

食品安全委員会 農薬専門調査会 確認評価第一部会 第24回会合議事録

1. 日時 平成21年6月10日（火） 13:59～17:20

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）農薬（キザロホップエチル及びペントキサゾン）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

納屋座長、石井専門委員、臼井専門委員、川合専門委員、三枝専門委員、
高木専門委員、津田（洋）専門委員、永田専門委員、細川専門委員

（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、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

北條評価課長、佐藤課長補佐、高橋評価専門官

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 キザロホップエチル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 ペントキサゾン農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 佐藤課長補佐

それでは、少々早いのですが、全員おそろいいただきましたので、ただいまより「第24回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会」を始めたいと思います。

本日は、専門委員の皆様方 9 名に出席いただいております。

また、確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されております。

食品安全委員会からは、3 名の先生方に出席いただいております。

まず再任になりますが、三枝先生が 4 月 28 日付けで専門委員として任命されておりますので御紹介させていただきます。独立行政法人科学技術振興機構技術参与の三枝順三先生です。

一言、簡単にあいさつをお願いいたします。

○ 三枝専門委員

三枝でございます。昨年度は、個人的な事情で専門参考人として参加させていただきましたけれども、出戻りで 4 月からまた専門委員になりましたので、よろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

どうもありがとうございました。

また、今年度より所属部会の変更がございます。

まず、本部会に所属していただいております山手先生が確認評価第二部会に移られております。

確認評価第二部会より、高木先生が確認評価第一部会の方に異動してきております。

一言ごあいさつをお願いいたします。

○ 高木専門委員

高木です。よろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

事務局の人事異動も 4 月 1 日付けでございました。都築の後任の佐藤と申します。よろしくお願いいたします。

専門官の渡邊の方も 4 月 1 日付けで異動しております。

納屋先生、以後の進行はよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、議事に入る前に、今、事務局から御報告いただきましたように、本部会の座長代理でありました山手先生が他の部会に移られました。そこで、この部会の座長代理が空席になっております。農薬専門調査会の運営体制に関する事項の第 4 条第 6 項の規定によりまして、座長代理を農薬専門調査会座長があらかじめ指名することになっておりますので、鈴木先生から御指名をいただきたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

三枝専門委員にお願いしたいと思っておりますが、よろしゅうございましょうか。

○ 三枝専門委員

はい。

○ 鈴木調査会座長

どうもありがとうございました。

○ 納屋座長

三枝先生、どうぞよろしく願いいたします。

○ 三枝専門委員

よろしく願いいたします。

○ 納屋座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は「農薬（キザロホップエチル及びペントキサゾン）の食品健康影響評価について」です。

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

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

事務局より資料確認をお願いいたしますが、最初に皆様には、事務局の職員の方の勤務時間の締めが変わったということで、4月からこの部会は17時までには終わるということになっておりますので、最初に念頭に置いていただければと思います。

それでは、よろしくお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

お手元に配付しております資料の確認をお願いいたします。

上の方から順に、議事次第の1枚紙。

2枚目が座席表です。

3枚目が専門委員名簿です。

資料1としまして、審議状況一覧のリストです。

資料2が、本日御議論いただきます「キザロホップエチル農薬評価書（案）」です。

資料3が、同じように「ペントキサゾン農薬評価書（案）」でございます。

最後に、キザロホップエチルの追加資料が付いております。

以上でございます。

○ 納屋座長

それでは、キザロホップエチルの食品健康影響評価について始めたいと思います。

資料はよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは、経緯を含めて事務局から説明をお願いいたします。なお、先ほども申しましたように時間が限られておりますので、迅速な審議をしたいと思っております。説明並びにコメント等は簡潔にして、審議に御協力いただきますようお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 になるのですけれども、具体的に議事に入る前にお話しさせていただきますと思います。

昨日の夕方、ばたばたしたタイミングでメールは事前にさせていただいたのですけれども、今日はキザロホップエチルということで御審議いただくのですが、この残留基準の分析対象化合物を昨日の時点になって確認しましたところ、キザロホップの基準として、今、暫定基準値が定められているのですが、その分析対象としましてはキザロホップ、キザロホップエチル、キザロホップ P、キザロホップ P エチル、キザロホップ P テフリルというものを含む形で残留基準が定められております。当時、豪州の MRL を参照にしたらしいというような話があるのですが、詳細は確認できない状況にあります。

ただ、最新の豪州の評価を確認しましたところ、キザロホップエチルとキザロホップ P テフリルの ADI については別々に設定されているという関係から、本委員会ではキザロホップエチルの評価をして、キザロホップエチルとキザロホップ P エチルの ADI を定めればいいのではないかと考えております。

もし何かございましたら、御意見をちょうだいできればと思います。

○ 石井専門委員

その件で、もしエステルが何種類もあるのならば、そういう場合は、例えば 2,4-D という除草剤があるのですが、これも塩があり、エステルがあり、そういう場合はどうしているかといいますと、酸で規制しているのです。だから、この場合も、もしエステルが何種類もあるのならば何が使われたかがわからないので、むしろ酸で規制すべきだと思うのです。別々につくるという方法もありますけれども、区別がつかないという点から酸で規制したらどうでしょうかというのが私の意見です。

○ 永田専門委員

1つよろしいですか。後で話に出てくると思うのですけれども、この剤は吸収された後、ほとんどカルボン酸体に加水分解されて、実質的に体内に入った後はカルボン酸体だけなのです。だから、評価する場合はカルボン酸体で、最終的には項目をエチル体というふうにした方が正確に言えるのではないかと思うのですけれども、いかがですか。

○ 納屋座長

鈴木先生、御意見がありましたらお願いします。

○ 鈴木調査会座長

代謝のパターンからしますと全くそのとおりだと思いますし、それから、実際上はテフリルのところの話まで含めて実は厚労省の方から諮問が来てしまって、これはキザロホップ酸で来てくれていれば別に問題はなかったのですけれども、そういうことではないというのがまず一つの、化学とは関係ない問題になってしまっている。

2つ目は、側鎖のところのテフリル基の話がどうもオーストラリアの情報と、あるいは今、審議がまさしく終わったところというような話もちろほら聞いてはいるのですけれども、その辺から見ますと若干、毒性のプロフィールが違うかなと思われるようなところがあって、オーストラリアでは少なくともテフリルとエチルの部分は別々に ADI を出しているというようなところがあります。今回は諮問がキザロホップエチルで来てしまったということで、キザロホップ酸で来てくれればもう少し話が楽だったのですけれども、この形でやらざるを得ないのかな。

ただ、厚労省の方に何か物申した方がいいかな。少なくとも、この中にテフリルを含めて審査を求められているので、それは少し具合が悪いですねという話をして、それから、石井先生が言われるように、今のようなキザロホップ酸の話を規制の話で考えるべきではないかというようなことを申し付けるか何かをした方がいいのかなと思っています。

○ 石井専門委員

テフリルまで求められても、データが付いていなければどうにもならないですね。確かに、毒性が違えば別々に基準を設定するのは当然だと思うのです。だから、諮問のやり方が問題なのです。

○ 高橋評価専門官

テフリルについてなののですけれども、今、ネット上で入手できる情報を集めたのですが、EFSA、それから、オーストラリアの具体的な毒性情報等はなかったもので、今回は評価書に盛り込めるような情報はないという状態でした。

○ 納屋座長

大体の状況を御説明いただきましたが、そういうことで、とりあえず進めさせていただいてもよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、評価書(案)の御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そういたしましたら、キザロホップエチルの審議ということでよろしくをお願いいたします。

まず「審議の経緯」で、4ページでございます。

本剤は、1989年に初回の農薬登録が、これはラセミ体でされております。日本はラセミ体のみの登録となっております。

2007年に、厚生労働大臣よりポジティブリストについての食品健康影響評価についての要請がございました。

それから、2007年8月でございますが、魚介類についての要請が追加でされております。

なので、本日は、このポジの部分と魚介の部分と併せて御審議いただく形になっております。

剤の概要でございます。8～9ページにかけてですけれども、9ページの6.を見ていただきますと、キザロホップエチルのラセミ体の方はS体、R体が1対1の割合で入っているものでございます。R体の活性体を取り出したものがキザロホップPエチルということで命名されております。

「7. 開発の経緯」ですけれども、本剤はフェノキシプロピオン酸系の除草剤でございます。イネ科雑草に活性を示しまして、作用機序としましては、葉面より速やかに吸収されて、植物体基部に移行して、活性体が一次作用点として脂肪酸生合成の初期段階の酵素を阻害してマロニル CoA 生成・脂肪酸生合成を阻害するということで、植物体を枯死させるということ。臼井先生の方から修文をいただいております。

海外では、キザロホップPエチルの方でアメリカ、豪州、カナダ等で登録があるという状況でございます。

10ページで「II. 安全性に係る試験の概要」でございますが、本評価書は農薬抄録、米国、豪州、カナダ、EUの資料を基に作成いたしました。

まず「1. 動物体内運命試験」で「(1) ラセミ体(ラット)」で「① 吸収」の「a. 血

中濃度推移」でございます。1.5 mg/kg 体重の低用量と 160 mg/kg 体重の高用量で、単回経口投与、反復経口投与で試験を実施しております。

24 行目から永田先生に修文をいただいているとおりですが、本剤は投与後速やかに加水分解されるため、血清中の放射能濃度はカルボン酸体であるキザロホップ及びその代謝産物を測定したものであるということで、先ほども御説明させていただいたような修文をさせていただきます。

C_{max} につきましては、投与量の増加とともに高くなっているという傾向が認められました。 T_{max} は、低用量ですと 3～6 時間、高用量では 6～9 時間で行いました。

「b. 吸収率」で、胆汁中排泄試験から求められた吸収率でございますけれども、低用量で約 90%、高用量の方で 70%程度というふうに推定されております。

すみません、少し前後してしまいましたが、永田先生のコメントを反映させていただいております。

それから、事務局の方から抄録中の表記で C_{max} のところで、1.5～50 mg/kg 体重の間で用量相関が見られたというものと、1.5～100 mg/kg 体重というものがあまして質問させていただいたのですけれども、1.5～50 mg/kg 体重ということで間違いはないというコメントを細川先生の方からいただいております。

12 ページの「② 分布」でございます。

組織中放射能濃度としまして高かった臓器としましては、血漿、全血、肝臓、腎臓で行いました。脳、脊髄では低く、結果は全身オートラジオグラフィーの方でも担保されておりました。投与 168 時間後にはほとんど組織中の放射能は消失して、組織残留性は認められないという結果で行いました。

反復投与試験の方でも、消失の速度は単回投与と類似しておりました。脂肪でやや消失速度の遅延が認められているのですけれども、濃度は低いという結果で行いました。

永田先生から、13 ページの頭のところにコメントをいただいているのですけれども、この修文は具体的には 12 ページの 12 行目の全身オートラジオグラフィーの部分を修文させていただきます。

13 ページの 5 行目から「③ 代謝物同定・定量」でございます。

尿及び糞中の主要代謝物としましては B、G といったものが認められておりました。親化合物は糞中には存在しないという結果で行いました。その他、尿中から I の抱合体が検出されております。

胆汁中の主要代謝物につきましても、B とそのグルクロン酸抱合体という結果でござい

ました。

組織中においても B。それから、脂肪中では B のエステル結合したトリアシルグリセロールというものが推定されております。

主要代謝経路としましては、プロピオン酸エステルの加水分解で B が生成されまして、プロピオン酸 2 位エーテル結合の酸化ということで修文をいただいています。それから、キノキサリン環 3 位の水酸化、B または E のフェニル基及びキノキサリン環のエーテル結合の酸化というふうに推定されております。

15 ページの「④ 排泄」の「a. 尿及び糞中排泄」でございます。

168 時間でほとんどのものが糞及び尿中に排泄されまして、主要排泄経路は雄の方では糞中、雌の方では雄に比べて尿中排泄の割合が高く、糞及び尿中の排泄の差が小さいという傾向でございました。それから、胆汁中排泄の結果を併せて考えますと、糞中排泄率は、胆汁を介したものがメインだということが推定されております。

16 ページで「b. 胆汁中排泄-1」でございます。こちらの方は少し小さな試験でございまして、雄のみを用いて結果が出ておりまして、胆汁中に 22.4% TAR 排泄されたという情報がございます。

細川先生の方から、この後に御説明します c の情報があれば b の方は要らないのではないかというコメントをいただいております。

「c. 胆汁中排泄-2」でございますが、結果は表 6 にありますとおり、投与 48 時間後に胆汁中に 42.6% TAR 程度、消化管に 1.1% TAR 程度の放射能が認められるという結果でございました。

17 ページで「(2) R 体及び S 体 (ラット)」でございます。

「① 血中濃度推移」ですけれども、R 体、S 体、両異性体間で類似しておりました。

「② 分布」でございますが、こちらはラセミ体と同じように、血漿、全血、腎臓及び肝臓に比較的高い分布が認められております。

「③ 代謝物同定・定量」につきましては、主要代謝物は B でございました。

「④ 尿及び糞中排泄」につきましても、ラセミ体と同じように、雄、雌、同じような傾向が認められております。

18 ページの 17 行目になりますが「(3) ラセミ体、R 体及び S 体 (ラット)」で、こちらは 3 つを比べた試験でございます。

血中濃度につきましては、大きな差が認められないという結果でございました。

それから、肝臓中の濃度推移を測っているのですけれども、こちらにつきましても群間

で大きな差がないという結果でございました。

代謝物につきましても、主要代謝物としましては B の R 体が認められております。

糞及び尿中の排泄につきましても、先ほどのように雄では糞中、雌では糞尿中の割合の差が小さくなるというような傾向が認められております。

続きまして 21 ページの (4) でございますが、ラセミ体の体内分布試験と併せて全身オートラジオグラフィーで確認されております。

「① 血中濃度推移」で、 $T_{1/2}$ としましては 20 時間前後ということでございます。こちらでも今までの結果と特に違いは認められておりません。

「② 分布」につきましても、72 時間後にはほとんど分布が認められないという結果でございました。

「③ 代謝物同定・定量」につきましても、主要代謝物としましては G、B といったものでございます。

「④ 排泄」につきましても、これまでと同様の傾向でございました。

続きまして、22 ページの (5) で、ラットとマウス両方を用いているのですけれども、その動態試験でございます。

「① 分布」につきましては、マウスは全体的に、残留放射能は雄より雌で低いという傾向でございました。

「② 代謝物同定・定量」につきましては、ラットの方は B と G だったのですけれども、マウスでは、尿中の主要代謝物は雄で G、雌で B。それから、糞中は雌雄とも B というような結果でございました。

23 ページの「③ 尿及び糞中排泄」でございます。こちらにつきましては、マウスでは主要排泄経路は雌雄とも糞中で、やはり雌の尿中排泄率が高くなるという傾向でございました。

「(6) ラセミ体 (イヌ)」でございます。

「① 血中濃度推移」で、こちらでも T_{max} が 0.5~2 時間ということで、速やかに吸収されております。

「② 分布」につきましては、胆汁、胆嚢、肝臓、副腎といったところに高い分布が認められました。

「③ 代謝物同定・定量」で、主要代謝物につきましては B でございます。

「④ 尿及び糞中排泄」につきましては、雌雄とも糞中ということでございました。

続きまして、24 ページの「(7) ラセミ体 (*in vitro*)」でございます。肝のホモジネ

ートを使って試験をしております。

キザロホップエチルは、肝のホモジネート中で速やかに代謝されて、1時間後には親化合物が3% TAR未満ということでございました。主要代謝物としましてはB、Eといったものが認められております。それから、代謝物Bについては、インキュベート時間の経過につれてR体の比率が増加しているのですけれども、Eの異性体比はほぼ一定という結果でございました。

