

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 確認評価第三部会 第8回会合議事録

1. 日時 平成19年10月12日（金） 14:00～17:26

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（ジクロメジン及びペンシクロン）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

柳井座長、代田専門委員、藤本専門委員、與語専門委員、若栗専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長、小林専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、都築課長補佐、猿田評価調整官、  
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 ジクロメジン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 ペンシクロン農薬評価書（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 8 回「食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会」を開催いたします。本日は確認評価第三部会の 6 名の専門委員のうち、5 名に出席いただいております。

親委員会から廣瀬先生、本間先生、あと、遅れて見上委員長、長尾先生もいらっしゃる予定です。また、総合評価第一部会から、鈴木座長と小林専門委員に御出席いただいております。

○ 柳井座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は「農薬（ジクロメジン及びペンシクロン）の食品健康影響評価について」でございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行いますのでよろしくお願いいたします。

事務局より資料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。

資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H19 年 10 月 11 日現在）」。

資料 2 として、ジクロメジンの農薬評価書（案）。

資料 3 として、ペンシクロンの農薬評価書（案）を配付しておりますので、御確認願います。

○ 柳井座長

それでは、審議に入りたいと思います。まずは、資料 2 のジクロメジンの食品健康影響評価から審議を始めたいと思います。

本日は、総合評価第一部会から鈴木座長、小林専門委員、親委員会の委員の方々にも御出席いただいております。鈴木座長、小林専門委員、親委員会の方々にも審議に御参加いただきまして、それぞれの御専門の立場から御意見をちょうだいしたいと思います。

それでは、ジクロメジンについて、事務局より経緯を含めて御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、説明させていただきます。

ジクロメジンは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が平成 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 10 月 2 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、海外評価書、参考と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。

○ 都築課長補佐

ここで、魚介類への残留基準設定について、若干補足させていただきたいと思います。

本日お配りしているジクロメジンとペンシクロンの評価書なんですけれども、魚介類についての残留値の推定を行っております。

これは昨年来、ポジティブリスト制度施行以降、農家が適切に農薬を散布して止水期間等の管理も十分行っているにもかかわらず、不可避免的に、非意図的に環境中に出てしまっており、その農薬が生物濃縮でシジミ等に残留してしまい魚介類、特にシジミから一律基準を超えて農薬が検出されるという事例が幾つか出ています。

これを受けて、これらについては、一律基準で管理をするのはあまりに厳しいのではないかとということで、適切な基準の設定ができるのであれば、その基準の範囲内で管理をするべきだろうという方向性が厚生労働省の方で固まり、また、厚生労働省が厚生科研費を使って残留濃度の推定手法を農薬専門調査会の上路専門委員もメンバーに入ってもらって確立していただきましたので、私共もその手法を使わせていただいて、今回の評価書にも推定残留基準値というものを記載しております。

以上です。

○ 柳井座長

それでは、これよりジクロメジンの審議を始めたいと思います。事務局から御説明のほどをお願いします。

なお、コメントは簡潔をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、お手元の資料 2 のジクロメジンの農薬評価書（案）に基づきまして、説明をさせていただきます。

まず、5 ページを御覧になってください。「I. 評価対象農薬の概要」が書かれています。

ジクロメジンの用途は殺菌剤でございます、その構造式は 6 番に示されてございます。

「7. 開発の経緯」でございますが、ジクロメジンは三共アグロ株式会社により開発された殺菌剤でございます、その作用機構の詳細は不明であります。直接的な菌糸伸

展阻害効果によりまして稲体上での病斑形成や病斑伸展を抑制するということが考えられております。

我が国におきましては 1987 年に初回農薬登録がなされておりまして、海外での登録はございません。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りまして、また、魚介類への残留基準値の設定が申請されております。

ここで、與語先生の方より 4 行目の、本剤の開発当時の会社名がよいのか、現在の会社名がよいのかというコメントがございまして、こちらにつきましては、ジクロメジンが開発された当時は三共でございまして、現在では三共アグロという会社名になっておりますので、ここは反映させていないのですが「ジクロメジンは、三共（現・三共アグロ）株式会社」というような書きぶりに訂正した方がよいのではないかとことなんですが、よろしいですか。ほかの評価書等を見ましても、開発当時の会社の名前を最初に書いて、括弧内で現在の会社名という書き方が非常に多いので、そのような書き方に訂正させていただきたいと思っております。

6 ページで「II. 毒性等に関する科学的知見」でございまして。農薬抄録（2007 年改訂）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、ジクロメジンのピリダジン環 4 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（pyr- $^{14}\text{C}$ -ジクロメジン）及びベンゼン環炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（ben- $^{14}\text{C}$ -ジクロメジン）を用いて実施されております。

それでは、各論の方に進みたいと思っております。まず「1. 動物体内運命試験」でございまして。

「(1) 動物体内運命試験（ラット）」で「①薬物動態」でございまして、試験は Wistar ラットを用いまして、ピリダジン環標識体を 1 mg/kg 体重の用量で単回投与、もしくは同じ標識体を用いて 7 日間の連続投与で試験が実施されておりまして、単回投与における血中の放射能濃度推移は表 1 に示されております。

単回投与における血中濃度というのは、投与してから 1 時間後に最高濃度に達しておりまして、3～6 時間で徐々に減衰するような結果になっております。また、7 日間連続投与したラットにつきましては、血中濃度の  $C_{\max}$  は 0.053  $\mu\text{g/g}$  でございまして、反復投与による血中濃度の上昇は認められておりません。

「②排泄」でございまして。試験は①と同様の設定で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、経口投与されましたジクロメジンは糞尿中に速やかに排泄されておりまして、その排泄率でございまして、単回につきまし

ては尿中への排泄率が糞中への排泄率よりも高いというような結果になっておりまして、これが連続投与になりますと糞中排泄の方が尿中排泄よりも高いというような結果になっております。

この理由としては、31行目に書かれているんですが、単回投与では投与前15時間絶食させたのに対しまして、連続投与では自由に摂食させたためにこのような結果になったということが書かれております。なお、呼気中への排泄量は少ないというような結果になっております。

7ページの「③体内分布」でございます。試験はWistarラットを用いまして、ピリダジンの標識体を使って、単回投与と7日間の連続投与で実施されております。

結果でございますが、単回投与と連続投与の両方とも、1時間で各臓器の濃度が最高濃度に達しておりまして、分布しやすい臓器としましては、両投与群とも膀胱や胃、小腸、腎臓、肝臓などということがわかっております。また、時間の経過とともに各臓器中の濃度は急速に減少するというようになっておりまして、ジクロメジンはラットの体内にほとんど残留しないという結果が明らかになっております。

「④代謝物同定・定量」でございます。試験はWistarラットを使って、ピリダジン標識体を単回投与して実施されております。

尿中には親化合物は検出されておらず、主要代謝物としてDが検出されております。また、糞中には代謝物Dというものが一番多く検出されておらず、親化合物は9.1% TARが検出されております。

ラット体内のジクロメジンの主要代謝経路なんですけれども、ジクロメジンの分子中にありますメチル基の酸化によってDが生成するというような経路が考えられております。

この点につきまして、奥語先生からコメントをいただいております。

「1. 動物体内運命試験」につきましては、以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、今までのところで何か御指摘、コメント等がありますでしょうか。

奥語先生の方から、代謝物の同定・定量に関しましてコメントをいただいているんですが、いかがでしょうか。

○ 奥語専門委員

表現の問題ですので、特にこうしなければならないということはないんですが、この代謝の場合は、今、説明があったみたいに、メチル基の酸化で順番にB、C、Dという

変化を起こしていくんです。ただ、実際の検出された代謝物を見ると、ほとんどが D になった時にどういう表現をするかということだけですので、そのところが議論できればよいのかなと思っております。

○ 柳井座長

與語先生としては、どういうふうにお考えでしょうか。

○ 與語専門委員

私としては、どちらかというところ削除した方がすっきりするのかと考えております。

○ 柳井座長

もし、差し支えなければ削除ということでもよろしく申し上げます。

どうぞ。

○ 小林専門委員

勿論、削除でも構わないんですが、私としては、D が主要代謝物ですけれども、B も微量検出したということが上に書かれており「主要代謝経路」という言葉を使っているので「メチル基の酸化によって B を経て D の生成」とかの方がよろしいかと思っております。

○ 柳井座長

わかりました。それでよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

それでよいと思っております。

○ 柳井座長

よろしく申し上げます。

ほかにありませんでしょうか。小林専門委員、よろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、引き続き説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「2. 植物体内運命試験」に進ませていただきます。

「(1) 水稻①」でございます。こちらはピリダジン標識体を使いまして、稲の葉に直接葉面処理をするという試験設定で実施されております。

結果でございますが、収穫期(処理 61 日後)における稲体の残留放射能は 76.3% TAR でございます。そのほとんど、98%は処理葉から回収されております。また、玄米、

もみ殻から検出された放射能は 0.09% TAR と、非常にごくわずかでした。稲体における主要残留物としては親化合物がありまして、総残留放射能の 58.5% を占めておりました。その大部分というのは葉面上に存在しておりました。また、主要代謝物としては B と D 及びそれらの抱合体といったものが検出されております。

主要代謝経路としては、メチル基の酸化による B 及び D の生成とそれらの抱合体といったことが考えられております。

「(2) 水稻②」の試験でございます。こちらはピリダジン標識体を土壌処理して試験が実施されております。

結果でございますが、収穫期の土壌中残留放射能は約 89% TAR でございまして、稲体には約 2% TAR 程度が存在しておりました。

土壌中の主要残留物としては親化合物がございまして、分解物としては B と D といったものが検出されております。

収穫期における稲体の残留放射能濃度は根っこの部分で最も高く、次いで稲わらでございました。玄米やもみ殻からはごく微量の放射能しか検出されておられません。

「(3) 後作物による吸収移行性試験」でございます。先の試験「(2) 水稻②」に相当しますが、この試験で用いました 2 種類の土壌を使いまして、水稻と大豆を移植して吸収移行性試験が実施されております。

結果でございますが、後作水稻の残留放射能濃度は、稲わら、玄米、もみ殻ともに非常に低いレベルでございました。また、大豆につきましても茎葉部と豆実と豆殻で濃度が調べられているんですが、これらの部位におきましても、その濃度は非常に低いという結果がわかるかと思えます。ジクロメジンとその土壌中分解物の後作物における吸収移行性は低いというような結論になってございます。

以上でございます。

○ 柳井座長

ここまでのところで、水稻の①と②で與語先生の方から「下線部について、抄録にデータが示されていない」というコメントをいただいているんですけども、この辺りをよろしく願います。

○ 與語専門委員

この部分に関しては、抄録の中でも文章として、まさにここに書いてあることが示されているんですが、それに基づく、例えばデータの表とかが示されていないんです。そういう状況での判断をしたということが実際にあることなんですけれども、これでよい

のかというのが少し疑問がありまして、それで書かせていただきました。

○ 柳井座長

これを抄録に基づいて、データの記載があまりないのに評価書として採用する必要があるのかということなのですが、その辺はいかがでしょうか。

小林先生、いかがですか。

○ 小林専門委員

私もそう思いました。ここには確かに、この文章自体は抄録の方にはあるんですけども、與語専門委員のおっしゃるとおり、それをちゃんと裏づける表みたいなのが本当は欲しいと思います。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 渡邊評価専門官

この部分につきましては、恐らく生データは存在すると思うので、メーカーに申しまして、データを付け加えて抄録をつくり直させるという方向に持っていきたいと思います。

○ 柳井座長

それでは、そういうことでよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

はい。

○ 柳井座長

ほかにありませんでしょうか。

ほかになければ、引き続き説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「3. 土壌中運命試験」でございます。

まず「(1) 好氣的湛水土壌中運命試験」でございます。試験はベンゼン標識体を、湛水条件とした非滅菌と滅菌土壌に表層水に処理して攪拌して、非滅菌土壌につきましては最長 178 日間、滅菌土壌につきましては最長 30 日間インキュベートして実施されております。

結果の概要でございますが、いずれの土壌におきましても、処理直後には放射能の大部分が水相に認められておりましたが、処理 3 日後までにほぼ土壌中に移行しておりました。

非滅菌土壌につきましては、土壌から抽出される放射能は経時的に減少しております。また、これは滅菌土壌につきましても同様の傾向が見られております。

主要分解経路といたしましては、メチル基の酸化による B の生成や塩素原子の還元的な脱離による F の生成、また、ピリダジン環の還元による G の生成が推定されております。

ジクロメジンの非滅菌土壌における推定半減期は 752 日と算出されております。

「(2) 好氣的土壌中運命試験」でございます。試験はベンゼン標識体を非滅菌または滅菌土壌に土壌混和いたしまして実施されております。

結果の概要でございますが、こちらにも非滅菌土壌、滅菌土壌ともに経時的に放射能は減少しております。

主要分解経路としては、メチル基の酸化による B の生成や塩素原子の還元的な脱離による F の生成といったものが推定されておりました。非滅菌土壌における推定半減期は 424 日と算出されております。

10 ページの「(3) 土壌微生物による代謝試験」でございます。試験はピリダジン標識体を使いまして、これを 1 mg/L の用量で添加した培養液に、水田土壌から単離いたしました糸状菌を接種し、振とう培養して土壌微生物による代謝試験が実施されております。

下線部につきまして、小林先生と與語先生からコメントをいただいておりますが、ジクロメジンは供試菌によって最終的な分解物である二酸化炭素にまで代謝されたというような結果になっておりました。この点につきまして「不正確な表現である」というようなコメントをいただいております。

