

# 食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第18回会合議事録

1. 日時 平成24年7月3日(火) 13:57~16:17

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

## 3. 議事

- (1) 農薬(セトキシジム)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)

上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、津田専門委員、福井専門委員、堀本専門委員、山崎専門委員、義澤専門委員

(専門参考人)

林専門参考人、平塚専門参考人

(食品安全委員会委員)

熊谷委員長、佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山評価専門官、河野技術参与、工藤係長、南係長

## 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 セトキシジム農薬評価書(案) (非公表)
- 資料3 論点整理ペーパー (非公表)

## 6. 議事内容

### ○ 堀部課長補佐

それでは、定刻より若干早いのですが、先生方おそろいでございますので、ただ今から第18回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

内閣府におきましては、5月1日からクールビズということで仕事をさせていただいております。先生方におかれましても御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第一部会の先生方8名に御出席いただいております。また、専門参考人として平塚先生、林先生にも御出席いただいております。

昨日ですけれども、食品安全委員会の委員の改選がございました。まず、その御報告をさせていただきます。

昨日の第 438 回食品安全委員会におきまして、委員長として熊谷先生が選任されました。改めて御紹介をいたします。それから、新任で御就任をいただいた先生を順に御紹介いたします。熊谷先生のお隣、佐藤先生です。それから、私から見て右手になります、山添先生です。山添先生のお隣、三森先生です。

それから、このほかに非常勤の先生方として、本日御欠席でございますが、石井先生、上安平先生、村田先生のお三人が委員として就任されておりますので御紹介いたします。

それでは以後の進行を上路先生、よろしく願いいたします。

○ 上路座長

それでは、本日の議事に入りたいと思います。

今日の議題は、農薬（セトキシジム）の食品健康影響評価についてでございます。

本日御出席いただきました親委員の先生方におかれましても、審議にぜひ参加していただきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

それと、開催通知等で御連絡いたしておりますように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく願います。

事務局のほうから資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、お手元の資料確認をお願いいたします。

一枚紙が続きますが、まず議事次第、本日の座席表、それから専門委員の先生方の名簿、資料 1 は農薬専門調査会での審議状況一覧、昨日現在のものです。資料 2 は、本日御審議をいただきます農薬セトキシジムの評価書（案）のたたき台、資料 3 といたしまして、振り分けの際に用いました論点整理ペーパーでございます。

それから、別途 1 枚、机上配布資料 1 ということで配布をさせていただいておりますが、これは後ほど評価書の中に出てまいります一般薬理の試験のところについて、先生方からいただいたコメントを踏まえまして、先ほど座長打ち合わせの際にこのような形にしたらどうだという御提案をいただいて作成をしたものでございます。後ほど薬理試験をごらんいただくときに、あわせて御説明を差し上げられればと思っております。机上配布資料 1 は 1 枚ですけれども、両面刷りになっておりますので、その点もあわせて御確認ください。

本日の配布資料は以上でございますが、不足等ございませんでしょうか。何かございましたら、事務局までお申しつけください。

○ 上路座長

それでは続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。お願いします。

○ 堀部課長補佐

本日の議事に関します専門委員、専門参考人の先生方の調査審議等への参加に関する事項について御報告をいたします。

本日の議事について、専門委員等の先生方から御提出をいただいております確認書を確認させていただきましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の (1) に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃらないことを確認いたしました。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

この年度の始まるころに提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、セトキシジムの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯も含めまして、事務局のほうから説明をお願いします。

○ 横山評価専門官

よろしく願いいたします。それでは、資料 2 をお願いいたします。

まず、経緯につきましては 4 ページに記載させていただいておりますが、本剤につきましては、2011 年 10 月に魚介類への基準値設定依頼に関して厚生労働大臣より意見聴取がなされております。また、ポジティブリスト制度導入に基づく暫定基準が設定されているものでございます。

評価書の 6 ページ、要約になりますが、こちらは全体の御審議いただいた後で食品健康影響評価の部分とあわせて御確認いただければと思います。

次に、7 ページをお願いいたします。

本剤セトキシジムは 6. の構造式にございますような構造の化合物でして、シクロヘキサンジオン系除草剤で、作用機序は植物体内での脂肪の生合成を阻害することにより作用すると考えられているものでございます。

それでは、9 ページ、動物体内運命試験から御説明させていただきます。

まず、9 ページの 15 行目からラットの動物体内運命試験になります。この試験は、静脈内投与と経口投与で単回又は反復で試験が実施されております。

血漿中放射能の濃度推移につきましては、表 1 にお示しさせていただきましたとおりでございます。

すみません、1 点、評価書の修正をさせていただきたいのですが、9 ページの表 1 の「濃度推移」の後ろに「セトキシジム換算」という記載がございますが、こちらにつきましては 9 ページの 11 行目から記載させていただいておりますとおり、特に断りがない場合はセトキシジムに換算した数字を評価書中で用いさせていただいておりますので、このような記載につきましては削除させていただければと思います。ほかの部分でも削除し忘

れてしまったものがございまして、全体的にこのような記載について削除させていただければと思います。申しわけございませんでした。

血漿中濃度推移についてはこのような結果になっておりまして、続きまして 10 ページ、吸収率ですけれども、本剤につきましては、体内吸収率を表 2 にお示しさせていただいているのですけれども、経口投与群における尿中排泄率を静脈内投与群における尿中排泄率で割って算出しております。これで求められた体内吸収率はほぼ 100%であると考えられております。

10 ページの 11 行目から、分布の試験になります。

残留放射能濃度につきましては、表 3 にまとめさせていただいております。組織中放射能濃度は肝臓、腎臓、膀胱などで高いという結果になっております。

続きまして、11 ページ、代謝物についてですけれども、尿中の主要代謝物は B で、そのほかに E、B isomer、H が比較的多く認められております。糞中の主要代謝物は E と B が認められております。また、11 行目からになりますが、別途実施した分析法により、代謝物 K 及びヤギの尿中主要代謝物 T の存在も示唆されたとしてされております。代謝物 K というのが、後で出てまいります、植物中の主要な代謝物となっております。

平塚先生から御意見をいただいております、代謝物 T ですけれども、確認されているが、定量値の情報がないので主要代謝経路として位置づけることは妥当でないという御意見をいただきまして、評価書の 15 行目の⑤の記載について削除いただいているところでございます。

代謝物の生成につきましては、表 4 にまとめさせていただいております。

また、12 ページになりますが、こちらでも平塚先生から御意見をいただいております、B isomer について御意見をいただいております。

構造を示すことということ、あとラットの動物体内運命試験以外では記載がないので、その理由について説明が必要という御意見です。また、もう一つ御意見をいただいておりますのが、セトキシジムと代謝物から G と H を生成するという事について説明が必要ということ、あと代謝物の分析法の妥当性についても説明が必要という御意見をいただいております。

12 ページの下の方から排泄になります。

おめくりいただきまして、情報につきましては表 6 にまとめさせていただいております、主要排泄経路は尿中というふうになっております。

続きまして、13 ページの 12 行目からヤギの試験が実施されております。

11 日間混餌投与で、最終投与後 24 時間に屠殺して試験が行われております。大部分が尿中に排泄されておりまして、組織又は体液につきましては、検出限界を超える放射能を示すものはないという結果になっております。尿中の主要代謝物は B、E、H となっております。

14 ページになりますが、こちらの評価書のまとめ方ですけれども、代謝物の割合につ

きまして、クロマトグラム上に展開された全放射能に対する各代謝物スポットの占める割合として表示されておりましたので、%TRRとして整理させていただいております。

14 ページの 4 行目から②の試験で、こちらは代謝物 B の試験になります。

5 日間反復経口投与で試験が実施されております。血液中放射能濃度につきましては、1 日目 0.08 µg/mL から 4 日目に増加して、その後、5 日間投与後の 2~8 時間までは 3.6~3.9 µg/mL で推移し、その後また減少するというようなプロファイルでございました。

分布につきましては、胆汁に高い放射能濃度が認められております。

代謝物につきましては、表 7 にまとめさせていただいております。B、C、T などが認められております。

15 ページの 6 行目からの「事務局より」というのは、先ほど 14 ページで御説明しましたとおり、%TRR でまとめさせていただいたということに関する説明でございます。

15 ページの 13 行目から、先ほどの代謝物 B の続きで、排泄と乳汁への移行の試験でございます。主要排泄経路は尿中で、乳汁への移行はわずかとなっております。

続きまして、15 ページの 22 行目からニワトリの試験でございます。

24 行目の標識体のほうの記載に誤りがございまして、修正させていただきました。また、「<sup>14</sup>C」の「14」が上つきになっておりませんので、こちら修正させていただきたいと思っております。申しわけございませんでした。

試験につきましては、5 日間カプセル経口投与で試験が実施されております。臓器、組織中の代謝物につきましては、表 9 にお示しさせていただきましたとおり B と C が認められております。

16 ページの 17 行目からは、代謝物 B を使った試験でございます。

7 日間カプセル経口投与されております。放射能濃度は腎臓で最も高く、次いで肝臓、全血などの順に残留しております。

17 ページにまいりまして、こちらは B を投与した試験ですけれども、代謝物としましては B、C、E などが認められております。

17 ページの 15 行目からになりますが、排泄と卵への移行ということで、投与 48 時間後までにほとんどのものが排泄されておまして、卵中では 0.58% TAR の残留が認められております。

動物代謝につきましては、御説明は以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。平塚先生、コメントをいただいておりますけれども、今事務局から御提示いただきましたけれども、それ以外に何か追加すべきところはございますでしょうか。

○ 平塚専門参考人

特段ありません。

○ 上路座長

12 ページのボックスの中に **B isomer** の構造、これはちょっと気になるので確かに示していただきたいということと、その次の「ラット動物体内運命試験以外では代謝物として記載が無いように思いますが、その理由について」これはむしろほかの植物とかそういうところで検出されなかったのですかという意味ですか、これは。

○ 平塚専門参考人

まずは、**B isomer** というのは一体何を言っているのか。例えばオキシムの *syn*、*anti* を言っているのか、あるいはあり得ないというか、実際にはちょっと考えにくいと思うのですが、オキサイドのところの立体を言っているのか、**isomer** というのは一体どういう構造を示しているのかというのがわからなかったの、それを示していただきたいというのが中心になります。

