

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 四 部 会 第 28 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年7月10日（水） 14：00～17：00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（1）農薬（2,4-D）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）

西川座長、長野副座長、川口専門委員、玉井専門委員、根本専門委員、森田専門委員、
山手専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

太田専門参考人、中塚専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
鈴木技術参与、南係長、丸野専門職、木村専門職、齊藤係長、大田係員

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 2,4-D農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料 1 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に対する考え方

6. 議事内容

○ 横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただ今から第 28 回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

なお、内閣府においては 5 月 1 日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は評価第四部会の専門委員 8 名の先生方に御出席いただいております。また、専

門参考人として太田先生、中塚先生にも御出席いただいております。また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○ 西川座長

それでは、議事を進めます。本日の議題は、農薬（2,4-D）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧、資料2として2,4-D農薬評価書（案）、資料3として論点整理ペーパー。参考資料1として農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方です。資料につきまして不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○ 西川座長

よろしいでしょうか。

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」に基づき、必要となる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。

○ 横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定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専門委員はいらっしゃいません。

○ 西川座長

先生方、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。

はい、相違なしというふうに承りました。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、先日の幹事会で暴露評価対象物質の考え方のガイダンスが決定されて、各部会で御報告するようにとの御指示を受けておりますので、まずそちらを簡単に説明させていただければと思うのですが、

○ 西川座長

よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、参考資料1を御覧いただければと思います。参考資料1は、昨月の農薬専

門調査会幹事会におきまして決定がなされました、農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方でございます。

暴露評価対象物質に関する考え方につきましては、昨年の春ごろだったと思いますけれども、各部会に一応考え方の案ということでお示しいたしまして、各部会で御検討いただいた結果として最終的なガイダンスをまとめようということになっておりました。

内容といたしましては基本的にそのときに御説明したものと大きく変わっておりませんので、簡単に申し上げます。6 ページを御覧いただければと思います。6 ページに別紙 1 といたしましてフローチャートをつけておりますけれども、代謝試験において認められた代謝物を暴露評価対象物質に含めるかどうか、あるいはその際の ADI の設定についてどういうふうに決めていくかということを簡潔にまとめたのがこの別紙 1 でございます。

動物体内運命試験、植物体内運命試験、家畜代謝試験におきまして認められました代謝物のうち、植物または家畜で固有の代謝物で、10%TRR を超えるものが暴露評価対象物質の検討の対象になってまいります。これらにつきまして残留試験の結果を見まして、相当量の残留が認められるかどうか、恐縮ですが、この「相当量」がどれぐらいかという数字の水準を示してはどうかという御提案があったのですけれども、これは一つ一つの剤のプロファイルからケース・バイ・ケースで決めざるを得ないと、数字を決めてしまうとその数字だけが一人歩きしてしまうのでよろしくないだろうということで、相当量について数字でのガイダンスになるようなものを示すことは幹事会も含めしなかったというのが現状でございます。ケース・バイ・ケースでの御判断をお願いいたします。

相当量の残留が認められる場合には毒性試験の結果、これは本文中にも書いてありますが、極めて限定的なデータになる場合が多いのですけれども、その中から判断をして毒性等に懸念が生じるかどうか御判断をいただきたいと思います。

これで全て真っ直ぐに Yes ということで下のほうにいきました場合に、最終的にその代謝物を暴露評価対象物質に含めるという判断をいただくことになります。

ADI を決めるという段になりますと、当然ですけれども、毒性試験の結果などが必要になってまいります。毒性の強さを考慮いただきまして、ステップ 3 というところに書いてある 3 パターンに分け、ADI を御検討いただければと思っております。

例えば、親化合物よりも強い毒性が認められる場合であって、代謝物の方が Lowest NOAEL の数値が極めて小さく、親化合物の ADI を代謝物の ADI をもって包含するのはあまりにもやりすぎだというような場合には、親化合物と代謝物のそれぞれの ADI を設定していただく場合がございます。ここに具体的な剤の名前が出ておりますが、このフルオピコリドという剤では親化合物の ADI と代謝物 M の ADI が別々に設定されたものでございます。

それから、親化合物よりも強い毒性であっても、代謝物と親化合物の毒性が非常に近接しているような場合であって、代謝物の ADI をもって親化合物も含めて設定してもいいだろうという場合には、暴露評価対象物質は親と代謝物の両方を含んで、代謝物の

NOAEL を基にして決めた ADI 1 本という可能性があるということでございます。アゾシクロチンとシヘキサチンのケースというのは片方の ADI をもって両方の ADI とするという処理をしていただきました。

右側にまいりまして、親化合物と代謝物の毒性が同程度、あるいは代謝物のほうが若干弱いような場合には今の代謝物と親化合物の関係が逆になりまして、親化合物の NOAEL を基にして ADI を設定し、暴露評価対象物質は親化合物と代謝物にすると。このあたりはこのフローに基づきまして事務局で評価書を作成する段階でも気をつけて作ってまいりますので、後ほど御覧いただければと思います。

幹事会でいただいていた宿題として、食品健康影響評価にどのように書いていくかということについてもきちんと整理をしてくださということでございました。別紙 2、7 ページからになりますが、記載例を示させていただきました。記載例でございますので、100%これにガチッとハマるかということに関しては当然その剤によっても変わってくるものではございますが、基本的にこのような内容を御記載いただければということでございます。

まず最初なのですが、動物体内運命試験の記載につきましては今と同じような形で、どこにラベルをした農薬を使った結果なのか、吸収率がどれぐらいで、主要排泄経路がどういうルートであったか。また、主要成分が代謝物も含めてどのようなものであったかというようなことを書いていただくということになります。

それから、家畜体内運命試験につきましては主要成分のほか、先ほど申し上げたように 10%TRR を超えるかどうかというのが一つの判断ポイントになりますので、10%TRR を超える代謝物があった場合にはその点を記載いただくということです。

その次は植物ですけれども、家畜と同じように主成分のほか 10%TRR を超える代謝物について列記をいただく。作残の結果の記載については最大残留値を並べていただくのですが、代謝物の作残がやられている場合には代謝物の最大残留値も親化合物の最大残留値とともに併記をしていただければと思っております。

畜産物も同じでございます。親化合物のみでなく代謝物が測られている場合にはそちらの最大値も記載していただくことが必要となります。

8 ページにまいりまして、魚介類については、本文中にも記載あるんですけれども、恐らく最大推定残留値という計算値しか出てきませんので、その部分は推定残留値を書きいただくのですが、万が一うまく代謝物等が測られているようなデータがあればそちらも記載いただければと思いますが、極めてレアなケースだと思います。

8 ページ真ん中からですけれども、暴露評価対象物質の設定については代謝物等が認められない場合は、まず 1 番の一番上ですけれども、理由も代謝物等がないので書きようがないので、もう単純に暴露評価対象物質は何か（親化合物のみ）と決める。それ以外に代謝物はあるのだけれども、動物との共通代謝物の場合、あるいは植物あるいは家畜のみで認められるのだけれども、微量であったような場合、微量であったことをもってエキ

スパートジャッジで除外していただく場合には、ここの一番上のボックスに書いてあるような記載ぶりにしていただければと思っております。

8 ページの真ん中より少し下ですが、代謝物等を暴露評価対象物質に設定する場合には、先ほどのフローをたどっていただけるような形で、このような代謝物が出て、これは動物とは共通代謝物ではなくて毒性がどうだというようなことを少し今までより詳しくに記載していただきたいということでございます。ADI 設定に当たって、先ほど言ったように ADI をどういうふうにしたかということがわかるような形で記載をいただきたいというのが 8 ページ、9 ページと続くところに記載した書きぶりでございます。

いずれにいたしましても事務局でも評価書を記載する段階でこのような書き方に沿って書いていきたいと思っております。評価書を御覧いただく場合には、どうぞこのガイダンスをお手元に置いていただきまして、中身が包含されているかどうか御確認いただければ幸いです。

時間があまりないので簡略な説明にとどめさせていただきます。また後ほどでも御質問ございましたら事務局のほうにお尋ねいただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

御説明は以上です。

○ 西川座長

ありがとうございました。

それでは、2,4-D の評価書（案）について説明をお願いいたします。

○ 南係長

それでは、資料 2 をお願いいたします。農薬評価書 2,4-D の案でございます。

資料 2、まず 4 ページをお願いいたします。審議の経緯ですけれども、本剤については 1950 年に初回農薬登録されまして、今回ポジティブリスト制度、また飼料の残留基準及びインポートトレランス設定に関して評価要請がなされたものでございます。

9 ページをお願いいたします。要約ですけれども、こちらは後ほど食品健康影響評価の修正等を踏まえましてあわせて修正させていただきます。

10 ページ、対象農薬の概要でございますが、本剤は除草剤でございます、23 行目、6 にあるような構造式をしております。2,4-D と言いますとこちらのカルボン酸の形をしたものでございます。

29 行目から開発の経緯につきまして與語先生から御修正いただいております、本剤はオーキシシン作用による植物の分裂組織を異常に活性化して植物に奇形を生じさせると考えられるということで、途中の呼吸に関する記載については古い情報ということもあり削除したほうがよいというコメントをいただいております。

11 ページをお願いいたします。安全性に係る試験の概要でございます。説明の前に、本剤の論点としまして、まず 13 行目からを御覧いただきたいのですけれども。

本剤 2,4-D の評価ということでございますが、登録されている使用される農薬というの

は 2,4-D のエチルであるとかナトリウム塩、またジメチルアミン塩等の塩類です。また、エステル類を用いた試験も今回実施されております。ですので、今回の評価に当たって御留意いただきたい点がございまして、まず少し飛ばしますけれども、78 ページの食品健康影響評価を御覧いただければと思います。

78 ページ、3 行目からでございますが、2,4-D は塩類及びエステル類が農薬として使用される。2,4-D の塩類及びエステル類を用いた長期の試験というのは実施されていないのですけれども、90 日の試験あるいは発生毒性試験、遺伝毒性試験が実施されておりますので、「2,4-D の塩類及びエステル類の毒性は 2,4-D と同等であると考えられることから、2,4-D を対象として食品健康影響評価を行った」と記載しておりますが、このように評価してよろしいかどうかというのが今回のポイントになりますので、動物の体内動態において 2,4-D と他の塩類、エステル類というのが同等であると考えられるかどうか、また毒性のプロファイルについても同様と考えられるかどうか、それを踏まえて 2,4-D を対象としての評価でよいかどうかということを念頭に置いていただき、審議していただければと考えております。

それでは、11 ページにお戻りいただきまして説明させていただきます。

11 ページの 11 行目に根本先生から標識位置についてコメントをいただいております。EH エステルを用いたものについて、現在フェニル基と記載しておりましたけれども、こちらを位置不明ということで御修正いただいております。ただ、植物の試験で EH エステルについて標識位置が示されておりますので、脚注等で植物のこの試験についてはこの位置が標識されているというふうな記載とさせていただければと考えておりますが、この点について後ほど御検討いただければと思います。

12 ページから動物体内運命試験でございます。まずラットの試験ですが、血漿中の薬物動態学的パラメータが表 1 に示されております。T_{1/2}につきまして抄録に記載がございませんでしたので、申請者に確認しましたところ 1 mg/kg 体重で 7.2、100 で 2.4 という回答が得られました。

こちら実際抄録の 317 ページを御覧いただければと思うのですが、317 ページ中ほど結果のところ、その下に表がありまして、その下に脚注のところで申請者がどのようにして T_{1/2} を出したかという記載があるのですけれども、山添委員からの御指摘もありまして、数値としてまたこの計算方法としてこれはちょっと不適切ではないかということです。この T_{1/2} は削除してはどうかという御意見をいただいております。ですので、この T_{1/2} の取扱いについて後ほど御検討いただければと思います。