「(4) 土壌吸着試験」でございます。試験は 4 種類の国内土壌を用いまして行われております。

結果でございますが、土壌における Freundlich の吸着係数は 101~728、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 8,190~45,800 でございました。

「4. 水中運命試験」でございます。

「(1) 加水分解試験」でございますが、こちらは非標識のジクロメジンを pH4、7、9 の緩衝液に添加して試験が実施されておりました。ジクロメジンはいずれの緩衝液でも加水分解に対しては安定であるというような結果になっております。

「(2) 光分解試験」で「①太陽光による光分解試験」でございますが、こちらはピリダジンの標識体を使って土壌浸出液と精製水を使って、太陽光の下で試験が実施され

ております。

結果でございますが、両区とも残留放射能と親化合物は経時的に減少しております。ジクロメジンの推定半減期としては、土壤浸出液中では約 21 日、精製水中では約 135 日と算出されております。

「②低圧水銀灯による光分解試験」でございますが、こちらもピリダジン標識体を使って土壤浸出液に添加して試験が実施されております。ジクロメジンは、光分解によって二酸化炭素にまで分解されるというような結果になっております。

「③ブラックランプによる光分解試験」でございます。ピリダジン標識体を使って、これを土壤浸出液に添加して試験が実施されております。同様に、ジクロメジンのベンゼン環に由来する分解物として同定されております K といった分解物を添加して試験が実施されております。

結果でございますが、ジクロメジンは土壤浸出液中では速やかに光分解を受けておりました。推定半減期としては約 8 日というような結果になっております。また、分解物 K はジクロメジンより速やかに消失したというような結果になっているんですが、この点につきまして小林先生から、分解物 K の推定半減期を算出することというようなコメントをいただいております。

「④薄膜上での光分解試験」でございます。こちらはピリダジン標識体をスライドグラスに付着させまして、薄膜を作製して、太陽光を照射して試験が実施されております。

放射能は経時的に減少いたしまして、照射 21 日後には 61.1% TAR となっております。この時点で残存する放射能の 94.8% は親化合物でございました。

以上の 4 つの光分解試験におきまして、光源及び試験水の種類を問わず、主要分解物は二酸化炭素でございました。エーテル可溶性物質が 17 種類、水溶性物質が 9 種類認められておまして、いずれも更に分解して二酸化炭素を発生し、蓄積の傾向はございませんでした。揮散性放射能は二酸化炭素のみでございまして、K は親化合物よりも速やかに分解されるというような結果になっております。

○ 柳井座長

それでは、ここまでのところで審議したいと思います。

まず 9 ページなんですけれども、幾つかの修文をされています。あと、小林先生から 16～17 行目で御指摘をいただいております。抄録にはデータがないということと、與語先生からは 2497 日であったということなんです、小林先生からコメントをお願いいたします。

○ 小林専門委員

この 2497 日というのは、DT90 ではなかったかと思います。それも含めてなんですけれども、やはり表みたいなのがないと思ったんです。

○ 與語専門委員

DT50 ではなくて、DT90 です。

○ 小林専門委員

それと「やや遅かった」とかという表現が、これは非常に遅いような気がしたのもあるんです。

それと、今、読んでいて気づいたんですけれども、11 行目の「30 日後の 83.9% TAR」というのは「の」を「に」に直していただいて「30 日後に」にさせていただけますか。

○ 柳井座長

あと、與語先生もよろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

はい。今の小林先生の御指摘でよろしいかと思います。

○ 柳井座長

あと、その下の「事務局より」で、抄録 200 ページの下の表について「[非滅菌土壌]とありますが、[滅菌土壌]の誤りと思われまして」ということなので、これは訂正するように御指摘いただきたいと思います。

今のところはよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、次の「(2) 好氣的土壌中運命試験」のところで幾つか、まず 10 ページの 1 行目で、抄録 206 ページにも同じく非滅菌土壌と滅菌土壌の入れ替わりがあったということで、これも訂正していただくようお願いしたいと思います。

「(3) 土壌微生物による代謝試験」では、修文が小林先生と與語先生から出されておりますが、これはどういうふうにしたらよろしいのでしょうか。小林先生、いかがでしょうか。

○ 小林専門委員

言っていることは同じだと思うんです。ジクロメジンが速やかに二酸化炭素になったと書かれているんですけれども、実際は 3 週間後でも 0.8% TAR 程度と生成量が少なく、その辺のことが整合性が取れていないと思ったのです。

○ 柳井座長

もし、よろしければ、お二方で詰めていただいて、1つの修文にさせていただけるとうれしいです。

○ 與語専門委員

わかりました。

○ 柳井座長

それでは、この件につきましては、よろしく申し上げます。

引き続きまして、問題となるところは11ページの19行目です。「分解物 K はジクロメジンより速やかに消失した」ということで、半減期を算出するように小林先生から御指摘がありましたので、これは要求事項ということです。

最後に「事務局より」で「抄録 212 頁、下から 10 行目：試験期間は 75 日間とありますが、213 頁の表では 78 日間となっています。（試験期間は 8 月 14 日～10 月 31 日とあるので、恐らく 78 日間の誤りと思われまます。）」ということですが、これはよろしいですね。

○ 小林専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、指摘ということをお願いいたします。

今までのところで、ほかの先生方もよろしいですか。

（「はい」と声あり）

○ 柳井座長

それでは、引き続き御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

12 ページの「5. 土壌残留試験」でございます。

試験は3種類の土壌を用いまして、ジクロメジンを分析対象化合物として湛水状態での土壌残留試験が実施されております。

半減期は表 3 に示されているとおりでございまして、容器内試験におきましては約 140～190 日、圃場試験につきましては約 110～130 日というような結果になっております。

「6. 作物等残留試験」でございます。

「(1) 作物残留試験」でございますが、ジクロメジン及び代謝物 B、D を分析対象化

合物とした水稲における作物残留試験が実施されておりまして、結果は評価書（案）の後ろの方に付けさせていただいております別紙 3 に示されております。

結果でございますが、ジクロメジンの最高値は、玄米では散布 14 日後の 0.42 mg/kg、稲わらでは散布 14 日後の 42.1 mg/kg、青刈り稲では散布 28 日後の 1.18 mg/kg ございました。代謝物 B の最高値は散布 28 日後の稲わらの 2.11 mg/kg、代謝物 D の最高値は散布 14 日後の稲わらの 0.24 mg/kg ございまして、いずれの代謝物においても玄米における残留値は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。ジクロメジン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。

ジクロメジンの PEC は 0.35 ppb、BCF は 65、魚介類における最大推定残留値は 0.114 ppm ございました。

「7. 後作物残留試験」でございます。

ジクロメジンを 480 g ai/ha で 3 回散布した水田圃場での小麦（玄麦）及び大根の後作物残留試験が実施されておりまして、結果は 13 ページの表 4 に示されております。

いずれの作物におきまして、ジクロメジンの残留値は定量限界未満でございました。

13 ページの「8. 乳汁への移行試験」でございます。

授乳期のヤギに、ジクロメジンを 0.15 及び 0.3 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間連続経口投与して試験が実施されております。

試験期間を通じまして、いずれの被験物質も検出されておられません。

以上でございます。

○ 柳井座長

今までのところで、特に問題になりますところは 12 ページの作物残留試験等で、13～14 行目のところで與語先生の御指摘について訂正したということなんですが、よろしいでしょうか。

○ 與語専門委員

訂正した内容で結構です。

○ 柳井座長

このところで、ほかに何かありませんでしょうか。

なければ次の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「9. 一般薬理試験」でございます。試験はラット、マウス、ウサギを用いて実施されておりまして、結果につきましては表 5 に示されております。中枢神経系への作用や血圧下降に伴う心拍数の増加等が認められております。

14 ページ「10. 急性毒性試験」でございます。ジクロメジン並びに代謝物及び原体混在物 B、D、F、L といったものを用いまして、ラットとマウスを使って試験が実施されておりまして、結果につきましては表 6 に示されております。

原体につきましては、経口投与の場合の LD<sub>50</sub> が 5,960 以上となっております。経皮、皮下につきましては、5,000 以上と 12,000 mg/kg 体重以上というような結果となっております。

代謝物、原体混在物 4 種類試験が同様に行われておりますが、こちらも特に問題となるような結果は得られておりません。

「11. 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。日本白色種のウサギを用いまして、眼と皮膚の一次刺激性試験が実施されておりまして、眼と皮膚に対する刺激性はございませんでした。また、Hartley のモルモットを用いました皮膚感作試験が実施されておりまして、こちらも陰性でございました。

ここまでは以上でございます。

○ 柳井座長

一般薬理、急性毒性試験、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の結果につきまして、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

ここまでのところは問題ないと思います。

○ 柳井座長

では、引き続きまして御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「12. 亜急性毒性試験」でございます。

「(1) 85 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。Wistar ラットを用いて混餌投与によって試験が実施されておりまして、各投与群で認められました毒性所見につきましては、表 7 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は、70 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で脾臓と精巣の重量の増加、また 3,500 ppm 投与群の雌では肝臓の重量増加等が認められま

したので、無毒性量としては雄で 10、雌で 500 mg/kg 体重/日と考えられております。

表 7 につきまして、雄の 70 mg/kg 体重/日以上のところで見られております精巣の重量の増加につきましては、その評価書には反映していないんですが、鈴木先生より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 (ラット)」でございます。試験は Wistar ラットを用いて混餌投与によって実施されております。結果につきましては、表 8 に示されているとおりでございます。本試験におきましては 5,700 ppm 以上投与群の雄で肝臓の重量の増加、雌でトリグリセリドの減少が認められましたので、無毒性量としては雌雄とも 800 ppm であると考えられております。

この項目につきましては、藤本先生、柳井先生、鈴木先生よりそれぞれコメントをいただいております。

17 ページ「(3) 85 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。ddY マウスを用いて混餌投与によって試験が実施されておまして、結果は表 9 に示されております。本試験におきまして、70 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の重量の増加、雌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 10 mg/kg 体重/日と考えられました。

この試験につきましても、藤本先生、柳井先生、鈴木先生より、それぞれコメントをいただいております。

「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。ICR マウスを用いて混餌投与によって試験が実施されておまして、結果としましては表 10 に示されております。

本試験におきましては、1,000 ppm 以上投与群の雄で総タンパク質の増加、2,000 ppm 以上投与群の雌でカルシウム増加等が認められたと書いてありますが、この点、総タンパク質とカルシウムの増加について毒性と取るか否かということにつきましても、鈴木先生よりコメントをいただいておりますので、この試験につきましては、後ほど御議論をいただきたいと思います。

「(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。ビーグル犬を用いて混餌投与によって試験が実施されております。

結果でございますが、本試験におきましては、2,500 ppm 以上投与群の雌に小葉周辺帯の肝細胞空胞化が認められました。また、雄につきましては 10,000 ppm 以上投与群でトリグリセリドの減少がというのがあったんですが、この点につきましては鈴木先生

より御指摘いただいております、これは毒性と取らなくてもいいのではないかということがありましたので、雄については無毒性量は 40,000 ppm、雌につきましては 600 ppm であると考えられております。

「(6) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。こちらは SD ラットを用いて混餌投与によって試験が実施されております。最高用量の投与群の雌で運動回数の有意な増加が認められておりましたが、この増加というのは用量相関性がないということで、検体投与によるものとは考えられておりません。したがって、本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められておりませんので、無毒性量としては雌雄とも 12,500 ppm と考えられております。神経毒性は認められておりません。

各試験につきましては、藤本先生、柳井先生、鈴木先生より、それぞれコメントをいただいておりますので、御議論をいただけたらと思います。

以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、順を追いまして問題点を整理し、ディスカスしたいと思います。

15 ページの亜急性毒性試験の「(1) 85 日亜急性毒性試験 (ラット)」から始めたいと思います。非常に重要なのがこれらの亜急性毒性試験として、たくさんの試験がやられているんですけれども、かなり古いものも混じっております、しかも大学等の機関で非 GLP ということで行われた試験も混じっておりますので、その辺をどういうふうに取り扱うかということも議論する必要があると思います。

「(1) 85 日間亜急性毒性試験 (ラット)」に関しまして、問題となったのは表 7 にありますように、70 mg/kg 体重/日以上雄で脾臓及び精巣の絶対重量、比重量の増加を毒性として取るかどうかということも 1 つポイントだと思います。

この試験は 1977 年に non-GLP として行われた試験があるということなんですが、その辺はいかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

ここについては正直深く考えずに、例えば重量増加ですが、この辺りはそういうところがあるんですけれども、重量増加だけでほかにあまり情報がないという時にどうとらえるかということがあって、安全側を取れば抄録を受け入れようかと私は考えました。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

先ほどからこれが非常に古くて non-GLP でという指摘がされていると思います。私自身はこの試験をあまり採用したくない。なぜかという、試験自体がもしかするとかなり不備なのではないか。

それは例えば抄録の 67 ページのところに病理組織学的検査というのが書いてあるんですけども、肝臓から始まって途中、例えば脾臓とか精巣も勿論見ていると書いてあるんですけども、いずれも著変は認められなかったで済ませてしまっているんです。私はこれは納得がいかない。臓器重量のいろいろな影響があるというような話のことが仮にあるとすれば、もうちょっと丁寧に見る必要があったろう。

例えば肝臓のところだって、雄も雌も最高用量のところでは 20% ぐらいは増加しているんで、今の目で見れば、もうちょっと見れるものはきっとあったのではないかという気がするんです。それからすると、脾臓の問題あるいは精巣の問題が一見ドーズを超えて変化しているように見えるんですけども、脾臓などはこれだけの話で肥大があるよということであれば、もうちょっと影響が見られるはずだろうと思うんです。