○ 上路座長

わかりました。

その後の「代謝物として記載が無いように思いますが」というのは、どういう意味ですか。ほかのところでも確認できるのですかという意図ですか。

○ 平塚専門参考人

結局、こういう書き方になってしまったのですが、**B isomer** という構造がきちっと指示されていれば植物体内運命試験等で検出されていないのも想像できると思うのですが、むしろ最初の **B isomer** の構造そのものを示していただきたいというのが私の趣旨です、動物体内運命試験の中でですね。

○ 上路座長

その下のベックマン転位について、これはなぜベックマン転位ということか、条件というのですか、それを知りたいということですね。

○ 平塚専門参考人

この構造でベックマン転位が起こるというのは、エトキシエチルがない、オキシムであればかなり強酸性といいますか、有機化学的に酸性であれば矢印としてはここで書かれているような代謝物ができるのは想定できるのですが、生体内でこんな反応が本当に起きるのかということ自体非常に疑問に思いましたので、構造自身が同定されていることを云々しているのではなくて、ちょっとそこのお尋ねしたかったというのが趣旨でございます。

○ 上路座長

植物のところでも同じようにベックマン転位と書いてありますので、ここは書き方があるのかなと思います。でも、一応この場所では申請者のほうにそこをどう考えているのかという考察をいただければいいのかなと思いますけど。

○ 平塚専門参考人

転位してできているのは間違いないと思うのですが、ベックマン転位ということが書いてあったのでちょっと気になりました。

○ 上路座長

山崎先生のほうから何かほかに御指摘するところはございませんでしょうか。

○ 山崎専門委員

特にはなくて、抄録でも **B** というのと **B isomer** を分けてはかって違う数字が出ているのですが、**EPA** にしても抄録にしても構造式の中では **MSO** は 1 つになっているので、これがどういうことなのかというところを明らかにしていただければと思います。

以上です。

○ 上路座長

そうすると、先ほど平塚先生が御指摘になったような立体構造的な異性体の関係ですか。

○ 山崎専門委員

代謝マップを見ていると、**B** と言われるのは **M-SO**、つまり **S** に **O** がついたものが 1 つのように見えるのですが、定量の表の中で別々の数字が出ているのはどういうことかということになるかと思います。

英語のほうの **EPA** の後ろのほうの構造式もそれは単に **MSO** としか書いていないので、分けてはいないので、これはどういうことなのかということです。

○ 上路座長

わかりました。それも一緒に確認を。山添先生、何か。

○ 山添委員

多分今先生方がおっしゃっているのは、**S**-オキサイドの **isomer** のことだと思うのですが、多分実際これ両方できると思うので。それで、分析の手段で分離のできる方法ではかっているのかどうかというのは、わからない。では、それを見てもらえばいいのではないかと。

○ 上路座長

これは、かなり古い剤です。もう 40 年ぐらい前に開発した薬ですので、どの時点で分析したのかということにもよるのかもしれませんが。

あと動物体内運命のところはよろしいでしょうか。

それでは、植物体内のほうに移ってください。お願いします。

○ 横山評価専門官

評価書の 17 ページをお願いします。

まずは、とうもろこしの試験で、出穂期の茎部に処理して試験が実施されております。

上路先生から修文などいただいているところがございます。子実中の放射能は低濃度という結果です。また、青刈り試料中で 10%**TRR** を超えて認められた代謝物として **E** と **B** がございました。

続きまして、18 ページの下のほう、こちらもうもろこしの試験ですが、セトキシジム耐性ハイブリッドとうもろこしというのを使って、散布で試験が実施されております。

19 ページになりますが、こちら「飼料」という記載ですけれども、茎葉部と子実と

いうのを分けるように上路先生から御修文いただいております。

また、2 行目の上路先生のお名前を間違えてしまいまして、申しわけございませんでした。

結果といたしましては、いずれの試料においても 10%TRR を超える代謝物は認められないという結果になっております。

表 13 にお示しさせていただいておりますが、子実の濃度としましては 0.40 mg/kg というような濃度になっております。

19 ページの 17 行目からトマトの試験でございます。

こちらにつきましては、上路先生からやはり 25 行目、御修文いただいております。10%TRR 以上の代謝物として B、K、E が認められております。

20 ページ、6 行目から大豆の試験です。

第 1 複葉に塗布又は開花期の大豆に葉面処理で試験が実施されております。処理葉内に浸透した放射能はほかの部位に移行して、その量は処理後 30 日で処理放射能の約 22% に達するというような結果も出ております。セトキシジム自体は、半減期 1 日以内で減少して代謝物に変換されております。

続きまして、21 ページになります。大豆の試験で、こちらは散布で試験が実施されております。

主要代謝物として K が 35.2%TRR、子実で検出されております。こちらも 16 行目御修文いただきまして、2.1%TRR が炭水化物に取り込まれたことが示唆されております。

22 ページ、こちら大豆の試験でして、散布で未成熟植物試料を採取して試験が実施されております。10%TRR を超える代謝物は、B と H という結果になっております。

12 行目からも大豆。こちらは葉面に塗布で処理されておまして、放射能の総回収率の半減期は 28 日、主要代謝物は B と C という結果になっております。

18 行目、網かけの部分ですけれども、ブチルイミドイル基の標識のセトキシジム由来の放射能が揮散した可能性が示唆されたという部分ですけれども、1 枚おめぐりいただきまして、23 ページに上路先生からこの網かけ部分の判断根拠となるデータを示すこと、という御意見をいただいているところです。

続きまして、23 ページの 2 行目からてんさいの試験です。

葉面に塗布で試験が実施されております。評価書 4 行目ですが、ちょっと文字化けしてしまっておりますが、処理液 50  $\mu$ L を処理しております。

8 行目、結果になります。葉面上から放射能は急速に減少しまして、大部分は葉の内部に認められております。葉面処理されましたセトキシジムの半減期は 1 日以内で、代謝物は B と C が主に認められております。

24 ページで、てんさいの散布で青刈り試料を採取して試験が実施されております。

10%TRR を超える代謝物としまして B、C、E が認められております。

25 ページになります。こちらもてんさいの試験で、処理方法は不明ですが、処理 60 日

後の地上部と根部の分析がなされております。10%TRR を超える代謝物として、C と K が認められております。

25 ページ、綿の試験です。

散布で試験が実施されておりました、成熟種子に含まれる放射能濃度は 0.084 mg/kg と少量の結果になっております。代謝物は、K が 10.5%TRR 認められております。

26 ページ、アルファルファの試験になります。

すみません、少し戻ってもよろしいでしょうか。25 ページの 7 行目、てんさいの試験の 7 行目になります。

上路先生から残留割合というところを追記いただいております、「種類及び量」と事務局が書いておりましたが、「量」という表記が適切でないということで「残留割合」に御修正いただいております。「量」は削除お願いできればと思います。失礼いたしました。

26 ページにお戻りいただきまして、アルファルファの試験になります。

こちらにつきましては、代謝物としては B が最も多く認められております。

17 行目から植物体内における主要代謝経路についてまとめさせていただいております、③ですが、先ほど動物体内運命試験でも御指摘いただいていた G、H へのベックマン転位という記載をさせていただいておりますが、こちらの記載ぶりについて御確認、御意見をいただければと思います。

また、25 行目から好氣的湛水土壤中運命試験です。

主要な分解物としましては、D が認められております。

27 ページにまいります、セトキシジムの半減期は非滅菌系で 14 日、主要分解物 D の半減期は 139 日というような結果になっております。

27 ページの 14 行目から、好氣的土壤中運命試験になります。こちらにつきましても、条件の記載ぶりを修正いただいております。

セトキシジムの半減期ですが、約 1 日という結果です。

また、主要分解物として、B と H が認められております。

29 ページになりまして、「事務局より」というボックスですけれども、嫌氣的土壤中運命試験が抄録には記載があったのですが、酸素の混入が疑われるような結果であったため、評価書案には記載しませんでした。この扱いについて御意見を伺っております、上路先生からは、それでよろしいという御意見をいただいているところでございます。

29 ページの 4 行目から土壌吸着試験でして、4 種の土壌で試験が実施されておりました、吸着係数の Koc は 20.5~60.0 という結果になっております。

続きまして、加水分解試験で、主要分解物は G で、pH が低いほどセトキシジムの分解が早いという結果になっております。

30 ページの 9 行目からは、水中光分解試験です。

主要分解物は D、E、G になっております。

セトキシジムの半減期は 0.2 日、東京春換算で 1.4 日という結果になっております。

31 ページにまいりまして、土壌残留試験になります。

畑地と水田で試験が実施されております。いずれもセトキシジムについては 1 日もしくは 2 日以内の半減期、F、I についても 34 日以内という半減期になっております。

上路先生のほうから分析対象について御指摘いただいております、脚注のほうに記載をさせていただきます。御確認いただければと思います。

32 ページの 11 行目から作物残留試験になります。

分析ですが、6 化合物群、2 化合物群、MI 系代謝物群として分析が実施されております。6 化合物群の最大残留値は、ブロッコリーの 5.38 mg/kg、2 化合物群は最大が、可食分ですとブロッコリーの 0.25 mg/kg、MI 系代謝物群の合計はいずれも定量限界未満という結果になっております。

33 ページの 1 行目から魚介類における最大推定残量値ですが、セトキシジムと代謝物 8 化合物群につきまして、最大推定残留値が算出されております、0.136 mg/kg となっております。

御説明は以上になります。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。事務局のほうで直していただきまして、ありがとうございました。

26 ページの 19 行目、平塚先生、このところの主要代謝経路ですけれども、19 行目の「オキシム基のオキサゾールへのベックマン転位」というのを「への転位」だけではないけませんか。「ベックマン」と入れるか。

○ 平塚専門参考人

私は、なくてもいいと思いますけれども。

○ 上路座長

構造から見たら、転位はしているということですので。

○ 平塚専門参考人

転位しないとできないですからね。

もう一つちょっとよろしいですか。今の点に関係しているのですけれども、先ほど御説明のあった水中運命のところでは評価書の 30 ページの表 27 というところで、先ほど事務局のほうからも御説明がありましたように pH が酸性になるとセトキシジムの分解が促進されていって、G と B と H ができるのですが、主に G ができているのです。この G というのが、今御説明のありましたオキシム基のオキサゾール分解物です。