14 行目から吸収率でございますが、48 時間における体内吸収率は低用量で少なくとも 95%、高用量で 92.6%と算出されております。

21 行目から分布でございます。いずれの投与群においても腎臓及び心臓で比較的高い残留放射能が認められたが、全体的に臓器及び組織中の残留放射能は低く、高用量での脂肪組織以外に特定の組織に蓄積する傾向は認められなかったということでございます。こ

ちらも根本先生に御修文いただいております。

13 ページ、表 2 につきまして根本先生からコメントいただいております、腎脂肪という言葉について、こちら腎臓から脂肪部分を調整したものと誤解されるということで、脂肪組織として脚注をつけてはどうかという御意見をいただいておりますので、こちら脚注をつけさせていただいております。

8 行目から代謝でございます。結果ですけれども、尿試料において 96.8～98.5%TRR が未変化の 2,4-D でございました。ラットに投与した 2,4-D はほとんど代謝されることなく急速に尿中に排泄されるものと考えられました。

7 行目、排泄でございます。排泄は速やかで、投与後 48 時間で 85.5%TAR 以上が尿中に排泄されました。主要排泄経路は尿中でした。

21 行目、ラットの二つ目の試験でございます。27 行目、静脈内及び経口投与群において α 相の半減期はそれぞれ 0.92 及び 1.0 時間、 β 相ではそれぞれ 14 及び 18 時間でございました。経口投与後 12 時間における尿中排泄率は 85%TAR 超でございました。

15 ページ、5 行目、ラット、こちら IPA 塩を用いた試験でございます。2,4-D 単独または IPA 塩との併用投与群では 2,4-D の吸収及び排泄は速やかであり、主として尿中に排泄されました。IPA 塩についても吸収及び排泄は速やかであり、投与後 12 時間で 90%TAR 超が IPA 塩として尿中に排泄されたと記載されております。

こちら修正させていただきたいのですけれども、IPA については非標識体を用いておりますので、12 行目にございます 90%TAR というのは放射能でございませぬので、「投与量の 90%超が」という記載に修正させていただければと思います。

15 行目、TIPA 塩を用いた試験でございます。血漿中の T_{max} は 0.25 時間、その後は三次関数的に減少しました。72 時間後における組織及びカーカス中の残留放射能は 1%TAR 未満でございました。根本先生から御修文いただいております、排泄は速やかで、投与後 24 時間で 80%TAR が未変化体として尿中に排泄されました。糞中には 4～7%TAR、呼気中に CO_2 として 3～4%TAR 排泄されております。

2,4-D は主に未変化体として尿中に排泄されておりますけれども、この IPA 塩と TIPA 塩の試験では海外の評価書の記載ではございますけれども、酸の 2,4-D ではなくて投与した IPA 塩、また TIPA 塩の形で尿中では検出はされております。ですので、これが体内で酸になっているのかどうか、またその酸との動物の体内での同等性等について、食品健康影響評価にも関与してきますので、御審議・御検討いただければと思います。

27 行目、BEH エステルを用いた試験でございます。こちら速やかに吸収され、加水分解により 2,4-D 及び L が生成されました。尿中には 2,4-D が未変化体で排泄されております。主要排泄経路は尿中で、投与後 48 時間で 58%TAR が尿中に、17%TAR が呼気中に CO_2 として、2.4%TAR が糞中に排泄されております。血漿中及び尿中では未変化の 2,4-D の BEH エステルは検出されませんでした。尿中では代謝物として L、M、N 及び抱合体が検出され、主要代謝物は M でございました。

16 ページ 1 行目、EH エステルを用いた試験でございます。血漿における $T_{\max}$ は 4 時間、 $C_{\max}$ は 1.0 $\mu\text{g/g}$ 、 $T_{1/2}$ は 9 時間でございます。

玉井先生からコメントいただいております、それを踏まえて 48 時間までの追記させていただきます。48 時間までの排泄率は尿中で 62~66%TAR、糞中で 14~21、呼気中で 9~12%TAR で、主要排泄経路は尿中でございます。血液、尿及び糞中に未変化の EH エステルは検出されませんでした。尿及び糞中で検出された代謝物は O、P、Q 及び 2,4-D でございまして、EH エステルは速やかに 2,4-D に変換され尿中に排泄されと考えられたとされております。

こちらのエステルにつきましても CO_2 として検出されているという点が酸と異なる点とも考えられます。標識の位置等の原因も考えられますけれども、このエステルについても動物の中で酸と同等と考えられるのかどうか、その点について御審議いただければと思います。

15 行目からマウスの試験でございます。AUC は 5、45 及び 90 mg/kg 体重の単回経口投与群でそれぞれ 95、1,090 及び 2,260、90 mg/kg 体重の単回静脈内投与群で 2,550 でございました。

玉井先生から網掛けの部分につきましては、また少なくとも 50%TAR が投与後 12 時間で消失していたという記述にするべきというコメントをいただいております。

17 ページ、吸収率でございますけれども、この吸収率は下の表 4、排泄の試験から算出したものでございますけれども、この計算方法等が不適切でございますので、根本先生からこれを削除してはどうでしょうかというコメントをいただいております。この段落を削除しますと、表 4 も削除ですというふうにいただいておりますけれども、排泄の表 4 について、こちらはこの排泄のデータとして残すべきか、この表も削除すべきか後ほど御意見いただければと思います。

9 行目、分布でございますが、投与 168 時間後の体内残留放射能は 1.1%TAR 未満でございました。

17 行目、排泄でございますが、主要排泄経路は尿中で、いずれの投与群においても尿中排泄は速やかでございました。

18 ページ、3 行目からヤギの試験でございます。こちら酸を用いた試験でございますが、投与開始後 3 日間で尿中から約 82%TAR、糞中から約 8%TAR が回収されました。尿あるいは組織の主要成分は 2,4-D で、乳汁中では 2,4-D の遊離体及び抱合体が主要成分でございました。ほかに乳汁及び脂肪では少量の C が同定されております。

20 行目、ニワトリの試験でございます。排泄物から約 90%TAR が回収されました。卵及び組織中の残留放射能はいずれも 0.1%TAR 未満でございました。卵及び肝臓の抽出放射能の主要成分は遊離の 2,4-D 及び C で、抽出放射能の大部分が 2,4-D の抱合体であることが示唆されております。

19 ページ、12 行目から胃液中における安定性に関する *in vitro* の試験でございます。

こちらナトリウム塩、ジメチルアミン塩を胃液相当に添加、また 2,4-D エチルのメタノール溶液に胃液相当液を添加した試験におきまして、ナトリウム塩、ジメチルアミン塩は胃液相当液中において直ちに 2,4-D に変化したということでございます。また、2,4-D エチルは徐々に加水分解され、2,4-D が生成された。半減期は約 25 時間であったということでございます。

22 行目からヒトでの試験でございます。①ですけれども、男性 1 名を用いた試験では、血漿中濃度は投与 2、48 時間後においてそれぞれ 35、25 及び 3.5 µg/mL でございました。投与後 48 時間で投与量の 73%が尿中に排泄されております。

9 行目、二つ目の試験ですが、2,4-D の吸収は極めて速やかで、投与 1 時間後には血中に相当量が検出され、血漿中における T_{max} は 7~24 時間、排泄も速やかで、投与後 96 時間で投与量の 75%が未変化の 2,4-D として尿中に排泄されております。尿中から代謝物は検出されております。

19 行目、ヒトの三つ目の試験でございますが、男性 5 名を用いた試験で、2,4-D の吸収半減期は平均 3.8 時間、血漿中における消失半減期は 11.6 時間、尿中における消失半減期は平均 17.1 時間でございます。投与量の約 82%が未変化体で、約 13%が抱合体として排泄されております。

動物体内の説明は以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず 10 ページに開発の経緯のところでは與語先生からコメントをいただいております。この網掛けの部分は古い情報で、雑草への作用機序そのものを調べたものではないので削除という御提案だと思うのですけれども。與語先生、何か補足ございますか。

○ 與語専門委員

たくさん補足はないのですけれども、この呼吸の異常増進は動物を使った毒性試験によるもので、植物と結びつく話では全然ないことと、それから、論文を調べてみますと、どうもこれは間接的なある影響が出た結果として呼吸のほうに影響が出ているので、これは削除したほうがよいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

よろしいでしょうか。

それでは、削除ということにいたします。

次に 11 ページのところですが、根本先生から標識の位置ですね、フェニル基と当初書いてあったものが実際は不明であるので位置不明ということにしたいという御提案です。ただし、植物では位置が示されているので、それを脚注等に記載したらよいかという事務局の御提案であったかと思います。

根本先生、お願いします。

○ 根本専門委員

事務局の提案に賛成なのですが、ここでコメントを差し上げましたのは、2,4-D そのものを使った場合は ^{14}C の CO_2 は検出されないというのが抄録の 317 の上から 3 行目ぐらいのところに出ていますね。ですから、2,4-D 本体そのものを使った場合は CO_2 が出ない、しかしエステルとか TIPA、それを使った場合は JMPR の記述によりますと ^{14}C の CO_2 は出てくるということでもあります。そうするとエステル側あるいは塩側のほうに ^{14}C でラベルされているというふうに考えられますので、それ以外に 2,4-D そのものも検出されているということです、実際の位置に、フェニル基は ^{14}C で標識されているでしょうけれども、それ以外にどの位置に ^{14}C が標識されるかわからないということでこのような記述にしたらどうかということです。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、先ほど事務局から説明していただいたとおりの修正にしたいと思います。

それから、動物体内運命試験についてですが、まず最初に議論していただきたいのは、78 ページの食品健康影響評価の最初のところですね、3 行目から 7 行目までのところで、2,4-D の塩類及びエステル類を用いた試験、慢性毒性試験または発がん性試験は実施されていないが、ラット及びイヌを用いた 90 日試験、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験並びに遺伝毒性試験の結果から 2,4-D の塩類及びエステル類の毒性は 2,4-D と同等であると考えられることから、2,4-D を対象として食品健康影響評価を行ったということについてこれでよいか御意見をいただければと思います。

このあたりも根本先生、玉井先生のほうから御意見をお願いしたいのですが。

○ 根本専門委員

吸収とか分布につきましては、2,4-D そのものとそれからエステル体あるいは塩との比較試験というのはやられてないわけですね。それで、エステルなんかは吸収は非常に早いと。しかし、検出されるのは 2,4-D そのものということです、加水分解をかなり早く受けるということではありますが。それもこの体内運命試験では BEH エステルと EH エステルでやられているのですね。ほかのもののエステルあるいはエチルですか、エチルだけですか、エチルについては *in vitro* の試験でしかないというようなことで、ちょっとそこらへんの比較としてどうか。2,4-D そのものと剤型を変えた場合と吸収・分布がどう変わるかというのは全然データとしてないということで、ちょっとコメントしづらいのですが。

エステルの場合は吸収されて直ちに加水分解を受けるからいいのですが、この塩ですね、塩がちょっと問題でして。この体内運命試験では TIPA と IPA の塩が使われているのですけれども、その塩の形で尿中に排泄されてくるというので、どうも JMPR の記述ではそうしか読めないものですから、ちょっとそこらへんがおかしいので。そういうような形にならないのではないかとというのがありまして、ちょっとそれに対してはコメントはで

きないです。2,4-D そのものと塩との比較で言いますと、データとしては急性毒性なんかしかないのですけれども、急性毒性が弱まるのですよね、塩になると。そこは何か影響するかという、そこらへんもちょっとわかりにくいということで。何しろこの体内運命に関してはデータが少ないというところなのですね。

○ 西川座長

ありがとうございます。

玉井先生、いかがですか。

○ 玉井専門委員

基本的には根本先生と同じ印象を持っています。多分エステルについては代謝されると僕はそう解釈して読んでいました。そして、塩については例えばさっき IPA と TIPPA 塩について 15 ページに記載ありましたけれども、これどういう定量をしたか僕ははっきりわからないのですけれども、これは塩といわゆる 2,4-D というのは本当に区別して定量されているかどうかわかるのですかね。だから、この未変化体というのはどういうことを意味しているのかちょっとここは読み取れないので、必ずしもいわゆる塩なりエステルということの評価していいかどうかという判断がここはできないというのが僕の印象です。