続きまして、25ページの「(8) 代謝物D(ラット)」でございます。こちらの代謝物Dは、植物体のみで認められたということで本試験が実施されております。

まず「① 血中濃度推移」で、キザロホップエチルと代謝物Dをそれぞれ投与した結果ですけれども、類似しているという結果でございました。

「② 分布」につきましては、顕著な組織残留性は認められないという結果でございました。

「③ 肝 *in vitro*系での代謝」でございますが、主要代謝物はBでございました。その他、Eの生成が認められております。

以上の結果から、代謝物D及びキザロホップエチル投与後の血中濃度推移及び組織中残留放射能濃度には、ほとんど差が認められず、代謝速度及び経路は極めて類似していたということから、代謝物Dのラット体内での動態はキザロホップエチルと同等であると考えられたという結論でございました。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。ここまでの部分につきまして確認をしたいと思います。

まず9ページの「7. 開発の経緯」に関しましては臼井先生から加筆をいただいておりますが、これはそのまま記載していただくということで結構かと思いますが、臼井先生、それでよろしゅうございますか。

○ 臼井専門委員

はい。

○ 納屋座長

そういうことであれば、ここはそうようにして進めたいと思います。

それから、10ページ以降の動物代謝のところに関しましても、それぞれ永田先生と細川先生からコメントをいただいております。

まず10ページにつきましては、一番下のところにある永田先生からの加筆をこのまま

載せるというふうなことでも特に問題はないと思っておりますが、その他、まず全般的に何か補足説明をお願いできますでしょうか。

○ 永田専門委員

今のことですか。

○ 納屋座長

全般についてでも構いません。

○ 永田専門委員

全般的に私としては、剤として代謝、排泄、吸収は問題ないと思います。

ただ、先ほど言ったように、実際に調べているものは、要するにエチル体ではなくてカルボン酸体の薬効本体であるというところが問題で、そのところがこの文章を見たときに、やはり最初からしっかりと明記した方がいいのではないかということで、私はこの文章を修正させていただきました。

全体的には問題ないと思います。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

細川先生、コメントをお願いできますでしょうか。

○ 細川専門委員

私も、この剤に関しては全体的には問題ないと思うのですが、さっき言ったような、そこは代謝物がどの時点で全部調べられているかどうかによって違ってくると思うのですが、多分、投与後速やかにエステルが切れてカルボン酸になっていることは間違いはないのですが、それをちゃんと認識した上で書いた方がいいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございました。その他に先生方からコメントはございますでしょうか。

どうぞ。

○ 石井専門委員

1つだけ質問なのですが、これはメチル体が出てきていますね。これは人工的にできたのではないのでしょうか。植物の方でもメチルができています。それで、資料を見てみると、抽出溶媒にメタノールを使っているのです。ですから、その可能性があるのではないかと見ていたのです。

それで、アセトニトリルで抽出しているものだと、それは出ないのです。ですから、その辺りが関係あるのではないかとっておるのです。

○ 永田専門委員

量的に結構、ディテクションされるのですか。

○ 石井専門委員

そんなに反応しそうもないのですけれども、この化合物のエステルの詳しいことはわからないのですが、メタノールで抽出するとできていて、アセトニトリルでは出てこないということになりますと、やはりそこを疑うべきかなと思ったのです。それはコメントが何も書いていないのです。

○ 細川専門委員

一応、エステル交換でいきますと、動物のエステラーゼ、人間のエステラーゼで、例えばコカインのメチルエステルからエチルエステルのエステル交換という現象が幾つか報告されているので、それであれば問題ないのですが、アーティファクトであると少し問題になるものですからね。

○ 石井専門委員

何か見ているうちに、途中で分析を変えているのです。コメントがないから何とも言いようがないのですけれどもね。

○ 納屋座長

今の石井先生の御指摘に関しましては、どのようにすればよろしいのでしょうか。アーティファクトだということを我々が確認するすべもなさそうですしね。

○ 石井専門委員

大したことはないですから、いいです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

そうしますと、ここは今、それぞれの先生方から修文をいただいているところを盛り込むということ。それから、それ以外にまた何かコメントがございましたら他の先生方からもいただければと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それから、16 ページの細川先生の御指摘で、c の試験があるから b は要らないのではないかということですが、そうすると、16 ページの 4~7 行目の b の試験は削除ということでもよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは、そのようにいたします。

その他のところで、他に御意見はございませんでしょうか。

26 ページの「③ 肝 *in vitro* 系での代謝」なのですが、ここは動物種が書いてございませんが、恐らくラットだとは思いますが、動物種がわかればここは記載していただくのがよろしいかと思いますが、御検討いただければと思います。

○ 高橋評価専門官

すみません、これは 25 ページの「(8) 代謝物 D (ラット)」から続きで書いてしまっています。

○ 納屋座長

ごめんなさい、わかりました。必要ないですね。あの中の一つですね。誤解しておりました。今の私の発言は撤回いたします。

それでは、他に御意見がないようでしたら「2. 植物体内運命試験」の御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

26 ページの「2. 植物体内運命試験」でございます。ここにあります、だいたいの他、てんさい、ばれいしょ、トマトで試験が実施されております。

まず「(1) だいたいの(葉面処理) (ラセミ体)」になりますが、子実中には 0.2% TAR、さやの方でも 0.3% TAR ということで、低い残留でございました。

処理葉の方ですが、残留放射能の主要成分は親化合物でございました。その他に代謝物として B と B の抱合化、C、D、F、G が認められております。

主要代謝経路としましては、加水分解で B が生成しまして、その抱合化とエーテル結合の開裂による C、F、G、H の生成、それから、抱合化ということでございました。

27 ページの「(2) だいたいの(群葉処理) (ラセミ体)」でございます。こちらも葉に処理しております。

成熟子実中の主要残留成分としましては B が認められております。

「(3) だいたいの(土壌混和处理) (ラセミ体)」でございます。

18 行目にありますとおり、キザロホップエチルは土壌に比較的強く吸着していることが推定されております。土壌中の主要成分としましては B、E が検出されております。

結果としましては、土壌処理されたキザロホップエチル及びその分解物が植物体に取り込まれる量は少なく、更に可食部へ移行する量は極めて少ないことが示唆されております。

「(4) てんさい (ラセミ体)」でございます。こちらも葉に処理しております。

結果としましては、無処理部位に移行した放射能は 1% TAR 以下でございました。これを受けまして、葉面処理されたキザロホップエチルの吸収、移行は極めて小さいことが示唆されております。

代謝物としましては、B、C、D、F、G、H が 5.1% TAR 以下ということでございました。

「(5) ばれいしょ (ラセミ体)」でございます。こちらは葉に塗布して試験が実施されております。

根部への移行は 0.1% TAR 以下でございました。それから、処理 45 日後の塊茎中には 0.9~1.4% TAR の放射能が認められております。

処理葉におきましては残留放射能の主要成分は親化合物で、主要代謝物として B が認められております。

29 ページの「(6) トマト (*R*体)」でございます。こちらも開花時期に処理をしております。

果実中では、親化合物の濃度は低く、主要代謝物として B、C、F、G、H、I が認められております。

トマトにおける主要代謝経路としましては、加水分解における B の生成でありました。

それ以下の「*R*体」以下の部分なのですが、これは申請者が考察したものであるということなので削除というコメントを石井先生の方からいただいております。

続きまして、30 ページの「3. 土壤中運命試験」で「(1) 好氣的湛水土壤中運命試験 (*R*体)」でございます。

非滅菌処理区では、水相中放射能の減衰は 2 相性を示しました。砂壤土では 63 日後、シルト質埴土では 102 日後まで緩やかに減少して、その後は速やかに減衰するという特徴がございました。それから、底質残渣と $^{14}\text{CO}_2$ は経時的に増加いたしました。

主要分解物としましては、いずれの試験区におきましても B でございました。これらは微生物によって促進されることが示唆されております。その他の分解物として C、E、G、F が認められております。

キザロホップエチルの推定半減期としましては、1~2 日。代謝物 B につきましては 84~134 日というふうに算出されました。

それと、25 行目の最後以降なのですが、こちらも石井先生の方から、申請者の意見であって結論ではないということで削除しております。後ほど、この辺は御説明をいただけたらと思います。

31 ページの「(2) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験 (ラセミ体)」でございます。

こちらの試験結果は表 29 に示してございますが、推定半減期としましてはいずれも 1 日以内でございました。

好氣的土壤中の主要分解物は B でございました。その他、C、F、G、H、I が認められております。嫌氣的土壤中の主要分解物としましては B が認められました。

32 ページの「(3) 土壤表面光分解試験 (ラセミ体)」でございます。

照射 3 日後には親化合物が 67% TAR まで減少しておりますが、以後の減少が緩慢という結果でございました。30 日後にも親化合物が 47.1% TAR 残存しているという結果でございました。主要代謝物は B でございました。

「(4) 土壤吸着試験 (ラセミ体)」でございます。

有機炭素含有率により補正した吸着係数からしますと、土壤に吸着しやすいという性質でございました。

「(5) 土壤吸脱着試験 (分解物 B)」でございます。

結果は 33 ページにございますが、こちらにつきましても比較的吸着しやすいという結果でございました。

続きまして「4. 水中運命試験」で「(1) 加水分解試験 (蒸留水) (ラセミ体)」でございます。

こちらの結果、pH3~7 の緩衝液中では、親化合物は比較的安定でございました。pH2、それから、pH9 につきましては急速に分解されるという結果でございます。主要分解物としては B が認められております。

「(2) 加水分解試験 (緩衝液) (分解物 B)」でございます。

分解物 B につきましては、いずれの pH においても分解が認められず、安定という結果でございました。

「(3) 水中光分解試験 (緩衝液) (ラセミ体) ①」でございます。

こちらにつきましては、親化合物は 28 日後に 70% TAR 弱まで減少するという結果でございました。分解物としましては B、C、H が検出され、 $^{14}\text{CO}_2$ が経時的に増加するという結果でございました。推定半減期は 69 日と算出されております。

「(4) 水中光分解試験 (緩衝液) (ラセミ体) ②」でございます。

こちらにつきましては、推定半減期は 3~6 時間というふうに算出されております。

「(5) 水中光分解試験 (自然水) (ラセミ体)」でございます。

標識体は 2 種類用いているのですけれども、どちらも速やかに減少しております。光照

射区では主要分解物としまして B、C が認められております。

こちらにつきましては、キラル変換は認められないという結果でございました。

それから、35 ページの「5. 土壌残留試験（ラセミ体）」で、こちらはキザロホップエチルと代謝物 B を分析対象とした試験でございます。

結果は表 31 に示してございますが、圃場試験におきましても最大でキザロホップエチル+B で推定半減期は 15 日程度という結果でございました。

続きまして「6. 作物等残留試験（ラセミ体）」で「（1）作物残留試験」でございます。だいず、あずき、いんげんまめ等を用いて試験が実施されております。

分析はすべてキザロホップ（代謝物 B）に加水分解して分析が実施されておりました、残留値としましては、キザロホップエチルと B の合量値ということで示してございます。

その最大値としましては、散布 21 日後に収穫した大根（葉部）で認められた 0.737 mg/kg 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。

水産 PEC としまして 0.11 μ g/L、BCF はコイを用いた試験に基づきまして 199 ということで、これから推定しました最大残留値としましては 0.109 mg/kg という結果でございました。

ここまでは以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここまでの部分に関しまして修文・コメントをいただいておりますので、石井先生、コメントの補足説明をお願いいたします。

○ 石井専門委員

最初に、この作物残留試験では、だいず、ばれいしょ、てんさい、それから、トマトをやっているのですが、ここはトマトだけ代謝物 D が出なかったのです。何で出ないのだろうと思って、D はメチルエステルなのでは、D がトマトだけ出てこないものですから、よく見たら、どうやら他はメタノールで抽出しているのです。トマトだけはアセトニトリルで抽出している。

そういう違いがあったものですから、代謝そのものは、メーカーが書いておりますように、作物によって大きな違いはないというのが正しいのですけれども、これは試験結果の評価としてはあまりここに書く必要もないだろうと思って、これはメーカーが追記しただけなものですから消したのですけれども、どうやら分析上の影響があるようです。作物残留試験は 1 回抽出したものを全部、酸に加水分解した後、メチルエステルに直して測って

いるのです。ですから、メチルエステルがあっても別に何の関係もなく、込みで測れてしまうのですけれども、この代謝試験のときにはどうも使った溶媒に問題がもしかしてあるのかもしれないと思ったのです。

土壌の方も、分析はやはりアセトニトリルで、分析者が違うのです。トマト以降は外国の会社でやっているのです。それまでは国内でやって、そこら辺の手法の違いもあるのかもしれません。

それから、土壌中のラセミの変換の話なのですが、これはたまたま用いた土壌でそうだったということでありまして、あまり結論を急がない方がいいだろう。といいますのは、今まで学会誌で報告されている例を見ますと、場所によってはラセミの比率が変わってきているなどという報告は幾つもありますので、あまり結論を急がない方がいい。確かに変化はそんなにし易いものではないだろうとは思っているのですが、変化しないと言いつ切るのにはまだ少し早過ぎるのではないかとあって、その部分を消しました。

大体、そんなところかなと思います。全体として特に大きな問題はないかと思っています。以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

白井先生、コメントがありましたらお願いいたします。

○ 白井専門委員

私の方からは 27 ページの「表 24 だいつの処理葉における代謝物（%TAR）」で、処理日数 60 日というものがございしますが、これは C 以降が 42 日の数値ではないかと思っていますので、御確認いただくとよろしいかと思っています。

○ 高橋評価専門官

すみません、確認いたします。

○ 白井専門委員

その他は特にございせんが、これは基本的に茎葉処理ですので、土壌からは強く吸着されてしまうとか、土壌からは吸収移行されないとか、あるいはもしかしたら植物体内での吸収移行もそれほど大きくなくて、比較的、親化合物として残っている量が多いというふうな感じで、あとは代謝物としては先ほど言われていますように、B あるいはその抱合体という印象です。

以上であります。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。その他に御意見はございませんでしょうか。

ないようでしたら、次の「7. 一般薬理試験（ラセミ体）」以降についての御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

36 ページの「7. 一般薬理試験（ラセミ体）」でございます。結果は表 31 に出ております。

一般状態、体温、脳波、呼吸・循環器系、消化器系といったところに若干影響が認められるという結果でございました。

続きまして、37 ページの「8. 急性毒性試験（ラセミ体）」でございます。

原体の方につきましては、急性経口毒性試験の結果から見ましても普通物相当で、毒性は強くないという結果でございます。

それから、代謝物 B、C、G、H につきましても、いずれも毒性は弱いという結果でございました。

38 ページで「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験（ラセミ体）」でございますが、眼、皮膚とも認められなかった。

それから、皮膚感作性につきましても陰性の結果でございました。

ここまでは以上でございます。

○ 納屋座長

ここまでの部分に関しまして、毒性の御専門の先生方、コメントがありましたらお願いいたします。

よろしゅうございますか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは「10. 亜急性毒性試験」以降の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

38 ページの「10. 亜急性毒性試験」で「（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）（ラセミ体）〔1982 年、GLP〕」でございます。