私のところの質問の中で、pH が酸性になることによってこのものがこういう形で促進されるということは、アーチファクトとは言いませんけれども、分析条件の中で実は処理中で酸性にさらされているのです。すべてではないので、特にラットのところで書かれている。したがって、どれだけ長くさらされているのかということと、pH がどれだけ酸性なのかということによってこの反応の速度というのは随分変わってくると思うので、実は

そういった趣旨もありまして、私のところでも質問させていただいたということです。

○ 上路座長

そうしますと、12 ページの平塚先生からいただいたボックスの中というのは、水中の反応式から見て酸性状態にすればその反応は進行するというふうに判断すれば、そのところをきちんと確認してもらえればいいということですね。

○ 平塚専門参考人

まさに特に私のところには記載しなかったのですが、これを見させていただいたときに pH が 5 のとき半減期が 8.7、その場合に M-SO とか M2-SO というところの B と H というのはほとんどできていませんので、主要分解経路ではあるのです。ですから、ベックマン転位が云々ということよりも、転位生成物としてできるこのものがアーティフィシャルにできていないのだろうかというのを非常に疑問に思いましたので、質問させていただいたという。

○ 上路座長

もしかすると体内試験よりも、むしろ分析上の。

○ 平塚専門参考人

ですから、酵素的か非酵素的かと回りくどいような書き方をさせていただいたのですが、それはもちろんわかりませんのでああいいう書き方をさせていただいたことがあります。

○ 上路座長

いいですね、そのところ、要求事項として質問するときには分析の条件はどうなっているのですかということ。

○ 堀部課長補佐

あわせて。

○ 上路座長

それでは、私のほうは植物体内と環境はこれでいいということにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

幾つか確認をさせてください。

まず、植物のところですけども、20 ページの 15 行目のあたりですが、この試験は大豆に葉面処理したときのデータが書いてあるのですが、「処理後 30 日で処理放射能の約 22%に達した」という記載があるのですけれども、処理放射能の 22%だとすれば、普段の書き方だと 22%**TAR** でいいように思ったのですけれども、いかがでしょう。

○ 上路座長

**TAR** ですね。

○ 堀部課長補佐

**TAR** でよろしいですね。それが 1 点と、それから 22 ページは単純な修正の御報告ですが、7 行目のところで 31.3%と 13.7%と代謝物、両方とも **TRR** ですので **TRR** を入れさ

せていただきます。

それから、24 ページですけれども、9 行目で総残留放射能濃度にわざわざ TRR というのが括弧で書いてあるのですけれども、これは後ろに出てくるので、ここも見直しの際に削除させていただければと思います。

以上です。ありがとうございました。

○ 上路座長

どうもすみません、私も見落とししました。

それでは、毒性のほうお願いします。

○ 横山評価専門官

33 ページをお願いします。一般薬理試験でございます。

表 30 にお示しさせていただきましたとおり、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、骨格筋、血液に対する影響が試験されております。

御意見としまして、結果の概要を整理してコンパクトにできないでしょうかというのをいただきまして、机上配布資料 1 のように少し整理させていただいております。投与群の用量を削除するなどして整理させていただいておりますが、さらにもう少し症状について絞る必要があるかなど御確認いただければと思います。

36 ページの 7 行目から。まず、原体の急性毒性試験になります。結果は、表 31 にお示しさせていただいております。

ラットの経口ですと、LD<sub>50</sub>が 3,000 前後ぐらいの値になっております。

38 ページに御意見をいただいているところですが、まず 1 つ目、こちらも症状など整理してコンパクトにできないでしょうかということで、こちらにつきましても見られた症状についてはすべて記載させていただいておりますけれども、もう少し、この症状は残すけれども、これは整理してもいいというような御意見があればぜひいただければと思います。よろしく願いいたします。

また、脚注の書きぶりですが、表 31 がその次の表、32 の表と違うということで御指摘いただいているのですが、できるだけ脚注に簡単に書けるようにということでそれぞれの表について記載しておりますが、例えばこのような書き方がわかりにくいという御指摘がございましたら御教示いただければと思います。よろしく願いいたします。

また、38 ページの表の 2 行目にあります 1982 年の吸入の試験について、参考データ扱いとすることを検討してくださいということで、溶媒対照群と検体暴露に用いている DMSO の濃度の正確な把握が本来であれば評価に必要ということですのでけれども、その点も考え合わせて参考データ扱いとすることを提案しますという御意見をいただいております。

39 ページの表 32 に、代謝物の急性経口毒性試験の結果をまとめさせていただいております。

L について、親化合物のラットの経口が 3,000 前後という結果でしたので、L について

少し低めの数字が出ているかと思います。

続きまして、41 ページ、4 行目からニワトリの急性遅発性神経毒性試験になります。

神経毒性兆候である歩行失調は認められておりませんで、ほかに肉眼的病理組織学的所見も認められておりません。遅発性神経毒性は認められなかったというふうにまとめさせていただいております。

最初の事務局案ですが、15 行目、16 行目の書き方が通常の見出しと違いましたので、「遅発性神経毒性は認められなかった」と、通常使っている記載に修正させていただきました。

41 ページの 19 行目から眼・皮膚刺激と皮膚感差性試験です。

眼・皮膚に対する刺激性は認められておりません。また、皮膚感作性につきましても、陰性の結果が得られております。

42 ページに 28 日間、亜急性吸入毒性試験、これは海外評価書の記載がある試験ですけれども、入れる必要はありませんかという御意見をいただいております、評価書の 47 ページに追記させていただきました。後ほど御説明させていただきたいと思います。

急性毒性については以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、33 ページに戻ってください。一般薬理、表 30 と表 31 の表示について義澤先生と相磯先生から、観察された症状をコンパクトにできませんかという御指摘がありました。事務局のほうで先ほどこういう形で作り直していただきましたけれども、こんなふうにしてはいかがかという提案でございます。

相磯先生、いかがでしょうか。

○ 相磯専門委員

ありがとうございます。よろしいと思います。

○ 上路座長

義澤先生のほう。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

それで、これはまだ一般薬理のほうだけでして、急性毒性もこれでいいのかな。かなり細かく書いてあるように思うのですが、どうしますか。

○ 堀部課長補佐

薬理のほうは用量が書いてあって症状が書いてあったところを、用量を削除してコンパクトにしたのですけれども、急性毒性のほうに関しましては既に列記してあるものがすべて認められた症状ですので、コンパクトにするためには例えばどの所見を残すべきかとか、その辺を先生方に御判断をいただかないといけないかなと思っておりますが、その点、方

向性なり、何かサジェストいただければ。

あるいは、御審議終わった後で改めて御確認いただくというのも一つの手かと思えますけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

これを一つずつ、必要ですかという確認も何となく大変な気がしますので、すみませんけれども、毒性の先生、相磯先生、義澤先生、それと津田先生、事務局でまとめなくて、先生方のほうでつくってくださいということなのかな、事務局としては。

○ 堀部課長補佐

つくってくださいというか、こういうところにポイントを置いてまとめてください。例えば神経症状が重要なので神経症状を中心にとか、何か方向性をいただければ作業は少ししやすいのですけれども、事務局で勝手に切ってこれを残すべきだということになってもちょっと困るのですが。

○ 義澤専門委員

急性毒性試験で症状、原則はやはり全部書くべきだと思います。どれを残してどれを削るかというのは非常に判断が難しくなるでしょう。津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

一般薬理のほうはこれでいいと思います。1カ所だけ、すみません。もともとこれは低用量が余りやられていなくて、最大無作用が出ていないのですが、そういう場合には書かないという原則ですよね。そうすると、摘出心房の。

○ 堀部課長補佐

はい、すみません。

○ 津田専門委員

それ以外は非常にきれいにできている。急性毒性はこのままでいいのではないですか。

○ 義澤専門委員

難しいですね。

相磯先生、コメントしたものの、どうでしょう。

○ 相磯専門委員

困り切って、実際は少し修文した上で提案すべきですけれども、困り切ったので何とかありませんか、コンパクトにできませんかというコメントをつけてしまいました。これ以上、削りようがないですね。

○ 上路座長

では、毒性の先生方がそういう御判断をいただきましたので、表 31 はそのまま。何かまだ減らしたいですか。

○ 堀部課長補佐

減らしたいのではなくて、1点だけちょっと書き方を御指導いただければと思います。

今お配りしている一般薬理の裏側ですけれども、今津田先生に御指摘いただいた「摘出

心房」のすぐ下、「呼吸、血圧、心拍数」のところで 1 カ所だけちょっと網がけをさせていただきます。「呼吸の浅い状態」という記載ですけれども、ほかは体言止めで比較的美観に並べているのですが、この単語だけどうしても、用語として正しい用語が何なのかということがぴんとこなかったのです、ここだけあえて網がけをさせていただきます。

先ほど座長、副座長とお話をしていたときに赤池先生から、これは本当に薬理の症状として重要な症状ですかねという御提案もありましたので、その辺あわせて御検討いただければと思うのですけれども。

○ 佐藤委員

ちょっと質問していいですか。これ、麻酔をかけているのですよね。麻酔の効果とどう区別しているのですか。

○ 赤池副座長

恐らくコントロールと比べて呼吸が、両方とも麻酔下の動物同士で比較して、コントロールと比べて浅くなったということであろうとは思いますが、ただ御指摘のように麻酔下でやっていますし、余り呼吸の状態、とまるとか、極端な変化が出れば別ですけれども、わざわざ記載しなくてもいいかなという考えですけれども。

○ 津田専門委員

英語で言うと **shallow** という言葉に当たるのでよく使う言葉だと思うのですが、1 回換気量の減少ですよね。

○ 赤池副座長

ですから、「浅呼吸」という用語にはなるだろうと思います。浅い呼吸。

○ 津田専門委員

1 回の換気量のトータルボリュームが減少していくのを **shallow** と言うんです。

○ 赤池副座長

ただ、多分これは目視で言っていると思うので、そこまで書く必要があるかということです。もちろん残しても差し支えないと思いますが。

○ 津田専門委員

「浅呼吸」というのが一番わかりやすいかもしれません。

○ 上路座長

残すのだったら「浅呼吸」ですね。ありがとうございます。

○ 赤池副座長

あとすみません、すごく細かい点ですけれども、さらに 3 つ下ですけれども、ちょっと慌てて打っていただいたのでタイプミスだと思いますけれども、「摘出気管」のところ、「アセチルコリン、ヒスタミン収縮影響ともなし」となって、これは「とも」は省いてしまっていていいですね、ただ「なし」で。