○ 西川座長

評価が難しいという御意見でした。

今の点について動物体内運命試験のところでも一応出てきますので、とりあえず食品健康影響評価の冒頭のところについてはちょっとペンディングにして、また必要に応じて戻りたいと思います。

12 ページのラットの①の試験で、表 1 の中の $T_{1/2}$ のデータはどうも怪しげなので削除してはどうかという事務局からの御説明だったと思います。これについてはいかがでしょうか、根本先生、玉井先生。

○ 玉井専門委員

ちょっと怪しいというのはよくわからなかったのですけれども、どのへんが問題なのか。

○ 西川座長

事務局、説明をお願いします。

○ 南係長

怪しいと言いますか、そもそも事前に親委員とお話しさせていただいたときに、数値として低用量のほうが大きいということと、そもそもこの処理の仕方のソフトが正しいかどうかというところに疑問が残ることだったので、この数値をこのまま記載してよいかどうかというところを御議論いただきたいということでございました。

○ 西川座長

これは山添先生にお伺いしたほうがよろしいでしょうか。

○ 山添委員

通常用量の違う 2 用量のデータがある場合、半減期というか高い投与量の場合には長くなることはあり得るのですけれども、こういうふうに逆転をする、しかも半減期がかなり数値的に違うわけですね、逆転をした。似通っているならともかく、逆転するのは少しあり得ないのと、ほかに 2,4-D のラットでの *in vivo* のデータが実は論文として幾つか存在します。そういうデータで見てもかなり半減期は短いのですね。そうすると、このデータだけをこのまま持っていくと非常に全体として見ると奇異になるので、多分もとのデータをコンピュータ用のソフトに乗せるとこういう形になったのだと思うのですけれども、ある時点でのもとのデータのミスで、実際のデータでそういうことが起きている可能性も含めてあるのではないかなというふうに考えた次第です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

そうすると、一つは不正確な数値の可能性があるので削除という考え方がありますし、もう一つはそれを申請者に確認するということはできるのでしょうか。

玉井先生、どうしたらよろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

何とかわかりましたけれども、これ途中にもありましたけれども、三次関数的に変化するという事でかなりデータによって随分半減期のとり方変わってくる可能性があるのです。確かにおっしゃることの意味はわかりましたので、もし血中濃度データがあればもう一回それを見てその信憑性を見ればいいかなという気がしますので、データがあったらそれで、ということで、この段階では今おっしゃったことで結構かと思います。

○ 西川座長

それでは、念のために申請者に確認するというにしたいと思います。

この後からいただいた文献は直接関係ないですか。

○ 堀部課長補佐

幾つかの文献のうちの一つということでいただいたものでございます。

概要を御紹介すると、5 mg と 50 mg で試験が行われているのですけれども、その場合の $T_{1/2}$ としてほぼ雌雄差がなくて、1 時間から 2 時間ぐらいで出ていて、一番長い $T_{1/2}$ を示すのが 50 mg の雌なのですけれども、それでも 3.35 ± 1.32 と、これは 50 mg の投与群のものなので、恐らく表 1 に出てきている 100 mg の $T_{1/2}$ はほぼはまっているような感じなのですが、7.2 時間というのが長すぎるというのが御指摘だったというふうに理解しております。

○ 西川座長

わかりました。では、そういう意味からもぜひ確認をということで。

○ 堀部課長補佐

この論文を示してこういう情報もあるけれども、今回の数字が合っているかどうかということについて確認してくださいみたいな形で問いかけられれば、「思った」だけになら

なくて済むのかなと思いましたので、そのようにさせていただきます。

○ 西川座長

はい、そのようにお願いします。

それから、細かい修文については御指摘のとおりだと思いますので、特に補足等なければそのままにしたいと思います。

次に、15 ページです。IPA 塩についてのラットの成績があって、12 行目のところで、これは少し修文があって、投与後 12 時間で投与量の 90%超が IPA 塩として尿中に排泄されるという修正案でありました。ここで IPA 塩としてということをそのまま記載していかどうかについてはいかがでしょうか。先ほど根本先生からもそれに関連するようなコメントが出ておりましたが、根本先生、いかがですか。

○ 根本専門委員

おかしいんですけども、JMPR にそう書いてあるんですね。これはどうしたらいいのですかね。

○ 西川座長

誤解を避ける意味からは IPA 塩としてという部分を削除という考えもあるかとは思いますが、いかがですか。

山添先生、どうぞ。

○ 山添委員

多分根本先生がおっしゃっているように、イオンペアとして体内を挙動しているとは思えないのですよね。ただ、これ IPA 塩も単独塩で投与したり実験をしていて、結局尿中ではまたイオンペアをつくり直しているのだと思うのですね、親和性が高くて。だから、尿中ではまた両方ともが排泄されていますので、イオンペアの形の塩として検出されるのは事実かもしれません。だけれども、体内でイオンペアを作ったまま挙動しているとはちょっと考えられないので、そのへん一部語句を修正しておいたら、JMPR が誤解をしているのだと思います。

○ 西川座長

そうしますとどのように修文すればよろしいですか。

○ 山添委員

先ほど西川先生がおっしゃっていただきましたように、IPA 塩としてというところを削ればいいのではないかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

○ 根本専門委員

この下の TIPA 塩についても削除したところにも TIPA 塩として尿中で検出されているのですね。ですから、親和性が非常に高いということで、この TIPA 塩について言いますと、未変化体として排泄されているということですので、未変化体という言葉を使ったら

どうでしょうか。

○ 西川座長

TIPA 塩と同じように未変化体という言葉を使ったらどうかという御提案ですが、よろしいでしょうか。

特に御異論なければそのように修正したいと思います。

ありがとうございました。

それでは、次に 16 ページの EH エステルについてのラットの試験です。これは玉井先生のほうからのコメントを受けて事務局が追記したということです。玉井先生、よろしいですか。

○ 玉井専門委員

はい、これで。

○ 西川座長

それでは、玉井先生の御指摘どおりに修正されているということですので、そのようにしたいと思います。

○ 山添委員

これ根本先生が前のほうで、4 の TIPA 塩のところでも御指摘されているところなのですが、その 5 番と 6 番のエステル体の呼気中排泄がいずれも十何%あるんですよね。この点をどういうふうに解釈をすればいいのかを議論しておかないと、先ほど冒頭のところにもありましたように、挙動体内動態を代謝も同じだと考えるのか違うのかというのは、フリーの 2,4-D の場合、ラットの場合少なくとも未変化体で代謝を受けずに出てするという報告になっていますよね。そうするとここのところで同じように扱うか扱わないかのところでちょっと根本先生から御意見を伺えれば。

○ 根本専門委員

ここの 5 番目と 6 番目ですね、CO₂ 以外に代謝物というのはここに書かれているのですけれども、L、M、N とか (6) では O、P、Q とか、これはエステル側のほうなのですね。それを検出するというのは、検出方法が書いてないからわからないのですけれども、多分これも ¹⁴C か何かで検出されたというふうに考えると、本体ではないほうがここに出てきているわけですね。だから、そこらへんの重要性をどう見るか。実際使用する場合はエステル型とかそういう形で使用しているわけですので、代謝物として確かにそれは出てくるでしょうということで。これは最初のほうに戻るのですけれども、どの位置に標識したかというので変わってくるということになるわけですね。

これをどうしたらいいかということなのですからけれども、私はもうこれは最初に標識位置が不明というふうにしたわけですので、これはこのまま通してもいいのではないかなと思ったのですけれども。

○ 山添委員

確かに不明のままなのです。例えばこれをベンゼン環だと考えると、ベンゼン環の部分

が開裂をしてムコン酸のような形になって炭酸ガスが一部いく、芳香環が開裂したと考えると説明がつかないのですね。それに対して今根本先生がおっしゃったように、エステル側のほうにもラベルが入っているとすると、エステル側のほうのところでは何らかの代謝を受けて、分解をして、炭酸ガスになるような経路、β酸化とかに入るようなことによって結局炭酸ガスで出てきたというふうに解釈をすることができます。

いずれにしてもどちらの場合においても代謝経路がもとのいわゆる 2,4-D とこのエステル体とは違うということに結果的にってしまう可能性があるのではないかと。そうすると、この動態的には少なくとも違うというふうに判断をせざるを得ないのか、いや、別の解釈があるのかということがここでは問題になるのではないかと思います。

○ 西川座長

そのあたりは申請者に確認できることですか、できない。

○ 堀部課長補佐

エステル体に関しての情報は全て海外評価書からとったものなので、そのところは考察求めることはできるかもしれませんが、納得のいく回答が返ってくる確率はやや低いかもしれません。

○ 山添委員

西川先生、いいですか。

要は最終的には後で毒性の試験のところにも両方使われた試験があるのですね。そのところでのプロファイル的には、ちょっと先にいってしまっただけで申しわけないですけども、そんなに変わってないのかもしれない、全体としてみれば。ただ、ですから、このところで動態的に違いはあるということ、同一とは少し判断できなかったという記載があっても、最終的に毒性の側できちっと仮にできるとすれば結論を出すことはできるのではないかなと思いますけれども。

○ 西川座長

では、その旨をどこかに追記することになるかと思います。

どうぞ、玉井先生。

○ 玉井専門委員

今ちょっと読んでいたのですが、JMPR の 4 ページですか、その一番下のところには TIPA 塩として投与しても呼気中に出ていそうなのですね。だから、今のエステルのところも同じような動態を持っているというふうに思ってもよろしいのではないですか。結果としては 2,4-D のところが代謝を受けているのではないかというふうにもとれるのではないですか。

○ 山添委員

とれますので、どちらも。

○ 玉井専門委員

だから、そのエステル部分がラベル化されていると考えなくてもよろしいような気がす

るのですが。

○ 山添委員

いや、根本先生が苦労してらっしゃるのは、どちらから判断がつかないのでとおっしゃっているところだと思うのです。だから、玉井先生のように考えると、どうしてもベンゼン環が開裂しないと炭酸ガス出てこないわけですね。だから、そういうものが出てくるとすると、そちらの側で見ても動態が必ずしも同じではないと。つまり、2,4-D そのものの単体の結果と同じにはならないよということになりますよね。

○ 根本専門委員

TIPA 塩の場合もカーボンの標識位置が不明というふうにしたのは、2,4-D そのものの代謝実験がこの抄録に書かれていまして、それでは CO₂ は検出されなかったというふうにあるんですね。でも、それをちょっと強く言えないのは、CO₂ を検出したのは高用量で 24 時間までしか見ていないと。そこで検出されなかったからほかのところはやらなかったとしか書いてないのですね。でありますので、ちょっとそこを強調できなかったのですけれども。フェニル環、ベンゼン環そのものをラベルしたやつではそういうような実験結果だったということから、CO₂ として検出されたのはだからエステル側あるいは TIPA 側であろうというふうに推察されるという、そういうようなことでちょっと困っているところなのです。

○ 山添委員

ついでに申しますと、先ほどの文献のところでは 808 ページのところ、今玉井先生と根本先生はお持ちなのですかね。そのテーブル 1 のところに ¹⁴C の投与データがあります。それで、一番左のところの一番単純なのは、雌ラットの 5 mg/kg のデータをテーブル 1 で見ていただくと、尿中に 99.36%、これホットのデータなのでここで変えてきているわけですね、糞中に 2.36%、カーカスがいくらで、トータルで 102%で 100 超えていますけれども、ほとんどリカバーしているのですね。ですので、ほとんど代謝をされないというデータはラベル体のデータでもある程度サポートされているわけですね。