そういうところからすると、これは次の実験が 1987 年に GLP の対応でやられているので、この試験はあくまで参考にとどめる程度で、余り議論をしないでもいいのではないかとはいっているんですけども、いかがでしょうか。

○ 柳井座長

私の経験から言いますと、1977 年ごろの大学に委託された試験というのは玉石混交でありまして、正確になされたのもあれば、そういう意味では注意しなくてはならないようなデータもありますので、抄録の方を見ますと鈴木先生の御指摘のように、不備がある試験ではないかと思しますので、できましたら 87 年に行われた実医研の方で専門的な毒性実験所で行われた試験のデータを採用した方がよろしいというふうには考えますが、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

実際的にこの使われているドーズということを考えても、それで特別クリティカルなところはないと思われまますので、それも鑑みて、これは参考ということではよろしいと思います。

○ 柳井座長

ほかの先生方はいかがでしょうか。(1) の 85 日間については参考データということで、そういう取扱いにしてはというふうに考えます。

次に進みまして、90日間の亜急性毒性試験。こちらの方は先ほど申し上げましたように、87年に実医研の方でなされた試験で、混餌投与ということです。

この中で議論しなくてはならないことの1つに、体重及び摂餌量の増加ということが現象として見られます。これは40,000 ppmという非常に高濃度で起こった現象なんです。この現象につきましては事務局より御質問がありまして、病理関係の先生、鈴木先生の方からもコメントがありました。藤本先生の方では毒性は言えないということなんです。私の方では、この現象については明らかな毒性ではないんですが、いずれの試験についてもマウス、ラットを使いました試験でも見られている現象なので、本文中に記載する必要があると考えましたし、メカニズム試験というのを抄録で行っているというのが記録されていますので、その辺を考慮して、毒性とは考えないんですが、評価書のたたき台に少し反映する必要があるのかなと考えましたが、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

こちらの方はよろしいと思います。

○ 柳井座長

鈴木先生はどうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

それでよいと思います。私が言っているのも柳井座長の言っているのと同じような意味合いです。理由はわからないけれども、影響は影響なんだろうということで、確認試験では混餌投与の方が影響がはっきり出ているんだけど、強制投与の方が低かった。それはなぜかという強制投与だと1日1回だけれども、混餌投与の場合は1日2回食べるからねということの記載があります。

○ 柳井座長

ほかの先生方、よろしいでしょうか。

それでは、次に進みます。「(3) 85日間亜急性毒性試験(マウス)」に関しまして、これも non-GLP で、これはどちらの方の試験所ですか。

○ 渡邊評価専門官

静岡薬科大学の non-GLP の試験です。

○ 柳井座長

わかりました。事務局からも幾つかの質問がありまして、その1つは70 mg/kg 体重/日投与群の雄における肝重量増加には有意差が見られませんが、無毒性量設定の根拠として妥当でしょうかということなんです。もう一つは70 mg/kg 体重/日の投与群の雌

の体重増加抑制については、抄録では雌の無毒性量設定の根拠としていますが、500 mg/kg 体重/日投与群では体重増加抑制は見られないようです。これも無毒性量設定根拠として妥当ですかという質問があり、それに対して幾つかの意見が出ています。

もともとこの試験についての取扱いということなのですが、先ほどの流れからしますと、参考データはかなり古い試験であるということで、参考データとして使うというふうに考えてよろしいのでしょうか。

藤本先生の方からお願いします。

○ 藤本専門委員

これも対になるデータがあるということですので、参考データという扱いにする方がよろしいかと思います。コメントしていただいたのは、そういうデータなので本当に裏が今から取れるのかよくわかりませんが、私が 1) に指摘した点は、抄録の 76 ページに出ている表なんですけれども、数字が出ていて、有意差がないところは数字も出していないので、数字が出ているのは何か有意差があるから出しているのではないかと。矢印が付いているのは 0.01% なので、数字が出ているのも本当は有意差があるところを単に書き落としているのではないかとというだけなんですけれども、これも確認してもらわないとわからないような話なので、そうではないかということです。

2) についても参考ということで、ドーズレスポンスは見て取れないんですけれども、安全側を取るというふうな逃げで行きますが、抄録の結論を一応受け入れてもいいのではないかとということです。

○ 柳井座長

鈴木先生の方からお願いします。

○ 鈴木調査会座長

一応そこにごちゃごちゃ書いておきましたけれども、病理組織検査等々で検体投与の影響と思われる病変はなかったなどというような記載があって、ある意味で言えば精細さを欠くという印象があります。

統計検定の話はわかりませんね。そういう話はないような気もするんですけれども、いずれにしても、仮に肝臓の話等々を考えるにしても、肝酵素との関係とか病理との関係とかを見ないと、なかなか正確な判断はできないと思うので、それからするとこのデータだけでは評価できないし、全体として不備だという印象がある以上、non-GLP でもあるし、GLP のデータが補完されていますから、そちらの方を見た方がいいのではないだろうかと思います。

○ 柳井座長

鈴木先生の御意見でよろしいですね。

では、引き続きまして「(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)」ということで、これはGLPで90年に行われております。やはり問題になるのは摂餌効率の上昇と体重増加が見られたということなんですが、これは共通した現象ということで、毒性とは取らないが評価書の方にも反映するというご意見だと思います。

あと鈴木先生の方からコメントをいただいています、それに関しましては、体重増加、雌の赤血球系の微増、BUNの低下はいずれも悪影響とは言えないという御意見。更に「肝臓の所見も？」ということもおっしゃっています。あとはTP増加、カルシウム増加についてはどういうふうにするかということが事務局の方からも質問としてありました。

○ 藤本専門委員

鈴木先生に少し御説明をいただきたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

抄録79ページの表に赤血球系の変化が雌の4,000ppm投与群で見られますという話があるんですけども、増加しましたよという話が赤血球ヘマトクリット、ヘモグロビンのところで10%程度であって、赤血球増多症という話に分類するのかという話になるわけで、この辺が私は変だと思うんです。

もともとこういう変化は、ちょっとした血液の濃縮とかいろいろな問題で起こり得るので、手技上の問題でこういうのが出たのではないかと。あまり神経質に考えない方がいいのではないかと実際は考えているんです。

その次のBUNの低下というのは、その下の表で雌のところの1,000と4,000でパーセントの表示として86%、83%という表示になっているんですけども、血液中の尿素窒素が下がるということが異常であるという話になるとすると、窒素平衡の話、窒素代謝の話のところで負の形の問題が相当出てきて、おかしくなるよということを考えると、栄養障害とかいろいろなことが起こらなければ、こんなことは起こらない。

逆にBUNが過剰になる話は、人間の方で言えば痛風の話のところにあるように、プリン体、ピリミジン体の代謝異常の話のところにつながっているものですから、増えるというのが問題になるんですが、BUNの低下で健康上の問題になるというのは聞いたことがあまりないんです。これを取るのには有意差があるといってもどうなのかな。

次に肝臓の話のところは80ページの表を見ていただきますと、雄と雌のところ、

雄の場合に 1,000、2,000、4,000 と絶対重量と体重比の両方で、1,000 は体重比だけなんですけど、微増がある。10%に満たない程度の問題であって、これについて検体投与に関連した変化が認められなかったというのは、組織標本の検査として 81 ページに書いてある。これはこの程度の重量増加であれば、そんなに影響は認められなかったとしても無理はないのかなと考えますと、これもあまり影響とは言い難いのかなと思います。雌は 4,000 で実重量が 113 となっていますけれども、比体重では影響がない。

カルシウムのところについてということなのですが、これは雌の 2,000 と 4,000 のところで 107%という話があって、休薬のところでも 2,000 とかいうところが雄雌で 106 とかいう話になっているんですけども、もし本当にカルシウムが物すごく有意に高くなってくるとすると、リンが逆に低くなっていくという話が起るはずなので、それから考えると、この変化はフロックだろうと実は読みました。強いて取るとすれば肝臓の話なんだけれども、肝臓の話も病理組織があまりちゃんとしていないところからすると、ハテナだなというのが私の印象です。

もう一つ、TP の増加というのも 10%くらいの話で、これは雄は全群に見られて、雌では 4,000 で見られていて、これも 10%という話なんですけれども、これも私は血中の総タンパク質が上がるという状態で、健康被害があるというような状況は比較的考えにくい。

しかもこの程度の話のことで、そのほかの血液濃縮があったような話というのがもし仮にあったとすれば、ほかの血球系の方にも影響が出るだろうし、出てもないわけですから、これは検査手技のばらつきというか、何かの問題でこの程度の変動が起きただけではないかと思っているんですけども、そのくらいですかね。

○ 柳井座長

そうしますと、TP が雄の方の 1,000 ppm 以上のところでもなくなるし、2,000 ppm の肝重量、比重量の増加というのも 4,000 ppm ではそれほどはっきりしないということからすると、NOAEL がかなり動くんですけども、どういうふうに考えたらよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

NOAEL はこの実験上は 4,000 ppm、毒性所見はいずれの群でもなくなってしまったわけですね。4,000 ppm の TP 増加というのも消える。

○ 藤本専門委員

肝絶対・比重量についても、バックグラウンドデータとしてはそれをサポートできな

いので、考えないということですかね。肝絶対・比重量については重量増加だけで、あまりそれ以外の病理学的な組織変化に関しては明確ではないけれども、取ったということをはかできていて、ここでしないのは変な感じがするので、ここの 2,000 ppm 以上の肝絶対・比重量のところは取ってもいいのではないかという気がするんです。

○ 柳井座長

肝臓には何らかの影響があるという立場で考えると、やはり 2,000 ppm の雄で肝臓の絶対比重量の増加というのは押さえておかななくてはいけないかもしれないと私は考えます。

○ 鈴木調査会座長

判断が非常に難しいのですけれども、実際にはこの肝細胞肥大、肝重量増加の問題のところは、世界的にもどう見るかというところが議論されている最中でして、我々の調査会でも実は今年度に研究費をいただいて研究しようと。その中心は、肝細胞の肥大のところは適応なのか毒性なのか、どこから境目として見たらいいのかという話のところが主な内容になっております。

この場合のところで、2,000 ppm 以上、あるいは 1,000 から見ても体重比あるいは重量そのものが増えてくるところを見ると、薬物に起因する反応だろう。恐らくそのほかの種でも似たような話があるので、そこはだれもが納得されるころだと思います。

問題はこれが悪影響なのか否かのところになるんだと思います。実際には今回のところで見ますと、肝機能との関連で見ていくような話のところは GOT くらいでしょうか。それで 1,000 ppm の雄で低下がある程度なこととして、あまり悪影響と思われるような肝細胞のところに障害があったような証拠は、生化学的にはない。

先ほどタンパクの話で、増えましたねという話をしていたんですが、それがもし機能との関連でということになると、もしあれば、これは逆に肝細胞の機能亢進だろう。そういうところからすると、最終的には病理像で影響が見られていないというところからすると、この肝臓の重量増加のところは、あまり神経質に考えて取り過ぎると、かえって問題があると私自身は思っています。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

おっしゃるとおりで、肝肥大そのものが非常に判断が難しいと思うんですけれども、

この専門調査会でも、今までも毒性という形で、1つのクライテリアとして取ってきたと思うんですが、必ずしもその時に生化学データとの整合性であるとか、病理組織学的な整合性を常に確認した上で、それを毒性影響としていたとも言えないのではないかと思います。

そうするとこの場合、毒性所見として一応取っておいてもいいのではないかと思います。

サイエンティフィックにどうかということになれば、まさに鈴木先生のおっしゃるとおりなんですけれども、データはデータということで取っておいてもいいのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

最近の議論では、肝臓に重量で有意差があったからというだけでは、それを NOAEL の根拠にするということは比較的少なく、結構議論した上で決めておりますので、その辺は誤解のないようにしていただきたいと思います。

特に一番大事な点は、やはりサイエンティフィックに決めていかなければいけないということで、この場合は端的に言うとデータが足りないということですね。その辺をどう判断するかというところですが、経験によってというようなことを考えると、判断が2つに割れる。つまり影響ではないと見る先生と影響と見たいという先生と2つに分かれる。これが現状だということだと思います。私は、この肝臓の重量変化というのは悪影響であるという証拠はないと考えています。

○ 廣瀬委員

今までは原則としては、肝臓の実重量と比重量が多くなっていけば、確かに取っているんです。実際に肝細胞肥大があるかどうかの判断は非常に難しいんです。微妙な肥大だったら見逃す可能性もあるし、それと組織を見る病理学者がトレーニングをされているかどうかということでも随分変わってくるんです。

私自身としては、比重量が大きくなっているということは、肝臓にも炎症等がなければ、多少でも肥大が起こっているのではないかと考えた方がいいと思っています。確かにほかのマーカーは全く上がっていないので、毒性があるにしても非常に弱いとは思いますが、やはり今までの流れから見ると、取っておいた方が無難ではないかと思うんです。鈴木先生のおっしゃることは重々わかります。

○ 柳井座長

わかりました。先ほど廣瀬先生のおっしゃったことも加味しますと、ここでは取る必

要があるのかなと判断したいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

皆さんがそうであれば、とりあえずはそう決めたということですが、必ずしもサイエントフィックな議論ではない。

○ 廣瀬委員

いずれこれは統一した見解を考えなければいけないと思います。常に問題になる点です。

○ 鈴木調査会座長

そのために研究費を取ったというようなところもある。それから、これだけのデータでは判断ができないというのが事実です。言われているように、肝臓重量の変化で見るとような肥大もこの剤によって起きたことであるというのは、どなたも認めている。これが悪影響なのか、それともそうではないのか。適応的な変化なのかというところを見極めるには、ちょっとデータが足りませんということです。