○ 上路座長

あとこの観察された症状の中でざっと見て表現がおかしいとかというところ、御指摘あ

ればお願いします。

○ 平塚専門参考人

私でもわかるのですが、「試験の種類」というところが「中枢神経」の「中」が抜けております。

○ 堀部課長補佐

表の一番左側の「中枢神経系」になっていて、「中」という字が頭に抜けております。「中枢神経系」です。すみません。

○ 津田専門委員

余りに細かくてあれですけれども、「溶血作用」あるいは「溶血」だけでいいのではありませんか。

○ 上路座長

「血液」のところですか。「溶血」はい。

ほかございませんか。

○ 堀部課長補佐

また何かありましたら後ほどいただければ。ありがとうございます。

○ 上路座長

よろしくお願いします。

それでは、38 ページのボックスのところですが、2 番目の「吸入を参考データ扱いとすることを検討して下さい」ということですが、これは相磯先生。

○ 相磯専門委員

吸入の毒性試験で、抄録の毒 A-5 というところを見ていただきたいのですが、吸入毒性試験では検体を肺の肺胞まで届く粒子の大きさまで小さくしなければなりません。そのためかなり分散剤を使っています。

ここでは毒 A-5 の暴露条件の表を見ると、吸入可能な粒子、これが肺まで届くのが  $5\mu\text{m}$  以下とされています。その上に質量中位径とあります。これが実際に入っているミストにしたものの粒径で、雄が  $0.614$ 、雌が  $0.615\ \mu\text{m}$  となっています。実際このぐらいのものが  $100\%$  の濃度で暴露されています。

かなり頑張って細かな粒子として暴露しているわけですが、では、懸濁媒体とした分散剤がどのぐらい入っているかという溶媒対照群と暴露群のデータがないわけです。この剤が弱い毒性を持つのであるならば、分散剤の濃度が高い場合、あるいは分散剤の毒性が強い場合、この剤の弱い毒性がマスクされてしまいます。

次のページ、毒 A-6 を見ていただきますと、申請者のほうで中毒症状として、空気対照群を除く前例 2 粒類、流涎が観察されたが、溶媒対照群にも見られることから検体の影響は得られなかったとしています。この判断をするには、溶媒対照群の DMSO の濃度がどのぐらいなのか、その毒性の強さがどのぐらいなのかを明らかにしてもらわないと、判断できないということになります。

同じデータをアメリカの EPA がどう評価したかということの評価書の 39 ページに抜粋しています。今審議しているのと同じ試験です。これを EPA では Category III、弱い毒性物質として評価しています。恐らく安全サイドで見て懸濁媒体の影響とみなさずに、この剤の毒性として考えるというように判断したのだと思いますが、このあたりの判断根拠は示されていません。

実際、申請者にデータを出してもらわないことには評価できないのですが、データを出すことが非常に難しいのではないかと思います。被検物質のほうの濃度については暴露チャンバー内の空気を注射筒に吸い取って 0.1 規定の NaOH と混合させて吸光度をはかって出していますが、DMSO の濃度をどこまで押さえているかというのは、なかなか答えを求めても出てこない可能性があります。

それと、その毒性の強さというものの判断もなかなか難しい。そういった状況を踏まえまして、この試験については参考データ扱いにしたほうが良いと私は判断しています。

○ 上路座長

ありがとうございます。津田先生はこの吸入の 1982 年のこのデータ、今の相磯先生の御説明のようにちょっとこれ以上要求事項を出したってきちんとした回答は得られないだろうしというようなこともあって参考データにしたらいかがかという御提案ですが、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

相磯先生の御意見に全く同意します。これは毒性としてこれをそのまま見るとすると強く見えますよね。ですから、それを何も無いと言うのも問題ですし、食品安全から見ると経口が中心になって吸入は余り重要でないということももちろんありますので、全く無視してというか、削ってしまったほうが良いと思います。

○ 上路座長

義澤先生の御判断、それでよろしいですか。

○ 義澤専門委員

それでいいと思います。

○ 上路座長

よろしいですか。では、参考ということにしてください。

そうしますと、38 ページのボックスの中はこれでおしまいということになります。

その次の 41 ページの急性遅発性神経毒性、これは赤池先生、ここはこれでよろしいですか。

○ 赤池副座長

はい、これで結構です。

○ 上路座長

次の 42 ページ、これは亜急性毒性のラットは 10.の後ろのほうに入れていただいたということになります。

それでは、ここまで全体を通しましてよろしいでしょうか。

それでは、次の亜急性毒性にいっぱいコメントが入っていますので、次に移ってください。お願いします。

○ 横山評価専門官

42 ページ、3 行目からラットの 90 日間の亜急性毒性試験になります。

所見につきましては、表 34 にまとめさせていただいております。

御意見といたしまして、事務局から御質問させていただいております Alb、ALP、Glu、カルシウムの扱いについて御意見をいただいております。津田先生からは、ALP はとらなくていいが、Alb とカルシウムの減少はとらない理由が見当たりませんという御意見。

義澤先生、相磯先生からは、毒性影響から外しても差し支えないという御意見をいただいております。こちら、御議論をいただければと思います。

また、義澤先生、相磯先生からほかに 2 ついただいております。2,700 ppm 群の雌雄の総白血球数を表に影響として御追記いただきました。

また、病理所見の用語としまして「肝細胞腫大」を「肝細胞肥大」と御修正いただいております。

現状では 42 ページになりますが、無毒性量につきましては雌雄とも 300 ppm というふうにまとめさせていただいております。Alb ですとかカルシウムのほうの御検討をいただいた後で、こちらのほうを確認させていただければと思います。

また、43 ページの 5 行目からマウスの亜急性の試験になります。

こちら所見は表 36 のとおりでございます。事務局から 2,700 ppm 投与群の雄の体重増加抑制と 900 ppm 以上投与群の雌で認められました肝比重量の扱いについて御意見をいただいております。

津田先生、義澤先生、相磯先生から、体重減少はとったほうがよいという御意見で、雌の肝重量につきましては肝細胞肥大など出ております。2,700 ppm でとるということでよろしいという御意見をいただいております。

無毒性量につきましては、雄で 300 ppm、雌で 900 ppm というふうにまとめさせていただいております。

45 ページ、イヌの 6 カ月の試験になります。

こちらにつきましては、事務局から 60 ppm から 600 ppm で認められております PLT の増加ですとか、総蛋白、カルシウムの減少につきまして御意見をいただいているところでございます。

津田先生からは、毒性学的な意義が低いということで、45 ページの 8 行目から 12 行目に追記の御修文案をいただいております。

また、義澤先生、相磯先生からは、一部で用量相関性があるように見えることがあるということで、生物学的に有意な変化ではないと抄録のほうで説明されている明確な根拠の

提示が必要という御意見をいただいております。

46 ページの 2 行目からイヌの試験です。

こちらは 120 ppm から急性膀胱炎が認められておりまして、カテーテル挿入の影響というふうに考えられていることを踏まえまして、参考資料にさせていただいております。

1 ページめくっていただきまして、参考資料にするということのほか、3,000 ppm 雄 1 例の切迫屠殺について、表 38 のほうに御追記をいただいております。

この試験、参考資料ですけれども、無毒性量が算出されないというふうにまとめさせていただいております。

47 ページの 7 行目、ウサギの 21 日間の経皮毒性試験です。

雌雄で表皮の過形成が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重/日とまとめさせていただいております。

47 ページの 15 行目から、御指摘いただきまして、海外評価書に記載のあった試験を追記させていただきました。

肝細胞肥大ですとか肝重量の増加が認められまして、無毒性量は雌雄とも 0.3 mg/L という結果となっております。

47 ページの 25 行目からは、亜急性の神経毒性試験で、最高投与群の雌雄で体重増加抑制が認められまして、神経毒性を示す変化は認められておりません。無毒性量は雌雄とも 980 ppm、亜急性神経毒性は認められなかったとまとめさせていただいております。

48 ページの 13 行目から代謝物 K を用いましたラットの亜急性毒性試験です。

最高投与量まで検体投与の影響が認められておりませんで、無毒性量は 1,080 ppm となっております。

亜急性については以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

43 ページのところですか。ラットの 90 日間の亜急性毒性ですけれども、血液生化学的なところが津田先生と義澤先生、相磯先生のところちょっと意見が食い違っておりますので、ここのコメントをお願いします。

○ 津田専門委員

義澤先生、相磯先生の御意見を聞いて、そのとおりでと思います。つまり値が小さいので毒性と見なくてもいいだろうと。

実は後ろのほうでそう書いたのですけれども、前に戻るときに忘れていました。すみません。

○ 上路座長

義澤先生、相磯先生の(1)の考え方でいいというふうに。ありがとうございます。

○ 義澤専門委員

本来ならば、ヒストリカルコントロールデータを用いて考察すべきだと思いますが、非

常に古い試験なのでそこまでは要求する必要はないと思います。津田先生、それでよろしいですね。

○ 津田専門委員

Alb と一緒に動いているので気にはなるのだけれども、これでいきましょう。

○ 上路座長

ありがとうございます。

その次の(2)のところは追記ということでもいいですね。

それと(3)の「肝細胞腫大」を「肥大」に直す、これもいいですね。

その次の、43 ページからのマウスの試験です。

ここの平均体重のところ、体重増加抑制、これは 3 人の先生方の御意見が一致したというふうに判断してよろしいですね。

その次の②のところ。

○ 堀部課長補佐

雌の 900 の肝重量についての話です。抄録は毒 A-35 ページになります。

一番上の表をごらんいただくと、肝臓の重量についてのデータが載っておりまして、雌のほうですけれども、比重量はコントロール 100 に対して 109 ということで有意差がついているのですけれども、絶対重量については 104 ということで有意差もつかず、変化の程度も 4% 増ということでございます。2,700 のほうも絶対重量には有意差はつかないのですけれども、こちらは 132 という数字がありましたのでここで毒性ととったのですけれども、この点いかがかということなのです。