結果は 39 ページの表 34 にございますとおり、血液系、肝臓、精巣に若干影響が認められております。

38 ページに戻りまして、14 行目の記載で「回復期間終了時では、肝臓及び肺に異常は

みられなかったが」というところにつきまして、川合先生から特に記載する必要があるかということでコメントをいただいております。それから、精巣につきましては、回復期間終了時にも委縮等が認められたということで、こちらは加筆をいただきました。

無毒性量としましては、雌雄とも 40 ppm という結果でございました。

肝臓及び精巣への影響に関する試験につきましては、[14. (1)] の方で実施しております。亜急性毒性試験の最後のところで御説明させていただきたいと思います。

こちらの試験につきまして、39 ページの 4 行目で、米国の方では 128 ppm の影響を取っておりませんで、無毒性量としましては 128 ppm。

カナダでは、ほぼ日本と同じような結論を出しております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (R 体)」でございます。

結果は表 35 の方になりますが、こちらにつきましても血液生化学的な影響と肝臓への影響が認められております。無毒性量としましては雌雄とも 128 ppm でございました。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) (ラセミ体)」の試験でございます。

結果は表 36 の方に示してございますが、その他表中にないものとしまして、40 ページの 12 行目にございますとおり、100 ppm の肝臓で、絶対及び比重量増加、変色及び肝細胞肥大/過形成が認められたが、組織的には回復性が認められた。それから、これを再評価した結果、組織学的変化は正常～最小の変化であることが確認され、毒性学的に意義がある変化とは考えられなかったということで、一応、現在の評価書 (案) としましては、無毒性量を 100 ppm ということで提案させていただいております。この毒性学的意義という部分につきましては川合先生の方から、EU、カナダと評価が違うのでということで加筆のコメントをいただいたものでございます。

41 ページのところなのですが、カナダ、EU の評価結果でございますが、こちらはこの 100 ppm の組織学的変化を伴った肝重量増加を影響としておりまして、無影響量は 100 ppm 未満ということで結論しております。

三枝先生の方からは、カナダの案を支持したいということで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) (R 体)」でございます。

結果は表 37 の方に示してございますが、血液生化学の方に影響が認められまして、その他肝臓への影響が認められております。無毒性量としましては 10 ppm という結果でございました。

「(5) 6 カ月間亜急性毒性試験 (イヌ) (ラセミ体)」でございます。

こちらにつきましては 400 ppm の雄で、一部の精細管委縮が認められたのですけれども、正常像に分類できる所見であり、検体投与の影響とは考えられなかったということで、無毒性量としましては 100 ppm で結論しております。

川合先生の方から、この「正常像に分類できる」とした根拠資料を確認すべきということでコメントをいただいているのですが、今日は机上の方に配付させていただきました 3 枚とじの「キザロホップエチル追加資料」と右肩に文字を入れさせていただいている資料なのですけれども、こちらの日産化学というのは、かつて、この安評でこの剤が評価されたときにこういったコメント対応をして認められたという結果で、一応、それに基づいている量なのですけれども、具体的にイヌの 26 週間の部分につきましては、最後のページなのですけれども、ここに精巣の病理所見の具体的な表が示してございまして、400 ppm につきましては以下に示す理由から偶発的病変と判断したというようなことに基づいて一応記載しているものでございます。また後ほど、この点についてはコメント等をよろしくお願いいたします。

それから、米国、カナダ等につきましてはこの精巣の所見を取っておりまして、結果としては同じ 100 ppm という無毒性量でございます。

43 ページの「(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体)」でございます。

こちらにつきましては、検体投与による悪影響は認められなかったという結論でございました。

それと、先ほどのラットの精巣に関係した試験でございますが、少し飛びまして 52 ページの「14. その他の試験」の (1) でございます。こちらはラットを用いて肝臓及び精巣に対する影響を検討しております。

肝臓につきましては、投与終了 7 日後の光顕及び電顕とも対照群と同等であり、回復性が認められるという結果でございました。精巣につきましては、やはり影響が継続しておりまして、精子細胞では 7 日後においても壊死及び組織反応が認められるという結果でございました。

ここまでは以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

まず確認をしなければいけないところがあると思いますが、簡単のところから行かせていただきます。川合先生からのコメントで、38 ページの回復期間に関する肝臓と肺の記述はなくていいのではないかとというのがございます。これはなくてもいいのでしょうかけれど

も、あってもいいのかなという気もしたのですが、いかがですか。

○ 川合専門委員

これは書く順番が違うと思うのです。まずこういう特徴があって、それで回復性はどうかというふうに書いてあるだけなのです。ここは上下が逆になっていますね。ですから、回復で何か特徴的なことがあれば書くのですけれども、むしろこの中途半端な行は無いほうがすっきりするかもしれないと、私もまたコメントを出した後にそう判断しましたけれども、いかがでしょうか。何か特定の意図があればいいのですけれどもね。

○ 鈴木調査会座長

これは今の書き方が、毒性に関して表に載せてしまったものは文章にして書かないというような形で書いているものですから、先生が言われるように、いきなり回復の話だけ出てきて何だという話になってしまっているのです。

ですから、実際上は肝臓とか肺で、特に 1,280 ppm では影響が見られていて、回復でそれが消えました、回復しました。それで精巣の方は戻りませんでしたという話なので、それは実は表の方に載っていないのです。ですから、その意味でどこかに書く必要があることはあるのですけれども、先生が言われるように、毒性がここにあってそれで回復したというふうな形にしないと確かに変だということになります。

何かよい表現はないでしょうか。

○ 川合専門委員

特にいいアイデアはないのですけれども、今、申し上げたように整理していただけたら、もう少し読み手がわかるようになるのではないかと思います。少し工夫してください。提案のままですと混乱してしまうかなと思います。

○ 高橋評価専門官

表記としては、少し記載ぶりを整理した上で、肝臓、肺も入れておいてよろしいですか。肝臓、肺は取ってしまいますか。

○ 川合専門委員

要するに毒性学的に意味のあるもので、肺については吟味としては少し疑問が残るでしょう。ですから、評価上重要なものは、この場合は肝臓とか精巣ですね。その辺りを軸にしておまとめ願った方がいいだろうと思います。

○ 納屋座長

すみません、全く専門外の間が口を挟みますが、今のお二人の御意見を折衷しますと、「肝臓において投与期間終了時点に見られた所見は、回復期間では回復していて可逆性で

あったが、」というふうな文章に変えるということでも随分と意味合いが変わってきますね。そういう感じにここは修正していただくと、あと精巣だけは可逆性の変化ではなかったのだということがちゃんとクローズアップできるのかなと思いましたので、記載の方法を少し工夫していただいて、また川合先生たち毒性の専門家の先生方にもう一回見ていただくという形はいかがでしょうか。よろしゅうございますか。

津田先生、高木先生、いかがですか。それでよろしゅうございますか。

○ 津田（洋）専門委員

結構です。

○ 高木専門委員

はい。

○ 納屋座長

三枝先生もそれでよろしゅうございますでしょうか。

○ 三枝専門委員

はい。

○ 納屋座長

それでは、そこはまた工夫をしてフィードバックをしていただくことにしたいと思います。

それから、40 ページの「(3) 90 日間亜急性毒性試験」について確認をしたいと思います。100 ppm の肝臓で重量増加。これは実重量と相対重量と両方上がっている。組織学的な変化もあるのだけれども、これは正常～最小限の変化であるということで、ここを無毒性量としていいのではないかというのが川合先生の御提案だと思います。

三枝先生は、無影響量としてここは見過ごせないという御提案だと思うのです。ですから三枝先生にお尋ねしたいのは、無毒性量とするのであれば容認できるかどうかというお話に他スできるかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

実はそこを議論していただきたかったのです。といいますのは、なぜかこの剤に限っては回復ということをかなりしつこくやっているのですけれども、次の剤になりますと全く回復試験はやっていない。ですから、この 90 日という点を取ればこれは必ず毒性として取られるのではないか。なぜか、この回復試験をしているので、無影響量にするのか、無毒性量にするのかという、ここを実は皆さんに議論していただきたかったのでこういうコメントを出しました。

○ 納屋座長

ありがとうございます。議論のポイントが絞られたと思います。

これまでのこの部会並びに農薬専門調査会全体の合意としましては、肝臓等の重量変化があったときに実重量と相対重量が動いていて、それから病理組織学的所見を伴っている場合には毒性とするということが合意されておりましたので、そういうところからも外れるということも考え合わせて、みんなで議論しなければならない問題だろうと思います。

それで、私、個人的にはここは毒性量として取ってもいいのではないかという気がしますので、毒性の専門の先生方の御意見をお聞かせいただきたいと思います。

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

三枝先生の御意見でいいと思います。

○ 納屋座長

高木先生はいかがですか。

○ 高木専門委員

私も毒性と取った方がよいのではないかと思います。上の用量を見ますと、AST の増加とか、ALT の増加とか、単細胞壊死とかがあるので、どうも肝毒性と絡んでいる可能性があるのではないかと思いますのです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

川合先生、毒性量にしまえという意見に大体なっておりますが、よろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

はい。私ももともとそうなのです。ただ、資料をいろいろ見ていますと、再評価してどうだという話は、実は平成 19 年に出されている安全性に関するコメントの中でもそういうふうにしていますから、メーカーが本当にそういうきちっとエビデンスをもってしているのだったらやむを得ないかなと思ひまして。ですから、むしろそこなのです。そういう経緯で今まで来ていますから、私はそういう資料がなければ当然、ここはポジティブラインだと思います。

そういう今までのディスカッションの経緯も見ますと、譲ってここまでで、ですから、本当に再評価をきちっとして、オリジナルのデータのところもきちっとメーカーが責任を持って対応しているのであればそれは一歩引かざるを得ないかと思いますが、要するにそ

この姿勢なのです。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、鈴木先生、どうぞお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

全体として、ここが基本的にボーダーラインになるという点では全くそのとおりだと思います。現状では、先ほど座長の方から説明があったような点もとりあえず暫定的な問題であって、確実にそうかといいますと必ずしもそうでもない。ですから、個別的に実際は審議をしてその場で決めていかないといけないという状況にはなっていると思います。

その際に判断のポイントは、高木先生が言われていたような、それより高い用量で影響があるからどうだということではなくて、実際はその用量で起きている形態の変化とか生化学的な変化、機能的な変化が毒性なのかどうかという点が唯一、一番大事な判断点でございます。

それからしますと、ここの話は従来の話からしますと比重量と絶対重量が動いていて、病理形態的にもわずかとはいえ影響があることになっていますから、これは毒性量というふうに従来はしてしまったと思うのですが、ただ、そのときに個別の判断を加えた場合、病理形態的な変化が極めて小さいというような話とかそういったようなところから判断すると、この変化で毒性と判断するのか。しなくてもいいのではないかという話が、川合先生が最初に修文されたところの意味合いだと思うのです。どちらで取ってもいいのですけれども、ここをもし無毒性量であるというふうにしてしまうと、従来、ポリシーとして扱ってきた部分と若干抵触する部分は出てきます。

実態として、これは本当に毒性と言えるのか、言えないのかという点で、何かこういう判断をしてみたらいかがかというようにところを川合先生からもし御提案いただいて、これは無毒性量でもいいのではないのかという話になれば、それはそれで決めたらいいのかな。そんなふうに思っております。

○ 川合専門委員

簡単に言うと、実はこれはメーカーが出した資料を本当にきちんと再評価して、その結果の存在がちゃんと立証できればいいだろうと思いますけれども、今までそういう経緯で来ていますから、再評価結果について具体的に調査できるのだったらそれで確認できればいいと思いますが、そうでない限りは、これは超えていますし、書類上では再評価したということでメーカーの方からもコメントが来ていますから、そこをきちんと確認するとい

うことでいかがかなと思います。

○ 納屋座長

三枝先生のコメントの中にもあるのですが、無毒性量の算定に関してこれは大きなファクターにはなりませんので、この試験の 100 ppm を毒性量にしてしまってもいいのかなと思います。あえてここを無毒性量にして、メーカーからのデータをまた我々が丹念に確認して保証してあげるほども、そこまでやらなければいけないような事象でもないような気もいたしますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、この試験に関しまして無毒性量は 100 ppm 未満という事です。

○ 高橋評価専門官

すみません、100 ppm の所見としましては、この肝臓の絶対及び比重量と組織の変化も全部入れて「認められた」というところで切ってしまうということですね。

○ 納屋座長

はい。それで、組織学的変化に回復性があるということは被験物質の影響であるということを実証しているものですので、それでよろしいかと思います。

○ 川合専門委員

したがって、表 36 も少し加筆になるわけですね。わかりました。

○ 納屋座長

ですから、表 36 の 100 ppm のところについては記載が入ります。「毒性所見なし」にはなりません。

今の件はそれでよろしゅうございますか。

○ 鈴木調査会座長

もう一度確認しますと、無毒性量は 100 ppm 未満となるわけですね。

○ 納屋座長

はい。

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

少し見落としまして、表 34 の 1,280 ppm の雄で「精巣の弛緩」というのは何でしょうか。

○ 納屋座長

高橋さん、ここは間違いであれば削除か何か、あるいは説明ができれば御説明をお願いしますか。

○ 高橋評価専門官

すみません、抄録の VIII-31 ページに弛緩ということで、そのままの言葉が使われています。

○ 鈴木調査会座長

これはよくあることで、英語で言いますと flaccid という言葉が当てられます。さわったときに弾力性を失っていて非常にぶよぶよしているという状況のときによく使う言葉です。

○ 納屋座長

なくてもいいですね。私が削除してくださいというのは少し越権行為ですがけれども、削除したらいかがでしょうかという提案をさせていただきます。

もし、よろしければ 42 ページの「(5) 6 カ月間亜急性毒性試験 (イヌ)」のところで

どうぞ。

○ 高木専門委員

1 つだけ、表 35 で、まず血漿コリンエステラーゼは血清の方がいいと思います。

あと、トータルコレステロールが雄で有意に減っているのも、それを付け加えた方がよいのではないかと思います。

○ 納屋座長

高橋さん、御指摘のところはおわかりになりましたか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 納屋座長

それでは、そのように訂正をお願いいたします。

どうぞ。

○ 三枝専門委員

すみません、細かいことなのですが、41 ページの (4) で、11 行目の混餌の量で 10 ppm が抜けていると思うのです。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

すみません、蒸し返して申し訳ないのですが、先ほどの精巢の弛緩は、やはり用量相関的な反応として見る方がよいように思いますから、入れておいた方がよいのではないかと思います。後ほど精巢についてのメカニズム試験みたいなものを、これは行われていますし、そのときのなぜやったのかというような一つの根拠にもなると思いますから、入れておいた方がよいと思います。

○ 津田（洋）専門委員

もっと別の訳を考えた方がいいですね。

○ 廣瀬委員

今までも弛緩という言葉は使ってきていると思います。先ほどどなたかが説明しましたがけれども、委縮してくれば手で押さえると弾力が非常に出てくるということだと思いますので、小型化に伴った変化ということを考えれば、別に入れておいても特に問題はないと思います。

○ 津田（洋）専門委員

弛緩は日本語で緩むという意味ですから、緩んでいるわけではないので、もともとの訳がおかしいので、もしあえて言うのなら軟化とかそういうことではないですか。

○ 廣瀬委員

実際は軟化の方がいいかもしれないですけども、代々使ってきている言葉ではあると思います。

○ 津田（洋）専門委員

いや、直ちに臆するところはないと思います。

○ 納屋座長

すみません、勝手に今から折衷案をまた出します。「弛緩（軟化）」としておく。それでいかがでしょうか。お許しいただけますでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、42ページの「（5）6カ月間亜急性毒性試験」のお話をしてもよろしくございますでしょうか。