○ 玉井専門委員

ちょっと僕さっき勘違いしたかもしれませんが、CO₂ 部分というのは本体ではない可能性が高いという感じですかね。確認しなければわからないということですね。

了解しました。

○ 西川座長

どうやっておさめるかちょっと頭が痛いですがけれども。山添先生はどういう追記をしたらいいということでしょうか。

○ 山添委員

ラベル体が不明のために結局呼気中の排泄として示されているものの由来については明確にすることはできなかったということはあると思うのです。ただ、全体としての排泄としては速やかにあって蓄積はないということでもいいのではないかと思いますのですけれども。

○ 西川座長

そういうような文言を（6）の最後のあたりにまとめのような形で追記するということ
でよろしいですか。よろしいですか、根本先生。

○ 根本専門委員

はい。

○ 西川座長

では、そのようにしたいと思います。

それから、16 ページにマウスの試験があって、21 行から 23 行のところで玉井先生からコメントがあって、「投与後 12 時間で消失していた」で切って、それ以下を削除という御提案です。よろしいですね。玉井先生は補足ございますか。

○ 玉井専門委員

これ勝手にモデル作って計算した結果ちょっと合わなかったと言っているだけなのでわざわざ書く必要はなくて、結果だけでよろしいのではないかという意見です。

○ 西川座長

はい、ありがとうございます。

それから、17 ページに吸収率のところで根本先生から、もとの文章は削除で、それに代わって……。ちょっとこれ補足をお願いできますか、すみません。

○ 根本専門委員

ここの吸収率の計算値ですね、75%とか 81.5%、これがどこから出てきたかというのがちょっと最初わからなかったのですけれども、要するにこれは経口投与の場合と静脈内投与の場合で尿中排泄率がその数値として出ているわけですが、静脈投与した場合は 100%吸収されたというふうに考えて、その場合の尿中排泄率が 84 及び 65 というふうに考えると。そうしたら、では経口投与した場合の尿中排泄率が出ていますから、それから吸収率が計算されるのではないかという推計されるのではないかということが出てきた値なのですね。

つまり、84 分の 63 というのは 75%になるわけです。そういうことで出てきたということでありまして、JMPR にもその数値は出ていません。全くこの申請者が計算して出した値ですので。

吸収率をそんなふうに計算していいものかどうかですね。尿中排泄率以外に組織への残留とかあるいはケージをウォッシュしたときに検出されたもの、そういったものも加えなければいけないわけですので、それがないということと。それから、低い用量のほうが吸収が悪いということが問題である。さらにもう一つもっと大きい問題は、これマウスで尿中の排泄量を比べているわけですので、非常に誤差が大きいと。そういうようなことがありますので、この文章そのものは削ってもいいのではないかということです。

そして、もしこれを削ったら、ちょっと私の伝え方がまずかったのですけれども、これは前のページの 17 行目の血中濃度推移という、この行を削ったらどうかということです。

つまり、①は吸収についてだけ、それしかないものですから、a と b と分けることはないという、そういう意味でなのです。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうしたら、b の吸収率の部分のみ削除というような……。

○ 玉井専門委員

ちょっとよろしいですか。根本先生のおっしゃることはわかるのですが、ちょっと僕はそれとは違う意見なのですが。通常吸収率を出すときには、これ尿中排泄が多分主なので、こういうときは静注と経口投与を比較して血中濃度の AUC で見るのが普通なのですが、この場合は尿中排泄が非常に高いので、尿中での回収率の比でもって吸収率を出すということは一般的にはやられることなのです。ですから、これは間違っていないのですが。僕はとることは可能だと思います、こういうデータとして。

○ 根本専門委員

この体内吸収率として計算された値は 75、81.5 というのはこの JMPR には書かれていないのですね、それこそ。JMPR では表 4 のデータしかないのですね。それで、吸収率の計算値を出したのはこの申請者がそれをもってきたわけですね。

○ 南係長

吸収率を通常記載するよにという御指摘等がありましたので、こちらの吸収率については事務局が計算して出した値です。

○ 根本専門委員

事務局が計算したのですか。それで、そのことについては抄録の 317 から 318 ページに書いてあって、これはラットのほうなのですね。ラットの吸収率を計算したのがこの評価書では 12 ページの 14 行目からあるのですが、これはその計算ではないのですよね。この場合は尿中排泄率、ケージ洗浄液及び組織中放射能と、そういうことをやっているわけですね。この場合は 95%とか 92.6%と非常に高い値なのですね。だから、そういうことを考えて、マウスで 75%とかいう値、それからマウスで尿を測るのは非常に難しいというようなことから考えると、ここは書かないほうがいいのではないかなと思うのです。

○ 西川座長

山添先生、どうぞ。

○ 山添委員

折衷案。玉井先生のおっしゃるよに、このよに尿中排泄のもので代謝もされないよな場合、経口での尿中排泄量から少なくとも吸収率はこれ以上ですという数値は出てくると思うのです。ですから、静脈内投与と経口投与の実験のデータから吸収率は少なくとも何%以上であるというふうに計算されるという記載はオーケーではないかと思いますが。玉井先生、そういうことでいいですか。

○ 玉井専門委員

はい、そういう、一般論としてそれで通用すると思いますので。ただし、根本先生がおっしゃるようにデータが不安だとかそういうことになるのとまた別問題ですけれども、ここは数値が出ていますので、その数値を利用して一般的に解析するところになりましたということではよろしいと僕は思います。

○ 西川座長

根本先生、いかがですか。

○ 根本専門委員

やはりマウスを使った実験でというのはちょっと引かかるのですね。

○ 西川座長

意見が割れていますので、できれば玉井先生、根本先生、山添先生で御相談いただいて、アイデアを出していただければと思うのですが、よろしいですか。

では、よろしくお願いします。

あと動物代謝についてはコメントがありませんので、一番問題の食品健康影響評価について、2,4-D の塩類及びエステル塩の毒性は 2,4-D と同等であると考えられるという点について、やはりこれも結構意見が分かれていると思いますので、これを直接申請者に聞くということはあるのでしょうか。どうして同等と考えるのかと。

○ 堀部課長補佐

同等であると判断したのは評価の中の話で、うちが考えている話なので、申請者の意見ではないのですよね。

事務局が僭越ながら御提案なのですけれども、全体の毒性まで含めたプロファイルを御覧いただいた上で、もう一度全体にひるがえってディスカッションしていただいたほうが早いかなとか思ったのですけれども、いかがでしょう。

○ 西川座長

なるほど、毒性全体を見てですね。わかりました、ではそのように。

○ 堀部課長補佐

よろしくお願いします。

○ 西川座長

それでは、続いて植物体内運命試験から一般薬理試験の前まで説明をお願いします。

○ 南係長

20 ページ、29 行目から植物体内運命試験でございます。

30 行目、水稻。まず 31 行目、液体培地添加の試験でございます。植物全体としまして與語先生から記載整備でありますとか数値の修正いただいております。

21 ページにいつていただきまして、試験の結果ですけれども、培地ろ液中の主要成分は 2,4-D でございました。

17 行目、葉面処理でございますが、葉面処理、処理葉表面に残留する放射能は全て未変化の 2,4-D でございました。

22 ページ、5 行目、根部処理でございます。こちら 7 行目、1 ppm の ppm について與語先生から御指摘いただいておりますけれども、こちら mg/L に修正させていただきます。

試験の結果としましては、2,4-D は根部から速やかに吸収され、吸収された放射能の一部は根部から茎葉へと移行したが、多くは根部に存在したということでございました。

17 行目、連続根部処理でございます。2,4-D は根部から速やかに吸収され、多くは根部に存在いたしました。主要代謝物は 2,4-D の糖抱合体 G であり、移植 168 時間後には吸収量の 39%にまで増加いたしました。

23 ページ、10 行目、今度は葉面処理でございます。葉面処理された 2,4-D は処理葉表面から水稻体内へ吸収されたが、大部分は茎葉にとどまり、根部及び籾殻への移行性は低かったということでございます。

稲わら中残留放射能の主要成分は 2,4-D で、代謝物としては F が 1.3%TRR 検出されております。

24 ページ、7 行目、田面水滴下処理でございます。結果、2,4-D は根部から水稻体内へ吸収されたが、茎葉及び籾殻への移行性は低かった。稲わらにおける残留放射能の主要成分は 2,4-D であり、15.7%TRR 検出されました。代謝物としては F が 1.8%TRR 検出されております。

25 ページ、1 行目から小麦の試験でございます。

2 行目、葉面処理の試験ですが、2,4-D は葉表面から速やかに吸収されたが、処理葉から他の部位への移行は極めて遅かった。処理葉表面の残留放射能は全て未変化の 2,4-D でございました。

13 行目、根部処理でございますが、2,4-D は根部から速やかに吸収され、吸収された放射能の一部は根部から茎葉へと移行したが、多くは根部に存在いたしました。

24 行目、連続根部処理でございますが、結果は 26 ページ、5 行目から読ませていただきます。2,4-D は根部から速やかに吸収され、吸収された放射能の一部は根部から茎葉へと移行したが、多くは根部に存在いたしました。主要代謝物は F 及び H であり、F は最大で吸収量の 25%、H は 41.8%に達しました。

22 行目から小麦、こちらはエチルヘキシルエステルを用いた試験でございます。

27 ページ、8 行目でございますが、茎葉及び麦わらにおける主要代謝物は G であり、その他の代謝物として C、F 及び H が少量検出されております。種子ではわずかな放射能が 2,4-D 及び G として同定されております。

17 行目、土壤中運命試験でございます。

18 行目、好氣的土壤中運命試験。結果でございますが、2,4-D は好氣的土壤において速やかに分解し、推定半減期は 1.7 日でございました。主要分解物は CO₂、ほかに C 及び D が少量検出されております。

28 ページ、4 行目から、好氣的湛水土壌運命試験でございます。2,4-D の推定半減期は系全体で 15.0 日、主要分解物は I 及び CO₂でございました。

20 行目から、嫌氣的土壤中運命試験でございます。

29 ページに結果を記載しておりますけれども、5 行目から、アルファルファ粉末を添加した嫌氣的土壤における 2,4-D の分解は緩慢で、推定半減期は約 312 日でございます。主要分解物は C 及び CO₂ でございます。

この試験に関しまして 16 行目から與語先生からのコメントとして、アルファルファもグルコースも添加しない試験を実施しているのか、また抄録の試験の前半はアルファルファの結果と判断してよいか、また 121 日後はグルコース添加のデータしか示していないが、アルファルファ添加のデータもあるのかというコメントをいただいております。

この試験に関しまして、抄録の差し替え等が発生した結果、抄録の実際の記載されているページなのではございますけれども、抄録の 369 ページの付近に 3 枚紙を挟んでおるかと思うのですが、そちらが差し替え後の記載になります。この試験を御覧いただくときには新たに挟み込んでおります 3 枚を御利用いただければと思います。

18 行目から土壤吸脱着試験でございます。吸着係数は 1.22、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 58.1 でございました。脱着係数は 1.64、補正した脱着係数は 78.1 でございました。

30 ページ、1 行目、土壤吸着試験。Freundlich の吸着係数は 1.80~14.7、補正した係数は 103~314 でございました。

8 行目、2,4-D エチルを用いた土壤吸着試験でございますが、結果、吸着係数は 0.26~8.10、補正した吸着係数は 15~210 でございました。

15 行目、水中運命試験でございます。16 行目、加水分解試験、こちら 2,4-D エチルまたは 2,4-D を用いた試験でございますが、推定半減期は表 23 に記載しております。2,4-D エチルは pH7 または pH9 において速やかに分解したが、pH4 では安定でございました。2,4-D はいずれの pH においても安定でございました。

29 行目、水中光分解試験でございます。

31 ページ、1 行目でございますが、2,4-D エチル及び 2,4-D はいずれも水中で光分解により速やかに減少したという結果でございます。

9 行目、水中光分解試験でございます。pH7、滅菌緩衝液中における 2,4-D の推定半減期は 13.0 日、東京春季太陽光換算で 6.1 日、主要分解物は J 及び CO₂ でございました。