○ 上路座長

義澤先生、ここのところの解説をお願いします。

○ 義澤専門委員

これまでの農薬部会での判断は比重量、絶対重量ともに動いた場合に影響するという判断だったと思います。だから今回のこの剤に関しても、これまでの農薬の部会の判断基準をもとに判断をしています。

なぜこういう言い方をするかというと、来週、この問題を異なる部会で討議する予定だからです。

ということなのです。よろしいですね、相磯先生。

○ 上路座長

三森先生、ここら辺の御判断、何かございますか。

○ 三森委員

米国の EPA や JECFA、JMPR での肝細胞肥大に伴う変化のとり方についても、整合性をとったほうがよいと思うので、その辺について幹事会で御議論いただくようなことをこれからしたほうがよいと思います。同じ土俵で評価せざるを得ないにもかかわらず、専門委員の先生方によっては考え方が違っているところもあると思いますので、この辺につ

いては再度御検討いただいたほうがよいのではないかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

今までは両方変化しないと毒性とならなかったと。

林先生。

○ 林専門参考人

この点はかなり幹事会で今まで議論してきて、それで一応今のやり方というか、農薬での評価のスタンダードとして両方動いたもの、それから両方動かなくてもヒストパソロジーのほうで何か異常があったようなもの、それからあと最終的にはエキスパートジャッジというのがあるのですが、そういうものがそろったときに一応毒性ととりましょうというコンセンサスはできています。だから、今三森先生がおっしゃったように、もうちょっと海外事情も踏まえてやらないといけないというような状況がはっきりすれば、それはまたもう一度見直せばいいのではないかとは思いますが、現状としては今のままでしばらくいってもいいのかな。

○ 義澤専門委員

よろしいですか。この剤に関して、後でまたこの話は出てくるのですが、イヌの1年の試験で肝細胞のすり硝子様変性というのが出てきます。ここで話していいかどうかかわからないですが、EPAの判断としては、低用量で出ている判断は毒性とはとらえていないのです。それが大きなADIの設定根拠になりますが、今までの部会の考え方でいえば、これは毒性ととらえざるを得ない。ADIの設定根拠が変わってくる。そこが大きな問題です。

相磯先生と話して、今までの考え方でずっとチェックしてまいりました。ですが、チェックしていて矛盾を感じているところもあるのです。海外の実情もわかっていますので。これはやはり三森先生が言われたように再度、海外の状況と照らし合わせながら幹事会のほうで方針を討議していただいたほうが、すっきりするような気がします。

○ 上路座長

これに関しては林先生、幹事会でも今年の初めにうちの部会から上がった場合にも肝重量と比重量の問題があつてどうしようとやりました。その段階で、幹事会の中でもう一遍考え方を整理しましょうというところになっていると思うのです。だから、それを三森先生も再度確認していただいたというふうに私は判断しているのですけれども、いかがでしょうか。

○ 三森委員

この後のイヌの慢性毒性のところでも話が出てくるのですが、肝重量が増加して肝細胞が肥大したという場合には、アメリカ、ヨーロッパでは適応現象という、薬物代謝酵素が活性化することにより生じた現象で可逆性のものである変化については毒性とみなさない形で評価しているので、少しEUは違いますが、どこをボーダーラインにするかについ

ては大きな問題と思います。

ですから、評価書の 50 ページに載っていますが、どこからとるかについて、幹事会でもう一回御検討いただくのがよいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。よろしいですね。

○ 義澤専門委員

あと、この剤の場合は、肝臓での酵素誘導のデータが示されていません。だから、その辺も根拠の弱いところです。最近の剤では、肝臓の酵素誘導を証明しているのが多いと思います。古い剤なので仕方がないかもしれません。

○ 上路座長

では、義澤先生、相磯先生からのコメントに対しては、これでいいということにしたいと思います。

その次に、45 ページのところになります。ここの考え方、津田先生、あるいは相磯先生、義澤先生のところから要求事項まで、こういう形でという要求事項の書き方がされているのですけれども、46 ページのボックスの中に入っている要求事項ですけれども、津田先生、こういう形で要求するというので御了解いただけるものでしょうか。

○ 津田専門委員

僕も聞きたかったのです。ですけれども、聞けばこういう答えが返ってくるだろうなというのをここに書いたのですけれども。

○ 義澤専門委員

10%以下の変化の場合は一般的にこのように考えてよろしいですか。

○ 津田専門委員

それで僕も悩んだのですが、タンパクとかカルシウムは比較的動きにくいものではないですか。ですから、ほかのも違ってかなり普通はとるのですけれども、正常時の範囲というのは例えばヒトでもそうですけれども、大体上下 10%でしょう。ですから、そういうことを考えて 10%以内だったらいいと。考えなければ。

○ 義澤専門委員

数字を示すと、今後この数字が使用されて切る可能性があります。

○ 津田専門委員

ほぼ 10%。

○ 上路座長

46 ページの要求事項は要求事項として、こういう要求事項は出しますと。それで、これが生物学的に有意な変化ではないというこの部会として判断があるよねというような前提のもとに、45 ページの 8 行目から 12 行目までの津田先生の直していただいたところをもう少し皆さんで検討していただくという手もあるかと思うのですけれども。

○ 津田専門委員

僕も言い方が悪かったかもしれませんが、聞きたいのだけどそう書いたということですから、聞けるなら聞いて、違う意見があればそれを書いてもっと正確にするほうがいいに決まっていると思います。どうもすみません。

○ 上路座長

そうしますと、要求事項として聞くことは聞くということにしたいと思います。

そうすると、これが生物学的に有意だという答えがもし出てきた場合にはどうですか。

○ 義澤専門委員

毒性として、判断するのでしょうか。

○ 上路座長

判断したら、変わってしまうではないですか。

○ 義澤専門委員

それはそれで、私はいいと思います。

○ 上路座長

そうすると、ものすごく無毒性量が違ってしまうのです。60 ppm から 600 ppm の中で。そういうことです。

○ 津田専門委員

ですけれども、やはりエビデンスベースで判断すべきだと思いますので、義澤先生が言うように意見をまず聞いて、毒性だとなったら毒性として判断をしてそのような仕方。例えば NOAEL がとれなければ LOAEL として幾らかけるとか、そういうことをすべきだと思います。まず聞いて。

だから、聞いていいのではないですか。

○ 上路座長

三森先生。

○ 三森委員

津田先生の御意見に私も賛成いたします。

○ 上路座長

わかりました。では、46 ページの義澤先生、相磯先生からいただいたもので聞いていただいて、その回答を見た段階で 45 ページからの記載をもう一遍検討させていただくことにしたいと思います。

そうしますと、ここがもしも生物学的に有意であるというようなことになってきた場合には、少し ADI の根拠とかいろいろなものに引っかかってくるというふうになるかと思っています。それで間違いないですよ。

では、そこで 46 ページまでそういうことにすると。

それと、(4) の参考資料のところですけども、これは急性膀胱炎というけれども、カテーテル挿入の影響ということが考えられるのでということで、これは参考資料にするということでよろしいかなという判断のようです。それで間違いないですね。

○ 義澤専門委員

はい、投与群だけ出ている変化であるのでおかしいと思いますが、より長期の、より高用量の試験で再現されていませんので、参考資料にするのが一番だと思います。

○ 上路座長

あともう一つ、47 ページの 15 行目 (6) のところ、事務局のほうで先ほど義澤先生と相磯先生から御指摘いただいたところをこういう形で書き落としていただきました。これに対して相磯先生、いかがでしょうか。

○ 相磯専門委員

この試験は EPA で労働環境、作業暴露のほうのシナリオでエンドポイントとして採用している 28 日の吸入試験ですので、この評価書に載せておいたほうが良いという意見をつけました。それを事務局で対応していただきまして、ここに載せていただきました。これでいいと思います。

○ 上路座長

義澤先生もこの書き方でよろしいですか。何か御指摘ございませんか、よろしいでしょうか。

それでは、亜急性毒性の 48 ページまで来ました。ここまでほかに何かお気づきの点。

○ 佐藤委員

中身に関係ないのですけれども、44 ページからの表 36 からその次の次のページぐらいまで、番号が違っているのではないかと思うのだけれども。表 36 の次が 39 になって、40 になって。

○ 堀部課長補佐

確認して修正します、すみません。

○ 上路座長

すみません、そうですね、行ったり来たりしていますね。

○ 堀部課長補佐

イヌの試験の片方を参考資料にして順番をひっくり返したのに、表の番号がそれについていないと思いますので、確認いたします。すみません。

○ 上路座長

それではほかに亜急性のところ、よろしいでしょうか。

それでは、25 分までお休みにしてください。

(休憩)

○ 上路座長

では、再開しましょうか。よろしいですね。

次の 48 ページ以降の慢毒のところからお願いします。

○ 横山評価専門官

まず、イヌの 1 年の試験でございます。49 ページに所見のほうをまとめさせていただ

いておりまして、いただいた御意見といたしましては、まず 600 ppm で認められました肝細胞質変性について、こちらは用語といたしまして、肝細胞くもり硝子様変化に御修正いただきました。

また、事務局案で 600 ppm 以上の影響とさせていただいておりましたが、雄につきましては 300 ppm から影響ということで、御意見をいただいております。この点につきましては、50 ページになりますが、イヌの試験で認められたくもり硝子様変化とげっ歯類の肝細胞肥大をあわせてメカニズムの考察が必要という御意見をいただいております。

EPA の見解についても御紹介いただいております、EPA では肝重量の有意な増加、生化学データ、病理組織所見がそろって認められたところから影響としているということで、そちらについても御指摘いただいているところでございます。

また 49 ページに戻りますけれども、血小板につきまして御意見をいただいております、毒性影響とは判断しないと考察ができるかもしれないという御意見をいただいております。

表 44 では 3,600 ppm のほうに PLT 増加ということで記載をさせていただいております。

続きまして、51 ページ、ラットの併合の試験でございます。

こちらは表 46 の所見名のほうを御修正いただいたところでございます。ちょっと御教示いただければと思うのですが、例えば肝細胞肥大などはこれまでほかの評価書などで小葉中心性肝細胞肥大というように記載しているものが多いかと思うのですが、やはりこのような記載にしたほうが適切ということかどうか御意見をいただければと思います。