400 ppmの精巢に対する変化について、先ほど別紙を見せていただきました。別紙の最

後のページを御覧いただきまして、ここの記載の適否についてまた御検討いただければと思います。川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

斜め読みをした範囲で、しゃきつとしていないですね。本当にそういったクライテリアまで十分わかるような書き方がそこは少し甘いですが、一つの姿勢を示したという意味では評価しておきます。

○ 納屋座長

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

経験的には、こういう限局性の精細管委縮というものは比較的に見るのですけれども、データの上から判断しろと言われると非常に困ります。

○ 納屋座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

すみません、今、読んでいます。

○ 納屋座長

ごめんなさい、それでは先に高木先生からコメントをいただきましょうか。

高木先生、お願いできますでしょうか。

○ 高木専門委員

なかなか判断がつかないのですけれども、例えば像に異常があればそれははっきりするのですけれども、像が正常で、しかし、精細管が委縮したものは影響ではないと言い切っているのか、少し自分の中で疑問があるのですけれども、そうすると必ずしも影響ではないとは言えないのではないかと思います。

○ 川合専門委員

もう少しクライテリア的なもので回答がいただければ納得しやすいのですけれども、状況だけをおまとめ願ったという感じですから、もう一歩、もしコメントをいただければもらいたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

再コメントをしろということですか。

これは経過をお話ししますと、抄録の 22 ページに出てきていると思いますけれども、平成 10 年 11 月 12 日に安評の審査の際にこれが提出されて、安評ではこれでよろしいとい

う判断をしたということでございます。今回、抄録の中にこの記載はありましたけれども、証拠がなかったので証拠を急ぎよ求めたものです。

それで、ここの部分は抜粋ですけども、4の項目で日産化学が書いたものと、実医研でやったデータ担当者が書いたものをお見せしたという話になっております。

○ 納屋座長

今、補足説明がありましたが、御納得いただけますでしょうか。御納得いただければ、この記載はこのままとなりますが、いや、まだ被験物質の影響は否定できないということになれば、ここは検体投与の影響という可能性も考えられたという文章に変えざるを得ないと思いますけれども、いかがでしょうか。

400 ppm で起こったことなので、その下の 100 ppm が無毒性量ですから、ここの所見を否定するとか認めるとか、別に特に食品健康影響評価には影響してこないのです。いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

それで進めてください。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

そうしますと「正常像に分類できる所見ではあったが、検体投与の可能性も否定できなかった」とかというふうな文章にして先に進みましょうか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

すみません、あまり時間がないので、それでは、先に進みます。

そうしますと「10. 亜急性毒性試験」までのところではこれで議論がないということで「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

43 ページの「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」で「(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）（ラセミ体）」でございます。

こちらはあまり毒性所見が認められていなかったのも、事務局の方から事前に用量設定の妥当性等を追記した方がいいであろうかということをお質問させていただいております。その結果、川合先生から加筆した方がいいというコメントをいただきまして、ここにありますとおり、下線部を加筆いたしました。

まず 6 か月の亜急性毒性試験での尿素窒素の増加のことを記載しました。

それから、本試験におきまして、この尿素窒素が 400 ppm で軽度の増加傾向を示したが、統計学的に有意差がなかったので、検体影響とは考えられなかったという旨を記載しました。

最終的な結果としましては、いずれの投与群でも検体投与による悪影響は認められなかったということで、無毒性量としましては 400 ppm と考えております。

カナダの方なのですけれども、こちらの肝比重量の増加を取りまして、無毒性量なのですけれども、100 ppm というふうに結論しております。

44 ページの「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット) (ラセミ体)」でございます。

結果は表 38 にございます。

それから、肝腫瘍が対照群を含む全群で認められました。最終的に再評価を行った結果、いずれの投与群にも対照群との差は認められないという結果でございました。

その他の所見としましては、表 38 にありますとおり、血液への影響、それから、肝臓への影響が認められております。

無毒性量としましては 25 ppm。発がん性は認められなかったという結果でございました。

一応、これに関しまして酵素誘導の試験を追加しておりますので、後ほど説明させていただきます。

45 ページの「(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス) (ラセミ体)」でございます。

こちらにつきましては、川合先生のコメントを受けまして、8 行目以降の副腎の影響につきまして加筆しておりまして、結論としましては比重量の増加が認められましたが、検体投与の影響ではないという結論でございます。

その他、12 行目に精巣委縮の増加傾向が認められた。それから、雄の 320 ppm では肝腫瘍、雌では卵巣黄体腫が認められたけれども、いずれも背景データの範囲内であったということを記載しております。

一般所見としましては表 39 に示してございますが、血液生化学への影響、精巣の絶対比重量の減少、それから、肝臓の所見等が認められておりまして、無毒性量としましては 10 ppm でございます。

川合先生の方から、この肝臓の色素の由来を確認ということでコメントをいただいております。

飛びましてメカニズム試験の方で、53 ページでございます。「(2) ラットを用いた肝酵素誘導試験 (ラセミ体) [1984 年]」が実施されております。

結果としましては、400 ppm の雄を除いてチトクローム P450、チトクローム b5 の増加は認められなかった。雄につきましてはチトクローム P450 の増加が認められているのですけれども、顕著な増加ではないという結論でございました。一方、DNA の増加はないという結果でございました。

「(3) マウスを用いた肝酵素誘導試験 (ラセミ体) [1984 年]」でございます。

こちらにつきましては、いずれの投与群においても、チトクローム P450 の増加は認められないという結果でございました。それから、雄のマウスにつきましては 320 ppm でチトクローム b5 が増加するという結果でございました。その結果を受けまして、チトクローム b5 の弱い誘導剤にはなり得るといような考察をしております。

以上でございます。

○ 納屋座長

ここまでの部分に関しまして、コメントがありましたらお願いいたします。修文案とかが入っておりますので、もう、これを盛り込めばいいという話になるのか、更に何かディスカッションが必要かということになります。

○ 川合専門委員

1 個だけ確認いたします。副腎の話は少し前向きに取り組んで、例えば表 39 辺りにも記載を入れるわけですね。その辺りの対応だけよろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

川合先生からの御指摘で、色素の同定とか推察とかはもうよろしゅうございますね。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 細川専門委員

54 ページの方なのですが「チトクローム b5 の弱誘導剤」という言葉が、こんな言葉はないので削った方がいいと思います。「以上より」から先は削ってしまつて、事実だけ書いておいた方がすっきりすると思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、そのようをお願いいたします。

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

表 38 の「Neu 増加」は、血液中の好中球が増えたということですか。少しわかりにくいのです。

○ 高橋評価専門官

すみません、略称につきましては 62 ページのところにあれして今までこういうふうな略称を用いていたのですけれども、不適切であればまた今後何か御提案をいただければと思います。

○ 納屋座長

とりあえず、別紙 2 のところで略語との対照表がございますので、これでよしとしていただけるのであれば「Neu」にしますが、もし、これはよろしくないということであれば、津田先生、別の略語か何かを御提案いただけませんかでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

「好中球」でいいと思います。普通、ヒトの臨床検査でも好中球は略すこともなく、そのまま書いてありますし「Neu」とわざわざ略す理由はないと思います。

○ 納屋座長

高橋さん、この表では後ろにまだ余白がありますので、ここを「好中球」というふうに書き換えてもスペース的には大丈夫なのですが、そういたしましょうか。

○ 廣瀬委員

その辺りは、この部会だけではなくて他の部会にも関係してきますので、全体でもう一度見直すとかそういう方がいいと思います。

○ 納屋座長

そういたしますと、その件は鈴木座長にお願いすることにして、農薬専門調査会の部会全体での統一を図ることと、更に、できましたら幹事会等で、この専門調査会全体でもう一回見直しでもしていただいた方がよろしいかなと思いますので、議事録に残しておいてください。

他にございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

ないようでございますので、それでは「12. 生殖発生毒性試験」の説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

すみません、戻って恐縮なのですが、マウスの発がん性試験で、今、川合先生の方から副腎の記載を表中にもということでコメントをいただいたのですが、これは最終的に検体

投与の影響とは考えなかったということで結論しておりまして、この書きぶりによろしいですか。もし検体投与ということであれば、表中にも入れて、この記載を少し変える必要があると思うのです。

○ 川合専門委員

この副腎の影響のとらえ方が逆ですからね。ですから、くくりが違うととらえ方も随分違うでしょうからと思うのですけれども、私が書きましたように、他の資料を見ていますと、これらに関しては日本の場合と少し違うみたいですから、そういうことを承知の上だったら追記の必要はないと思います。

○ 納屋座長

それでは、文中の記載のみにして、表の中に入れないということによろしいということですね。よろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、46 ページの「12. 生殖発生毒性試験」で「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) (ラセミ体)」でございます。

結果は表 40 に記載してございますが、親動物の方では体重増加抑制が認められております。児動物の方では生存児数の減少他、脾臓や胸線の重量減少が認められております。

こちらにつきまして、48 ページに納屋先生から、この生存児数減少を繁殖毒性の指標として取って判断するのがよいのではないかとということでコメントをいただきまして、一応、そこを受けた修文の形で、47 ページの 1 行目なのですが「100 ppm 以下では繁殖能に対する影響は認められなかった」という形の修文をさせていただいております。

この点につきまして、47 ページの 10～11 行目で、アメリカの方では 400 ppm のところで、繁殖能に関しては生産児数の減少が認められたということで、影響というふうに取っているようでございます。

カナダにつきましては、特に繁殖ということでは取っておりませんで、児動物と親動物の無毒性量ということで示されております。

EU につきましても、修文前の日本と同じく、繁殖毒性としてはとらえていないというような無毒性量の結果でございました。

48 ページの「(2) 発生毒性試験 (ラット) (ラセミ体)」でございます。こちらは帝王切開群と哺育群に分けて試験が実施されております。哺育群につきましては、8 週時に 2 例を残して、全例を解剖したという結果でございました。

結果としましては、300 mg/kg 体重/日投与群の胎児で、14 肋骨の発生頻度が有意に増

加したという結果でございました。こちらにつきましては、哺育群の8週齢時には異常は認められないという結果でございました。これを受けまして、生後発育の過程で消失するという考察がされております。

無毒性量としましては、100 mg/kg 体重/日以上之母動物で体重増加抑制等が認められましたので、母動物が30 mg/kg 体重/日、胎児で100 mg/kg 体重/日であると考えられました。

米国の結果でございますが、母動物が30 mg/kg 体重/日、児動物は特に影響がないということで300 mg/kg 体重/日という無毒性量になっております。

カナダは、日本と同じ結果でございました。

EUにつきましては、胎児、哺育児を分けたような形で無毒性量が設定されておりまして、哺育児の300 mg/kg 体重/日を影響としてとらえておりますので、胎児の無毒性量が30 mg/kg 体重/日という結果でございました。それから、母動物は日本と一緒にの結果でございます。

納屋先生の方からは、事務局案でよいということでコメントをいただきました。

その他、書きぶりについて事務局の方から書き方を整理させていただいたコメントをさせていただきますまして、納屋先生の方から了解をいただいております。

50 ページで「(3) 発生毒性試験(ウサギ)(ラセミ体)①」でございます。

こちらにつきましては、60 mg/kg 体重/日の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少、甲状腺及び胸線の重量減少が認められております。胎児では影響が認められませんでしたので、無毒性量は母動物で30 mg/kg 体重/日、胎児につきましては60 mg/kg 体重/日という結果でございました。

カナダにつきましては、この30 mg/kg 体重/日の胎児で骨化遅延を取っているという結果でございます。

納屋先生の方から、このカナダの指摘が確認できないということで、事務局案の支持をいただいております。

「(4) 発生毒性試験(ウサギ)(ラセミ体)②」でございます。

こちらにつきましても、60 mg/kg 体重/日の母動物で体重増加抑制等が認められまして、胎児では影響が認められないという結果でしたので、母動物が20 mg/kg 体重/日、胎児では60 mg/kg 体重/日が無毒性量でございました。

カナダにつきましては、母動物、胎児とも影響を取っておりませんので、無毒性量としましては母動物、胎児とも60 mg/kg 体重/日という結果でございました。

納屋先生の方から、EPA とカナダの違いをいただいているのですけれども、EPA の方の

判断を採用ということで、上に書かせていただいている案で適切ではないかというコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。ここの部分に関しましてコメントをお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

「(1) 2 世代繁殖試験」で最高用量の 400 ppm で見られた子どもが哺育初期に若干死ぬという話をどう見るかなのですが、死ぬといっても 90% 以上の生存率は残していますから、そうものすごく強い影響ではないというのがまず第 1 点。

次に、この影響を繁殖の影響と見るのか、子どもに対する一般的な毒性の結果と見るのかが一つの鍵になるかなというようなところはあって、母親の哺育中の体重の推移等を見てみますと、それは抄録の 120 ページ辺りに出てくる非常に見にくい表なのですが、真ん中辺りにある哺育中の親動物の体重の増分の話になります。

それからしますと、400 ppm のところには母親についてあまり影響がないように見受けられるので、ということは、どうも子どもの生存性というよりは、この剤がミルクを通じて何らかの悪影響を及ぼしたのではないかという可能性の方が強いのではないかと。そうしますと、繁殖影響というよりは子どもに対する毒性と取る方がいいのではないのかと思うのですが、納屋先生、その辺はいかがでしょうか。

○ 納屋座長

今、鈴木先生から御説明いただいたように、生後 0 日から 4 日の間で最高用量で子どもが死んでおります。それで、お母さんの一般状態は特に悪くないようです。これを 2 世代繰り返してやったら F_1 の子ども、 F_2 の子どもが同じように 0~4 日の間で死んでいるので、最高用量で子どもが死ぬというのは被験物質の影響であることは間違いありません。あとは、それを親側の影響なのか、子ども側の影響なのか、どちらと取るのだという、ここの判断の分かれ目なのです。

私は、これは親の影響というふうに EPA が取っているので、そういうふうに言っているのだったらそちらに併せてしまおうかという、非常にいいかげんな、打算的なところでそちらにいたしました。親には体重変化とかがないので、子どもに対する影響というふうにとれるのではないかと。今の鈴木先生の御指摘もごもっともなのです。あえて親側の影響にしなければならないという積極的な根拠を私は持っておりませんので、これを子ども側の影響だと考えても差し支えないと思います。このときに子どもの体重はやはり少し

低いですし、それから、この４日間の生存率が少し落ちているということで、子ども側の影響の方がより大きいというふうな判断をすることは適切だろうと思います。

そういうふうに考えますと、繁殖毒性ではない。児動物に対する影響だということになりますので、繁殖毒性があるというふうな判断はまた訂正しなければならないと思います。それでよろしゅうございますでしょうか。

他の先生方から御意見がなければ、生殖のところは以上にいたしまして、次に進みたいと思います。すみません、本来ならば１５時半でこの剤は終わっていなければいけなかったのですが、申し訳ありません、少し急いでいただけますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、５１ページの「１３．遺伝毒性試験（ラセミ体）」でございます。原体、代謝物とも実施されておりまして、結果としましてはすべて陰性という結果でございました。

太田先生の方から、マウスの小核試験の再試験が必要かどうかというようなコメントが出ているのですけれども、本間先生の方から特に再試験の必要はないというような考察を含めた形でコメントをいただいております。

それから、一部、表中を修正させていただきます。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございます。本日は遺伝毒性に関する先生、お二人御欠席なのですが、事前にコメントをいただいておりますので、修文あるいは対応とかができておりますので、他の先生方からコメントがなければこれで了とさせていただきたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、その他のメカニズム確認試験についても御説明をいただいておりますので、最後の「III．食品健康影響評価」の御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