今回はとりあえず安全側のサイドに立ってと藤本先生が言われていたけれども、その形で、これは 2,000 ppm から上の雄の話ですね。それを取るという話になって、雌の 4,000 ppm は取らなくてもいいということですね。

○ 廣瀬委員

雌の 4,000 ppm で 1 つ気になるのは、血小板の増加です。これは後の方に出てくる長期の試験でも同様に上がっているの、ひょっとしたら毒性ではないかと、この評価書を読んだ限りではそういうような感じがしたんですけども、その辺はいかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

先生、これは後の審議の方を見てから、また戻りませんか。

○ 柳井座長

わかりました。では、この 2,000 ppm の雄の肝重量の比体重値の増加は取るということで進めさせていただければと思います。そうしますと 2,000 ppm というのは雄の方では記載がないんですけども、ミリグラム換算でしますと。

○ 渡邊評価専門官

先生、それは後ろの表に載っています。

○ 柳井座長

わかりました。かなり高用量に相当するということですね。

○ 都築課長補佐

363 mg です。

○ 柳井座長

かなり高用量です。血小板については、後でもう一回考えるということですね。

次にイヌなんですが、幾つかの御指摘がありました。鈴木先生の方から総ビリルビン低下、尿酸減少、トリグリセリドの減少については悪影響とは思えないということです。

あとは雌の 1,500 ppm 以上の肝臓の小葉周辺体の肝細胞の空胞化という所見が病理で出ていますので、それは残すということですね。そうしますと尿酸、TG の減少については取らないということによろしいでしょうか。

あと「(6) 90 日亜急性神経毒性試験 (ラット)」に関しましては、特に神経毒性は認められなかったということなのでよろしいかと思えます。かなり議論がなされたので、今のところで何かありますか。

なければ、慢性毒性及び発がん性試験の説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

もう一箇所、御議論をいただきたいところがありまして、先ほどのイヌの 90 日間の亜急性毒のところ、鈴木先生のコメントで雄の最高用量のところ、尿酸の減少の部分を悪影響とは思わないということで、これは削除するという御指摘がありましたけれども、これと同様の所見がラットの 90 日間の亜急性毒で、雌と雄で見られておりまして、特に雌の方の 5,700 ppm 以上投与群の方でトリグリセリドの減少というのがここでは残っておるんですが、この辺に関しましてはどういたしましょうか。これを取るか取らないかで NOAEL が変わってきてしまうんです。

○ 鈴木調査会座長

ここについては、臨床上的な観点からすれば、ラットの場合も同じく尿酸とかトリグリセリドが下がったというデータを悪影響と取る必要はないと思います。

○ 柳井座長

そうしますと、ラットの 90 日間の 5,700 ppm のところは削除するという事で整理したいと思います。

○ 渡邊評価専門官

雌の方の NOAEL が 1 ドーズ上がるということになりますね。

○ 柳井座長

はい。

○ 渡邊評価専門官

了解いたしました。

19 ページの「13. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

最初に「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。こちらはビーグル犬を用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、試験結果につきましては表 12 にまとめられております。

結果でございます。10,000 ppm 投与群の雌雄及び 2,500 ppm 投与群の雌で、肝臓の細胞空胞化が認められましたが、この所見はイヌの 90 日間亜急性毒性試験におきましても認められていることから、検体投与による影響と考えられております。

本試験におきましては、10,000 ppm 投与群の雄及び 2,500 ppm 以上投与群の雌で肝細胞の空胞化などが認められましたので、無毒性量としては雄で 2,500、雌で 600 ppm であると考えられました。この項目につきましては、鈴木先生より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。こちらはビーグル犬を使って、混餌投与によって試験が実施されております。

結果でございます。本試験におきましては 40,000 ppm 投与群の雄と 4,000 ppm 以上投与群の雌で小葉周辺体の肝細胞空胞化が認められましたので、無毒性量としては雄で 4,000、雌で 400 ppm であると考えられました。この試験につきましても鈴木先生よりコメントをいただいております。

「(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございます。これは Wistar ラットを用いて、混餌投与で行われております。

結果でございます。こちらは鈴木先生よりいただきましたコメントを見ていただきますとわかるのですが、2,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が見られておりまして、また同様の投与群の雄では肝臓の重量に変化が見られておりましたが、これは統計学的な有意差がないということで、無毒性量としては雌雄とも 2,000 mg/kg 体重/日であると結論づけられております。なお、発がん性につきましては、認められておりません。

21 ページ「(4) 22 カ月間発がん性試験(マウス)」でございます。こちらは ICR マウスを用いて、混餌投与によって試験が実施されております。

結果でございますが、4,000 ppm 投与群におきましては、雌雄で死亡数の増加とか腎臓の比重量の増加、また雄につきましては白血球の減少、雌では肝臓の重量の増加、血小板の増加などが認められました。また、同群の雌雄に体重増加や食餌効率の上昇が認

められまして、投与期間を通じまして、摂餌量の増加傾向も認められております。

腫瘍性病変としては、4,000 ppm 投与群の雌ではリンパ腫及び悪性腫瘍の発生頻度が有意に増加しておりますが、いずれも背景データの範囲内でございます。検体の発がん性を示唆するものとは考えられておりません。

結論でございますが、本試験におきまして、4,000 ppm 投与群の雌雄に死亡数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 1,600 ppm と考えられました。発がん性は認められませんでした。この結論につきましては、柳井先生よりコメントをいただいております。

また、この試験全体を通じまして、藤本先生、柳井先生、鈴木先生より、それぞれコメントをいただいておりますので、御議論をいただければと思います。

以上でございます。

○ 柳井座長

重要なところなので、順に確認していきたいと思っております。1年間の慢性毒性試験のイヌに関しましては、ビーグル犬を用いて混餌投与で行っているわけです。毒性所見の中で幾つか用語の訂正あるいは削除というのがありましたが、この点につきましては、鈴木先生の方から軟便頻度増加、無機リンの減少、トリグリセリドの減少は悪影響ではないので削除するという御提案をいただきました。

○ 鈴木調査会座長

軟便のところは、抄録の 110 ページの一般状態、死亡率のところに出てくるんですけども、雌雄ともに対照群を含む各群で軟便、水様下痢、目やに及び嘔吐ということが書かれておりまして、10,000 ppm 投与群では軟便の見られた日数が増加したとあるんですが、水様性の下痢とは違うようですし、あまりひどい状況とは思われません。それからすると、各群で見られている話でもあるし、軟便については毒性と取らなくてもいいのではないかと考えた次第です。

トリグリセリドは前から言っているとおりで、リンのところを今、探しているんですが、無機リンは 112 ページのところでしょうか。これはもしかするとというところが残っているんですけども、10,000 の雄のところでは無機リンが低下して、カルシウムが上がるという話が 6 か月、12 か月で継続して見られているので、この辺は影響かもしれません。

雌の方の話というのは、投与群を超えて一過性にばらばらと見えている話ですし、必ずしも時を経て動いている話でもないし、カルシウムとの連動ということもないので、

これについてはあまり見なくてもよいのかなと思います。

その意味で若干訂正しなくてはいけないんですが、10,000 ppmに見られた無機リンの低下とカルシウムの増加ですね。これはもしかすると毒性と見た方がいいのかもしれないというふうに改めます。

○ 柳井座長

今の鈴木先生の御意見に対して、何か御意見はありますか。

○ 鈴木調査会座長

ごめんなさい。見間違えました。雄はカルシウムと思ったら、クレアチンホスホキナーゼの話で、カルシウムは変動していないですね。そうであれば無機リンの話というのもさほど問題にはならないのかなと思うのですが、病理の方で腎臓について何か特に異常とかありましたか、骨について何かありましたかというような話のところになるんだと思うんですけども、あまり書いていないんですね。混乱した説明をして、すみませんでした。

雌の方で無機リンのデータが代謝に対して80%ぐらいまで落ちているようなところが散見されていて、これを自然発生的な変動だという形で考えるならば、無機リンのところの10,000 ppmの雄のところは偶発的な変化である可能性も高い。

ただ、確定的には言えないんですが、6か月と12か月で継続して下がっているようなところがありますから迷うところですけども、決定的な根拠は私も持っていません。別に取りなくてもいいような気がしています。

○ 柳井座長

藤本先生、その辺はいかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

取らなくてもいいと言われればそうなんだと思ってしまうところが難しいところなんですけれども、表を見る限りではドーズレスポンスということはないにしても、投与群の方で見られるということはあるわけで、取ってもいいのかなと思うんです。

○ 柳井座長

そういう意味では水かけ論になってしまいますが、無機リンの減少ということに関しては、雌雄で出ているということと最高用量で出ているということで、取らざるを得ないのかなとは思いますが。特別に強い根拠はないです。

○ 鈴木調査会座長

この場合は10,000 ppmの雄の話のところだけなので、そのほかの毒性のエンドポイ

ントで動いているところがありますから、リンのことをとりあえずこの表に加えなくてもいいとは思うんです。結論を出せないからやむを得ないので、外しておくというように形でも悪くはないと思います。

○ 柳井座長

わかりました。実質的には同意いたします。

では、引き続きまして「(2) 2年間の慢性毒性試験(イヌ)」です。この中にはテーブルを含めて、幾つかの用語の修正がありました。この用語の修正の中で特に問題なのは、精巣の胚細胞退縮という用語を鈴木先生の方から御指摘いただいておりますが、この辺につきましては、鈴木先生の方から御説明をお願いします。

○ 鈴木調査会座長

この試験がインダストリアル・バイオテストにおける試験ということで、我々としてはあまり印象のよくない仕事で、しかもそれが1980年の仕事だということから、GLPにかかっていないというようなところがあって、非常に悩ましいというのが1つあります。

これはどこのレベルで間違えたのか知らないけれども、精巣のところは109ページの表なんですけど、精細管の胚細胞退縮というのがあって、これはジャームセルの退縮。退縮という言葉も変だなと思うんですけども、ジャームセルだとすると精巣の場合は脾臓とは違って、胚という言葉は使わずに生殖細胞ということになります。

生殖細胞というのは、精巣の場合は精子形成性の細胞のことです。精原細胞から始まって精母細胞、精子細胞、精子というふうに減数分裂で変わっていくところの細胞のことです。

その話だと思うんですが、そうだとすると、実際上はコントロールで4分の1あって、400、4,000、40,000で4分の1ないし4分の2というような例数が出ているんですが、これは薬物に起因するとは到底思えない。そういうようなところを見ていきますと、何だかこの試験はあまり信用する気になれないんです。1年の試験がさっきので、前の試験が1992年ということもあるから、この2年の試験について、あえて議論する必要もないような気がしているんです。

○ 柳井座長

私も同意見でございます。そういう意味では、データの質というのとも考えなくてはいけないと思います。吟味しなくてはいけないということで、もし適用するとなると、抄録の訂正で胚細胞というのはむしろ精細胞等に言い換える必要があるのかなというこ

とで、その辺は廣瀬先生、よろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 柳井座長

そうしますと、2年間の慢性毒性試験につきましては、参考データ扱いにするということをお願いいたしたいと思います。

「(3) 2年間慢性毒性／発がん性試験(ラット)」につきましても、81年の non-GLP ということで、どこがやられていたんですか。

○ 渡邊評価専門官

静岡薬科大学です。

○ 柳井座長

勿論、鈴木先生からの御指摘もありますように、統計の検定も行っていないという不備などがありますので、そういう参考データ扱いというような形で考えていただけたらと思います。

「(4) 22カ月間発がん性試験(マウス)」です。これは GLP 適用ということで、これに関しましては ICR マウスを用いた混餌投与なんですが、幾つかの用語の訂正、特に体重増加と摂餌効率の上昇は削除するということで共通認識になっています。

あと問題はリンパ腫及び悪性腫瘍のトータルの数がカイ二乗検定で有意差が出たというふうに農薬抄録にもあるということなんですが、この点についてはいかがでしょうか。

そして、私の方から、このデータに関して発がん性が認められなかったと言い切っているんですが、その根拠としては、過去のデータとの比較なんですが、過去のバックグラウンドデータの範囲内にあるということなんですが、バックグラウンドデータに関してはあまり詳細なデータが示されていないものですから、バックグラウンドデータの根拠が薄いのではないかという印象を持ったものですから、ここで考えていただきたいと指摘をいたしました。

この辺りを含めて、マウス発がん性につきまして、藤本先生から何かコメントをいただきたいと思います。

○ 藤本専門委員

私も指摘させていただいたとおりで、一見このデータだけを見て、特に表5を見ると有意差が付いてしまっているということがある。ただ、最終的な抄録の結論はバックグ

ラウンドデータを参照して、その範囲内だということ、発がん性を意味するものとは考えられなかったというのが結論であります。これは抄録の100ページがそのリンパ腫の発生頻度で、本試験とバックグラウンドデータの試験1～3。

今、御指摘いただいたように、この1～3の試験は何だというものなんですけれども、多分同じ動物を使った同時期の別のグループのコントロールデータと考えるわけです。そのデータを示した上で、バックグラウンドの変動範囲内ということで、この100ページの一番上に出ているデータを丸ごと出すか、表15をやめてしまって、本文にあるとおりのままの文章で書くかということをお指摘させていただきました。

それは表現の問題なんですけれども、バックグラウンドデータについては何だということは、きちんと押さえておく必要があるのかもしれない。特にこれはリンパ腫の発生頻度ということですので、そのバックグラウンドデータについて一応十分なものであるということであれば、この結論、つまり発がん性を示すものではなかったということについては、受け入れてよろしいかと思えます。

○ 柳井座長

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

微妙なところですね。でも、はっきりした用量相関性がない。コントロールがこのバックグラウンドに比べて大分低いということもあるので、偶発の可能性の方が強いのではないかと思います。