また、52 ページ、試験の記載順についてですけれども、古いほうから書くのか、用量が高いほう、もしくは低いほうというような記載の順番について御意見いただいております。

今回につきましては、抄録にあった順番に記載しましたところ、一番情報が多い試験が一番前になりまして、このほうが情報が見やすいかなと思ひましてこのような順番にさせていただいたのですけれども、ほか、例えば古い年代から整理したほうが見やすいのではないかと御意見がございましたらいただければと思います。

この併合試験ですけれども、無毒性量につきましては、雌雄とも 300 ppm というところでまとめさせていただいております。

52 ページ、こちらは 1981 年に実施されました、やはり併合試験でございます。

この試験では、検体投与に関連した影響が認められておりません、無毒性量は最高用量の 360 ppm という結果になっております。

15 行目から、こちらは 1983 年の併合試験になります。

1 ページおめぐりいただきまして、この試験では 1,080 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められまして、無毒性量は雌雄とも 360 ppm というふうに求めさせていただいております。

これら併合試験、いずれについても発がん性は認められなかったという結果になっております。

続きまして、53 ページの 9 行目からマウスの併合試験です。

所見につきましては、表 50 にまとめさせていただいておりまして、用語につきまして御修正いただいております。

無毒性量につきましては、肝脂肪変性等が 360 ppm 以上の雄で認められておりまして、無毒性量は雄で 120 ppm、雌で 360 ppm となっております。発がん性は認められておりません。

長期につきましては、以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、48 ページの下の 26 行目からです。

イヌのところですが、肝細胞くもり硝子様変化ということですが、50 ページの要求事項の中に書いてあるところですが、義澤先生と相磯先生のところから 600 ppm というものに対して、適応性変化という可能性があるということですが、適応性変化とする場合には薬物酵素誘導ですか、こういうデータを明確に示してくださいという条件がつけられています。現実にこの症状というものが適応性変化と見るのか、あるいは毒性所見としてとるのかというところの考え方はどうですか。

義澤先生。

○ 義澤専門委員

この剤の全体の試験を見たときに、恐らく適応性変化の可能性があると思うのですが、やはりイヌの毒性試験でこれを確認するには、電子顕微鏡学的検査なり、あるいは薬物酵素誘導試験なりのデータが必要になってくると思います。

この剤に関しては、そのようなデータがげっ歯類も含めて全く示されておりません。適応性変化という記述に関しては、抄録の後ろのほうの「安全性の考察」というところに記載があるだけです。肝臓の変化は適応性変化と記載されています。ただ、その適応性変化は肝臓の酵素誘導に基づくものとか、そういう考察が全くありません。ただ「適応性変化」と書いているだけです。申請者には、きちんとした考察をまずは求めるべきだと思います。

EPA の考え方としては、低用量に、真ん中に発生例数を書いています、300 ppm で軽微が 2、で軽度が 1 で、低用量では血液性化学的な変化が認められていないということから適応性変化の範囲内の変化ということで、毒性として判断しなかったということが記載されています。

○ 上路座長

結局、3,600 しかとらないということですね。

○ 義澤専門委員

そうです。それはほかの変化が伴っているからということです。

○ 上路座長

相磯先生、何か。

○ 相磯専門委員

義澤先生の御意見と同じです。肝臓のくもり硝子様変化という変化ですけれども、これは電子顕微鏡的には滑面小胞体、これの増加に大体相当するもので薬物代謝酵素の誘導が考えられます。しかし、これを実際に電顕なり何なりでデータとして本当にそういう所見があるのかどうかを確認する必要がある。

もう一つは、それができなければやはり酵素誘導の実験をやってみてそのデータを出してもらおう。ただ考察だけでなく、データをしっかり示してもらおうということが必要かと思っています。

以上です。

○ 上路座長

津田先生、何か御意見ございますでしょうか。

○ 津田専門委員

専門の先生の御意見に任せます。

○ 上路座長

三森先生、この症状に対して適応性変化なのか、あるいは毒性所見としてとり得るものなのかという判断について。

○ 三森委員

提出されたデータからいけば、薬物代謝酵素誘導も測定していませんし、電子顕微鏡で滑面小胞体の増生についても資料についておりませんので、あくまでも推測にすぎないです。

申請者にそれを質問して答えてくれればいいのですけれども、試験を実施したのが1984年ですので、難しいというような気はいたします。しかし、とにかく証拠を見せていただければ次のステップに入れると思います。

○ 義澤専門委員

三森先生に質問がありますが、これはデータを求めるのか、文献的な考察でよとするのか、きちんと考察ができればそれに対応して私たちは ADI 設定までいくのか、どちらがベターでしょうか。実験のデータを求めるのがベターだと私は思うのですが、いかがですか。

○ 三森委員

とにかく聞いてみて、やはり証拠があったほうがいいと思います。

○ 上路座長

それと教えてほしいのですけれども、EPA の見解というのが、軽度の 6 匹、こここのころで初めてとっています。3,600 で。あとのところは適応性というような判断ではない

かと思うのですが。

○ 義澤専門委員

600 も影響受けています。ですよね、違いましたか。

○ 相磯専門委員

600 は影響にはしていなかったと思いますが。

○ 上路座長

600 からとっているのかな。

○ 堀部課長補佐

海外評価資料のグレーの薄いほうの冊子ですけれども、4 と耳のついているところのページ 14、69 分の 14 の下から 3 つ目にイヌの慢性毒性の試験 870.4100b というのがこの試験に当たります。これの NOAEL が 17.5、あるいは 20 ですので、600 が NOAEL ですから 3,600 だけをとっている。

○ 上路座長

3,600 だけですね。

○ 義澤専門委員

抄録のほうは 600 から影響としていますね。

○ 堀部課長補佐

抄録は 600 から影響としています。

○ 上路座長

ここの判断の違いもありますよね。

○ 義澤専門委員

雄の 600 はアルカリホスファターゼが上がっていますので、これは毒性と判断すべきだと思います。これは私の意見です。

○ 上路座長

600 からですか。300 は。

○ 義澤専門委員

300 は肝細胞の変化が肝臓の酵素誘導に基づく変化というエビデンスがあった場合、300 は NOAEL になると思います。ただ、今回はデータがないですから、その辺を申請者に求めなければいけない。

○ 上路座長

わかりました。そここのところの要求事項ということは、50 ページの上のほうに書いてある要求事項の内容でということになるかと思います。それが出た場合には、300 が無毒性量、NOAEL ということになります。それでいいですよ。EPA はもう一段階上ですが。

○ 相磯専門委員

EPA は、組織変化までそろったところで多分とっているような感じですね。

○ 上路座長

これは、どんな回答が出てくるかということにもよるでしょうけれども。

これは事務局のほうで要求事項として、きちんとした適応性変化というものがわかるような質問を出してください。お願いします。

あと、肝細胞くもり硝子様変化に関係しているところで何かほかに追加すべきことはありませんか。よろしいでしょうか。それだけでいいですね。

あと 51 ページのほうのラットの 2 年間慢性発がん性のところで、用語の修正をしていたのだということで、これはこれでいいですね。

○ 堀部課長補佐

事務局が先ほど御説明をしたのは普段の書き方と違っているのでどうしましょうかという御相談でして、普段は先生方消していただく前の書き方、例えば小葉中心性肝細胞肥大とかそういう書き方をしていたのですけれども、そこを逆にしていたのが何か心があったのだらうと思ったので教えていただければと思います。

○ 義澤専門委員

前回の剤のときに、び慢性から小葉中心とかいろいろな局在があってこのような書き方をしました。同じように今回も用語の修正をしたのですが、どちらかでいいと思います。いろいろ局在がある場合にどうするか取り決めをすればいいと思いますし、今回の場合、小葉中心性だけだったと思うので、今までどおりの書き方でもいいと思います。

ほかの用語、肝細胞の脂肪変性、肝臓の小肉芽腫という用語も変更していますが、これは今ある毒性病理学の教科書に基づいた、それと International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic criteria for Lesions in Rats and Mice (INHAND)に基づいた用語の変更をさせていただきました。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうすると、義澤先生の御指摘に従えば間違いないということ。

○ 義澤専門委員

相磯先生、どうですか。

○ 相磯専門委員

今の学会の流れに従ったものになっているので、大丈夫だと思います。

三森先生、ここら辺の用語の使い方は間違いないでしょうか、御確認ください。

○ 三森委員

全然問題ないことですので、このような方向性でよろしいと思います。

あと事務局に伺います。記載の順序ですが、一番後の 1995 年に実施された試験を一番先に持ってきています。確かにこのデータから評価していくわけですが、52 ページの 2 行目でしょうか、これが 1981 年です。

まず、投与量を見ていただくと、40、120、360 と低かったわけです。これでは毒性が見つからないということで、15 行目のところから 1983 年に追加で 360 からさらに 1,080

までの用量で実施していますので、時代的な背景を考えると、年代順で書いていったほうがわかりやすいと私は思います。

今までの部会で何か取り決めがありましたら仕方ないですが、なぜ前に持ってきたのですか。

○ 堀部課長補佐

先ほども申し上げたように、単純に農薬抄録に引っ張られたということです。どちらかというと、今までは参考データのもの後ろに回すのですけれども、年代の古いものから順番に並べておりましたので、確かに先生おっしゃるように時系列に並んでいたほうが試験の詳細もよくわかるということもございますので、この順番にこだわるものではございません。

○ 上路座長

ありがとうございます。ほかの部会との関係もあるでしょうから、統一していただいて。

○ 堀部課長補佐

特段問題は生じませんので古い順番にということで、これからほかの評価書も作るようにいたします。ありがとうございます。

○ 相磯専門委員

あともう一つよろしいでしょうか。

この一連の試験で少しひっかかる点が、先に行った 2 本の試験が Fisher を使っていて、あとの 2 年間の毒性試験で Wistar を使っているのです。なぜこれを、系統を変えたのかというのが。わざわざ変える必要があったのか。

○ 義澤専門委員

わかりません。

○ 上路座長

わからないですね。ひとり言ですか。

○ 相磯専門委員

つぶやきです。

○ 上路座長

気になることでしょうけど。

それと、53 ページのほうの表 50 のところも用語の修正が入っております。よろしいでしょうか。

そうしますと、慢毒のところ、あるいは発がん性の併合試験、全部終わったことになります。ここでお気づきの点、全体を通しましてこの試験、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、54 ページの 12 から生殖発生毒性をお願いします。