５５ページの「III．食品健康影響評価」でございます。

まずラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収が速やかであったこと。組織残留性及び蓄積性は認められなかったこと。それから、主要代謝経路としては雄では糞中、雌で

は尿中の割合が少し雄より高くなるという結果でございました。主要代謝物は B、G でございました。

植物体内運命試験で、可食部の残留量は微量であり、主要代謝物は B とその抱合体であるという結果でございました。

作残試験等は割愛いたします。

毒性試験の結果から、標的臓器としましては肝臓及び精巣に認められ、発がん性、催奇形性、それから「繁殖能に対する影響」を復活しまして、及び遺伝毒性は認められなかったという結果でございます。

ラセミ体及び R 体の試験の比較から、両者の動態及び代謝は同等であり、毒性プロファイル及び毒性の程度も同等であると考えられた。

各種試験結果及び分析法を踏まえ、暴露評価対象化合物をキザロホップエチル（親化合物）及び代謝物 B と設定した。

これを受けまして、無毒性量等を表 45 に示してございますが、最も小さかったものがラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験における 0.9 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 0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定しました。

それで、この暴露評価対象化合物をできるだけ詳しく記載したいと考えておりまして、事務局から内容を御検討くださいということでコメントさせていただきまして、石井先生の方からコメントをいただいております。これを具体的に評価書の食品健康影響評価のどこかに入れるべきか、またどんな文章がいいか、御示唆をいただければと思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

ありがとうございました。

まずは、対象化合物をどうするかについて議論を進めていただきたいと思います。石井先生から御提案いただいた形でよろしゅうございますでしょうか。

石井先生、補足説明等がありましたらお願いいたします。

○ 石井専門委員

これは、アメリカは大体こんな言い方をしておるのです。

それで、オーストラリアの話は聞いていませんか。その話をどうするかということなのです。一般にキザロホップは P を付けなければ、エチルと書けばラセミ体ということが了解できるのならばそれでいいと思うのです。いちいち細かくごちゃごちゃ言うよりは、日

本の場合はキザロホップエチルとして評価する。だけれども、オーストラリアの話が出てくると一体どうするのでしょうかということをもたつて考えなければいかぬのです。それで毒性が違うなどと言われると、ますます、それはそれでまた別にやらなければならないのかというふうになりますしね。

○ 鈴木調査会座長

先生、オーストラリアのというのはキザロホップテフリルの話ですか。

○ 石井専門委員

はい。

○ 鈴木調査会座長

テフリルは、今回は除外すると最初のお話ししませんでしたか。ですから、エチルと P エチルの話で、テフリルのデータはありませんし、判断できないので、それは別途審議するという形にしないとまずいのではないかと最初の説明のときにしたような気がしていたのですが、そのときにオーストラリアのテフリルについては肝臓のがんのこととペルオキシゾームの増殖の話が MRL 決定の問題の欄外に書いてありまして、どうも、このキザロホップエチル関係の話と少し違うのではないかという印象を持っていることもあって、出ていないのだったら、これは一緒にしない方がいいのではないかと思っていました。

○ 石井専門委員

そうだと思うのです。ですから、もし従来の言い方でこういうラセミ体の場合は、特にこのキザロホップの場合はキザロホップエチルと書けば、それはエチルと酸は勿論入ることになるのですね。酸体と書いてしまえばそれで入ってしまうと思うのです。正確に書こうと思えば R と S とで書かなければいけませんけれどもね。

○ 鈴木調査会座長

その酸体というものが代謝物 B ということでいいわけですね。

○ 石井専門委員

はい。それで、実際に測定は B 体にして測定しているのです。全部、1 回抽出したものを加水分解して酸にして、その酸をエステルにもう一回戻して測定するというやり方を取っていますので、要するにトータルの酸を測っている形になります。それで最後はエチル体に換算しておりますので、だからキザロホップエチルで、しかも代謝物の B 体を含むという言い方をしておけばよろしいかと思うのです。

○ 納屋座長

そうしますと、最初の事務局案の記載でよろしいということになりますでしょうか。55

ページの 26～27 行目に「食品中の暴露評価対象物質をキザロホップエチル（親化合物）及び代謝物 B と設定した」というふうに書いておりますが、これでよろしいということになりますでしょうか。

○ 石井専門委員

B というものがラセミ体ですね。

○ 高橋評価専門官

B は酸です。

○ 石井専門委員

酸のラセミ体ですね。それでよろしいかと思えます。

○ 納屋座長

それでは、次に ADI の根拠に関しましてですが、この御提案でよろしゅうございますでしょうか。

特にコメントがないようですので、それでは事務局案のとおりにさせていただきたいと思えます。ありがとうございます。

以上の結果、ADI を決めていただきました。ありがとうございました。

今後の進め方についての御説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

本日、特段メーカーの方に戻すコメントはないと承知しております。評価書の修正をいただいておりますので、事務局の方でまた修正しまして先生の方に御確認いただきたいと思います。

以上でございます。

○ 納屋座長

それでは、よろしくお願いいたします。

どうもありがとうございました。座長の不手際で少々時間を超過してしまいました。次の剤はスピーディーにやりたいと思いますが、ほんのわずかだけ休憩したいと思います。あの時計で 15 時 50 分まで休んでもお許しいただけますでしょうか。よろしゅうございますか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

それでは、よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○ 納屋座長

時間になりましたのでまた再開いたしますが、先ほどのキザロホップエチルの評価のことで1点説明不足のところがありましたので、少し時間をいただいて御説明させていただきます。

マウスの亜急性毒性試験で、無毒性量が100 ppm未満ということになりました。しかしながら、マウスの18か月の発がん性試験が行われておりまして、ここで無毒性量が10 ppmということで取れておりますので、ADIの算定に当たっては特に支障はないということを経済的に確認しなければならなかったのですが、あまりにも時間を気にし過ぎましてこれを省略してしまいまして申し訳ございません。御了解いただければと思います。

それでは、次の剤について始めたいと思います。農薬ペントキサゾンの食品健康影響評価について、経緯を含めて事務局より御説明をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

ペントキサゾンの評価書の説明をいたします。

まず、3ページ目の上の方にこれまでの審議の経緯が書いてございます。この剤は今まで総合評価第二部会、小澤座長のところで2回審議されております。その後、部会の再構築か何かいろいろございまして、一番コメントを出された太田先生がこちらの部会に移ってきましたので、太田先生がいる部会で3回目の審議を行うことになっております。

1997年に、初回の農薬登録がございまして。

2006年に、ひえの適用拡大で意見聴取が求められております。

2006年10月に、総合評価第二部会で審議されております。そのときに大きなコメントが2つ出されております。試験を追加で行ってくださいという2つのコメントでして、代謝物2種類について遺伝毒性の追加試験を行ってくださいということが1つ。もう一つが、同じ代謝物2つを膀胱内に投与して、それを見てくださという大きなコメントがございました。その結果、2008年2月まで第2回目の審議が行われておりません。

それで、2008年2月に総合評価第二部会の方で審議が行われまして、そこで再度、太田先生の方から遺伝毒性関係の追加の試験要求が出されております。

その試験が3月10日に出されておりますので、本日、確認評価第一部会での議論となっております。

本日、太田先生がお休みなのですが、事前にメールで意見はいただいております。

この剤は、部会の異動もあったのですが、最初から議論に参加している先生方は4人おりました、鈴木先生、太田先生、石井先生、廣瀬先生がおりますので、そのうち3名そろっておりますので、不明な点とか詳細な点がありましたら是非サポートをお願いしたいと思います。

それで、議論していただくポイントは2つございます。

まず太田先生からいただいたコメントについてで、最初に説明しておきますが、太田先生の方からメールで、申請者からの回答については了承ということをしていただいております。

もう一つ、議論のポイントがございまして、これは審議に大分間があった剤でして、肝臓の所見の取り方がその間、この農薬専門調査会といたしましては変わったことがございます。その関係で2つの毒性試験について肝臓の所見の取り方が変わってしまったということがございまして、そのためにADIの根拠となる試験が動いております。このことを議論していただければと思います。

少し経緯が長くなりましたが、評価書（案）の中身の説明に移ります。

6ページをお願いいたします。「要約」の真ん中辺りにグレーでマーカーが付けてございます。これは事務局の方で事前に訂正した部分です。

「要約」の10～14行目は、以前の評価書（案）には記載されておりましたが、今はどの評価書にも書いてございますので、この部分を追加しております。

15～20行目の部分は、ADIの設定の根拠になった試験が、肝臓の所見の取り方が変わったということで入れ替えが起こっております。以前のADIの設定根拠は、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の6.92 mg/kg 体重/日というものが根拠でしたが、見直した結果、イヌの慢性毒性試験の23.1 mg/kg 体重/日が根拠になるということで直してございます。

川合先生の方から、全体に対してのコメントになるかと思うのですが、ボックスにありますように意見をいただいております。

8ページ目をお願いいたします。真ん中の17行目のボックスのところですが、永田先生の方から考察云々というコメントをいただいております。

その下の19行目以下の「② 吸収率」は以前の評価書に記載していませんでしたが、今では記載することになっておりますので、3行を追記しております。

9ページ目の方で表2の注)の2行目です。「低用量群」の「群」を追加という意見を永田先生よりいただいております。

同じ9ページ目で、細川先生と永田先生より意見をいただいております。

10ページ目の2行目の「③ 反復経口投与」の数行も以前の評価書にはなかったのです

が、今では追記するということで追加しております。

11 ページ目の 2 行目の抱合体の反応の書き方について、細川先生より意見をいただいております。

12 ページ目の表の下(注)で「 T_{max} ：低用量群」と、同じ行のところで「群」が 3 か所ございますが、これも追加という永田先生の意見をいただいております。

14 ページ目の 2 行目のボックスのところでは、ここで細川先生と永田先生より考察云々というコメントをいただいております。

大分飛ばしていただきまして、20 ページ目の下半分のところで、魚介類について意見聴取が求められておりますので、そのデータをここに追記しております。

また大分飛んでいただきまして、23 ページ目の「10. 亜急性毒性試験」の「(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)」です。ここで表 19 の雄の 2,000 ppm 以上のところで肝比重量増加に見え消し線が引いてございますが、ここを毒性と取らないと雄の無毒性量が 400 ppm から 2,000 ppm に変わるということが書いてございます。

ここでも川合先生の方から、23～24 ページにまたがったボックスのところでコメントをいただいております。

24 ページ目の下の方、16 行目以下、川合先生からコメントをいただいております。ここで、前回の第 2 回目の審議のときに柳井先生からいただいたコメントを議論しております。そのときに申請者からいただいた回答の内容をここに追加したらいいのではないかとというコメントをいただいております。そのときに申請者からいただいたコメントを 25 ページ目の上のボックスにそのままコピー&ペーストで貼り付けてございます。

ここで前回の議事録を見ますと、吉田先生からいろいろ意見をいただいております。好酸性小体の発生は投与による影響と考えますという御意見が出されております。小澤座長の方からまとめといたしましては、毒性学的意義がないとするには証拠が不十分だが、これ以上の資料の要求はしないということで、書きぶりを若干変更する必要があるというコメントをいただいております。

25～26 ページ目の「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の「(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)」がでございます。ここで 26 ページ目の 9 行目に、無毒性量は 1,000 ppm、雄では 23.1 mg/kg 体重/日という値が出ておりますが、これが見直した結果、ADI の設定根拠になっております。

27 ページ目の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のラットの結果なのですが、表 27 で雄の 1,000 ppm 以下のところで肝比重量の増加が見え消し線で書いてございます。

その結果、上の 3 行目に見え消し線を書いてありますが、雄で 200 ppm (6.92 mg/kg 体重/日) という値が前回の ADI の根拠になっておりました。

ここでも川合先生の方からコメントをいただいております。

28 ページ目の下半分の 4 行目以下のところで鈴木先生よりコメントをいただいております。これは第 1 回目のときのコメントに対する回答を第 2 回目に出されたのですが、古い文献を引用した回答であったがため、再考察をしてくださいということで、改めて回答が申請者より提出されております。

29 ページ目の真ん中に津田先生よりのコメントをボックスでいただいております。

それで 2 つ目のポツなのですが、これは事務局の転記ミスということで、大変申し訳ございませんでした。

あと、津田先生からメールでコメントをいただいております、本剤は高用量でしか発がんしないが、明らかな発がん物質ですという重要な文言をいただいております、ここには記載しておりませんが、今、口頭で説明いたしました。

29 ページ目の最後のグレーでマークしてあるところは、以前なかったのですが、今回追記しております。

ずっと飛んでいただきまして、32 ページ目の「13. 遺伝毒性試験」です。ここで太田先生の方から過去 2 回の審議でそれぞれコメントを出しております、大分議論されております。

第 1 回目のときには、35 ページ目に最初から行った試験と追加で要求を受けて行った試験をすべてとりまとめて書いてございます。ここで上から 3 つ目の代謝物 VIII と 4 番目の代謝物 X について、何かしら体内で反応を受けて活性が高いような物質になって、それが膀胱内の DNA と何か反応を起こすのではないかとということがいろいろ当初から議論されています。太田先生の方からは、第 1 回目のときに代謝物 VIII と代謝物 X について、この遺伝毒性試験を行ってくださいというようなコメントをもらっています。それで申請者の方から追加でデータが出てきております。

第 2 回目の前回の審議では、太田先生の方から、代謝物 VIII についてはどうも遺伝毒性はなさそうだというような発言が議事録にありました。ただ代謝物 X の方については、やはり *in vitro* で何かしらあるのではないかとということで、改めて太田先生から追加の要求がありました。それが 32 ページ目の下の 14 行目以下のボックスで「追加資料要求事項 2」という追加の試験の内容になっております。

それで、申請者の方と事前にどんな試験設計をしたらいいのかということは専門の先生

方といろいろ御相談いただきまして「2 回反復投与によるラット膀胱コメットアッセイ及び小核試験（2 回反復投与試験）」、更に「4 週間反復投与によるラット膀胱コメットアッセイ及び小核試験」の 2 種類を実施しております。その結果が 33 ページ目のボックスにずっと書いてございまして、申請者の結論といたしましては 33 ページ目の下から 8 行目に書いてございます。この 2 つの試験の結果より、ペントキサゾン原体は雌 F344 ラットに対して染色体異常を誘発せず、また、DNA 傷害を引き起こさないものと考えられたというふうに結論付けております。

これに対して太田先生からメールでいただいておりますが、34 ページ目の 3 つ目のパラグラフです。「代謝物 X は *in vivo* 試験では DNA 損傷性も染色体異常誘発性もありますが、ペントキサゾン原体の投与による *in vivo* 試験ではいずれも検出できなかったことから、ペントキサゾンには生体にとって特に問題となるような遺伝毒性はないとする申請者の解答を了承します」というお答えをいただいております。

その下に太田先生と西川先生より「追加資料要求事項 3」というものがありますが、太田先生からは 35 ページ目の表 33 の遺伝毒性試験の概要で代謝物 VIII と代謝物 X で追加をしていただいたのですが、その結果を見た際に申請者の結果の取り方が間違っているのではないかということで、例えば代謝物 VIII の真ん中の染色体異常試験で、これは申請者が陰性にしてきたのですが、これは陽性の間違いではないかということの指摘を前回受けておまして修正をかけております。

