能的な影響もないとなると、私自身はやはり毒性ととるのは難しいかなと思います。

ですから、影響はあるけれども、この調査会としては毒性ととらなかったとか、そういうことにすればいいのかなと思います。毒性ととらずに、かつ、ヒトへの外挿性も低いという2本立てでいくのはどうでしょうか。

○ 三枝座長

今、廣瀬先生から貴重なサジェスションをいただいたんですけれども、いかがでございますか。松本先生、よろしいですか。

○ 松本専門委員

はい。

○ 鈴木調査会座長

非常に合理的な説明だと思います。確かに影響があるのはそのとおりだと思うんですが、悪影響なのかというところをいろんな形で検証してみたときに、悪影響だと言えるまでの変化は、盲腸の膨満、そのほかの盲腸に関する重量の変化、組織的な変化、あるいは長期にかかったときに更に重篤化するといった話が見られないことからすると、これを悪影響で毒性であるとするのはとり過ぎではないか。

そういう意味で、廣瀬先生の意見に私も同意します。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、当専門調査会としては、盲腸膨満は毒性ととらないという立場をとりたいと思うんですけども、いかがですか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

それでは、皆さんの御同意が得られたと思いますので、盲腸膨満を除いたほかのデータから ADI を設定したいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、順番を追って亜急性毒性のところから、表を見ていきたいと思います。

表 9 については、盲腸の影響が出ていませんので、変化なしです。

表 10 にまいりますと、18 ページの上の方で、一番低い用量で雄雌ともに盲腸の所見が出ておりますので、ここの部分は削除させていただきます。ただ、雄については、その結果、NOAEL が 1 ドーズ上がるんですけども、雌には MCV 減少が出ていますので、雌の NOAEL は変わらずということです。

続いて、イヌは盲腸の影響が出ません。

慢性毒性試験の(2)に進ませていただいて、表 12 にまいりますと、250 ppm 以上のところで、雌雄ともに盲腸の影響が出ているので削除します。雌について、肝臓と腎臓で比重のみが軽度が増加しているんですけども、これについても、病理組織学的な影響が出ていないということで削除する。雌雄ともに 1 ドーズ上がることになると思います。

(3) のマウスの所見でございますが、これは表がないので見にくいんですけども、1 250 ppm で盲腸の所見が出ていてこれをとるんですけども、ただ、肝臓などの絶対重量、比重量の増加が認められたということです。いずれにせよ、NOAEL は雄で 250 ppm、雌

については 1250 ppm になると思います。

2 世代繁殖試験でございますが、表 15 にまいります。

まず親動物なんです、雌雄ともに 300 ppm 以上のところで盲腸膨満が出ておりますが、これを削除させていただきます。

21 ページの上にまいりまして、児動物の盲腸膨満が 300 ppm 以上で出ております。これを削除させていただきます。児動物の雌で肝比重増加が出ているんですが、これが抄録 167 ページに当たると思います。1800 ppm では、雌雄ともに肝臓の絶対重量と相対重量が増加しているんですが、300 ppm のところでは、雌のみで肝臓の比重量が 9% 増加しております。

先ほど来の議論に従いますと、雌の肝臓の比重量だけが 9% 増加しているということで、病理組織学的な変化も伴っておりませんので、1800 ppm 以上を肝臓の毒性所見ととることになるかと思います。

以上、全体を整理させていただきました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 廣瀬委員

16 ページに 28 日間の亜急性毒性試験がありますけれども、これをわざわざここに出してあるのはなぜでしょうか。単に参考データということでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

ガイドラインからすると、そうですね。

○ 廣瀬委員

わかりますか。

○ 宇木評価専門官

抄録を見る限りはわからないんですが、28 日間というと、よく用量設定試験などで出てきますので、そのように考えます。もし入れるとしましても、その他の試験の方に入れた方がよろしいですね。

○ 廣瀬委員

参考とか何か書いておいた方がいいと思います。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 鈴木調査会座長

若干解説しますと、報告書は 1987 年に出てきているんですけども、実施したのは 1980 年でして、慢性毒性をこの研究機関でやっているんですが、慢性毒性は 1984 年にやっています。亜急性の試験は、ここの研究機関ではやっていないので、恐らく慢性毒性試験の用量設定のための実験だったんだろうと思います。