○ 横山評価専門官

まず、ラットの 2 世代の試験です。

本試験におきましては、3,240 ppm 投与群の親動物で、体重のわずかな低値が認められまして、児動物では検体投与による影響は認められておりませんで、無毒性量は親動物で 360 ppm、児動物で最高用量の 3,240 とさせていております。繁殖能に対する影響は認められなかったとお認めさせていただいております。

22 行目からは、ラットの発生毒性試験になります。

まず、堀本先生から御修正いただいております、「衛星群」というのを「サテライト群」と御修正いただいたのと、あと「肝絶対及び比重量増加」について削除いただいております。

胎児の影響としましては、外表異常、無尾、索状尾、あと骨格異常の骨化遅延が認められております。

まとめといたしまして、母動物で体重増加抑制が認められ、胎児では外表・骨格異常等が認められたので、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 180 mg/kg 体重/日というふうにまとめさせていただいております。

また、「母動物に毒性がみられる用量で催奇形性が認められた」という部分につきまして、先生に削除いただいております。こちらの催奇形性の判断について、どのように考えればよいか御教示いただければと思います。

また、堀本先生から御意見で、サテライト群を設けた理由が不明ということでございます。

また、評価書で「衛星群」と書かせていただいたのですけれども、ほかの一般毒性の試験など「衛星群」と書かせていただいているのですけれども、こちらの試験は「サテライト群」と記載したほうがよろしいかどうか御意見いただければと思います。

55 ページの 11 行目から、こちらもラットの発生毒性試験になります。

この試験も古い順に並べますと、こちらのほうが 1982 年で 1 本目の試験が 1993 年となりますので順番が逆になるかと思っておりますけれども、結果といたしましては、母動物で体重増加抑制が見られ、胎児では影響が認められておりません。毒性量は、母動物で 40 mg/kg 体重/日、児動物で本試験の最高用量である 250 mg/kg 体重/日と考えられております。催奇形性は認められなかったとまとめさせていただきました。

堀本先生から、農薬抄録の特性の所見をまとめた表ですけれども、「実質体重増加量」という項目がございます、この意味について御質問をいただいております。抄録の記載上はこれ以上の情報が得られませんので、確認が必要かと思っております。

また、55 ページの 29 行目からはウサギの試験になります。こちらも新しいものを先に記載しております。

まず、1993 年の試験ですけれども、本試験においては 400 mg/kg 体重/日の母動物で体重増加抑制が認められまして、胎児では影響は認められておりません。無毒性量は、母動物で 320 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量の 400 mg/kg 体重/日、催奇形性は認められなかったというふうにまとめさせていただいております。本文中、堀本先生に御

修正いただいております。

また、御意見といたしまして、56 ページの中ほどになりますけれども、EPA の資料のほうで第 6 胸骨分節不完全骨化の頻度が 400 mg/kg 群で背景データより高値ということで、影響量とみなしているということを御指摘いただいております。農薬抄録のほうでは有意差検定の結果、有意差はつかないというような表記にもなっているかと思うのですが、有意差検定がどのデータについて行っているか不明ということと、あと背景データの範囲が示されていないということで御指摘いただいております。

続きまして、14 行目からウサギの 1980 年の試験になります。

先生のほうからまず 18 行目、「妊娠子宮重量」について削除いただいて、「体重減少」と修正いただきました。

また、最高用量の 480 mg/kg 体重/日で十分な胎児が得られなかったという記載ですけれども、28 行目から 29 行目、事務局のほうで記載しておりまして、「催奇形性を評価するに十分な胎児が得られなかったが」というふうに記載していた部分、21 行目から 22 行目のほうに移動していただきまして、少し記載の修正をいただいているところでございます。

こちらの 21 行目から 24 行目の記載ぶりについてですけれども、先ほど座長から少し修正してわかりやすくしてはどうかという御意見をいただきまして、修文案といたしまして、21 行目「並びに」からになります。並びに胎児体重の軽度な減少が認められ、同群については催奇形性を評価するに十分な胎児が得られなかったというふうにしてはどうかと考えましたが、御確認いただければと思います。

続きまして、57 ページ、代謝物を用いましたラットの発生毒性試験になります。

こちらの試験では、母動物、胎児とも影響が認められておりません。無毒性量は本試験の最高用量の 250 mg/kg 体重/日、催奇形性は認められなかったとされております。

御説明は以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、54 ページに戻ってください。

先ほどの記載として年代順ということで順序が変わるということは後から直していただくとして、54 ページの 22 行目からの発生毒性のラットの 1 番目です。

「サテライト群」というような表現について適正かどうかということと、堀本先生からの抄録のところにコメントを要求するという御指摘があります。

それともう一つ、その下の (3) にも堀本先生から体重の有意差、このところにも実質体重増加量の意味は何かというようなこと。このところ、堀本先生からつけ加えてくださいますか。

(2) と (3) です。55 ページの上のほうと 2 つ。どこまでが申請者に対する要求事項として出すのかということを確認にしてください。

○ 堀本専門委員

55 ページの (2) の試験の海外資料参照 4 の 18 ページを見ていただきたいのですが、真ん中あたりのところです。この試験は要するにガイドラインに **acceptable** だということ、その後のところで「**Satellite dams were added**」と書いてあります。ここでこのとおり訳されてパイロットスタディでこういうのが出たから確認するために設けたと書かれてあるのですが、抄録でそれだけで書いて、どういう症状が出たから何を確認するのかということが書かれていないので、これは聞いても難しいのかなというふうには思っています。これはひとり言に近い形のコメントで聞いていただいたほうがいいのかなと。

○ 上路座長

ぎりぎり質問するのではなくて、何か意味があるのですかぐらいの聞き方ですか。

○ 堀本専門委員

あえて聞くこともないのではないかなと思います。直接、発生毒性と関係ないところなので、いいと思います。

○ 上路座長

関係ないですからね、サテライト群を設けたということです。

その次。

○ 堀本専門委員

その前に、この試験のところで確認しておきたいのですが、抄録は胎児の無毒性量は母動物も胎児も 50 というふうになっていると思うのですが、毒 A-190。

○ 堀部課長補佐

190 ページの一番最後のところに、以上の結果より本剤を妊娠ラットに投与したときの母動物及び胎児動物における無毒性量は 50 mg/kg/day であった。また、母動物毒性が見られる用量でのみ発生毒性が見られたという記載がございます。

それと、今このたたき台の段階では、194 ページに骨格変異を有する胎児数全体としては、一番上の行ですけれども、180 以上で上がっていて、申請者は全体の胎児数で 180 を LOAEL ととったのだと思います。たたき台を作成するときにはそちらではなくて、むしろその下の個々の所見の骨化遅延なり未骨化というのでどこでつくかということを見たので、骨化遅延では有意差がついているというふうにはとらずに、前のページの骨格異常に関しての仙椎ですとか尾椎の欠損だとか索状尾だとか無尾というのがその上の用量で出ているので、ここを LOAEL にとったので考え方が違ったということになっているのですけれども、先生がおっしゃりたいのは、多分この考え方がよくないよということではないかと思うのですが。

○ 堀本専門委員

それでいいと思います。いつも大体それで考えると、事務局から逆質問が入っていて、こういうふうになりましたが、よろしいでしょうか、御確認くださいというのが入ってなかったもので、記載間違いなのか、どうなのかというのがわからなかったものですから。

○ 堀部課長補佐

個々の所見を見て上の用量をとったということでした。

○ 堀本専門委員

次のコメントにかかわってくるのですけれども、統計処理をしたデータがトータル数だけの統計処理なのか、個々は多分していないのかなと。

○ 堀部課長補佐

そこは確認をとったほうがいいですか。

○ 堀本専門委員

と思ったのですが。

それと(3)の試験のところは抄録の毒 A-198 を見ていただきたいのですが、陽性対照群としてアスピリン群を設けてやっている、大学でやられた試験ですが、体重のところは減少で有意差がついていて、実質体重増加量というのはむしろ差がなくて、アスピリンの陽性群はすごく体重も減っているのだけれども、むしろ増加量のほうは有意に増加している数値が出ているという意味で、いまいち実質体重増加量というのは何を指すのがちょっとわからないです。

通常は、妊娠子宮重量を除いてという意味合いの実質増加量というふうに考えるのが普通なのかなと思う。そうすると、そうとらえた場合にはむしろ増えているということのデータなり、差がないということのデータをどういうふうに理解するのか。でも多分、平均体重のほうのところは有意差がついて増加抑制という形にしている、こっちの変化をとっているということになっているのかなと。

○ 堀部課長補佐

これは先生、確認させたほうがいいですね。何を言っているのかということについて。

○ 堀本専門委員

そうですね。

○ 上路座長

それと、先ほど堀本先生からおっしゃられました 56 ページのほうの背景データの範囲というようなこと、あるいは有意差検定、ここについてもぜひ聞いてもらうということ。

○ 堀本専門委員

この海外資料に書かれていることについて(申請者側に)質問というのはできるのですか。

○ 堀部課長補佐

この資料は公開されている資料なので、公開されている資料によるとこういうことが書いてありますがということは聞けます。

○ 堀本専門委員

海外資料の 18 から 19 ページにかけてのところの、18 ページ、下から 2 行のところです。

○ 堀部課長補佐

19 ページの最初の行のところに highest dose の incidence については、「outside the reported historical range」ということが書いてあって、しかも後ろに historical range の値まで入っておりますので、ここの考え方というか、整合性の問題ですね。

○ 上路座長

ありがとうございます。

あと、56 ページのウサギの発生毒性試験のところの 21 行目からの表現ですけれども、堀本先生、文章を下から直していただいたのですけれども、何となく私、素人の目で見るとちょっと読みにくいなと思って直させていただいたのですが、いかがでしょうか。

○ 堀本専門委員

それでいいと思います。直していただいて。

○ 上路座長

では、それは直しても問題ないということになります。

そうしますと、生殖発生毒性試験 54 ページから 57 ページまで、一応堀本先生の御意見を伺いました。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、先ほどの衛星群、サテライト群の話がまだ。