34 ページ目の西川先生の要求なのですが、これはページが大分飛んで申し訳ないのですが、28 ページ目の表 28 で雄と雌それぞれ 80 匹で検査をしていますが、もとの表を見ると、雌の 5,000 ppm という投与群では足し合わせると 84 匹になってしまい、4 匹多いというコメントを西川先生からいただいております。もとの抄録の方はそれを受けて見直して修正をいただいております。

あちこちページが飛んで申し訳ないのですが、38 ページ目の（4）と 39 ページ目の（5）が先ほどの太田先生の 2 回目の追加で試験を行ってくださいという要求の試験で、2 回行っていたので、ここにその他試験で追記してございます。

39 ページ目の（6）が第 1 回目で廣瀬先生からいただいたコメントでして、膀胱内に代謝物 VIII と代謝物 X を投与して実験を行ってくださいという試験を行っていただきました。その結果についてここに追記してございます。

41 ページ目に行っていただきますと「III. 食品健康影響評価」がございまして、41 ページ目の 30～32 行目は要約と同じように、今の評価書ではどの剤にも書いてありますので、

ここに追記してございます。

42 ページ目の表 36 の動物種のラットの最初の 90 日間亜急性毒性試験と 2 番目の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のところで、肝臓の所見の取り方で無毒性量、最小毒性量が動いているということで、グレーでマークしてございます。

43 ページ目に、ADI の根拠になる試験が動いたので、その旨をここに訂正してございます。

ここで川合先生から肝臓に対するコメントをいただいております。

すみません、非常に駆け足で説明したのですが、以上でございます。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。これまでの経緯を含めて全体の御紹介をいただきました。それで、肝臓がポイントであるという川合先生の御指摘を念頭に置きながら全体を見ていただいたと思います。

少し追加で説明させていただきますが、7 ページの「7. 開発の経緯」につきまして、34~37 行目の間をもう少し具体的に理解しやすいように臼井先生から追加の修文をいただけるということでございますので、また事務局にお届けいただけるということですので、よろしくお願いしたいと思います。

どうぞ。

○ 臼井専門委員

こちらの方に何ページか、鈴木先生の方から「Prottox 阻害剤である」という表現がございましたので、その点を記載していただくとよろしいのではないかと思います。

ただ、植物の場合はそれによって活性酸素が発生、一重項酸素なのですが、活性酸素の脂質過酸化とか破壊とか、そういうふうなことから白化とか枯死に至るということが作用機序になっていると思いますので、そのようなことを記入していただけるとよろしいのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

それは多分、葉緑体合成阻害のことと、今、先生が言われたような話ということですね。

○ 臼井専門委員

そうです。これと Prottox はクロロフィルとヘムとの合成の前駆体に、多分、動物ですとヘムの方に物質が来るかもしれませんが、植物ですとクロロフィルとヘムと両方に関係してくる。

ただ、その間に光増感作用をするプロトポルフィリン IX が集積しまして、それによっ

て一重項酸素が発生して、この過酸化障害が起きるとというのが植物の場合の作用点であるということなのですが、よろしくお願いいたします。

○ 納屋座長

後日、臼井先生から具体的にこういうふうに書いたらどうかという御提案をいただけると思いますので、よろしくお願いします。

それから、6 ページ目の川合先生のコメントにつきましては、これを踏まえた上で先に進んで、最後にここにまた戻るという形にしたいと思います。

次に 8 ページの、永田先生から半減期が長いことの考察を加えた方がいいということですが、これは事務局では手に負えないと思うので、永田先生に案を書いていただくのが一番早いのではないかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

半分、私の興味で、他の部分には比較的早かったのですけれども、これだけ非常に遅いのです。ですから私もわからなくて、もしあればということで書いただけなのです。

○ 納屋座長

どうぞ。

○ 細川専門委員

これは多分、血球に移行するので、それがかなり大きく影響しているのではないですか。血球移行性のものは半減期が妙に延びるものが多いので、血球移行性が高いというのがやはり原因になると考えた方が考えやすいと思います。

○ 鈴木調査会座長

まさしくそのとおりで、前の部会るとき、平成 18 年の段階で小澤先生がそのことを指摘されています。血球の半減期が例えば 208 時間、雌でも 101 時間あるというような話をしておりまして、ただ、血球中の何に結合しているのかまではこの剤についてはわかっていません。ただ、そこの現象からするとそういうことになっていまして、書き方を、先生の意見を入れて、13～14 行目のところの「赤血球中放射能濃度は、約 98～208 時間の半減期で緩慢に減少した」という形を何か変えますか。血球では非常に半減期が長かったというような形のことがわかるように。

○ 永田専門委員

ですから、要は他の組織とかと比べると非常に長いという表現ではいいのかなと思うのです。ここだけで見ますと他との比較が見えませんが、むしろそういう比較論で書けばわかりやすいかなと思うのです。

○ 鈴木調査会座長

そうしますと、他の組織に比べて著しく長かったということを書き加えさせていただく。
それでよろしいですね。

○ 永田専門委員

はい。

○ 鈴木調査会座長

どうもありがとうございます。

○ 納屋座長

それでは、今のところはそうようにお願いいたします。

それから、14 ページですが、細川先生と永田先生から、やはり考察が必要であるというコメントをいただいておりますので、これも先生方からアイデアをいただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 細川専門委員

アイデアというよりは、この不思議な現象で、この表 9 のデータで、特に雄なのですが、カニューレをしたら尿中排泄量が増えた。普通は逆ですね。腸肝循環をするので、カニューレをすると尿中排泄量が減るのが普通なのです。それが増えているので、何か実験法に問題があるのか。こんな現象は普通あり得ないので、これはもし実験法がちゃんとしているのかどうかという検討をしてもらいたいという意味で書いたのです。これは明らかな矛盾です。

○ 永田専門委員

私も同じで、考察というのはその部分を踏まえて重要ということなのです。

○ 鈴木調査会座長

多分、この件に関しては、性差という話はあまり、そういう言葉を使って議論はしなかったと思います。

ただ、先ほど血液のところでも申し上げたように、やはり雄と雌であからさまに数値自体が違います。ですから、現象論として雄と雌の間に差があるらしいというのは確かだと思います。

実際上は、もう一度、その点についてきちんとした回答を得ないと ADI 設定まで行けないのかどうか、その辺のところについて御判断をいただきたいのと、もし、今の実験上の問題等も含めて修文として何か適当な御提案があれば伺いたいと思っています。

○ 細川専門委員

これに関しては、尿中に代謝物 X が多いのです。あとの毒性試験で代謝物 X が関係してくるとすると、この尿中の排泄物の試験がちゃんとしているかどうかというのは少し影響があるのではないかと思うのですけれども、特にあまりにも不思議な、普通の薬物動態の常識ではあり得ない現象が起こっているのです、これは雄と雌の性差というよりは、この雄の実験に問題があるのではないかというのが私の考えです。

○ 鈴木調査会座長

それをどうしましょうか。

ただ、實際上、代謝物 X が尿中に出てきて膀胱の上皮に対して増殖性の変化をもたらすことについても一応追加実験などで確認されてきているので、放射性同位元素でラベルした化合物ですし、その意味でちょっとした主義でものすごく大きな誤差が生ずることがよくあるので、なかなかその辺が難しいと思っているのですが、いかがですか。

○ 細川専門委員

その意味でしようがないかもしれないのですけれども、ちょっとした申請者のコメントが欲しいという気がするのですが、今日結論を出さなければいけないのでしたか。

○ 納屋座長

総合的に考えて無理だということになれば、また突き返すことにはなりませんが、最初に課長補佐から説明を受けた中では ADI の審議まで行けそうかなという感じはしてありましたので、もし、ここがどうしてもないとだめだということになればまたということになります。

○ 細川専門委員

あと、今日は本間先生も太田先生もいないのでよくわからないのですけれども、私は全然素人なのですが、*in vitro* の試験で陽性が出て、*in vivo* であまり陽性が出なくて、結論として、これは遺伝毒性ではないという結論になっているのですけれども、ここの飛躍がわからないのです。後でここのところは聞きたいと思っています。

○ 永田専門委員

今の話ですけれども、これはカニューレーションした実験ですが、前の表 6 と表 7 も、雄の糞中と尿中の割合から言いますと、ここの値は明らかにおかしいのです。ですから、そういう意味でデータの私としては少し受け入れ難いというのが正直なところで、ただ、かといって、これで ADI が取れないことにはならないと思うのですけれども、データのやはりおかしいのではないかと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。ここの 13 ページの④の胆汁中排泄の試験を評価資料にはできないという御意見だと思うのですが、これが参考資料になったときに何か後々に影響いたしますでしょうか。

それでもいいですか。参考資料に落とした方がいいということですね。

○ 永田専門委員

はい。

○ 納屋座長

それで全体的な評価に影響しないのであれば、この試験は評価できないということで参考資料扱いにするということはいかがでしょうか。

鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

この件に関しては、小澤先生がかなりきちんとした説明をされておりまして、参考資料にしろというようなことは一度も聞いたことがありません。一応、資料としては使っているのではないかとと思います。ですから、幾らなんでも実験がおかしいというようなことを言うのだったら、きちんとした、どこがおかしいと言わないと、それは少し非科学的だと思います。

○ 細川専門委員

どこがおかしいというのは、他のデータと比較したときに尿中の排泄量が増えること自体はおかしいですね。カニュレーションすると、比率から行くと、実際には減るはずですよ。それが増えること自体は科学的におかしいと言えます。

○ 永田専門委員

表 7 を見ていただきたいのですが、これで糞中と尿中、雄と雌の例えば 2 mg/kg 体重と 500 mg/kg 体重を比べて、表 9 の 500 mg/kg 体重の尿中の排泄量の方は合っているのです。そうしますと、カニュレーションした方の尿中の値もこれに合わないとはやはりおかしいと思うのです。

このデータは表 7 だけではなくて、その前の表 6 のデータも、結局、表 7 と表 6 のデータは排泄のレシオが尿中、糞中ともに比較的よく合っています。ところが、ここのカニュレーション、例えば胆汁と糞中を足せばいいのかもしれませんが、尿中があまりに増えているのはやはり理解できないというのが私の考えなのです。

○ 鈴木調査会座長

尿中が増えているというのは経時的な形なので、どういうことになりますか。どうして

増えているというふうに言えるのか。

これは投与した量に対してのパーセンテージで、時間で経過していくとこういうふうになりますという話ですから、あり得ない数値ではないような気がするのですが。

○ 細川専門委員

鈴木先生のおっしゃる意味がわからないのですが、要するに全体の投与量に対するパーセントということですね。それで、この場合、尿中に出てくるものは、吸収されたもので胆汁に出ないものが全部尿中に行っているわけですね。そうすると、その前の表 6、表 7 も同じことですからね。

○ 鈴木調査会座長

これは、吸収が非常に早ければというようなところの問題と絡んでくるのではないでしょうか。

○ 細川専門委員

すみません、ここであまり議論をするのもなんですから、これ自体は現象としては減少なのですが、ここであまり時間をかけると肝心の後半の部分が議論できなくなってしまうのでね。

○ 佐藤課長補佐

やり方としてはいろいろあるかと思うのですが、参考資料にするという意見もございました。ただ、一方で小澤先生の方の部会で議論されてきたということもありましたので、ここについてはとりあえず置いておいて先に進んで、仮に ADI の案が出た場合に改めて申請者に、この部分は追加で考察をしてくださいというようなお願いをしてもいいのかなということもあります。

○ 納屋座長

今の佐藤課長補佐の御提案で、先に進めてもよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは、ここは保留ということで先に進みたいと思います。

20 ページの「(2) 魚介類における最大推定残留値」が新たに追加されたということですが、ここで特に議論をする必要がありましたらコメントをお願いしたいと思います。

よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは、毒性試験のところでは。

どうぞ。

○ 高木専門委員

すみません、その前に、これは事務局へのお願いなのですが、表 5 のところで、この剤に性差があるということなので、できれば代謝物の性差がわかるような表にしていただければわかりやすいのではないかと思います。

○ 佐藤課長補佐

それでは、そのように、少し分量が多くなりますが、雄と雌を書き分けて書き直します。

○ 納屋座長

よろしくお願いします。

それでは、毒性試験のところを確認をさせていただきます。

まず 23 ページの「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」。これは無毒性量が変わるというお話です。根拠は、肝臓の比重量のみの変化を以前は毒性所見としていたけれども、今のルールでは絶対重量と相対重量ともに動いていれば見るということです。ここは御承認いただけますでしょうか。

○ 川合専門委員

よろしいですか。私、納得いかない気持ちでおるのですが、確かに評価上のいろんなルールはあるからわかりますけれども、本剤はかなり毒性的に肝毒性が強いものである。それから、動態的に言っても雄と雌はかなり違うものであるだろう。おまけに、私はその次に書いたのですが、投与量が高い場合には全部そろっていろんなパラメーターを見ますし、一番無影響量の算定に近い投与量が低くなった場合には、全部そろって出てくるわけではありませんから、そのところを全部見るのはどうだ。ですから、私は今回の見直しの原点といいますか、視点がよく理解できないですから、余分なことを随分こうやって書きました。

ですから、やはりこの薬剤の場合には、特に肝臓が倍になりますから、単純な指標で見直しをするのはいかがかなというのが私の意見でございます。その点だけ御理解願いたいと思いますが、要するに見直しの視点がよくわかりません。お教えてください。

○ 佐藤課長補佐

ここの見直した視点なのですが、例えば 23 ページの表 19 の 2,000 ppm 以上の雄のところでは肝比重量の増加だけが見られていますので、今では肝比重量の増加プラス絶対重量も動いた場合ということになっております。

○ 川合専門委員

お言葉を返しますが、同じ投与量で片方で肝臓の胆管系が動いたのに対して肝臓の中で何かあるのだろうというのは、こういう投与量をずっと上から下までながめた場合にあるから、ひょっとしたら毒性の延長上かもしれないというのが、私、実はこの資料を読んだときの印象なのですけれども、だから物理的に雄と雌でそんなことはないではないかとか、比重だけだからとか、比体重だからと言われても、本当に評価したことになるかどうかに関しては少し不安が残ります。その点、他の方の御意見を教えてください。

○ 鈴木調査会座長

一応、先ほどの剤でも三枝先生の方から話が一部出てきていたと思うのですけれども、影響量、毒性量というところに関わる問題だと思います。今、先生が言われているような御懸念は、薬物によって引き起こされたのであろうという点では影響量であって、その点についてはほとんどの方が皆さん認めていると思います。問題は、それが果たして毒性なのかという点に尽きると思います。

それで、高用量ではこういう特徴的な毒性があるから、低用量で見られた一つの指標の変化も毒性と取るべきであるのか。それとも、先ほどから申し上げているように、この群として見た場合に、この影響は毒性なのかどうなのか。

一応、高用量のところの毒性として、例えば今のところですと、抄録の 83 ページに肝臓の重量の変化、それから、85 ページに病理所見の話が載っていると思います。そうしますと、10,000 ppm のところでは雄、雌ともに肝臓の相対重量、絶対重量が多くて、雄で 13~18%、雌で 9~18% ぐらいの増加があって、組織所見としては雄、雌ともに、雄の方は 10,000 ppm で胆管の増生が有意に、それから、小葉周辺性も細胞の腫大がやはり有意に増加している。雌の場合は胆管の増生が 2,000 ppm から有意に出てきているというようなことを考えますと、この雄の 2,000 ppm というものは、一応、従来の判断に照らしてみると、毒性と取らなくてもいいのではないかとこの量になると思います。

ですから、雌の方は 2,000 ppm のところの病理組織所見もあるので、相対重量だけの増加ではあるけれども、これも多分、雌の 2,000 ppm は胆管増生を病理所見として取っています。毒性として取っている。