○ 柳井座長

ほかに御意見はないでしょうか。廣瀬先生、どうぞ。

○ 廣瀬委員

先ほどのラットの2年間の慢毒発がん性が参考データになってしまうと、正式なラットの慢毒発がん性がなくなってしまうということになるんですか。

○ 都築課長補佐

それでちょっと御判断いただきたいのは、テストガイドライン上は慢性毒性試験が2種類の動物で、発がん性試験も2つの動物種でやるということです。この慢性毒性試験と発がん性併合試験、ADIの設定根拠として使えるかどうかという問題と、発がん性の評価に使えるかどうかという問題です。

この2つの観点で御覧いただいて、体重の統計検定等が適切に行われていない面はあるにせよ、腫瘍性病変の発生頻度とかそういうところで判断に使えるということであれ

ば、それは是非評価に使っていただきたいと思います。

○ 柳井座長

事務局からの要望がありました。評価をしなくてはいけないわけですから、それは非常に重要なことだと思います。

○ 鈴木調査会座長

発がん性試験の話だと、本当に発がん性に特化したエンドポイントを見るということになって、あまり細かい、いわゆる慢性毒性の時に見るようなエンドポイントですね、これは見なくてもよいという慣行になっていますから、そうすると2年間の慢毒発がんのラットの試験も発がん性試験という観点で見れば使えるぞということとも言えると思います。

○ 柳井座長

わかりました。御意見をいただきましたので、そういう意味では今までの流れとしては、non-GLPは参考データ扱いにするということで考えてまいりましたが、これに関しては発がん性ということに特化したということで、データはやはり評価するに値すると考えます。

○ 廣瀬委員

私もまだ全体を見ていないんですけれども、例えば匹数などは非常に少ないですし、表から見ても発生している病変があまりにも少なすぎますね。どれだけ正しく評価されているのかが非常に疑問に思います。この試験は某大学の薬理学でやっているわけですね。発がん性の細かいところまで見れるんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

通常は大学などでその時代にやっていたときというのは、大学の関係者に病理の先生がいれば病理の先生にお願いするとか、あるいは関係の病理所見を取っていただくようなところに出すことが多かったと思います。

○ 廣瀬委員

そういうことを書いてありますか。

○ 鈴木調査会座長

これには書いていないです。個別のデータを含めて報告書が見れない状況になっていますね。抄録だけでしか評価できないので、その辺が非常にはっきりしないんです。

○ 柳井座長

非常に扱いに窮するような試験なんですけど、そういう意味でどういうふうに判断して

いくかが非常に困るところなんです。

○ 鈴木調査会座長

最初の時に言った話のところがやはり正しいのかなと思ったりもするんですけども、書いてあることだけを読むと、例えば肺感染症が対照群を含む全群に見られたが、その他の症状は見られなかったというようなことが書いてあるわけで、これは当然コンベンショナルな条件で飼っていたという話でもあるし、現状の発がん試験と比べたら非常にプリミティブな実験状況にあったというのは明らかです。

例数の問題のところもよくわからないんです。コントロールを含めて5群なんですけれども、1群の雄雌それぞれ23~24匹でやっている。24匹でやって2年間でコンベで飼って、その下に死亡率とあるんですが、それが21~38%。それでよく済んだなという感じもあって、そこら辺がよくわからない。最終的に残っているものは非常に少ない形にはなるんだと思います。

○ 柳井座長

事務局としてはどうですか。

○ 都築課長補佐

これが評価できないとなったらガイドラインを満たしていませんので、もうだめです。厳しいようなんですけれども、再試験をやっていただいて、もう1回提出ししていただいた上で評価するというところにせざるを得ないと思います。

○ 柳井座長

そういう意味では、それも致し方ないんですが、とりあえず今日はADI設定の案をつくるところまで行きます。今日はかなり大きな問題が出てきていますが、それも含めて、今日の議論を進めたいと思います。

時間が残り少なくなってしまったんですが、生殖毒性について御説明いただきます。

○ 渡邊評価専門官

22ページ「14. 生殖発生毒性試験」でございます。

「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」です。SDラットを用いた試験でございます、こちらは混餌投与で試験が実施されております。毒性所見につきましては、表16に示されております。

ここなんですけれども、鈴木先生よりコメントをいただいております、児動物で最高用量群に見られております生存率の低下といったものと児動物の125 ppm以上で見られております脾臓の重量の増加や親動物の方で見られております心臓の重量の減少。

これについても毒性として取る必要性があるのかというコメントをいただいております。また、この辺を加味いたしますと、11行目以降に書かれております無毒性量等の情報につきましては、若干変更が生じてくるものと思われまので、後ほど御議論いただきたいと思っております。

23 ページの方でございます。「(2) 発生毒性試験 (ラット) ①」を用いました試験でございます。試験は Wistar ラットを使いまして、強制経口投与をして試験が実施されております。結果でございますが、いずれの投与群におきましても母動物及び胎児にも検体投与による毒性変化は認められておりません。

したがって、無毒性量としては母動物及び胎児とも 25 mg/kg 体重/日である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。この試験につきましては、代田先生と鈴木先生より、胎児の 5 mg/kg 体重/日以上投与群で見られました胸骨の鎖骨不全及び不对称についてのコメントをいただいております。

「(3) 発生毒性試験 (ラット) ②」でございます。試験は SD ラットを用いまして、強制経口投与で試験が実施されております。いずれの投与群も母動物及び胎児に検体投与に起因すると思われる影響が認められておりませんので、無毒性量としては最高用量の 1000 mg/kg 体重/日であると考えられます。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のウサギを使って強制経口投与で試験が実施されております。こちらの試験も母動物と胎児に検体投与に起因すると思われる影響は認められておりませんので、無毒性量としては双方とも 1000 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。

○ 柳井座長

生殖発生毒性試験に関しまして、コメントをいただいておりますので、「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」に関しまして、鈴木先生よりのコメントですが、625 ppm の F<sub>1b</sub> 及び F<sub>2b</sub> の 4 日目の生存率低下については、出産児数が当該の実験群では対照群より多く、そのための見かけの影響にすぎないということなのですが、この辺は先生の方から御説明をお願いします。

○ 鈴木調査会座長

今のお話は 119 ページの表を見ていただきたいんですけれども、4 日目の生存率というのは下の方から 5 番目ぐらいの行です。それで B と書いてあるところの一番右端 625 ppm の F<sub>2b</sub> のところは 99.5% というような話のところ。あるいは F<sub>1b</sub> でも 89.9 というよ

うな話になるんですけども、この辺りの話は経験的には全く影響はないとするのが繁殖の方の試験担当者の常識だろうと思っっているんですが、何でこんなことが起こってしまうのというところは、ちなみに児動物という形で線が引いてあるところがあると思うんですけども、一腹平均の出産児数という項目を見ていただきますと、右端の 625 ppm のところでは、そのときにリッターサイズが 14.5 で、コントロールの方が 13.3 ということで、おなかの中の子どもの数が多いと当然子どもの成長が遅れるので、1匹ずつの体重が小さくなる。

しかも、たくさん生まれてしまうと、子どもを育てようという時にいろんな負荷がかかって死にやすくなるというところからすると、それがひどく出たのかというと、さほどではなくてというレベルにとどまっているので、この4日目の生存率については特に影響と取る必要はないと考えております。

肝臓の話というのは、118 ページの結果の概要に所見として書いてあって、問題はなかろうと思います。心臓以外はと書いてあったんですね。心臓の重量の減少のところは影響だというようなこと。

脾臓の重量のところは先ほどの表の一番下のところにあって、絶対重量と体重比の両方上がっていますということで、これはメーカーの方は影響ととらえているようです。肝臓は影響ではないという形になると、ここの表 16 に書いてある形でいいという気がします。

○ 渡邊評価専門官

そうなりますと、親動物につきましては、NOAEL が 25 ppm ということで、雄につきましてはたたき台どおりということで、雌につきましては最高用量の 625 ppm まで毒性所見が見られませんでしたので、親動物につきましては雄で 25 ppm で、雌で 625 ppm ということでよろしいですか。

○ 柳井座長

代田先生、よろしいですか。

○ 代田専門委員

今のは親動物ですか。

○ 渡邊評価専門官

そうです。

○ 代田専門委員

心臓の重量を取ってということでいいんでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

心臓の比重量の減少のつきましては、取るということです。

○ 代田専門委員

わかりました。児動物の方は脾臓の重量が F2 のところで絶対重量と比体重量が増加しているというところで、抄録の方では影響としてとられているので、125 ppm 以上で所見が認められます。

○ 渡邊評価専門官

そうしますと、児動物につきましても NOAEL は 25 ppm です。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。

それでは、引き続きまして、「(2) 発生毒性試験ラット①」につきまして、事務局の質問に対して、幾つかのコメントをいただきました。抄録では胸骨の化骨不全及び不対称が多いことを無毒性量設定の根拠にしていますが、毒性として採用するのは妥当でしょうかということに関しまして、代田先生と鈴木先生よりコメントをいただいています。

代田先生、いかがでしょうか。

○ 代田専門委員

ここに書きましたように、この所見についてはばらつきが多いのと、私どもが取るような時に比べるとベースが高いということで、取り方も現在のやり方と少し違うのかなという印象を受けました。ほかに関連するような指標もないようですので、取る必要がないのではないかと判断いたしました。

○ 鈴木調査会座長

今のでよいと思います。胸骨のところは分節があって、右左の部分があって、その化骨の状況は1つずつ調べていくということをやりますけれども、実際上はその辺の話は生まれるとみんな化骨して癒合してしまいます。ですから、ここの時点での話というのは、化骨の進行度程度の話でしかなくて、実際に存在しているというのであれば問題ないよぐらいの判断でよいのだと思います。

実際、例えば対照群の検査児数 211 に対して化骨の不全のものが 162、25 mg のところで 217 に対して 206 という発生頻度というのは、特に問題にしなくていいと思います。

○ 柳井座長

では、そういうことでよろしいですか。

○ 代田専門委員

先生に1つ質問をしてもよろしいでしょうか。この試験は骨格検査はされていますが、内臓の検査をしていない試験でして、最高用量もかなり低くなっているんですけども、この辺の試験の取扱いについては、どのように考えたらよろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

これは1978年に名古屋の保健衛生大学でやられている試験でございますが、実際上は生まれた話のところと生ませて育成群というのをつくってというのと、2つで試験をやろうというプロトコールなんです。

生まれてすぐのところは、これがもう骨格標本作成用に特化してしまっただけみたい。通常は骨格標本をつくる前におなかを開けて内臓がどうであるかとか、胸腔の臓器はどうであるかぐらいは見るんですけども、その辺がデータが付いてきていないからわからない。

内臓に関しては育成群のところまで飼っておいて、それを解剖して調べましたということだけなんです。一応、内臓をやっていないわけではありません。抽出したサンプルでやっていますよというような意味合いだと、とりあえず考えるしかないんですけども、少なくとも骨格の方の関して言うならば、ここで調べた限りにおいては、とりあえずは催奇形性はないと言っていいだろうぐらいです。古い時だとこういう話がいっぱいあるので、ややこしいですね。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。では、時間が迫っていますので、遺伝毒性から御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

「15. 遺伝毒性試験」でございます。ジクロメジン原体では細菌を用いたDNA修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施されておりました、試験結果につきましては表17に示されております。

結果でございますが、試験結果はすべて陰性でございますが、ジクロメジンに遺伝毒性はないものと考えました。また、代謝物及び原体混在物B、D、F、Lにつきましても、細菌を用いたDNA修復試験と復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験が実施されておりました、いずれも陰性でございます。この試験項目につきましては、若栗先生より修文案をいただいております。

以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、若栗先生の方からコメントをお願いします。

○ 若栗専門委員

今、事務局の方から御説明をいただきましたように、すべての試験におきまして、陰性となっております。このことからジクロメジンには、遺伝毒性がないものと考えてよろしいかと思えます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、最後の「16. その他の試験」でございます。体重増加の原因を明らかにするためのフォローアップ試験につきまして、御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「16. その他の試験」といたしまして「(1) ラットにおける混餌及び強制経口投与による 28 日間反復投与試験」が実施されております。

試験はラットの 90 日間の亜急性毒性試験におきまして、40,000 ppm 投与群の雌雄に体重増加が見られましたので、本試験はその原因を明らかにするために実施されております。

Fischer ラットを用いまして、4000 mg/kg 体重/日のジクロメジンを 28 日間混餌投与または連続経口投与いたしまして、その後 14 日間の休薬を行った結果、明らかな体重増加が確認されております。その程度につきましては、混餌投与の方がより顕著でございました。

しかしながら、投与終了後及び休薬終了後に血漿中の ACTH や血清中のホルモンを測定したところ、対照群に比べまして、差は認められませんでした。病理組織学的検査におきましても、下垂体や副腎に機能亢進を示唆する所見は認められませんでした。体重増加の原因を明らかにすることはできませんでした。しかしながら、検体投与による体重増加は投与初期に発現いたしまして、その増加率は投与期間の延長とともに増長しない変化であることが明らかとなりました。

以上でございます。

○ 柳井座長

その他の試験を含めて、何か御意見、コメントはありませんでしょうか。結局すべての試験を審議しましたところ、大きな欠陥といたしましょうか。そういう意味では発がん

性試験でマウス、ラットを用いた試験につきましては、マウスの試験は信頼に至る試験が行われているんですが、ラットに関しては現時点では評価に耐えないデータであるという御指摘が大勢の先生方からありました。