12 行目、與語先生から波長につきまして、ここに記載している波長は光強度の測定波長か全体の波長分布かという御意見いただいておりますけれども、通常こちらには全体の波長分布というのを記載しておりますので、御確認いただければと思います。

24 行目、土壤残留試験でございます。2,4-D エチルまたは 2,4-D のナトリウム塩を有効成分とする製剤、検体についての結果でございますが、推定半減期は 32 ページの表 26 に記載されております。

32 ページ、7 行目から、作物等残留試験でございます。

まず 2,4-D、2,4-D エチル、ナトリウム塩、ジメチルアミンを有効成分とする製剤につ

いて、水稻及びさとうきびを用いて 2,4-D 及び 2,4-D エチルを分析対象とした作物残留試験が実施されました。

結果でございますが、2,4-D の最大残留値は散布 60 日後に収穫した水稻（わら）の 2.02 mg/kg、可食部では散布 173 日後に収穫したさとうきび（茎）の 0.025 mg/kg でございました。玄米中の 2,4-D 及び 2,4-D エチルの残留値は全て定量限界未満でございました。また、輸入カカオ豆における 2,4-D の最大残留値はベネズエラ産の検体の 1.5 mg/kg でございました。

33 ページにいただきまして、畜産物残留試験でございます。ホルスタイン種乳牛を用いた試験で、2,4-D の最大残留値は全乳では 0.87 µg/g、肝臓で 3.80、腎臓、筋肉及び脂肪ではそれぞれ 29.1、1.13、3.55 µg/g 認められております。

13 行目、畜産物残留試験の二つ目でございます。豚、ブロイラー、採卵鶏を用いた試験でございますが、2,4-D の最大残留値は 20 mg/kg 投与群における豚では肝臓の 0.52、ブロイラーでは肝臓の 0.07、卵黄では 0.03 µg/g でございました。

25 行目、與語先生からのコメントとして、網掛けの数値につきましてコメントいただいておりますけれども、こちら<0.02~0.02 とありますけれども、こちら検出限界未満であった個体もあれば 0.02 実際に検出された個体もあったということでこのような範囲の書き方をさせていただいておりますので、こちら御確認いただければと思います。ですので、脚注につきましてそういう意味で検出限界 0.02 という記載も現在記載させていただいております。

27 行目、乳汁移行試験でございます。

結果 34 ページでございますが、全ての調査時点において乳汁中の 2,4-D は検出限界 0.02 µg/g 未満でございました。

植物、環境等以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

この部分については與語先生から幾つかコメントが出ておりまして、ほぼ御指摘どおりに修正されていると思います。ただ、クエスチョンマークがついたコメントが幾つかありますので、そのあたりを中心に與語先生のほうから補足をお願いできればと思います。

○ 與語専門委員

わかりました。ポイントだけですけれども、まず 24 ページの表 13 です。これは抄録どおりに事務局は書かれているのですけれども、僕は抄録が間違っていると思っていて、もしもつけるのだったら根部にも a をつけたほうがいいかなというふうに思うのですね。ほかの水耕栽培なり土耕栽培の試験データ見ていると、こんなたくさんの数値が根部から出るということはあるので、抄録を直すことが可能であれば、そうしたほうがいいのかと思います。

それから、思いっきり飛んで 29 ページですけれども。先ほど抄録の修正版を読んだ結

果なのですけれども、29 ページの 10 行目の私が下線を引いたグルコースを添加した場合も同様の傾向であった、これは全面削除でいいような気がします。

あとは、30 ページの 8 行目の (6) ですけれども、ここは私は削除を指示していないので、ここはイキのままでしていただいていいですか。

それと、31 ページの波長のことは了解しました。自分自身これから気をつけます。

それから、33 ページのことも了解しました。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。一部修正の案をいただきました。事務局、よろしいですね。

はい、よろしくお願いします。

それでは、一般薬理試験から亜急性毒性試験の前まで説明をお願いいたします。

○ 南係長

34 ページ、7 行目から一般薬理試験でございます。

結果は 2,4-D を用いた試験の結果、表 28 に記載しておりまして、マウスで異常歩行であるとか歩行失調等、ウサギで自発運動低下等が認められております。

35 ページ、4 行目から急性毒性試験でございます。急性毒性試験、2,4-D の酸と塩類、エステル類を用いた試験が実施されておりまして、結果は表 29 と表 30 でございますが、酸については 3 桁、550、420 程度の数値、また、塩類、エステル類につきましても同等か少し弱いような数値という結果になっております。

続きまして 39 ページ、5 行目から急性神経毒性試験でございます。250 mg/kg 体重投与群の雌雄において運動協調性失調、異常歩行及び自発運動の低下が認められ、75 mg/kg 体重投与群の雌で軽度ではあるが異常歩行が認められたので、無毒性量は雄で 75、雌で 15 mg/kg 体重であると考えられたということでございます。

失礼いたしました、先ほどの急性毒性試験に関連してなのですが、39 ページの 3 行目に事務局よりというボックスで抄録に記載されている用語につきまして原文を記載させていただいております。先ほど座長、副座長とお話しさせていただきましたところ、この **discharge** というのは排出物ではなくて分泌物としたほうがいいのではないかというコメントをいただいております。ですので、こちら排出物については分泌物とさせていただければと考えております。

15 行目、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。2,4-D の塩類ではウサギにおいて眼及び皮膚刺激性が認められたが、希釈液では刺激性は認められませんでした。皮膚感作性はいずれも陰性でございました。

急性毒性等、以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

この部分はほとんどが用語の修正だけです。特に御意見がなければ次に進みたいと思い

ますが、よろしいですか。

急性毒性については親と代謝物で大きな違いはなくて、親よりも少し毒性は弱いという
ような傾向が見られます。

よろしいですね。

それでは、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 南係長

40 ページ、3 行目から亜急性毒性試験です。

4 行目、90 日の亜急性毒性試験、ラットの 1 本目でございます。こちら 2,4-D を用い
た試験ですが、45 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、腎絶対及び比重量増加が、5 mg/kg 体
重/日以上投与群の雌雄で腎病変、腎皮質の細胞質の均質化及び染色性変化並びに空胞化
が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられました。

13 行目からラットの 2 本目、2,4-D を用いた試験でございます。

41 ページ、結果記載しておりますけれども、認められた所見は表 33 でございます。こ
の中で比重量の増加について事務局から病理が認められておりましたので毒性所見としま
したということでお問い合わせさせていただきましたが、川口先生、長野先生、山手先生
から事務局案に同意しますというコメントをいただいております。

本試験では 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、
無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日、雄で 14.0、雌で 14.4 mg/kg 体重/日であると思
えられました。

42 ページ、2 行目、90 日ラット、三つ目の試験でございます。こちら山手先生から表
中の腎尿細管の病変について具体的にはわからないというコメントいただいております。
同様のコメントを幾つかの試験でいただいておりますけれども、こちら評価書 JMPR を
用いたものとこれ以上の情報というのは今のところ入手できない状態となっております。

結果としましては、60 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎尿細管の病変等が認められ
たので、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられました。

13 行目から DEA 塩を用いた試験でございます。結果は次のページの表 35 でございま
すが、まとめますと、150 mg/kg 体重/日投与群で死亡率上昇等が認められたので、無毒
性量は 27 mg/kg 体重/日、酸換算値で 18 mg/kg 体重/日であると考えられました。

表中につきましては山手先生から、こちら両側性の網膜変性というのは重篤な所見です
が、病理の発生はというコメントをいただいております。

43 ページ、4 行目、DMA 塩を用いたラットの 90 日の試験でございます。結果は 120
mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は 18 mg/kg 体重/
日、酸換算値で 15 mg/kg 体重/日であると考えられました。

44 ページの 4 行目から、IPA 塩を用いたラット 90 日の試験でございます。本試験に
おいては 130 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性

量は雌雄とも 19、酸換算値で 15 mg/kg 体重/日であると考えられました。

45 ページ、3 行目から、TIPA 塩を用いた試験でございます。本試験においては 190 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎の病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 28、酸換算値で 15 mg/kg 体重/日であると考えられました。

16 行目からは、BEH エステルを用いたラットの 90 日の試験でございます。

46 ページに結果記載しておりますけれども、140 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は 22、酸換算値で 15 mg/kg 体重/日であると考えられました。

10 行目から EH エステルを用いたラット 90 日の試験でございます。本試験においては 150 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は 23、酸換算値で 15 mg/kg 体重/日であると考えられました。

47 ページ、5 行目からマウスの 90 日亜急性毒性試験でございます。こちらは 2,4-D を用いた試験ですが、5 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で腎の病変（腎皮質の細胞質の均質化及び染色性変化）、網掛けで記載しておりますけれども、こちら長野先生から修正するかもしれないというコメントをいただいております。こちらの用語というのは不適切ということで、座長、副座長とお話ししたときにはこちらは「等」でまとめてしまっているのではないかと御意見をいただいております。等でまとめますと、括弧の中、腎皮質の細胞質の均質化及び染色性変化等、括弧閉じる、の用量に依存した増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日未満であると考えられております。

15 行目、マウスの 2 本目でございます。

48 ページに結果記載しておりますけれども、本試験において 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で T₄ の減少、雌で Glu の減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15、雄で 14.7 mg/kg 体重/日、雌で 14.8 mg/kg 体重/日であると考えられました。

12 行目からイヌの試験でございます。こちら 2,4-D を用いた 90 日の試験ですが、本試験においては 3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎病変等が認められたので、無毒性量は雌で 1、雌で 3 mg/kg 体重/日であると考えられました。

49 ページ、2 行目、イヌの 2 本目の 90 日の試験でございます。こちらにしましては表中の所見名につきまして川口先生からコメントいただいております。原文を確認しましたところ、そちらに記載しておりますようなことが確認できましたので、こちらの網掛け部分の所見名について御確認いただければと思います。本試験においては 3.75 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられました。

19 行目からはイヌの DMA 塩を用いた試験でございます。

50 ページ、結果でございますが、3.8 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制

等が認められたので、無毒性量は雌雄とも酸換算値で 1 mg/kg 体重/日であると考えられました。

11 行目からはイヌの EH エステルを用いた 90 日の試験でございます。本試験においては 3.8 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも酸換算値で 1 mg/kg 体重/日であると考えられております。

亜急性、説明は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

40 ページからですね、順番にいきたいと思います。

まず、(2) のラットの試験ですが、臓器重量については組織所見を伴っているので比重量のみですが、毒性所見としたということについては皆さん同意されています。

表 33 で、ちょっと今気が付いたのですが、骨髓（胸骨）の細胞充実低下って、これは何ですか。用語としては全く理解できないですけども、細胞髄なのですかね。ちょっと確認していただけますか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

それから、42 ページの、これもラットの試験ですが、山手先生から腎尿細管の病変、これしか書いてないので何とも言えないのですが、それ以上の情報はないですよ。ということですか。

○ 山手専門委員

そのほかの JMPR の評価書から利用した所見については確かに腎尿細管の病変というように、なんか一括してまとめてあるのですけれども、本来ならばどういう病変が具体的にあるかというのが我々にとってはその毒性を評価しやすいのですけれども。その一方で、これ農薬抄録のほうに載ってない知見なのですよ。そういうことというのはあり得るのですか。というのは、もし可能性があるのだったらできるならば申請者に聞いていただいて、具体的なものがわかればやはりそちらのほうが一番ベストではないかなと思いますけれども。もし聞いてもわからなければこのままで結構ですけれども。

○ 西川座長

聞いてわかるものなのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

この 2,4-D という剤自体が御存じのとおり世界中でいろいろな会社が所有権を持っていて、なので日本の抄録を作成した会社が全てのデータを持ち得るかどうかということに関してちょっとはっきりはしないところではあります。出ない可能性もありますが、トライしてみますということが事務局として申し上げられる回答かと思いますが。