ですから、今の宇木さんの説明に加えると、参考資料的にやっておいてもいいのかなと思います。

○ 三枝座長

そうしますと、ラットの発生毒性試験の母動物の 10 mg/kg が一番少なくなりますね。摂餌量減少です。

○ 都築課長補佐

全体を通じて一番小さいのは、恐らく 2 年間のラットの慢性毒性／発がん性併合試験です。すみません。これは消えてなくなるんですね。

○ 鈴木調査会座長

それはないんです。

○ 都築課長補佐

すみませんでした。

そうですね。ラットの発生毒性の 10 です。

○ 三枝座長

10 mg ですね。

○ 都築課長補佐

はい。それが一番低いと思います。

ちょっと待ってください。ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の雄が 1 ドーズ上がって 8.8 になります。これが小さいのではないですか。亜急性も低いけれどもね。

○ 三枝座長

これは 250 ppm ということですね。

○ 都築課長補佐

そうです。250 ppm です。

○ 宇木評価専門官

2 世代繁殖試験につきましては、親動物の雌の 300 ppm では所見が残りますので、無毒性量は 50 となり、ここの部分で 4.0 と 4.7 という雌の検体摂取量の数値は残ります。

○ 鈴木調査会座長

それなら、亜急性の話は消えますね。

○ 都築課長補佐

念のため、表 17 を見ながら確認したいんですけれども、まず 28 日間の試験は参考データということで、ADI 設定根拠にしなくていいと思います。

90 日間亜急性毒性試験なんですけれども、雄の NOAEL が 1 ドーズ上がって 6.71、雌は NOAEL をとれません。

2 年間慢性毒性／発がん性併合試験は、雄が 1 ドーズ上がって 8.8、雌も 1 ドーズ上がって 10.6、2 世代繁殖試験は P 世代の雄が 22.4、P 世代の雌は 4.0 で変わりません。児動物の雄が 1 ドーズ上がって 27.3、児動物の雌が 1 ドーズ上がって 26.8。

発生毒性試験は変わらず、母動物 10、胎児 1000。

マウスについては変わらず、雄 20.9、雌 107。

ウサギ、イヌは変わらずということになるかと思います。

全体を通じて一番低いのは、2 世代繁殖試験の親世代雌の 4.0 になるかと思います。

○ 三枝座長

そうしますと、今、御説明がありましたけれども、ラットの 2 世代繁殖試験の親雌の 4.0 mg/kg 体重/日を根拠として、ADI を設定したいと考えますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、先ほど廣瀬先生からコメントがありましたことを「総合評価」の中に書き加えていただいて、ADI の根拠は 2 世代繁殖試験の親雌をとって、ADI を 0.04 ということで設定したいと思いますけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○ 三枝座長

それでは、当専門調査会としては、ADI をそのように設定したいと考えますので、よろしく願いいたします。

鈴木先生、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

廣瀬先生のコメントを書いていかないといけない部分なんですけど、全体として盲腸に見られた変化はこの剤に起因する変化だということで、どこかに書いておかないといけないんです。

一番最後にその他の試験というのがあまりにも唐突に出てくるので、そのところで実際はいろいろな試験で見られています。だけれども、これはというのを最初のところで書いて

て、その後それと同じことを書くか、書きぶりを工夫しておかないと混乱するのではないかと考えています。

○ 三枝座長

この剤によって得られた結果であることは間違いないので、それはそれとして記述は必要だと思うんですけども「総合評価」のところで、病的でないということをはっきり言って、毒性評価から除外したということを明記することが必要だと思います。それでよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

相当書きぶりが変わると思うので、またやりとりをした上でになると思いますけれども、座長と事務局でということになりますね。

○ 三枝座長

はい。

それでは、書き直したところをメールなりで送っていただいて、検討させていただきたいと思います。

私に一任でよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 三枝座長

それでは、そのようにさせていただきますので、よろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、本日 ADI の評価をいただきましたので、これを本部会の案としまして、今後、幹事会に報告したいと思います。

その後、国民の皆様から意見・情報の募集を行う予定です。

評価書の案につきましては、先生方からいただいた御意見を踏まえて修正していきたいと思います。

よろしければ、今後の予定だけ御紹介して終わりにしたいと思います。

○ 三枝座長

よろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

今後の予定ですけれども、10月3日に第28回幹事会。第16回総合評価第一部会。

10月12日に第8回確認評価第三部会。

10月19日に第29回幹事会。第16回総合評価第二部会を予定しております。

なお、次回の本部会につきましては、10月26日を予定しております。また、関係の先生方にはEメール等で御連絡させていただきますので、よろしくお願いします。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

ほかに何かございますでしょうか。ないようですので、本日の会議はこれで終了させていただきます。どうもありがとうございました。