それを考えますと、この席で本日 ADI まで持っていくというのは難しい。

○ 鈴木調査会座長

私もそれでいいんですけども、この間の話のところをどう解釈するかというのは、事務局からもう一度聞いた方がいいかなと思っているんです。ガイドラインの設定が平成 13 年になっていると思います。私の記憶では、この剤が食品衛生調査会を通ったのが平成 8 年なんです。

ですから、それより前の段階で安評で評価されて上に上がってきている。その時には、ガイドラインはこれではなかったんですね。今になって見た時に、我々としては現行のガイドラインに従って見るべきであるという話になるわけですね。

○ 都築課長補佐

そうです。ですので、ラットの慢性毒性／発がん性併合試験を出さない限り、ADI の設定はできません。

あと議論を飛ばしてしまったところがあって、マウスの血小板数増加の件です。亜急性毒性試験のところでは最高用量で血小板の増加があって、それを発がん性の試験でも出ているということで、これは問題ないのではないかというときに、長期毒性の試験のところに行ってから評価は考えてくださいというふうにしておりました。

それが抄録で行きますと、97 ページ、雄の 4000 ppm、投与終了時でのみ出ております。中間の期間では最高用量では出ておりません。1600 ppm は 78 週のと時のみ出ておりました、あとの期間では出ておりません。

先ほどの亜急性毒性試験のデータなんですけれども、79 ページにございまして、これは雌の最高用量群で投与終了時、すなわち 13 週間目に出ているということでございます。これを一貫性のある血小板の増加と見ていただけるかどうかポイントかと思っておりますので、御判断ください。

○ 柳井座長

藤本先生、この点に関していかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

最初の議論に戻りますけれども、確かにこの表だけ見るとなかなか難しいということになると思います。廣瀬先生に御指摘いただいたように、慢性毒性等でも出るというこ

とを一応考慮した上で取っておくということによろしいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ほかに御意見はないでしょうか。では、取るということをお願いいたします。

先ほどの件なんです、要するに総合評価をして ADI 設定まで、この席ではデータが完備されていないということで、ちょっと考えたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

私はあまり一貫した変化とは見ないし、増加した度合いからしても、そんなに物すごく強く増えているというわけでもなさそうなので、この 10%前後のところ、あるいはそれ以下といったような変化はあまり取らなくてもよいのではなかろうかと思っています。

赤血球系の話のところでの話をしたと思うんですけども、ならば白血球系の話でも同じように増えているのではないという話があるんですが、いずれにしても、そういうことも伴っていないような話を考えると、あまり意味のある変化とは思えないと思っています。対立するような意見でごめんなさい。

慢性毒性のところでも先ほど補佐が説明してくれたように、出てきているのは雄であって、しかも途中経過から考えて継続的な変化というものでもないし、用量相関みたいなものも見えるわけでもないということからすると、これはあまり取れないのではないかと思います。

○ 柳井座長

わかりました。ただ、私の方は共通の幾つかの試験で出ているところなので、毒性的な評価がまだこの席で分かれているものですから、やはり取っておくということで、この場を収めていただきたいんです。すみません。

○ 藤本専門委員

1点よろしいですか。時間も押しているので指摘だけなんです、今回は ADI 設定までいなかったのですぐに重要というわけではないですけども、今回の ADI 設定の根拠になる予定だった、14の「(2) 2世代繁殖試験(ラット)」ですが、この変化で特に F<sub>1</sub>での心臓絶対重量、または比重量の減少ということが最終的な非常に重要な毒性所見だったわけですが、これが他の試験ではあまり明確ではなくて、マウスで唯一 500 mg/kg 体重/日以上という高用量での雌で心臓絶対重量が見える以外は見えない。最終的にこれを根拠として設定するのは、安全側を取るという意味ではいいと思うんですけども、奇異な印象をずっとしているというだけコメントをさせていただければと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。そして、最後のテーブル等についても、もう少しいろんな変動がありまして、NOAELの変更がありましたので、それも含めて整理をして、もう一度審議した方がいいかなと思いますので、よろしくをお願いします。

よろしいですか。ここで一旦終わりますして、休憩を5分ぐらいということで、20分から再開したいと思います。

(休憩)

○ 柳井座長

それでは、時間になりましたので、次の剤のペンシクロンの審議に入りたいと思います。

経緯も含めて、事務局より御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。ペンシクロンはいわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が制定されました剤でございますして、施行に伴い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て、平成19年9月13日付けで厚生労働省より意見聴取されたものでございます。

また平成15年7月1日付けで清涼飲料水の関連でも諮問をいただいておりますが、この剤の審議は実質的には今回が1回目の審議となります。

○ 柳井座長

では、ペンシクロンの審議を始めたいと思います。事務局より御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。資料3のペンシクロン評価書のたたき台ですけれども、6ページを御覧ください。

ペンシクロンは1976年に日本特殊農薬、これは現在のバイエルクロップサイエンス社

当たりですが、この会社により開発されました殺菌剤です。我が国では1985年に登録がされております。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りました、また魚介類への残留基準値の設定も申請されております。

7ページに移ります。毒性等に関する科学的知見ですが、こちらは農薬抄録を基に整

理しております。各種運命試験ですが、6 ページの構造式を見ていただければわかりませんが、フェニルウレアの方のフェニル環の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したものと、またカルボニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものと、シクロペンチル環の 2,5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものと、また、ベンジル位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものをを用いて実施しております。

「1. 動物体内運命試験」について説明いたします。

「(1) 薬物動態」です。各種標識体、ラットとマウスを用いて薬物動態試験が実施されております。

結果ですが、血漿中放射能濃度推移は表 1 に示しているとおりでございます。若干、雄よりも雌の方が  $T_{\max}$  と  $C_{\max}$  が大きい数字になっております。なお、抄録では  $C_{\max}$  の数値が相対濃度で書かれておりましたが、事務局の方で換算して  $C_{\max}$  の数値を入れさせていただきます。

「(2) 排泄」です。こちらはラットを用いまして、表 2 に示しているような試験設計の条件で試験が行われております。結果ですが、ほとんどの試験では尿中よりも糞中に多く放射能が排泄されております。

静脈内投与群の尿中排泄量は、経口投与群よりも大きい傾向がありました。また、高用量投与群では低用量投与群よりも糞中排泄率が高い傾向がありました。また、反復投与群では単回投与群よりも尿中排泄率が高い傾向がございました。反復投与群では単回投与群よりも尿中排泄率が高い傾向がございました。

「(3) 胆汁排泄」です。Wistar ラットを用いて十二指腸内投与により行われております。投与後 48 時間には胆汁中に 41.7% TAR、糞中に 50.3% TAR、尿中に 3.8% TAR 排泄されております。

「(4) 体内分布」です。

「①臓器・組織中濃度推移」が検討されております。フェニルラベルの標識体を投与したラットでは、肝臓で比較的高い濃度となっております。また、マウスの試験では胆嚢で比較的高い濃度となっております。

カルボニルラベルの標識体を用いた試験では、ラットでフェニルラベルの標識体とほぼ同様のパターンを示しました。ベンジルラベルのものを投与した場合は、こちらも肝臓で比較的高い濃度となっております。

「②全身オートラジオグラフィ」の検討です。こちらは Fischer ラットを使ってフェニルラベルものを投与しております。投与 1 時間後では肝臓などで血液よりも高い濃度となっております。投与 24 時間後でも比較的高い濃度が認められております。120

時間後では肝臓では痕跡程度の放射能が認められたにすぎませんでした。

以上の結果から、放射能は速やかに吸収され、全身に分布し、比較的短時間で排泄されました。いずれの臓器、組織においても放射能の蓄積は認められませんでした。

「(5) 代謝物同定・定量」です。こちらは結果としまして、親化合物は糞中に多く検出されました。

11 ページに移ります。主要な代謝物はいずれの投与群におきましても VIII というものです。シクロペンチル標識の場合も親化合物が糞中から多く検出されておりまして、主要代謝物は VII となっております。静脈内投与の試験では、親化合物は糞と尿中にはほとんど認められませんでした。

12 行目ですが、ベンジルラベルの標識体を投与したものと、糞中の主要成分は親化合物でした。その他、代謝物も幾つか認められております。

ラットにおけるペンシクロンの主要代謝経路ですが、シクロペンチル環の脱離やフェニル環の水酸化、またシクロペンチル環の 3 位の水酸化、C-N 結合の開裂などが考えられました。

動物体内運命試験につきましては、以上です。

○ 柳井座長

ただいまの御説明のところまでで何か御指摘等、與語先生の方はコメントはありませんでしょうか。

○ 與語専門委員

修文された文でよいと思います。ただ、1 つだけ、これは質問になるかもしれませんが、何か所か匹数不明というのがあるんです。抄録は確かにそのとおりに書いてあるんですが、もしも調べることができるのであれば、その匹数を書いておくか何かした方がいいと思います。データがいかにもあいまいだという印象がぬぐえなくなります。

○ 宇木評価専門官

抄録などででも対応させていただこうと思います。すみません、説明を忘れていたんですが、表 3 のフェニルラベルの欄で 200 mg を投与した欄が斜線になっておりますが、抄録の方にも具体的な数字が載っていない状況ですので、これも抄録の修正要求の中で整理させていただこうと思います。

○ 柳井座長

よろしいですか。

では、引き続きまして、次の植物体内運命試験をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「2. 植物体内運命試験」について説明いたします。こちらでは稲とバレイショとレタスを用いて試験が行われております。

「(1) 稲」です。

「①浸透、移行性」が検討されております。こちらは葉に塗布する方法で行われております。処理40日後では57.2% TARが葉の表面洗浄液中に、30.3% TARが洗浄後の葉に認められました。

12ページに移ります。オートラジオグラムでは、処理1日後の放射能は塗布部にのみ認められました。処理6日後には葉において上方への移行が認められております。

「② 葉における代謝」です。こちらにも葉に塗布する方法で行われております。15行目に移りますが、残留放射能の大部分は親化合物でした。代謝物としては、II、IV、VIが認められております。

稲の葉におけるペンシクロンの主要代謝経路ですが、シクロペンチル環の脱離、ベンジル基の脱離、シクロペンチル環の3位の水酸化が考えられました。

「③ 白米及び糠における代謝」です。こちらは散布処理により試験が行われております。放射能の大部分は葉身の方に認められておりまして、こちらは処理63日のデータですが、玄米には0.4% TARが分布しておりました。玄米を白米と糠中に分離したもので分析が行われておりますが、玄米中の放射能は主に糠に認められました。

13ページに移ります。親化合物の残留量は玄米で0.018 mg/kg、白米で0.003 mg/kgでした。

「④茎葉、脱穀後の穂及び籾における代謝」です。こちらの試験も散布処理で試験が行われております。結果ですが、主な残留成分は親化合物でして、代謝物ではII、茎葉でIIが認められております。

「(2) ばれいしょ」を用いた試験です。

「①phe-<sup>14</sup>C-ペンシクロン及びcyc-<sup>14</sup>C-ペンシクロン処理」が行われております。種芋に標識体を処理しています。

結果ですが、茎葉、根、塊茎における主な残留成分は親化合物でして、代謝物としてはXVIが認められております。処理放射能はデンプンを構成するグルコースに取り込まれたと推察されております。バレイショにおけるペンシクロンの主要代謝経路ですが、シクロペンチル環の3位の水酸化とC-N結合の開裂が考えられました。

「②ben-<sup>14</sup>C-ペンシクロン処理」です。こちらにも種芋に処理して行われております。

132 日後の塊茎では主な残留成分は親化合物でして、代謝物としては X V の抱合体などが認められております。主要対処経路ですが、X V の抱合体の生成と考えられました。

「(3) レタス」を使った試験です。こちらは散布処理で行われております。

結果ですが、主な残留成分は親化合物でして、代謝物としては X VI、また II、IV、VI などの代謝物が認められております。

ペンシクロンのレタスにおける主要代謝経路ですが、稲と同様の代謝経路の方に経由した C-N 結合の開裂、脱塩素、ベンジル位の酸化、それに続くベンジル基の脱離が考えられました。

植物体内運命試験に関しましては、以上です。

○ 柳井座長

ただいまのところまで幾つかの修文、あるいは数字や用語の訂正等があります。

與語先生、小林先生、特に問題ないでしょうか。

○ 與語専門委員

1 点だけ、これも後で確認でよいと思うんですが、同じところで試験をしていて、葉の洗浄液がエーテルやジエチルエーテルになっていて、これはもしかすると言い方を間違えているかもしれないので、そこだけは御確認いただきたいということが 1 点です。

もう一点は、これは小林先生から御説明をいただいた方がいいと思うんですけれども、「そう」の漢字の使い方が、私も間違えているんですけれども、どういう時にどちらの漢字を使うかというのがあって、それは小林先生から紹介していただいた方がいいと思います。

○ 小林専門委員

サンプルをこの場合だったらエーテルなどで洗浄して、その後、何かで抽出するという時は「層」を使います。土壌と水とのところで境界線でどちらに移行するという時がありますけれども、そういうときは恐らく「相」の方だと思います。

○ 鈴木調査会座長

「有機相」や「水相」というような言葉もあるでしょう。それは「相」ではなかったですか。

○ 小林専門委員

「有機ソウ」のときや「水ソウ」の時は、恐らく「層」だと思います。

○ 鈴木調査会座長

オーガニックフェーズでしょう。

○ 都築課長補佐

すみません。これはまた調べて、事務局から御相談させていただきたい思います。

○ 柳井座長

よろしくをお願いします。よろしいですね。

それでは、続きまして、土壌中運命試験について御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「3. 土壌中運命試験」について説明いたします。

「(1) 好氣的堪水土壌中運命試験」です。こちらは軽埴土とシルト質壤土を用いて試験が行われております。

結果ですが、処理 90 日後におきまして、親化合物は 33.9～45.1% TAR 検出されております。主要分解物としては X V、X VI が検出されております。ペンシクロンの推定半減期は好氣的堪水条件で約 60 日でありました。