○ 山手専門委員

はい。

ちょっとそれに関連して、眼の異常ですね、カタラクトとか網膜変性というのはイヌとマウスではないのですけれども、ラットを中心にあるということで、もしこれも尋ねてみて、聞けるものでしたらやはりその病理発生をどう考えているかというのは一度聞いていただきたいなと思います。だめでしたらしょうがないと思いますけれども。

○ 西川座長

では、よろしくお願いします。

○ 森田専門委員

すみません、1 点、42 ページ、エディトリアルなコメントですけれども、42 ページの 3 行目に、ここだけ 2,4-D 純品という言葉があるのですけれども、何か特別なものなのでしょう。なければ純品という言葉はなくてもいいと思います。

○ 西川座長

意味がなければ純品を削除と。

○ 横山課長補佐

この JMPR の評価書でここだけ純品という記載があったので、そのまま記載したのですが。通常は原体で試験がされていて、ここだけ純品であったので、そのように記載したのですけれども。

○ 森田専門委員

納得済みということならまあいいかと思えますけれども。

○ 山添委員

横山さん、それに純度の表示か何かの記載はあるの。

○ 堀部課長補佐

ここだけ純度の表示がなくて、逆に purified 2,4-D と書いてあって、ほかのところには purity 幾つと書いてあるのです。なので、違うものだということを逆にはっきりさせたほうがいだろうというのが事務局の記載の趣旨です。

○ 森田専門委員

個人的には純品よりも精製品とかのほうがいいような気はしますが、これはちょっと皆さんの意見を。

○ 西川座長

では、そのあたり御意見あればお願いします。もしないようでしたら事務局で検討していただいて、どちらがいいか決めてください。

それから、43 ページの表 35 ですが、これもちょっと今気がついたのですけれども、胸骨髄の細胞質減少というのは極めて変な表現で、これは骨髄（胸骨）ですよね、さっきの表に倣えば。かつ、細胞質の減少というのは何ですか、どこの細胞の細胞質なのですか。極めて奇異なのですよ、この表現が。

○ 三森委員

これ評価書からですね。

○ 西川座長

これ多分 JMPR からだと思うのですけれども。

○ 三森委員

ですから、そこからの転載でおかしい表現になったのでしょうかね。

○ 西川座長

いかにもおかしいですね、これ。全般的な用語の使い方が変ですね。ちょっと確認して、この訳しか当てはまらないのであれば、英文を併記するような形にしていきたいと思っています。

○ 堀部課長補佐

お手元に JMPR の評価書、黄色い薄いほうのファイル行っていると思いますので、御確認いただければと思います。今西川先生御指摘の 43 ページの所見に当たりますのは一番最初の 5 というタブの 12/59 ページの下から二つ目のパラグラフ、ちょうど真ん中で改行されてすぐ下のパラグラフのちょうど真ん中のところなのですけれども、**decreased cellularity in the sternal bone marrow** を事務局で訳出をいたしました。病理用語として何を意味しているのか御解説いただければ適切な用語にはできるとは思います。

○ 西川座長

これはだから胸骨の細胞髄、要するに脂肪髄と細胞髄があって、その細胞髄の減少だと思うのですよ、細胞質ではないですね、**cellularity** ですから。

○ 堀部課長補佐

細胞髄。

○ 西川座長

はい。

それから、あとのところでも山手先生からも網膜変性等について具体的に何かといういろいろコメントが出ておりますので、あわせて確認できるものであれば確認していただきたいということです。

○ 堀部課長補佐

その点 1 点確認をしたかったのですけれども、確認をしなければいけないターゲットとして先ほど山手先生から腎臓と眼という御発言がありましたけれども、ほかの臓器で…。

○ 山手専門委員

いや、腎臓と眼というよりか、ほかの試験でも例えば眼及び甲状腺の病理組織学的変化というところが表 37 にありますよね。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、JMPR の評価書に出てくる病理組織学的変化というような記載のある臓器について各試験でどんなものかがもしわかれればということで確認をするという。

○ 山手専門委員

ええ、僕が網掛けで出した所見がそれに相当しますので、それが具体的にわかればということで結構です、聞いていただければ。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 山手専門委員

眼に関しては網膜あるいはカタラクト、白内障が出ていますので、その病理発生をどう考えておられるのかわかれば聞いていただければいいと思います。特に眼というのは重篤な所見になりますので。わかりませんという答えでしたらもうそれで結構ですけれども。

○ 西川座長

次に 47 ページにマウスの試験があって、(10) のところですが、ここでも極めて理解不能な表現がありまして、細胞内及び管腔内の空胞化、管腔の中に空胞化があるということはそんなことはあり得ないので、こんなはっきり言ってふざけた表現は削除したほうがよいということで、腎病変、括弧、腎皮質の、この細胞質もどこの細胞質かわからないので本当は削除したいのですけれども、これをとるとなくなってしまうので、均質化及び染色性変化までを残して、あとは「等」という形にしたらどうかという御提案をしたいと思っています。

山手先生、どうですか。

○ 山手専門委員

それでいいと思います。

○ 西川座長

川口先生、いいですか。

○ 川口専門委員

はい。

○ 西川座長

そうしたいと思います。

あとは、49 ページに血管周囲性慢性活動性炎症、これなんか本当に素人の人が勝手に作った病変としか思えないのですが、確かに英文ではそのように読めるような言葉が書いてありますので。血管周囲性というのは何を意味するのですかね。

○ 山手専門委員

考えられるとしたら中心静脈周囲か、あるいはグリソン鞘の小葉間静脈周囲か動脈周囲かといった。

○ 西川座長

どちらかですね。

○ 山手専門委員

わかりません。もうそのまま残すしかないと思うのですけれども。英語をつけるという

のも長いので、もうこのままで進めるしかないかなと思いますけれども。

○ 西川座長

できれば適切に修正したいところですが、はっきり言って修正のしようもないですね、これ。そのままにしましょう。評価したものとして非常にじくじたる思いはあるのですが、やむを得ないですね。

○ 山手専門委員

もしあれでしたら、これは農薬抄録に記載のある所見ですよ。ですから、これも聞いていただいてもいいのではないですかね、メーカーにより具体的な病変は何なのかということで。これは答えられると思います。

○ 西川座長

これは抄録ですね。

○ 山手専門委員

ええ。

○ 西川座長

では、これは聞いていただけますか。少なくとも病理の専門家がつけた診断名とは思えないですよ。

○ 山手専門委員

より適切に。

○ 堀部課長補佐

すみません、今のところなのですが、**JMPR** でも全く同じ用語がそのまま記載されているのですが、日本語の訳の当て方の問題でしょうか。

○ 西川座長

というか、所見が読み取れないようなのです。わけわからないというか。多分 **JMPR** の記載をそのまま借用したと思うのですよね。だから、抄録だからといって回答が出てくる可能性は低いと思うのですけれども。

○ 横山課長補佐

すみません、この原語で出させていただいたものが報告書に書いてある原語になりますので、確認したときにこれ以上の情報がなくてわからないのですという答えが出てきてしまうかもしれないのですけれども、念のため確認することはできると思いますので。

○ 西川座長

そのようにお願いしたいと思います。

次に、慢性毒性及び発がん性試験について説明を……。

○ 森田専門委員

すみません、1点。コメントなのですが、50 ページに表 46 と表 47 はそれぞれ **DMA** 塩と **EH** エステルでの所見なのですが、用量がそれぞれ酸換算値ということで書かれているのですけれども、この表だけを見ると酸換算というのがわからないので、

表にも脚注をつけて酸換算であるということがわかるようにしたほうがいいのではないのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 西川座長

ほかにもなかったですか。

○ 森田専門委員

見た感じほかはちゃんと塩としての重量 mg/kg とかで書かれているようですので、適切。

○ 西川座長

はい。では、その点は。

○ 堀部課長補佐

全体確認して必要なものに注釈をつけるようにいたします。

○ 西川座長

はい、そのようにお願いします。

ほかにはないようでしたら、次に慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ 南係長

50 ページ、23 行目から慢性毒性試験、発がん性試験でございます。

24 行目、1 年間のイヌの試験です。

51 ページ、結果記載しておりますけれども、長野先生から 13 行目のコメントで、摂餌量減少、雄については 7.5 mg/kg だけの変化だと思いますということで表を修正いただいております。本試験においては 5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられております。

15 行目から 2 年間慢性毒性/発がん性試験、ラットの 1 本目でございます。

52 ページにいつていただきまして、腫瘍性病変として星状膠細胞腫が認められておりますけれども、こちら西川先生からも御修正、追記いただいておりますが、全動物では対照群にも発生していて有意差はなかった。また、同系統のラットを用い、より高用量で実施された発がん性試験では検体投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかったことから、認められた星状膠細胞腫の増加は検体投与との関連はないと考えられたとさせていただいております。

山手先生からは、背景データとの比較があればいいと思いますというコメントをいただいております。

また、表の所見につきまして山手先生から御修正いただいております。

こちらの表を 2 枚作成することにつきましては、幹事会での御指摘があつて現在作成しておりますけれども、山手先生からこれでよいと思いますというコメントをいただい

おります。

本試験においては 5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎尿細管褐色色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.99 mg/kg 体重/日であると考えられたとしております。発がん性は認められておりません。

53 ページ、5 行目から併合試験、ラットの二つ目でございます。

こちらにつきましては先に 55 ページで事務局よりということで先生方にお尋ねさせていただいている点がございますので、そちらを説明させていただきます。55 ページの 4 行目の事務局よりでございます。

75 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄の T₄ の減少と尿細管変性について毒性とするかどうかということについてお尋ねさせていただいたところ、川口先生、長野先生、山手先生から毒性とすべきというコメントをいただいております。

また、表の中の所見につきまして、長野先生から御修正をいただいております。まず、55 ページの表 54-2 でございますが、雄の 75 の AST と ALP を消していただいておりますが、抄録の中の実際のデータを見ますと、ALT につきましてもこちら 52 週では認められていない、用量相関がないということで、ALT も削除させていただければと思います。

あわせて、54 ページの表 54-1 につきましても、こちら抄録のほうを確認しましたところ、75 の雄の AST につきましては、こちらは用量相関がないということで、こちらの AST も削除させていただければと思います。

また、表 54-1 につきましては、長野先生から摂餌量の減少については雄では 150、雌では 75 以上としたほうが良いというコメントをいただいております。

また、山手先生から、眼底反射過剰ということについてどのように評価したのか記載がないというコメントをいただいております。

本試験においては 75 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP の増加、こちら長野先生の御指摘により御修正しておりますが、ALP の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5、雄で 4.77 mg/kg 体重/日、雌で 4.89 mg/kg 体重/日であると考えられております。発がん性は認められておりません。

56 ページ、1 行目から、ラットの 1 年間慢性神経毒性試験でございます。こちら 13 行目の事務局よりのボックスで、対体重比の前肢握力増加につきましてお問い合わせさせていただきましたところ、川口先生、長野先生、山手先生から、毒性所見としないほうが良いと、体重増加抑制のそれによることも考えられるということから、いずれも毒性所見としないというコメントをいただいております。

本試験において z は 75 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5、雄で 4.77、雌で 4.89 mg/kg 体重/日であると考えられております。慢性神経毒性は認められておりません。

57 ページ、6 行目からマウスの発がん性試験ですけれども。その前に 4 行目からの事務局のボックスですけれども、以降に記載しておりますマウスの発がん性試験では衛星群

が設定されておりますけれども、血液生化学検査等が実施されていないので、評価書では発がん性試験としております。抄録でも発がん性試験とされております。このことについて、長野先生からは併合試験として実施されていない旨を記載したほうがいいのではないかというコメント、山手先生からは現状の評価書案どおり発がん性試験扱いでよいのではないかというコメントをいただいております。こちら現在の記載でよろしいかどうか御確認をお願いいたします。

6 行目からマウスの 2 年間発がん性試験、1 本目でございます。腫瘍性病変は認められておりません。15 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で腎尿管上皮細胞細胞質均質化が認められておりますので、無毒性量は雄で 1 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量では 0.98 mg/kg 体重/日、雌で 14.9 mg/kg 体重/日であると考えられております。発がん性は認められておりません。