○ 堀本専門委員

それはもうお任せします。慣用的な使い方の問題だけなので、統一していただければ結構です。

○ 堀部課長補佐

一般的には、日本語で書ける場合には日本語で書かせていただければと思いますので、それで整理させてください。

○ 上路座長

あと福井先生、全体、生殖発生毒性試験で何かコメント等ございますでしょうか。

○ 福井専門委員

特にコメント等はないですけれども、用語のところでも 1 つわからないのがあったのですが、毒 A-209 です。下から 4 行目に「冠動脈周囲血管腫大」と書いてあるのですけれども、もとの原文はどうなっているのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

すみません、この剤については抄録のみしか提出をされておられませんので、確認の必要があれば申請者側に確認をする必要がございます。

○ 福井専門委員

ちょっと意味がわからないので。

○ 堀部課長補佐

わかりました。原語を示してくださいということで。

○ 上路座長

ほかによろしいですか。ありがとうございます。

○ 佐藤委員

気になるのが私だけだったらいいのですけれども、例えば 55 ページの 3 行目ぐらいからの記載で、母動物では LOAEL が何ぼでというのと、胎児では例えば 4 行目だと 650 mg/kg 体重/日とかと書いてあるのですけれども、胎児に投与しているわけではないのだけれども、そういうのを前提でこういう言い方をしているわけですか。

○ 上路座長

今までどうでしたか、これは。事務局側のほうから。

○ 堀部課長補佐

これは、今までと同じ記載ぶりになっています。海外の評価書では matter anal toxicity と、dam の toxicity という形で、発生毒性試験に関しては分かち書きがされておりまして、それと日本の評価書も同じように母動物と胎児、胎児に投与しているわけではないのですけれども、お母さんを通じた胎児の影響のときには胎児の NOAEL という記載ぶりで整理をさせていただいてまいりました。

○ 佐藤委員

それはいいのですけれども、胎児への影響で見た場合の LOAEL とか NOAEL とかという意味で「胎児では」というふうに簡略化してしまっているという理解でいいのですか。

○ 堀部課長補佐

慣習的にこのような記載をしておりました。

○ 佐藤委員

それともう一つ、言葉の使い方みたいな話だと思うのですが、前のページの 54 ページの 13 行目、「P 世代親動物の雌及び F<sub>1</sub> 世代親動物の雌雄で」というのがあって、あと「児動物では」とあるのですけれども、親と書いてあるのはアダルトという意味ですか。何かここも、ふと落ちてこない感じがするのだけれども。

親というと、子がいて親だというふうに。

○ 上路座長

堀本先生、何か。

○ 堀本専門委員

そうです。だから、親世代という意味の親です。2 世代にしていますから、子が大きくなると今度また親になりますから、そういう意味で子のときは子のほうの評価をして親になったら、同じ動物が大きくなって親世代になって、またその子どもをとったときはその親という形になりますから、そのときは同じ動物でも子の世代の評価と親の大きくなったときの評価がそれぞれ別に入ってくるので、親動物というのは親世代になったときの評価という。

○ 佐藤委員

F<sub>1</sub> 世代の親動物といった場合には、その下にちゃんとまた子どもがいるという年齢というか、月齢というか、そういうことですね、わかりました。ありがとうございます。

○ 堀本専門委員

そうです、F<sub>2</sub>子どもがいてということ。そういうことです。

○ 上路座長

よろしいでしょうか、生殖発生毒性。

○ 堀本専門委員

あと 1 つ、どこかで本当はきちっとして、後のほうになってくるでしょうけれども、「催奇形性」という言葉の使い方に非常にこだわりがあって、要するに異常は出なかったら催奇形性はないと言い切っているのかというところで、簡単にこれも、160 では催奇形性はなかったよというふうに書いてありますね。上で奇形が明らかに出ていてというところの本当の使い方があえて私は、検体投与に関連して異常はないというふうな記載にしてあるのですけれども、その用語の使い方、今後、評価書の中で使う場合にもそのうちきちっとしていかないといけないのではないかなという気がしているのですが。

○ 堀部課長補佐

この点は、評価書の整合性の問題にかかわるので、部会からの意見という形で幹事会に検討を依頼して、幹事会での見解をいただくという形にはいかがかと思います。

ただ、恐らくその場合に「生殖発生毒性の先生方の御意見を求めること」という宿題がつく可能性が高いので、申しわけございませんが、その際には御協力よろしく願いいたします。

○ 上路座長

今まで慣例的に言ったらおかしいですけども、そういうことで来たものですから、やはりこれは横並びということだと思います。

○ 堀本専門委員

それでいいと思います。その辺できちっと明確に、多分個人によってばらつきがあると思うので。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、57 ページの遺伝毒性からお願いいたします。

○ 横山評価専門官

57 ページの 13 行目からになります。

原体と代謝物で実施されておまして、まず表 52 は原体の結果をまとめさせていただいております。

染色体異常試験の最高濃度で疑陽性という結果が出ておりますが、ほかの試験では陰性という結果になっております。

今日御欠席ですけども、若栗先生から *in vitro* 染色体異常試験の 24 時間処理の最高

濃度で疑陽性が出ておりますが、代謝活性化系では陰性、より処理時間の長い 48 時間処理で陰性、また *in vivo* の染色体異常でも陰性であることから、評価書案に記載したとおり、「生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。」で問題ないと考えられますというような御意見をいただいているところでございます。

また、表 53 につきましては、代謝物の復帰突然変異試験の結果をまとめさせていただいております。

こちらの結果は、すべて陰性という結果になっております。

以上になります。

○ 上路座長

林先生、コメントをお願いします。

○ 林専門参考人

これは若栗先生のコメントでいいかと思えます。*in vitro* の染色体異常で疑陽性というのがありますけれども、これも本当に高用量で非常に弱いものですし、あと *in vivo* で同じエンドポイントを見た染色体異常試験で今では考えられないような高用量までなされていて全く出ていないということで、内容的には全く問題ないと思えます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

ここで一通り全部終わりましたけれども、全体を通しまして、ここが抜けているよとか、疑問の点がありましたら御指摘いただけませんか。

○ 義澤専門委員

1 点、イヌの毒性試験のところちょっとコメントし忘れたのですが、イヌの毒性試験だけ貧血が出ているのです。ヘマトクリットとか白血球の減少とか出ているのですけれども、このメカニズムは恐らく溶血性貧血だと思います。

なぜかといいますと、ヘモジデリンの沈着が脾臓に増加しているということがあります。これを一応コメントとして、残しておいてください。これはイヌ特有の変化である可能性がありますので。

○ 上路座長

わかりました。血液関係のものとして毒性が出ているというふうに判断する。

○ 義澤専門委員

そうです、毒性が出ているということです。

○ 上路座長

ほかに。

それでは、三森先生のほうから全体を通しまして何か気になるところはございませんか。

○ 三森委員

先ほどお話ししました米国 EPA や JECFA、JMPR の安全性評価のクライテリアと本専門調査会のそれと少し違うところがあるので、やはり科学的に適切であればそれも検討

されたほうがよろしいかと思えます。幹事会でその辺を事務局から御説明いただいて御検討いただくようお願いしたいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それはみんなが望むところでして、やはりほかの部会との共通というところが必要だと思えますので、幹事会のほうでぜひ検討していただくものだというふうに思います。

その次、山添先生、今日初めて御出席いただきまして、何かコメント等ございますでしょうか。

○ 山添委員

特にありませんが、今日、先ほどから問題になっている肝臓の件ですけれども、確かに酵素誘導のデータもないし、電顕もないのですけれども、先ほどちょっと調べてみたら低用量と高用量群とにおける放射能の半減期の推移を見てみると、6時間から24時間で3半減期というのは、用量に関係なく同じです。ということは、代謝のキャパシティは落ちていないか、あるいは酵素誘導によって高用量群では高いために落ちていないのかということで、肝肥大は代謝活性が増加している可能性も考えるうちの一つだというふうにはある程度思えるのですが、今日の質問を出していただいて、その結果とあわせてどういうふうに判断するかをしていただければいいのではないかと思います。

○ 上路座長

何だか、申請者に答えを出してあげている。

○ 山添委員

それを言わないでやればいいのかと思うのですが、多分そういう考察ができればそれでいいかなと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

佐藤先生。

○ 佐藤委員

途中でいろいろ質問させていただいて、ちょっと知らないところもあったものですから、勉強させていただきました。

全体としては特に申し上げることはないですけれども、そんなところです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

熊谷先生、全体を通しまして何か。

○ 熊谷委員長

三森委員のおっしゃることをよく理解できます。諸外国と無理して合わせる必要は全然ないわけで。ただ、部会によって食い違うようであればやはりそこは調整していただいた

ほうがいいと思いますので、先ほどの御指摘のようにしていただければと思っております。

○ 上路座長

ありがとうございました。

本来でしたらここで食品健康影響評価というところまでいくのですが、例の 45 ページのイヌの 6 カ月亜急性毒性で、いわゆる「検体投与に関連しないか生物学的に有意な変化ではない」というところの説明と、あと 50 ページの肝細胞くもり硝子様変化に対する説明、適応性変化なのかどうかにつきまして、特に先のほうは ADI にかかわってくるものですので、ここのコメントを要求してそれなりの回答を要求したいというふうに思います。ということで、すみませんけれども、ADI 決定にいかないということで、再度審議することにしてください。ということで、よろしいですか。

あと、私ずっと見ていて気になっていた、66 ページの別紙 1 の代謝物/分解物略称のところ、大文字になったり、すごくふぞろいで気になるのです。これもう一遍見直しをしてください。お願いします。

私にしては 4 時台に終わるというのは、もう本当に何だか気持ちが悪いのですが、ADI 決定にいかないというのも気持ち悪いですし、こんな時間に早く終わるというのも気持ち悪いのですが、どうもありがとうございました。

これからの予定をお願いいたしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

本剤につきましては、質問、申請者への要求事項を取りまとめまして、また先生方に修正版の評価書とともに御確認をお願いしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それから、今後の開催日程でございます。

評価第一部会、次回の部会は 8 月 3 日金曜日を予定しておりますので、よろしく願いいたします。

また、幹事会でございますが、7 月 24 日火曜日の開催でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局から以上でございます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。それでは、これで終わりにしたいと思います。