「(2) 好氣的土壌中運命試験」です。こちらは砂壤土を用いておりまして、土壌水分を最大容水量の 60% に調整しております。

結果ですが、処理 60 日後において、親化合物は 22.0～22.8% TAR でした。分解物としては X VI、また III、XV などが認められております。

ペンシクロンの推定半減期は、好氣的堪水条件で 20 日以内でありました。

「(3) 土壌表面光分解試験」です。こちらは 2 種類の国内土壌を用いて、ガラス板に塗布したものを使って行われております。

結果ですが、照射区において親化合物は 2 日後に 20.2～25.9% TAR 残存しておりましたものが 20 日後には 5.5～5.9% TAR と減少しました。分解物としては II、IV、XVI などが検出されております。

暗対照区では 10 日後の親化合物の残存率は 59.2～61.3% でした。ペンシクロンの推定半減期は 2 日以内と推定されております。

「(4) 土壌吸着試験」です。こちらは 4 種類の国内土壌を用いて試験が行われております。Freundlich の吸着係数ですが、43.2～264、補正吸着係数が 2,260～3,920 でありまして、数値からは土壌中では比較的移行しにくいと推定されました。

「4. 水中運命試験」についても続けて説明いたします。

「(1) 加水分解試験（緩衝液）」が行われております。これは非標識体を用いて、緩衝液は pH5.0、6.6、8.8 のほか、脱イオン水なども用いられております。

ペンシクロンは pH6.6、pH8.8 の各緩衝液、また脱イオン水、水道水において、ほと

んど分解せずに安定でした。その他の溶液では推定半減期が求められておりました、pH5.0の緩衝液では約76日、塩酸水溶液では48.5時間、水酸化ナトリウム水溶液では43.6時間でした。

「(2) 水中光分解試験(蒸留水及び自然水)」です。こちらは滅菌蒸留水と滅菌2%アセトン水、滅菌自然水を用いて試験が行われております。

結果ですが、滅菌2%アセトン水では照射7日後で揮発性物質が16.2~22.9% TAR生成しております。照射4日後の残存率ですが、蒸留水では25.5%、2%アセトン水では26.7~31.2%でした。

自然水の方では照射4日後でペンシクロンの残存率は3.7~4.6% TARでした。分解物としてはII、III、IV、XVIなどが検出されております。

ペンシクロンの推定半減期ですが、滅菌蒸留水で2日、滅菌2%アセトン水で2.1~2.4日、滅菌自然水で1.1~1.3日でした。

「5. 土壌残留試験」も引き続き説明いたします。全部で6種類の土壌を用いて試験が行われております。推定半減期は表4に示されておりますが、容器内では18~70日、圃場では10~90日でした。

「6. 作物残留試験」です。こちらは水稲とばれいしょ、ながいも、てんさいを用いて、ペンシクロンを分析対象化合物として実施されております。結果は後ろの方の別紙3に示しておりますが、稲わらを除きますとペンシクロンの最高値は最終散布31日後に収穫しましたてんさいの0.19 mg/kgでした。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」が算出されております。ペンシクロンのPECは0.97 ppb、BCFは154ということから、魚介類における最大推定残留値は0.75 ppmでありました。

「7. 乳汁移行試験」です。乳牛を用いまして、ペンシクロンをさまざまな方法で投与して試験が行われております。ふすまに含有させたり、稲わらに含有させたり、カプセル経口投与で行われております。

結果ですが、ほとんどの試験で乳汁には0.01 mg/kg未満でした。ペンシクロンを含有するふすまを1000 mg/頭/日で摂食させた群では、投与開始5日後に最大0.212 mg/kg検出されましたが、投与終了の4日後には0.005 mg/kg未満となっております。

乳汁移行試験までは、以上です。

○ 柳井座長

今のところまで、マイナーな修文とか用語の訂正はありますが、大きなものとしては

16 ページの 7 行目にあります、小林専門委員の方から分解物についてのコメントがありますが、小林先生の方から御説明をお願いします。

○ 小林専門委員

抄録の 86 ページに岐阜の方のシクロペンチルをラベルした方の真ん中辺の PB アミンと書いてありまして、X VI です。X VI が 20 日後に 10.6 %TAR 検出されているんです。それが同じシクロペンチルをラベルしたものの岐阜での試験がありません。表の右側の暗対照区の方との比較ですけれども、それは静岡の土壌でやられていて、岐阜の方の土壌ではやられていないんです。岐阜の土壌はフェニル環ラベルの物ですから、この PB アミンの X VI というのはラベル位置が違うので取れてこないんです。生成量がこれだけで見てしまうと暗所が高いみたいに感じてしまったりして、この理由は加水分解か何かで起きているんだろうと思うので、同じ試験するのでしたら、せっかく検出している方でやってほしかったなと思ったものですから。

一応、暗所でも分解しているので、加水分解の要因はあると思うのですけれども、そこが同じ土俵でやられていないという感じがしたものですから。

○ 柳井座長

そうしますと、データですか。

○ 小林専門委員

データがあれば、本当はここに付けてほしいなと思うんです。

○ 柳井座長

事務局の方から、データがあるかないかを問い合わせさせていただくということですね。

○ 小林専門委員

ラベル位置はあるんですけれども、土壌の土性が違う。

○ 柳井座長

よろしいですか。

○ 宇木評価専門官

確認いたします。

○ 柳井座長

そのほかは大きなものとしては、18 ページの 8 行目のところで、評価書 34 ページの表に記載がないということにつきまして御指摘いただいているんですが、小林先生、よろしいですか。

○ 小林専門委員

これは多分、ペーストをする時に漏れたのかと思うんです。

○ 宇木評価専門官

あと 18 ページの方にも、小林先生からコメントをいただいております。こちらも確かに土壌代謝ではこのような経路もございますので、これも確認した上で抄録の修正などを指示したいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

○ 鈴木調査会座長

細かい話で恐縮なんですけれども、18 ページの乳汁移行試験の話で「乳牛(詳細不明)」と書かれているのは嫌だなと思って、調べてみると実は前の方で毒性とも代謝とも書いてない抄録 31~32 ページにあって、実は違う年代で、違う場所で 3 か所で実験が行われていて、例数も実はわかる形。

その 32 ページのところを見ていただくとわかるんですが、試験 1 の一番新しい千葉でやられた実験だと思うんですが、これは 2 例。試験 2 の方は実は鹿児島でやられたんですが、3 群で各群 9 頭使っています。試験 3 のところは茨城でやっていたもので 3 例使っています。

乳牛であることは間違いなくて、詳細不明というのはホルスタインを使ったのかジャージーを使ったのか、そこがわからないというだけのことだと思います。その辺は修文していただいた方がいいかと思います。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 柳井座長

確認までは必要ないですか。

○ 宇木評価専門官

もしわかるようでしたら、系統を確認させていただきます。

○ 與語専門委員

これはここの評価書の書き方のルールの話なので、どちらでしてということはないんですが、以前にも指摘をしたことがあるんですけれども、17 ページの表 4 の容器内試験なんです。正確に言うと水田とか畑地というのは圃場のための用語なので、そのところは例えば灌水条件だとか、畑地でしたら畑地条件だとかいう方が正確ではあると思うんです。

ただ、評価書の中でそういう形で行くというのであれば、別に特にそれ以上はこだわりませんが、少し御検討いただければと思います。

○ 柳井座長

では、引き続き御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「8. 一般薬理試験」から「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」まで説明いたします。

「8. 一般薬理試験」です。ラット、マウス、ウサギ、モルモット、ハムスターを用いて各種の試験が実施されております。結果は19ページの表5に示しているとおりでございまして、Wistarラットを用いたペントバルビタール睡眠で影響が出ておりますが、それ以外はすべて影響なしという結果になっております。

「9. 急性毒性試験」です。こちらはペンシクロンと代謝物II～V、VIIIを用いて行われております。結果は表6に示しているとおりでございまして、腹腔内投与を行っております。SDラットとICRマウスを用いたもので、死亡例が認められておりますが、その他では特に強い影響は認められておりません。代謝物の方も雄だけを用いた試験ですが、特に強い影響は出ておりません。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」です。日本白色種ウサギを用いた眼及び皮膚に対する刺激性試験が実施されてございまして、その結果は軽度の眼刺激性が認められましたが、皮膚刺激性は認められませんでした。

Hartleyモルモットを用いた皮膚一次刺激性試験及び皮膚感作性試験が実施されておりますが、その結果は皮膚一次刺激性は認められませんでした。軽度の皮膚感作性が認められました。

10の試験までは、以上です。

○ 柳井座長

今までのところで特に問題はないでしょうか。藤本先生。

○ 藤本専門委員

よろしいと思います。

○ 柳井座長

では、次に亜急性毒性試験の説明をお願いします。

○ 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。

「(1) 14週間亜急性毒性試験(ラット)」が行われております。SDラットを用いて混餌投与で実施されております。認められました毒性所見は表7に示しているとおりでございまして、本試験においては2,000ppm以上投与群の雄で肝比重量の増加、雌で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は雌雄とも400ppmと考えられました。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(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。認められました毒性所見は表8に示しているとおりでございます。

本試験において2,000ppm以上投与群の雄でグルコース減少、LDH及びALTの増加。400ppm以上投与群の雌で肝比重量増加が認められましたので、無毒性量は雄で400ppm、雌で80ppmと考えられました。

事務局より1点コメントを出ささせていただいておりましたが、雄のグルコースの減少、LDH、ALTの増加については2,000ppmでも影響が出ておりましたが、それについて抄録では毒性と取っておりませんでしたので、その点について確認をさせていただきました。

藤本先生からは、2,000ppmから毒性としていいのではないかという了承のコメントをいただいております。

「(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)①」です。こちらはNZWウサギを用いて、低用量側で試験が行われております。

結果ですが、本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響が認められませんでしたので、無毒性量は雌雄とも250mg/kg体重と考えられました。

「(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)②」です。先ほどの①の試験と比較しますと、高用量側で試験が行われております。

結果ですが、いずれの投与群においても検体投与の影響が認められませんでしたので、無毒性量は雌雄とも1,000mg/kg体重と考えられました。

「(5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)」です。こちらではWistarラットを用いて混餌投与により試験が行われております。

結果ですが、雄では検体投与の影響は認められず、雌では15,000ppm投与群で肝の小葉構造明瞭化が認められましたので、無毒性量は雄で15,000、雌で2,500ppmと考えられました。神経毒性は認められておりません。

亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。それでは、今までの御説明の中でコメントをお願いしたいと思います。

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

全般的に見て、非常に高用量側で肝臓への影響が見られるということは基本だと思います。それ以外は基本的にないと見えますので、いいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ほかにありませんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

全体的には何とか前の剤よりは見られるなという感じがするんですけども、マウスの90日間亜急性のところ、毒の44ページというのを開けてもらいますか。グルコースのことについての問題なんですけれども、雄2,000 ppm以上で有意差があるという話だったんですが、これは実は雌では80、400、10,000で雄と同程度の減少があるということになっているんです。

雄の変化を取ると、雌の方を取らざるを得ないという話になるんですけども、これは1978年にやっているnon-GLPの仕事なんです。それでマウスでしょう。解剖の時にどういう順番でやったのかね。その辺のところの問題などが大きく絡んでいる可能性があると思っています。

恐らく動物室から出してきて、しばらく置いておいて採血をするというようなことで、高用量側の方が後ろに来たとか、雌の方は全く順番が違っていったとかいう話になってくると、血中の糖は下がってしまうということはよくあるんです。

ほかの臓器の問題とか、いろいろ見た時に血糖の低下を裏づけるような変化はあまりないように思うので、この辺りは一番低い用量から見られているようなことも含めて考えると、影響と取らない方がいいのではないかと思います。いかがなものでしょうか。

○ 柳井座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

私も雌の方は非常にランダムに有意差が出ているということで、どうして取らなかったのかと思ったんですけども、おっしゃるとおりだと思います。確かに変動の幅も10%程度ということで、雌の一番最高量は81%になっていますけれども、鈴木先生の御指

摘のとおりかと思えます。

○ 柳井座長

それでは、もし御意見がなければ、グルコースの減少は影響と取らないということで、削除させていただきます。

ほかになければ、慢性毒性発がん性試験についての御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「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。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」ですが、こちらで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。結果ですが、いずれの投与群においても検体投与の影響が認められませんでしたので、無毒性量は雌雄とも 10,000 ppm と考えられました。

「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」です。こちらではSDラットを用いて混餌投与により行われております。認められました毒性所見は表9に示しております。

結果ですが、500 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量の増加が、5,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、トータルコレステロールの増加等が認められましたので、無毒性量は雄で 50 ppm、雌で 500 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

「(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)」です。ICRマウスを用いて混餌投与により行われております。認められました毒性所見は表10に示しているとおりで

結果ですが、5,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制とび慢性肝細胞肥大・変性が認められ、雌ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められませんでしたので、無毒性量は雄で 500 ppm、雌で 5,000 ppm と考えられました。

発がん性は認められておりません。慢性毒性及び発がん性試験につきましては、以上です。

○ 柳井座長

慢性毒性/発がん性試験の結果につきまして、藤本先生の方から何かコメントはございますか。

○ 藤本専門委員

これも非常に軽微な変化が基本的には肝臓に起こっているということかと思えますので、問題ないと思えます。

今、気が付いたんですけれども、表10のび慢性肝細胞肥大・変性で「変性」という

のがよくわからないような気もしますが、表現はそれはよろしいですか。

○ 柳井座長

いいと思います。

○ 藤本専門委員

そうですか。では、それで結構です。

○ 柳井座長

あと一点、表 9 の雌の 5,000 ppm であります。結節性の肝細胞、過形成の取扱いなんですけれども、当時は neo plastic nodule とかそういう前癌状態ということに関しまして、いろいろと議論があった。これは 1981 年に残留農薬研究所で行われた試験なんです、廣瀬先生、その辺はいかがとお考えでしょうか。