58 ページ、7 行目からマウスの発がん性試験、2 本目でございます。こちらの試験は 10 行目から記載しておりますが、当初雌雄のマウスを用いて開始されましたが、雄に強い毒性が認められたため雄の試験が中止され、雌のみの試験が継続されました。雄につきましては低用量で再試験が実施され、その結果は次の 11 (7) に記載しております。

本試験においては 150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎の絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌で 5.01 mg/kg 体重/日であると考えられました。発がん性は認められておりません。

59 ページ、1 行目、2 年間発がん性試験、マウスの 3 本目でございます。

4 行目に山手先生から、こちらの試験については②の試験に基づいて雄の投与量を下げた理由は必要ないかというコメントをいただいております。先ほどの (6) の試験で雄については毒性が認められたので、低用量の試験が次に実施されたという旨記載しておるのですけれども、その現在の (6) の記載で足りるかどうか、こちらにも新たに記載したほうがよろしいかどうか、後ほど御確認をお願いいたします。

本試験においては 62.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で腎臓の近位尿管変性/再生等、こちら「等」が一つ多い、削除させていただきます。等が認められたので、無毒性量は雄で 5 mg/kg 体重/日であると考えられました。発がん性は認められておりません。

長期試験は以上でございます。

○ 西川座長

それでは、まず 50 ページからです。イヌの慢性毒性試験について、表 49 で摂餌量の減少は上の用量に移動すべきという長野先生のコメントが出ておりますけれども、よろしいですね。これは事務局で確認していただいた上での修正と理解していいですか。

はい。

それから、次がラットの 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験について、53 ページに表 52 で星状膠細胞腫の発生が最終と殺動物群だけで見ると対照群に比べて有意な増加があったということですが、一つ追記したのは、全動物で見ると有意差がないということ。癌

原性試験では通常全動物で評価するのが一般的なことですので、それを追記したということ。

それから、他のより高用量で実施した発がん性試験では脳の腫瘍は認められなかったというようなことから、この試験の最終と殺動物で認められた当該腫瘍については投与の影響ではないというような記載にしました。

山手先生から、できれば背景データとの比較があればと、これは確かにそうと思いますが、山手先生、やはり。

○ 山手専門委員

今言われたように、できればあったほうがより明確になるかなということで、これも農薬抄録に載っているの、申請者のほうに問い合わせることはいかがでしょうかというレベルですけれども。あればということで結構です。ちょっと年代的に 1986 年なので、その当時あまり背景はないかもしれませんが、あればそれも含めてということで結構です。

○ 西川座長

もし確認できるのあれば確認したほうがよいというお考えですか。

○ 山手専門委員

はい。

○ 西川座長

では、そのようにお願いします。

それから、53 ページのラットの同じ慢性毒性/発がん性試験ですが、これも長野先生から無毒性量の根拠となる所見を変更したほうがよいということですが。これは長野先生、補足をお願いします。

○ 長野副座長

近位尿細管の変性は 52 週だけしか見られませんので、やはり 2 年の試験なので 2 年で見られる変化がいいというふうに思います。

○ 西川座長

表 54-1 の 2 年間の試験をまとめた毒性所見には雄雌とも両方所見があるように見えますが。

○ 長野副座長

表 54-1 は 2 年の試験と 52 週両方の所見が入っておりますので、両方に入っているのですけれども、2 年では近位尿細管の変化は出ておりません。

○ 西川座長

2 年では出てないということですか。なるほど。

この表 54-1 は表 54-2 にプラスアルファをしたということですね。でいいですか、そういうことですね。この作表についてプラスアルファでいいのか、あるいは 2 年間の所見を重視して、1 年で見られたものを場合によっては削除とか用量のレベルを上げるとか

そういう修正をすることもあるとは思いますが、できれば一貫した作表をお願いしたいのですよね。メールでコメント差し上げたように。さもないと、幹事会で出てきて作表の仕方が違うとやはり混乱する可能性が高いと思うのですよ。で、もしそれが難しいのであれば、早めに作表を統一したものにするための何らかの会議を設けて決めていただいたほうが後々よろしいのではないかと思います。いかがですか、事務局。

○ 三森委員

よろしいですか。西川座長がおっしゃるように、この 54-1 は 2 年間だけのデータでの評価ではなくて、1 年のデータも入れた上で評価されているわけであって、それが見えればよいのですが、今回のものは 54-2 のほうで腎臓の変化が出ていて、本来は 104 週の 2 年間のときには出てないのですね。それが読み取れないということもありまして、1 回で見てそれが理解できるような形にするのがよりよい方法ではないかと思うのです。これは幹事会で御議論していただくということで、事務局そうなっていますよね、そういう方向性で今検討していると理解しています。

○ 西川座長

二つの表を作るのであれば 1 年単独の毒性所見の表、それから 2 年の時点での単独の表、両方必要だと思うのですよ。ところが、最終的にそれを一つの表にしておこうという場合に、一番いいのは 1 年の試験にプラスアルファしたものを併合試験としてのまとめの表として使用するのはいいと思うのですけれども、ちょっとそのあたり一貫性がどうもとれてないような気がしていますので、ちょっとぜひ早めに検討するような会議を設けていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

前向きに検討いたします。

○ 西川座長

よろしくお願いします。

それから、55 ページの AST、ALP、それから ALT についてもそうですね。そのあたりの所見の削除の提案がありました。これについては先ほど確認しましたし、間違いのないと思います。

それから、T₄の減少と尿細管変性……。

○ 堀部課長補佐

JMPR の評価とうちがとったところが違ったので念のために御確認お願いしたものですけれども、先生方からは現行案で御了解いただいておりますので、特段の論点にはならないと思っております。

○ 西川座長

ありがとうございます。今のは 55 ページの下ボックスの事務局よりというところですね。これは皆さんに同意していただいております。

それから次に、56 ページの慢性神経毒性試験、ラットの試験ですが。これも前肢の握

力増加を根拠に **JMPR** では無毒性量を **75** としているが、抄録では絶対値に有意な変動はないので、毒性学的意義は不明とされている。この扱いについて皆さんから毒性所見としないほうがよいという御意見が出ておりますので、これもこのように取り扱えると思います。

それから、57 ページの 4 行目からの事務局よりというところで、マウスの発がん性試験の①と②について、発がん性試験という見出しになっていますが、衛星群がついているので本来併合試験という扱いも可能だということなのですが、実際には血液の検査等やっておりますので、発がん性試験にしたということです。山手先生からは発がん性試験の扱いでよいということですが。長野先生、それでよろしいですか。

○ 長野副座長

私の意見としては、発がん性試験と慢性毒性/発がん性試験、これは **OECD** のテストガイドラインですとどこが違うかというと、衛星群があるかないかということだと思うのですね。したがって、**OECD** のガイドラインに従えば慢性毒性/発がん性併合試験の範疇に入っていると思っています。ただし、申請者自体が発がん性と書いていますのでそれでもいいのかなというふうに思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。だから、試験の見出しとして併合試験であるが、血液の検査等やってないということを書いてもいいですけども、最初から発がん性試験として扱うというのもすっきりした方法かと思いますので、できれば事務局案のとおりにしたいと思います。

あとは 59 ページのマウスの試験で、山手先生から、これは③の試験で、実はその前の②の試験において雄の群で強い毒性があったために雄の試験を中止したというのが 11 行目に書いてあります。これを受けて、より低い用量で実施したのが③の試験です。

それで、一応②のところではその旨が記載されているのですが、山手先生のコメントは、③のところにもそれを書いたほうがよいという御意見ですか。

○ 山手専門委員

いえ、本当の希望は、例えばこの②の試験で非常に強い毒性があったと。どういう毒性があったかというのを、例えば何週齢で何例ぐらいが死亡したとか、そういうことを根拠にこの③の実験で用量を下げたというのだったらより明確かなという意見なのですが、そこがわからなければ特に、今の評価書の書き方で結構ですけども。

○ 西川座長

そうですか、どうなのですかね、わかるものなのですかね、これは。

○ 堀部課長補佐

これは抄録に記載されている **GLP** の試験なので、多分もう少し細かい情報はあはずだと思いますので、そこは少し詳細を確認して評価書に少し書くような方向で検討いたします。

○ 山手専門委員

わかりました。そうしていただければ、雌で用いた用量で、雄でどういう毒性があったかある程度わかると思いますので、お願いいたします。

○ 西川座長

では、そのあたりの情報がもし入ればよろしくをお願いいたします。

以上ですね。

それでは続きまして、生殖発生毒性試験について……。

○ 堀部課長補佐

すみません、先生、山手先生のコメント 1 点だけ。

○ 山手専門委員

何ページだったかな。

○ 横山課長補佐

54 ページの。

○ 山手専門委員

54 ページのところですね、眼底反射。通常は眼科検査で多分眼底カメラか何かで見るだけなのだと思うのですけれども、眼底反射ということは ERG か何かやったのかなという、そういう疑問があったので書いたのですけれども。その一方で眼底、網膜に異常があるということが非常に気にされているということも含めて、やはり網膜の病理発生については聞いていただきたいなということです。

○ 堀部課長補佐

報告書の検査方法が入手できましたので、ちょっとお手元にお持ちいたします、今。ちょっと先に時間セーブするために先に進ませていただきながら御覧いただけるとありがたいです。

○ 西川座長

では、山手先生には確認をしていただいている間に次に進みたいと思います。

生殖発生毒性について説明をお願いいたします。

○ 南係長

それでは、生殖発生毒性試験説明させていただきます。

まず 59 ページ、19 行目から 2 世代繁殖試験、ラットでございます。

60 ページのまず 17 行目に中塚先生からのコメントとして、死産児数増加と生産児数減少について、同じではないかというコメント。代田先生からは、このままの表記でよいのではないかというコメントをいただいております。こちら現在のままの記載とするのか、削除するのか、御検討をお願いいたします。

61 ページにもボックスがございまして、事務局よりということで 2 点、①、②を記載しております。まず①のほうでございますが、F₀ 及び F₁ 親動物の腎尿細管に病変が認められたというふうに JMPR で記載されておりました、ただ抄録では腎の病理所見は検体

投与に関連したものではないと判断されたかどうか不明であったため、確認いたしました。

その結果、61 ページの 2 行目、その下のボックスですけれども、事務局よりということに記載しておりますが、申請者のほうからこの腎の所見ですね、具体的には皮質尿細管細胞質好酸性増加、また限局性髓質尿細管核密度増加というのを影響と考えるというふうな回答が得られましたので、こちら表に所見として記載しております。こちらこのまま毒性として採用すべきかどうか御確認いただければと思います。

②につきまして、こちら途中死亡動物の所見について骨格変異の発現頻度が高いようですので、このことについても抄録で言及がないかなど確認いたしました。その結果、児動物に関する、こちら 80 の投与群につきましては試料の調整ミスで過剰に投与されたものであるということもありまして、抄録の中にも詳細には記載してはいないということでございました。このことにつきましては中塚先生からは死産児のみの観察ですし、無毒性量には影響しません。評価書本文や表 64 への特段の言及は不要かと思えます。また、代田先生からは死因に直接つながる所見ではなさそうです、また生存例を調べていないのでこれだけで毒性影響と判断できませんというコメントをいただいております。

なお、代田先生からはコメントといたしまして、EPA では内分泌かく乱性の検討を含む繁殖試験を要求していますが、結果はまだ出ていないでしょうかというコメントをいただいておりますが、現在のところそのような情報はまだ新しいものは出ていないようでございました。

認められた所見、戻っていただきまして 60 ページの表 64 にまとめております。結果ですけれども、親動物では追記いたしました 20 mg/kg 体重/日以上投与群の P 及び F₁ 雄で限局性髓質尿細管核密度増加、80 mg/kg 体重/日投与群の P 雌で体重増加抑制等が、児動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群の F_{1b} 哺育児で低体重が認められたので、無毒性量は親の雄で 5、雌では 20、正確には 19.9、児動物では 5 mg/kg 体重/日であると考えられております。なお、繁殖能に対する影響は認められておりません。