その点で考えますと、従来のここの評価の問題として見ますと、そう矛盾はない。ですから、個々の試験のところではエンドポイントをもう一度きちんと我々はこの場で見て、これは毒性と取るべきかどうかという議論をしていただければいいのではないかと考えています。

○ 納屋座長

ラットの肝臓に関しましては、2年間の発がん性試験におきましても全く同じでして、その判断でそれぞれ、今、雄の無毒性量が変わっておりますので、他の先生方も御意見を聞かせたいと思います。

三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

私は、今の鈴木先生の御説明でいいかと思います。それで、例えば比重量と組織学的に変化があるということだったならば、これは重要視しなければいけないと思うのですが、この比重量もわずか5%くらいですし、ヒストロジカルに影響がないという意味では、これはこの事務局案で私はいいと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

津田先生、お考えはいかがでしょう。

○ 津田（洋）専門委員

前と変わらないです。他のパラメーターも、用量相関的にあればそれは問題になると思いますが、なければこのとおりだと思います。これが他の肝障害とのパラメーターでやはりあって、その下につながってくれば単にルールで切ってしまうのは正しくないと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

基本的には今の津田先生と同じですが、この用量に関しては、上の用量よりと言いますとおしかりがあるかもしれないですが、胆管増生、そして、他の酵素系も動いていないので、毒性とすることまではないかなと思います。

○ 納屋座長

川合先生、こういう意見が出てまいりましたが、御納得いただけますでしょうか。

○ 川合専門委員

率直に言って、この薬剤は、例えば酵素誘導があるからとかという話でしたら私も笑って済ませるのですが、どうも、これをレビューしていると、この薬剤の持っているポテンシーがやはりトキシシティーがあって、その代表的に、肝臓がふくれてくるとか、

胆管で影響があるという話になりますから、これは肝臓に対する影響は基本的にある程度、毒性学的には無視できないものかなと思っていましたから、単純に雄と雌がそろっていないからだめだと言われると少し困ったなと思ってまして、いろんなパラメーターの動きを総合して諸先生方がこういう判断をするということでしたら私もこれ以上言いませんけれども、ただ、あまり機械的な取り決めでされたものではないということではいけないと思います。やはり物の本質を考えた上で判断しましたということで。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。既に総合評価第二部会で2回も審議を行って、ここで3回目に来ておりますので、この辺りは十分に今まで皆さん、慎重に評価をしていただいたものだろうと思います。

そういうことで、ここはとりあえず、雄のここの比重量だけの変化は毒性にはしないという判断にしてよろしいのではないかと思います、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

それでは、先ほど言いましたように、2年間のラットの慢性毒性/発がん性併合試験に関しましても、雄の1,000 ppmはやはり毒性所見とはしないということで皆様に御同意いただいたものと思います。

それから、24～25ページにつきまして、膀胱に関する所見での追加の記載の方法についてはこのままでいいのか、もう少しここを修正する必要があるのか。

○ 川合専門委員

少し疑問に思いましたから、せっかくの柳井先生に対するレスポンスがありますから活用できないかなと思いましたが、スペース的にたらたら書くのはふさわしくありませんから、一応、意味づけがちゃんとできましたから、もう原案で構いません。

○ 納屋座長

そういうことでございますので、それでは、ここは原案どおりといたします。

それから、28ページの鈴木先生のコメントは、これでよしとするということで御了解いただいたということでよろしゅうございますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

特にProtox阻害剤ということで、先ほど臼井先生からもお話があったと思うのですが、動物の場合にはヘム環の合成のところにもろにかかってくる。したがって、さまざまなチ

トクローム系の問題にも行きますし、それから、その他のヘム環を持った化合物のところ全部に影響が出てきます。

それで、最初にちゃんとその分を考察しろと言ったのは、今、議論になっているところの多少助けになるのかな。メカニズムがわかった場合に、川合先生が心配されているような肝臓の重量の変化というようなところが、これはやはり毒性と取らなければいけないのかどうかにつながる話をしろという話があって、いろいろ考察をさせたのです。

そうしたら、非常に古い教科書の記載をもって木で鼻をくくったような回答が返ってきたので怒ったのです。それで、もっと最近のところでは、これらの剤については植物の方の枯死作用の話だけではなくて、動物についての毒性のメカニズムについてもかなりわかっていることがたくさん出てきていますし、ましてやポルフィリンの蓄積症ということになりますと皮膚型と肝臓型とかいろんなややこしい問題がありますし、そういったところも含めてきちんと判断できるようなものを出せというふうにしたら、今度は文献を調べて、非常に新しいものも含めて、それなりに文献同士の相互関係もきちんと書いてきたので、これはこれでよいのだろーと思います。

基本的には、例えば肝臓の話が比重量だけの話をどうするかというところには直接役に立つような話ではなかったのが少し残念なのですけれども、逆に言いますと、その他でいろんな影響が出てくる指標があって、それがずれて動いていないという状況であれば、とりあえずは肝臓の問題については、この剤に限れば、要するに Protox 阻害剤についてというようなことになると思うのですが、強い毒性があるというふうに見なくてもいいのかなと思いました。

○ 納屋座長

どうもありがとうございます。

それでは、29 ページの津田先生のコメントなのですが、これは表 28 をび慢性とか限局性に分けるのではなくて一つにした方がいいという御提案ということでよろしゅうございますか。

○ 津田（洋）専門委員

結構です。

もう一つは、見ますと「simple hyperplasia」というものだけが書いてあるのですけれども、単純過形成の後にいきなり「Papilloma」が来ているのです。普通はその間に「PN hyperplasia」とかがあるわけですし、それをひっくるめているのか、どうしているのか、よくわからないということで、限局性過形成がひょっとして PN 過形成を過形成の範疇に入

れてしまっているのではないかと疑ってみたのですけれども、どこにも記載していない。
ですから、まとめてしまって過形成にした方がいいと思います。

○ 納屋座長

事務局の方でここを一つにまとめて、もう一度、整理していただけますか。大丈夫ですね。

○ 佐藤課長補佐

はい。

○ 納屋座長

膀胱に関しましては、廣瀬先生、何か御意見をいただけませんかでしょうか。

○ 廣瀬委員

これは申請者の方は分けてきているわけですね。そうしますと、勝手にこちらで一緒にするのがいいのかどうかということもあります。

それから、先ほど simple hyperplasia、PN hyperplasia の言葉の説明がありましたけれども、膀胱の増殖性病変の分類の一番初期は simple hyperplasia のことを diffuse hyperplasia と言っておりまして、また、PN hyperplasia のことを focal hyperplasia と呼んでいて、その後、現在の言い方に変えられてきたという経緯がありますので、恐らくこの申請者の方は古い何かの資料を見てそういうふうに分類したのではないかと想像しております。

ですから、せっかく分けてきておりますので、このままでも別に構わないかなとは思っています。

○ 納屋座長

どういたしましょうか。一緒にした方がいいのだという御意見と、このままでもいいのではないかという御意見になってしまいまして、どうしましょうか。

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

限局性の意味がわからないからです。恐らく focal を限局性に行っている可能性があるわけですね。それも、今、言った想像でしかないもので、わからないことでわざわざ分けるよりは、過形成には違いないのですから、一緒にしたらどうかということです。

○ 納屋座長

そうしますと、原資料が分けていますので、原資料はこのままにしておいて、更にこれの一つにくっつけた場合の発現頻度で、Fischer の直接確率でもう一回やる。やれば当然

出るのでしょうかけれども、そういうふうなことを我々が勝手にやるのも、これは構わないですか。

鈴木先生、何かお知恵をください。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

もし、やるのなら、このび漫性、限局性を残しておいて、更にトータルにするという手もあると思います。

○ 納屋座長

合計での出現頻度もここに併せて書いて、当然、直接確率で有意差は間違いなく出るのでしょうか、どうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

ですから、大変に専門的ながんに関する病理の所見に関しての御疑問で、果たしてちゃんと所見が取れていたのかというようなところにつながる話だとは思うのですけれども、最後に津田先生が言われていたように、この剤には発がん性がありますという話からすれば、どうやったとしても結論はひっくり返らないと思うのです。それであれば、ここの部分は何らかの形で、更にきちんとした最新の診断に基づいて調査をしてくれという話だけはしてもいいけれども、ここの表についてはこのままでもう手が付けられないのではないかと思います。

要するに、がんに関する判断としては、まぜる、まぜない、あるいはそれがどうなったとしても、統計検定はそんなに変わらないのではないかと思います。津田先生、いかがですか。

○ 津田（洋）専門委員

私は PN hyperplasia を限局性という言葉にして、少し下げて見ているのではないかと疑っているからそう言ったのです。

○ 納屋座長

そうしますと、下げたところで両方ともこれが付いているということでよろしゅうございますか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

ありがとうございます。それでは、このままにさせていただきます。

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

表 27 の 5,000 ppm の雄と雌、両方とも「慢性粘膜上皮過形成」とありますが「慢性」とは何ですか。「慢性」はあえて付けることもないと思います。

○ 納屋座長

「慢性」を取ってよいということですね。それでは「慢性」という言葉を雄と雌、両方ともに削除していただくということをお願いいたします。

○ 細川専門委員

「び慢性」ではないですか。

○ 津田（洋）専門委員

すみません、今のは間違えました。

○ 納屋座長

それでは、ここはこのままでお願いいたします。

どうぞ。

○ 高木専門委員

また戻って悪いのですけれども、表 28 の上皮乳頭腫というところで、たしか議事録を見ると、そこが移行上皮がんではないかという議論があったと思うのですけれども、そのところの結果といたしますか、もしそうだったらちゃんとした方がいいのではないかと思いますのですけれども、そのところがどうなったのかを聞きたいのです。

○ 納屋座長

多分、過去に申請者とのやりとりをなさっていらっしゃるのだと思いますが、その結果がどうなったかということがもしおわかりでしたら御紹介いただけますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

これは、病理組織の写真を要求した記憶があります。

それについては、廣瀬先生、覚えておられませんか。

○ 廣瀬委員

少し覚えています。確かに膀胱の場合、乳頭腫にするか、癌にするかというのは非常に難しく、我々も以前は乳頭腫としていたものを最近では癌の範疇に入れているということもあります。

以前、写真を見せてもらいましたが、やはり乳頭腫と判断している中に細胞密度が非常に高く、これは癌ではないかという所見もありましたが、ここで癌にするか、乳頭腫にするか、いろいろやっても特に発がん性があるということをひっくり返すよ

うなことになりませんので、これはこのままで構わないのではないかと思います。

○ 納屋座長

高木先生、今の御回答でよろしゅうございますか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

生殖試験に関しましては特に議論はなかったようですので、遺伝毒性の確認になりますが、御担当の先生がお二人とも今日はいらっしゃいませんが、とりあえず御了解いただいているということなので、新たに、今、ここにいらっしゃる先生方で何かこの遺伝毒性に関してコメントがございましたらお願いいたします。

○ 細川専門委員

コメントではないのですが、陽性であることと、ここからの関係が何回読んでもよくわからないのですが、だれか明確な回答をしてもらえませんか。

○ 納屋座長

それでは、鈴木先生にお願いしたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

*in vitro*の実験と *in vivo*の実験の間で、*in vivo*になった場合に、何か非常に途中でさまざまな代謝があつたりいろんなことがあるので、実際上はかなり効果が薄められていくというような話がありまして、特段の問題になるかならないかという話に落ち着くのです。

染色体の異常に関して言いますと、例えば *in vivo*で実験をするときには小核試験をやって、小核試験は *in vivo*でやるのですけれども、今、言ったようなことで薄まってしまつたりいろいろするとまずいから、十分に高濃度で実験をやった場合、そうすると体の中で原体が1回代謝されて出てきたものがそういう変化を仮に起こすとすれば起こすだろうというところまでやって、それで影響がなければ生体に関しては影響がなかったというような形の解釈を今のところはしています。多分、これは近い将来、もしかすると非常に革新的な変化が起こってきて、遺伝毒性発がん物質と非遺伝毒性発がん物質というふうに分けるのが本当にいいのかどうかとかいろんな問題が出てくると思います。

いずれにしても、今回の場合、遺伝毒性が *in vivo*ではとりあえずなかった。*in vitro*ではあつただけけれども、*in vivo*についてはそういう心配がないから閾値が設定できそ

うであるという論理なのです。

細かく考えていきますと、その辺りは非常にややこしいことになっていまして、どなたか、例えば林先生とか、あるいは本間先生とか、太田先生とか、その辺の先生にまたどこかで解説をお願いする方がよいと思います。先生方も結構、いろいろに実際のデータを見たときに悩んでおられます。外国ではそういう話をせずに、仮に遺伝毒性発がん物質であったとしても、ベンチマークドーズみたいなものを用いて、非常に低い発現率であるというような用量はどこかというようなことを、用量反応関係の応用なのですから、使っているように、あとは動物実験の考え方のところも大分 EPA などでは様子が変わってきているようです。

うまく説明できなくてすみません。

○ 細川専門委員

大体理解はできるのですが、これはパブリック・コメントを出したときに発がん性があって、*in vitro*で遺伝毒性があるのにという形で、コメントが大変だなというので、今、質問しただけです。

○ 納屋座長

*in vitro*の遺伝毒性試験で陽性になるのは、いつも大体、極めて高濃度のところなのです。

そこまでやらなければいけないかという議論が、今、ICH というところで行われておりまして、欧州では現状の上限よりも10分の1でいいという提案がなされていて、もうじき、それが合意されるというふうに聞いております。そうしますと、これからは *in vitro*の遺伝毒性試験で陽性となるような例が随分減ってくるのではないかという気がしております。現実的に他の低濃度では全然影響がなくて、一番高いところだけで出るというのがほとんどですので、そういったところが世の中で誤解を生じる一番大きな原因ではないかと思っております。

それで、林先生とか、本間先生、太田先生という皆さんは今日 ICH に行かれているのだらうと思います。開催日のタイミングが非常に悪かったと思いますけれども、今、まさに横浜で ICH が行われております。

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

さきほどのところで、もとを見たら「focal」です。ですから、巣状であるから恐らく P N の疑いがもっと高くなって、更に進行しているぐらいになると思います。ですから、少

なくともここは限局性というよりは巣状と直すべきです。

○ 納屋座長

膀胱の移行上皮のところの変化ですが、限局性という言葉を巣状に変えるという御提案ですので、また事務局、津田先生の御意見を確認した上で修正をよろしく願いいたします。

遺伝毒性につきましては、これ以上の議論はもうないということでよろしゅうございませうでしょうか。

とりあえず、41 ページの「III. 食品健康影響評価」のところに入ってもよろしゅうございますか。それとも、14 ページに戻って、ここを議論しないと進めないということになりますでしょうか。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは、とりあえず、ここは進めさせていただきます。

○ 津田（洋）専門委員

少し時間が押してきたので言いにくいのですが、このコメットアッセイのことは問題にされますとすうっと通ってしまいますか。膀胱発生のメカニズム試験と称してやっている試験が必ずしも正しくないと思うものですからね。

○ 納屋座長

コメットアッセイで陰性であったとしても説明にはならないという御意見でしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

一番表にそれでメカニズム試験をやったと書いてあるので、コメットアッセイをやったという記載でしたらいいのですけれども、メカニズムに対して云々ということまで言うには少し言い過ぎだと思うのです。