○ 廣瀬委員

これは英語で言うと、hyper plastic nodule だとか nodular hyperplasia と言いますけれども、先生もおっしゃっているように、以前は過形成という範疇にあったんですが、これはいつごろだったですかね。81 年以降になりますけれども、この名称をもう一検討しようということで、結局この病変は、最終的には肝細胞腺腫ということになったと記憶しているんです。

ですから、発がん性は認められなかったと書いてありますけれども、これは肝細胞腺腫が発生している可能性は非常に高いと思うんです。1981 年で残農研ですから、確認することはできると思うんです。だから、一度それを確認しておいた方がいいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

○ 鈴木調査会座長

もう一つ、これは教えてほしいんです。私が間違っているのかもしれないんですけども、今の表 9 のところで雌に腎臓のネフローゼという表現があるんですけども、病理所見でネフローゼというのはありましたか。症状としてはあるのは知っているんですけども。

○ 柳井座長

慢性腎症と一緒にたになっている。

○ 鈴木調査会座長

仮にネフローゼ症候群だとすると、意味は全然違うんですね。これは正確にした方がいいような気がします。

○ 廣瀬委員

雌だけというのは不思議な気がします。慢性腎症があるんだったら、雄もあると思うんです。

○ 鈴木調査会座長

勿論ネフローゼという所見は雄も雌も出てきていて、雄には有意差がないけれども、雌の場合で最高用量群で有意差があるということだけなんです。

○ 廣瀬委員

ネフローゼという言葉自体がおかしいところですね。

○ 鈴木調査会座長

そうすると、これは慢性腎症と直すんですかね。

○ 廣瀬委員

勝手に直していいのかどうか。

○ 柳井座長

事務局の方から御確認いただいたら。

○ 宇木評価専門官

より適切な形にするようにいたします。

○ 柳井座長

ほかになければ、生殖発生毒性試験についての御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

「13. 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)①」です。こちらは **Wistar** ラットを用いて混餌投与により試験が行われております。認められました毒性所見は表 11 に示しているとおりでございます。

結果ですが、親動物では雌雄の **500 ppm** 以上投与群で体重増加抑制等が、児動物では雌雄の **500 ppm** 以上投与群で体重の増加抑制が認められましたので、無毒性量は親動物、児動物の雌雄とも **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。

25 ページに移ります。「(2) 2世代繁殖試験(ラット)②」です。こちらは今度は **SD** ラットを用いて試験が行われております。各投与群で認められました毒性所見は表 12 に示しているとおりでございます。

結果ですが、親動物では **1,000 ppm** 以上投与群の雌雄で肝重量の増加等が、児動物で

は 10,000 ppm 投与群で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は親動物の雌雄で 100 ppm、児動物の雌雄で 1,000 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。

この 2 つの試験ですが、肝臓などの臓器の重量の表記で、絶対重量か比重量か不明なところがありましたので、抄録の差し替えで対応させていただいております。今のたたき台ですが、それを反映しております。

抄録と結果が異なるところがあるんですが説明しますと、児動物の影響と取るか親動物の影響と取るかという判断をするところがございます、離乳後の交配前までの生育期間を抄録では児動物の方の影響で取っておるんですが、通常この調査会では親動物の影響で取っておりますので、親動物と児動物の NOAEL が抄録とは異なる数値になっております。

「(3) 発生毒性試験 (ラット)」ですが、SD ラットを用いて強制経口投与により試験が行われております。

結果ですが、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重低下及び体重増加抑制が認められまして、胎児では検体投与による変化が認められませんでしたので、無毒性量は母動物で 200 mg/kg 体重/日、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認めれておりません。

「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」です。こちらはチンチラウサギを用いて強制経口投与により試験が行われております。

結果ですが、母動物及び胎児とも検体投与によ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 2,000 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。

生殖発生毒性試験につきましては、以上です。

○ 柳井座長

ただいまのところ代田先生の方から幾つかの御指摘があるんですが、御説明をお願いします。

○ 代田専門委員

まず初めに、抄録の方では児動物に毒性量が雄では 500 と書いてありましたが、内容を見ますと新生児体重が雄で低下しているのです、ここはこの評価書案のとおり、500 でよろしいというふうにいたしました。

もう一つ、表 11 なんですけれども、比体重を加えたことがまだ反映されていない箇

所がございまして、それは 10000 ppm の雄の比重量の減少のところですが、ここも絶対重量と比重量の両者が減少をしておりましたので、追加で修正をお願いいたします。

2 世代繁殖試験の②の方なんですけれども、こちらは①の方と異なりまして、F<sub>2b</sub> を 14 週まで育成しております。したがって、その期間の取扱いというのは親動物の方に入れてよいということでしょうか。

そうしますと、この病理組織学的な所見というのは、14 週の最後にとられているので、F<sub>2b</sub> の親というふうに入ってくるのかなということで、このような修正をいたしました。

以上です。

○ 柳井座長

よろしいでしょうか。鈴木先生はほかに何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

特にありません。今ので問題ないです。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

それでは、引き続きまして、遺伝毒性試験の御説明をお願いします。

○ 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。ペンシクロンについて、細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験、優性致死試験が実施されております。

試験結果は表 13 に示しているとおりでございまして、すべて陰性との結果でしたので、ペンシクロンに遺伝毒性はないものと考えられました。

表 13 ですが、処理濃度で一部 M (モル濃度) 表記の数字がございましたので、こちらを  $\mu\text{g/mL}$  の表記に先生から修正していただいております。

遺伝毒性試験につきましては、以上です。

○ 柳井座長

遺伝毒性試験につきまして、若栗先生の方からコメントはありませんでしょうか。

○ 若栗専門委員

今、事務局の方から御説明をいただきましたように、*in vivo*、*in vitro* の試験ともにすべて陰性でありましたので、ペンシクロンには遺伝毒性はないものという結論でよろしいかと思っております。

あと1点、26行目の「ハムウスター」を直しておいていただきたいと思います。

○ 柳井座長

それでは、ただいまの各試験の審議を通じまして、何か御意見はありませんでしょうか。なければ総合評価について、説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、28ページの「III. 総合評価」について説明いたします。

農薬ペンシクロンの食品健康影響評価を実施しました。動物体内運命試験におきましては、ペンシクロンは速やかに吸収、排泄されておりまして、主に糞中に排泄されております。

臓器中の濃度としましては、肝臓で比較的高い濃度で認められております。

親化合物が主に残っております。主要代謝経路ですが、シクロペンチル環の脱離、フェニル環の水酸化、シクロペンチル環及びフェニル環の水酸化、C-N結合の開裂でございました。

稲、ばれいしょ及びレタスを用いた植物体内運命試験が実施されておりまして、稲体中への移行吸収は認められましたが、親化合物は玄米で0.018 mg/kg 体重/日、白米で0.003 mg/kg 体重/日とわずかでした。

その他の植物を用いた試験でも主に親化合物が認められております。植物体内における主要代謝経路ですが、シクロペンチル環及びベンジル基の脱離、シクロペンチル環の水酸化、C-N結合の開裂、一部脱塩素やベンジル位の酸化などと考えられました。

ペンシクロンを分析対象化合物とした作物残留試験が行われておりまして、ペンシクロンの最高値は最終散布31日後に収穫しましたてんさいの0.19 mg/kg でした。魚介類における最大推定残留値は0.75 ppmと算出されております。

各種毒性試験結果からペンシクロン投与による影響は主に肝臓に認められました。現在のたたき台では発がん性と書いておりますが、これは後ほど確認するという事で、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ませんでした。

各種試験結果から食品中の暴露評価対象物質をペンシクロンと設定しました。各試験の無毒性量は30ページ以降ですけれども、表14に示しているとおりでございます。

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1.79 mg/kg 体重/日でございましたので、これを根拠として安全係数100で除した0.017 mg/kg 体重/日を1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。

総合評価につきましては、以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。ただいままでの審議を踏まえますと、総合評価のような形になりますが、発がん性があるかどうかは結節性過形成が腺腫に相当するかどうかという1点に係るわけですが、書きぶりに関してはその結果を待たないとだめなんです、遺伝毒性がほとんどないということから閾値は設定できると判断します。

藤本先生、よろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

結構です。

○ 柳井座長

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

閾値に関しては結構です。ただ、もし発がん性があるということになりましたら、やはりメカニズムに関する考察を若干書いてもらうというようなことが必要になってくるかと思います。

○ 柳井座長

非遺伝毒性であるということを明記するようにですか。

○ 廣瀬委員

メカニズムの方を記載した方がいいでしょう。

○ 鈴木調査会座長

恐らくデータがないので、それらについては宿題にせざるを得ないだろうと思うんです。

○ 廣瀬委員

傷害像が出ていますので、その辺は書けないかなとは思っています。

○ 鈴木調査会座長

前の時に似たような話がありまして、そういう一種のデータギャップがあるわけですから、そういったメカニズム試験について実施するというようなことを今回のADIを決める上では問題にしないけれども、今の廣瀬先生がおっしゃられた部分ですね。わかる範囲でメカニズムについて言及することが必要だと。それで抄録を変えるということになるんですけれども、実際はデータを取ってくれという要望を出しておいた方がいいと

思います。

○ 柳井座長

わかりました。そうしますと、今までのところを整理しますと、確認事項で幾つかありました。非常にマイナーなものもあるんですが、排泄に関する試験で匹数、乳牛の種類、土壌残留試験の方でデータの追加があるかどうかの確認、ラット発がん性試験の方で腎ネフローゼの意味で特に慢性腎症との関連、同じものかどうかということ。結節性の過形成につきましては、アデノーマに相当する変化なのかということなどの確認があって、もし発がんがアデノーマであるということでありましたら、発がんメカニズムに関するデータを要望として。

○ 鈴木調査会座長

アデノーマということであれば、発がんメカニズムについては現在の抄録のところに考察として書き入れてくださいと言っていいんです。それに加えて、今回の話ではないけれども、なるべく早い時期にメカニズムの実験をやってください。

○ 柳井座長

鈴木先生の方でまとめていただきましたので、そのような形で要望したいと思います。その要望、閾値が設定できるということに基づきまして、ADIについては先ほど御説明のありましたように、ラット 2 年間慢性毒性試験、混餌投与におきます無毒性量の 1.79 mg/kg 体重/日を基にして、安全係数 100 で除しまして、0.017 mg/kg 体重/日という ADI の案を提案したいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

最後のところで、実は私は事務局に問い合わせたんで答えを知っているんですけども、抄録の最初の方の 5 ページ辺りのところを見ると、この剤が諸外国で登録されている。オーストラリア、フランス、ドイツ、イタリア云々です。それにもかかわらず、外国の評価書を使わなかったのではないか。これはどうしてだという話だったんですけども、都築補佐、その辺を説明しておいた方がいいのではないのでしょうか。

○ 都築課長補佐

海外の評価書をお願いして集めるというのは、海外の基準を基に暫定基準を設定した場合において、その暫定基準の根拠となるような評価の内容を提出していただいて、我

々がそれを見るということをしているんですけども、このペンシクロンに関しましては、海外の基準を暫定基準設定の際に引用を一切していないんです。ということで、海外で登録があって、海外にも恐らく評価書はあるんでしょうけれども、それを入手するという作業はしておりません。そういう整理です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。どうぞ。

○ 與語専門委員

総合評価のところ、簡単な指摘だけを2点させてください。15行目の一番最初で「稲体中への移行吸収」とあるんですが、普通は「吸収移行」です。

あと17行目ですけども、2つ値がありまして、0.024~0.06と18.3~18.8という、その前半は親化合物ではなくて、これは総放射エネルギーのデータなので、親化合物で統一するのだったらこちらを変えろとか、そこはちゃんとやらないといけないと思います。

以上です。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 代田専門委員

最後の表14のところですけども、先ほどお話しいたしましたように、2世代繁殖試験②には親動物としてF<sub>2</sub>が入りますので、その数値を入れていただくようお願いいたします。

先ほど表12のところ、組織所見を移動しましたというお話をしましたが、親F<sub>1</sub>児F<sub>2</sub>のところの雌に取り忘れていましたので、組織所見「肝細胞索の」というところを取っていただくようお願いいたします。すみません。

○ 柳井座長

ほかにありませんでしょうか。

ほかになければ、今後の進め方について、宇木専門官の方から御説明をお願いします。

○ 宇木評価専門官

本日はADI案の御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と食品安全委員会の方に報告したいと思いますが、それ以前に抄録の修正事項などがございましたので、それを確認した上で先生方に御確認をお願いしたいと思います。

以上です。

○ 柳井座長

そのようにお願いいたします。

それでは、その他については、事務局の方からよろしく申し上げます。

○ 都築課長補佐

今後の予定だけ御紹介させていただきます。

10月に関しましては、19日に第28回幹事会、第16回総合評価第二部会。

26日に第10回確認評価第一部会。

29日に確認評価第二部会。

11月に入りまして、7日に第29回幹事会、第17回総合評価第一部会。

9日に第30回幹事会、第17回総合評価第二部会を予定しております。

次回の本部会は、11月12日を予定しておりますので、よろしく申し上げます。

本日はありがとうございました。

○ 柳井座長

全体を通して何かありませんでしょうか。ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきたいと思います。御協力をどうもありがとうございました。