もう一つは、このコメットアッセイには代謝物ではなくて、そのものの化合物をダイレクトに膀胱内に入れているわけです。陽性対照の MNU を、強力な発がん物質を入れて陽性対照にしていますけれども、直接、被験物質そのものを膀胱に入れてコメットアッセイで見た範囲では傷害がなかったということととどめるならいいのですけれども、それを拡大して、この物質の発がん性試験についての遺伝毒性によるものではないと結論するのは行き過ぎだと思います。

○ 納屋座長

すみません、今の御指摘になられた箇所というのは 41 ページの「III. 食品健康影響評

価」の中にあるのでしょうか。あるいはその前の検討試験のところのどこかの記載を変更すべきだという御指摘でしょうか。どちらでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

6 ページの「要約」のところにも「メカニズム試験等の結果より遺伝毒性メカニズムとは考え難く」と書いてあります。

○ 納屋座長

今の御指摘の箇所を確認させていただきますと、41 ページの 30～32 行目に関して色抜きで書いてある部分でよろしゅうございますか。

○ 津田（洋）専門委員

そうです。

○ 納屋座長

ということは「III. 食品健康影響評価」をやってしまっていていいということなので、ここについて議論させていただきますが、ここの部分につきまして書きぶりを変えるべきだという御提案だと思いますが、いかがでしょうか。他の先生方、御意見はございませんでしょうか。

遺伝毒性に関する御専門の先生方が今日はどなたもいらっしゃらないので、専門外の我々がここについてああだこうだというのもあまり適切ではないのですが、どうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

津田先生が言われているのを必ずしもよく理解しているとは思っていませんが、この試験自体は太田先生他が実験の設定の段階から関与して、用量とか期間とかそういったものを考えた上で、一番やれる範囲でやってくれた話だと思います。

今の膀胱コメントアッセイの話は多分 *in vivo* の話ですから、39 ページの (5) の話で得た結果に基づいて判断したのだと思います。その前の段階では多分、別の膀胱粘膜上皮に対して、膀胱の中に直接入れてというような話では代謝物が使われていると思います。これは陽性対照とペントキサゾン原体をかなり高用量で投与して、それで実際に膀胱でコメントアッセイをしたという話になっています。膀胱自体がそんなにサンプルがたくさん取れるわけではありませんから、その辺のところで技術的な問題がどうだとかいろんな細かい検討をしていたように記憶しております。

ですから、それで多分、太田先生の回答の 33～34 ページにかけてのところで、代謝物 X の話は DNA 損傷性も染色体誘発性もあるのだけれども、ペントキサゾン原体の投与による

in vivo ではいずれも影響が確認できなかったというようなことからしますと、特にこの代謝物 X ではなくてペントキサゾン原体の話について考えますと、生体にとって特に問題になるような遺伝毒性はないとする見解を了承しますと太田先生は言っておられるので、これはその意味ではそう理解するしかないと思います。

○ 納屋座長

そうしますと、例えば 41 ページの 31 行目の「膀胱の腫瘍発生メカニズムは遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられ」を削除するということはいかがでしょうか。「細胞増殖活性の亢進が誘発された結果引き起こされたものであると推察された」というふうにするのはいかがでしょうか。それであれば閾値のあるリスク管理ができることになりませんが、やはり残した方がよろしゅうございますでしょうか。

林先生がいらっしゃっていただけると非常によかったと思うのですが、廣瀬先生、何かお知恵はございませんでしょうか。

○ 廣瀬委員

その遺伝毒性メカニズムではないということは非常に重要なポイントですので、これは削除するわけにはいかないと思います。

ただ、いろいろメカニズム試験をしても膀胱に対する明らかな傷害性が出るわけではありませんし、炎症も非常に軽微だ。pH の変化、クリスタルの増加もないということになりますと、何でこの剤が細胞増殖を起こしたかというメカニズムについては結局わからなかったことになりますけれども、やはり一番重要なポイントは、この剤に遺伝毒性がないということですので、それはどうしても書いておくべきだと思います。

○ 納屋座長

定刻になりましたので、ここで打ち切るという手もあるのですが、ここまで煮詰まっているのもう少しやりたいという気持ちも多々ございます。どういたしましょうか。もう少し時間がかかってもよろしゅうございますか。

○ 佐藤課長補佐

大丈夫です。

○ 納屋座長

申し訳ありません、定刻になりましたが、もう少し時間をいただいて、最後の ADI までちゃんと行けるかどうか、もう少し議論を深めたいと思います。

今の廣瀬先生の御見解ですと、やはりここは残すべきだということなのですが、いかがでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

遺伝毒性物質によるメカニズムでないということには問題ないのですけれども、このコメットアッセイがちゃんと代謝物においてやったかということをお聞きしているのです。

○ 納屋座長

これは親化合物で実験をやられたということですね。ですから、代謝物を膀胱内に入れたという実験ではないということではよろしゅうございますね。

ですから、代謝物がそれだけめちゃくちゃ体の中で生産されて膀胱に行ったらそういうことが起こるかもしれないということは示唆できると思いますが、通常、親化合物を可能な限り膀胱にぶち込んだとしても、そこでは起こらなかったという事実しかないということだと思います。

○ 津田（洋）専門委員

ですから、それでメカニズムが解決したわけではないということを言っているのです。普通の場合は、サッカリンはそのまま出るので有名なのですけれども、普通は代謝物が発がん性を、BBN でもそうですから、例えば BBN を膀胱にぶち込んでも何も起こらないわけです。そういうことです。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

とりあえず、お話の理解はできました。代謝物が悪さをするだろう。ただし、それを通常のルートで可能な限り普通の生体内にぶち込んでも親化合物では出なかったということですね。そこまでの事実があったということで、それで ADI を求めることが適切かどうかという議論に進むと思いますが、よろしゅうございますか。ADI に関する議論を今から進めてもよろしゅうございますでしょうか。私は、これは可能ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ 納屋座長

ありがとうございます。異論がないようですので、進めさせていただきます。

それでは、今、この提案では、イヌの慢性毒性試験で得られた無毒性量の 23.1 mg/kg 体重/日を基に決めてはどうかということでございます。そして、ADI としては安全係数 100 で除した 0.23 mg/kg 体重/日というものが提案されております。これの適否について御議論していただければと思います。よろしくお願いします。

どうぞ。

○ 高木専門委員

イヌについてはこのデータでいいと思うのですけれども、先ほどもありましたように、膀胱の腫瘍が遺伝毒性によるものではないということなのですけれども、そのメカニズムがもう一つはっきりしないということを考えるのと、あと、膀胱の腫瘍発がん実験の NOAEL と、このイヌの NOAEL がかなり接近しているということの 2 つからして、セーフティーファクターの例えば 3 を考えてはどうでしょうか。

○ 納屋座長

今の御提案は、イヌの無毒性量を基にするのはいいけれども、付加的な安全係数 3 を追加したらどうかという御提案でございますが、いかがでしょうか。

鈴木先生、これまでいろいろな剤の ADI 算定に関わっていらっしゃると思いますので、全体的なこれまでの統一的な見解からして新たな係数が必要というふうにお考えでいらっしゃいますでしょうか。お考えを聞かせていただければと思います。

○ 鈴木調査会座長

あまり、この剤に関しては追加のファクターをすることを考えていなかったもので、今、頭の中でいろんなデータを思い出しているところなのですけれども、遺伝毒性のメカニズムによらないというのは、総合的に見た場合、恐らく言えることだと思います。

細胞増殖に至るメカニズムがなかなかわからないというのは過去においても非常にたくさんあって、そこは現在の科学ではなかなか追いつけないという話がしょっちゅう話されていることですから、その意味でメカニズムがわからないから追加のファクターを書けるというのは少し問題かなと思います。

それから、よくわからなかったのですが、イヌの NOAEL とどの NOAEL が近いからと言われましたか。

○ 高木専門委員

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で、雄の 35.2 mg/kg 体重/日と雌の 43.8 mg/kg 体重/日です。

○ 鈴木調査会座長

雄の 35.2 mg/kg 体重/日というのは NOAEL でしょう。

○ 高木専門委員

雄の 35.2 mg/kg 体重/日と雌の 43.8 mg/kg 体重/日が NOAEL で、イヌの NOAEL が 23.1 mg/kg 体重/日なので、ラットではその 1 つ上の段まで来ているのではないですか。ですから、イヌの NOAEL のすぐ上の近接した用量で、割と近いところで膀胱の腫瘍が出ていると

いうところを気にしているわけです。

○ 鈴木調査会座長

今の膀胱の腫瘍が出てきているのは、ラットの場合は 5,000 ppm でしょう。この 5,000 ppm というのは mg に直すと 225 mg/kg 体重/日になりますか。何ページでしたでしょうか。

○ 納屋座長

26 ページに検体摂取量が出ておりまして、5,000 ppm ですと雄が 180 mg/kg 体重/日、雌が 225 mg/kg 体重/日ということになります。それで、その下の 1,000 ppm が無毒性量で 35.2 mg/kg 体重/日と 43.8 mg/kg 体重/日となっているので、ここでは出ておりませんので、新たなファクターが必要かどうかということですが、この場合にはなくていいのではないかと思います。いかがでしょうか。

他の先生方、いかがでしょうか。今、新たな安全係数をかける必要はないという御意見が出ておりますが、三枝先生、いかがでしょうか。

○ 三枝専門委員

私は必要ないと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

川合先生、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

津田先生は必要だとおっしゃいますね。

○ 津田（洋）専門委員

そう言われると言にくいのですけれども、ただ、以前にペンディングになって、その後の答えが返ってきていない剤があると思うのですけれども、あれは 1,000 ppm とか数百 ppm で 90 日のイヌの膀胱に過形成というものがありません。あれについて、私は断固 100 以上でなければいけないと申し上げたので、その後のフィードバックは聞いていないのですけれども、幹事会にかけて返事すると言って、そのまま、私はうやむやだと思っていますけれども、今、ここで言うべきではないですが、これはかなり用量が高いので、何が何でもとは思っていません。ただ、がん原物質であることは十分注意すべきだと思います。

○ 納屋座長

ありがとうございます。

高木先生、付加的なものはもういいのではないかという御意見の方が多いのでございますが、御同意いただけますか。

○ 高木専門委員

それについては同意いたします。

ただ、もう一つ言い忘れたのですけれども、本剤の毒性に性差と種差がかなりあるので、もしかしたらヒトの感受性が高い方であると少し嫌だなと思っています。

○ 納屋座長

ありがとうございます。御同意いただけたということなので、安全係数 100 で除した 0.23 mg/kg 体重/日を ADI として幹事会に御報告したいと思います。よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

以上で、この剤の審議は終わりました。どうもありがとうございました。

事務局から何かございますでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

すみません、14 ページ目の細川先生と永田先生のコメントなのですが。

○ 納屋座長

メーカーさんに提出していただく。ADI と関係なくコメントを求めるということによろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それから、最初の要約のところでは川合先生のコメントも含めて、今、最終的に言ってしまったような気がしますが、あそこの件もよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

ありがとうございます。

○ 佐藤課長補佐

すみません、41 ページの 31～32 行目辺りの津田先生のコメントなのですが、具

体的な修文というのが議論されていなかったと思うのです。

○ 津田（洋）専門委員

「またラットを用いたペントキサゾン原体の経口投与による膀胱コメットアッセイ及び小核試験の結果が陰性であったことから」までは要らないと思います。それだけで、膀胱の腫瘍発生メカニズムは遺伝毒性メカニズムによるものではないということは、この上の「また」から「からも」までの文章で何ら保証するものではないと思います。

小核試験はいいと思いますけれども、直接、原体を膀胱に入れて何ともなかったといつて、下のことがそのままつながるとは思えません。

○ 納屋座長

確認しますと、そうしますと、ここは小核試験のことは残していい。コメットアッセイは外した方がいいのではないかということですね。

○ 津田（洋）専門委員

原体を入れただけですからね。

○ 納屋座長

そういうことですが、いかがでしょうか。

38 ページには、強制経口投与によるラットのコメットアッセイというものもありますので、親化合物を直接膀胱内に投与した試験だけではなくて、全身暴露のコメットアッセイもあります。

○ 津田（洋）専門委員

それをやっているのですか。ここに記載してあるのは、やり方のところでは直接膀胱内に入れたと書いてあるのですが、それならいいです。

○ 納屋座長

41 ページの今の御指摘の箇所は「ペントキサゾン原体の経口投与による膀胱コメットアッセイ及び小核試験」というふうに書いてございます。

○ 津田（洋）専門委員

それなら結構です。

○ 納屋座長

それでは、ここはこのままでということをお願いいたします。

すみません、随分と時間を超過してしまいまして、申し訳ございません。それでは、この剤に関しましてはここまでとさせていただきたいと思います。

どうぞ。

○ 高木専門委員

すみません、1つだけ申し訳ないのですけれども、22ページの「9. 皮膚感作性試験」のところで、皮膚の一次刺激性試験と眼の刺激性試験がないのですけれども、それは何か理由があるのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

多分、農水のガイドラインで、刺激性については製剤で求めるというのがコアな条件になっているので、たまに原体のないものがあります。

○ 高木専門委員

あと、もう一つ、生殖発生試験で病理検査をしているのですけれども、膀胱は見ていないようなのですが、それは特に問題はないのですか。

○ 納屋座長

暴露期間が短いので、膀胱で腫瘍性の変化が出るということは考えにくいです。ですから、そこまで見る必要はないと考えております。一般毒性試験で入念に検査されておりますので、生殖試験ではそこまでは必要ないと考えております。

それでは、これでこの剤の審議を終わります。どうもありがとうございました。長くなりまして申し訳ございませんでした。

あとは、事務局から連絡事項等がありましたらよろしくお願いいたします。

どうぞ。

○ 津田（洋）専門委員

すみません、さっき言いました剤を忘れてしまいましたけれども、そこで問題になったもので、あれ以後はどうなったかという話は少なくとも私は聞いていないのです。

○ 納屋座長

今の剤のお話が終わりましたので、以前、A案とB案というものはADIを出した化合物のことだと思いますので、鈴木先生、もし覚えていらっしゃいましたら、幹事会でどういうふうになっていったかということを御紹介いただけますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

現時点では記憶にありません。もう一度、調べてみないとわかりません。すみません。

○ 納屋座長

それでは、次の確認評価第一部会のときまでに調べていただいて、フィードバックをしていただくということで御了解いただけますでしょうか。

○ 津田（洋）専門委員

あれは相当議論があったと思いますし、大事なことです、その後のフォローはきちんと、この部会場でその結果を明らかに説明するということで終わったと思います。

○ 納屋座長

それでは、そのようによろしく願いいたします。次回の確認評価第一部会の際にまた御報告をお願いいたします。

○ 佐藤課長補佐

わかりました。

連絡事項です。

この部会で審議された農薬のその後の審議状況について簡単に御報告いたします。

まず幹事会では、4月以降、該当する農薬は審議されておりません。

次に、意見・情報の募集が開始された農薬が2つございます。5月21日よりフルシラゾール、5月28日よりプロチオコナゾールが30日間のパブリック・コメント期間に入っております。

厚生労働大臣へ審議結果が通知された農薬が2つございます。5月14日付けでスピロテトラマト、5月21日付けでミクロブタニルがそれぞれ通知されております。パブリック・コメントでは、この2剤に対して意見は来ておりません。

この部会の次回の開催日程です。次回は7月15日を予定しております。8月は26日、9月は30日を予定しております。

幹事会はあさっての6月12日に予定されております。

以上です。

○ 納屋座長

どうもありがとうございました。他に何かございますでしょうか。

よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 納屋座長

それでは、本日の会議を終了させていただきます。座長の不手際で時間が延びてしまいましたことをおわびいたします。

どうもありがとうございました。