61 ページ、4 行目から発生毒性試験です。本剤発生毒性試験が非常に数多く実施されております。ただ、出てきておりますプロファイルでありますとがそう違うものではないかなというところもありますし、この説明につきましては無毒性量を読み上げるというよりは、特徴でありますとか、あとは特段注目すべきであろうと思われる試験、または先生方のコメントを中心に説明させていただきます。

61 ページの 4 行目のラットの 1 本目でございますが、こちらでは催奇形性は認められておりません。

8 行目からのラットの 2 本目、こちらでも催奇形性は認められておりません。中塚先生から所見の修正をいただいております。

事務局より 18 行目からのボックスでございますが、75 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異が認められておりますが、抄録では検体投与の影響とされております。ただ、JMPR ではこちらを採用して、母体毒性及び発生毒性に対する NOAEL は 25 としておりますの

で、この点について御検討をお願いいたしますとお問い合わせさせていただいたところ、中塚先生、代田先生ともに骨格変異の増加は影響とするということ、また NOAEL は 25 ということに同意しますというコメントをいただいております。

63 ページ、2 行目、こちらは DEA 塩を用いたラットの発生毒性試験でございます。表中所見の名称を修正いただいております。

15 行目からのボックスで、中塚先生から bent ribs について「屈曲」に修正いただいております。

結果としましては催奇形性は認められておりません。

なお、以降、代田先生から NOAEL の値につきまして酸換算値というところをより簡略化するという意味での修正をそれぞれの試験でいただいております。

17 行目、ラットの DMA 塩を用いた発生毒性試験でございます。こちらでは催奇形性は認められておりません。

64 ページ、4 行目から IPA 塩を用いたラットの発生毒性試験でございます。こちらでも催奇形性は認められておりません。

16 行目、TIPA 塩を用いたラット発生毒性試験でございます。こちらでは 65 ページ、表 67 に所見をまとめておりますけれども、こちらの胎児の所見について中塚先生から 4 行目のボックスですが、コメントをいただいております。

また、5 行目から事務局よりということで、JMPR では 100 mg/kg 体重/日投与群の胎児における骨格変異（波状肋骨）を毒性としていないのですけれども、このことについて御検討をお願いいたしましたところ、中塚先生、代田先生からこの 100 は LOAEL、毒性所見とすることで問題ない、事務局案の原案で問題ないというコメントをいただいております。

結果、64 ページに戻っていただきまして、ほかの発生毒性試験では催奇形性は認められておりませんが、この TIPA 塩を用いた本試験では母動物に影響が認められる用量で外表、内臓及び骨格の奇形が増加しております。

66 ページ、1 行目、BEH エステルを用いた発生毒性試験、ラットでございます。こちらでも催奇形性は認められておりません。また、本文中の所見名でありますとか記載ぶりにつきまして中塚先生から御修正いただいております。

13 行目、EH エステルを用いた発生毒性試験、ラットでございます。こちらでも催奇形性は認められておりません。所見について骨格変異を骨化遅延ということで御修正いただいております。

66 ページの 27 行目からはウサギを用いた発生毒性試験でございます。こちらは 2,4-D を用いた試験でございますが、催奇形性は認められておりません。

67 ページ、5 行目から、DEA 塩を用いたウサギの発生毒性試験でございます。こちらにおいても催奇形性は認められておりません。また、胎児の無毒性量につきまして中塚先生から 30 に御修正いただいております。

19 行目、ウサギの DMA 塩を用いた発生毒性試験でございます。こちらでも催奇形性は認められておりません。

31 行目からは IPA 塩を用いた試験でございますが、こちらでも催奇形性は認められておりません。また、表 70 の所見につきましては中塚先生から、体重増加抑制は 38、そして腎重量の増加というのも御追記いただいております。

68 ページ、14 行目から、TIPA 塩を用いたウサギの発生毒性試験、こちらでも催奇形性は認められていないという結果でございます。

26 行目からは BEH エステルを用いた試験でございますが、69 ページにいつていただきまして、結果としましては催奇形性は認められなかったということでございます。

69 ページの 10 行目、EH エステルを用いたウサギの発生毒性試験におきましても催奇形性は認められなかったという結果でございます。

簡略化いたしました、説明は以上でございます。

○ 西川座長

はい、ありがとうございます。

それでは、まず 59 ページのラットの繁殖試験から見ていきたいと思います。

この試験については中塚先生及び代田先生から幾つか修正案が出ております。事務局に丁寧に説明していただいたのですが、中塚先生、補足がありましたらお願いします。

○ 中塚専門参考人

追加された腎臓の所見、これちょっと書き方が。抄録を写されていると思うのですが、申請者は一般毒性もやっているわけですから、細かい話ですけども一般毒性で全然使っていない単語が使われるとちょっとそれでいいのかなという感じがするのですよね。例えば尿細管と書いてあるので腎臓というのはわかるのですが、皮質、一般毒性では腎皮質と書いてくれているわけですね。ですから、やはりそのあたりは統一していただきたいというのと、生殖で好酸性増加と核密度増加というのが初めて出てきているのですよ。これは妊娠動物で初めて、いや産児にも出るので普通のラットですね。ですから意味合いが余計ややこしくなっているのです。

僕はできたら腎尿細管の変性、あるいは変化とか具体的にこういう所見名を出さないほうがいいのではないかなという感じがするのですけれども。

80 mg と 20 mg で見られている所見が違うのでそうもいかないのです、これはやはりもう一度聞き直していただく以外ないですね。

○ 西川座長

はい、この用語自体も非常によくわからないところがあります。例えば限局性の髄質尿細管核密度増加、核密度増加が何を意味しているのかよくわからないし、これ親動物ですが、一般毒性試験では全く見られていない変化であるということというようなことを考えますと、やはりこの組織用語について確認していただいたほうがいいと思うのですよね。同様に、皮質尿細管細胞質好酸性増加というのも、まあこれはわかると言えばわかるので

すが、皮質尿細管上皮ですよ、上皮の細胞質であるとか、ちょっとあまり細かいことを言ってもきりが無いのですが、ちょっとこのあたりについて組織学的な所見についてどういうものかを確認していただければと思います。

○ 中塚専門参考人

それ以外は細かい話ですので、例えば 60 ページは、代田先生の考えに僕も従います。ただ、代田先生が言われている産児数が増えている場合はこうこうというなら表に産児数増加があればわかるのですけれども、産児数の増加がないので、この試験については死亡産児の増加イコール生存産児の減少に合致するので、この試験については僕の案の短くしたほうがいいのではないかなとは思うのですけれども、まあどちらでも構いません。このまま残していただいても結構だと思います。

それともう 1 点だけ。代田先生が酸換算値に統一されているのはいいのですけれども、これも一般毒性にあわせていただいて、一般毒性では普通の投与量を書いて酸換算値を書いているので、生殖だけこういう書き方をしているのかなというのがちょっと。これは事務局にお任せします。

○ 西川座長

では、事務局でそのへんを確認していただければ。

○ 堀部課長補佐

先生、ここは一般毒性と生殖の書き方が違うという話なので、酸換算値のみにしていいのか、それとも両方併記したほうがいいのかを先生方の御判断をいただいたほうが事務局としては非常にありがたいです。

○ 西川座長

どうでしょうか。その生殖発生毒性の……。

○ 中塚専門参考人

僕の個人的意見は、一般毒性は 15 mg とか、みんな同じ用量なのです、塩類について。生殖はちょっと比較のための実験とは思えないぐらい投与量がバラバラなのです。ですから、ある実験では奇形がガッと出たりして、これで同等の毒性とはとても言えないので、生殖については投与量を書いて、括弧、換算値。一般毒性の場合はみんな一緒ですので換算値で統一してもいいかなとは思うのですけれども。

○ 西川座長

生殖発生毒性は別扱いでもよいということですね。

○ 中塚専門参考人

ええ。

○ 西川座長

ということなので、それではだめですか。それで問題なければそのように取り扱いたいと思うのですが。事務局、いかがですか。

○ 横山長補佐

評価書全体の流れを見ますと、書き方はそろえておいたほうが混乱がないのかなとは、事務局的で申しわけないのですけれども、思うのですけれども。

○ 西川座長

そのあたりは事務局に考えていただくということでよろしいですか。本質的なことではないので。全体を通して同じような書きぶりということであれば、事務局……。

○ 堀部課長補佐

先生、今の全体の流れと整合性の話に関連するのですが、実は JMPR から拾ったものの中で一部で酸換算値のみがデータとして出てきているのがあるのですね。なので、原体の用量と酸換算値を両方書くという整合性はもうそもそもとれない状況にございます。でするので、それぞれ記載してあるものをそのままそっくり書くか、あるいは酸換算値だけを残すかというのが恐らく事務局で御提示できる解決策になるので、どちらのほうによりよいとお考えかについて少しコメントをいただければ、事務局はその方向で検討してみても無理があったら事務局にお任せいただくというのであればそれで結構なのですけれども。

○ 西川座長

いや、僕はどちらでもいいのでお任せしたいのですが。ほかに御意見あれば。

いいですね、事務局にお任せしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 西川座長

それでは、あと幾つかの試験でそれぞれコメントが出ております。ほとんど中塚先生と代田先生の御意見が一致しておりますので特に問題はないと思いますが。特に全体を通して何か補足がありましたら、中塚先生、お願いします。

○ 中塚専門参考人

いえ、ちょっと用語の問題を書きすぎたかもしれませんが、全て完璧に修正されていると思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

ざっと見て適切だと私は判断しました。

どうぞ。

○ 山添委員

64 ページの (7) のラット、TIPA 塩というデータなのですが。ここのデータだけが唯一酸換算値で言うと母体と胎児の毒性のデータが逆転しているのです。ほか全てのデータを見るとある傾向がありまして、2,4-D そのものの場合は母体と胎児側で同等か若干胎児側で毒性が低めに出てくる。それで、エステル体と有機塩の場合には胎児側で毒性が全部低く出てきます。これはキネティクスから見ても脂肪組織に薬物がいつてしまいますので胎児側にいくのが減るのでリーズナブルだと思うのですが、ここの 7 の実験だけ逆転し

ているのですが、このデータは大丈夫ですか。

○ 西川座長

今の御指摘に対して、中塚先生、いかがですか。

○ 中塚専門参考人

この試験だけ、TIPA ですね、投与量の設定をどうされたのかがわからないのですけれども、投与量の間隔もそうですし、母動物と胎児の毒性の違いというかどちらが強く出るとかというのが逆転しているようには見えるのですけれども、ただ出ている変化ですね、特に低い用量というのは波状肋骨であり、あるいは骨化遅延という形であって、質的には同じだと思うのですよ。ただ、320 mg という TIPA の用量が高すぎたがために、母動物と胎児の比較で言えば母動物は死亡しているわけですから、胎児に奇形が出てもある程度は仕方がないと思うのですけれども、低い用量の 100 mg あたりを比べると、ちょっと 100 で母動物に毒性がないのがちょっとほかの実験とは違うかなという感じするのですけれども、それはあり得るかなと思うのですよ。

ですから、塩全体を見まして、この TIPA だけちょっと投与量の関係で違うように見えるのですけれども、質的には僕一緒ではないかなと思います。

○ 山添委員

68 ページのところ、ウサギの TIPA のほうはちゃんとなっているので、多分この実験だけがちょっと特異かな。

○ 西川座長

どうでしょう、これについては確認しようがない。

○ 中塚専門参考人

一般毒性のように比較のための同じ塩の濃度を使ってという意味ではないと思うのですよね。文献とかいろいろなものを集めて。ですから、ちょっと投与量、ですから本当の比較の意味では難しいので、後で出てきますけれども、そのための試験ではないので僕は同等とはとても言えない。同質とか、塩にすることにより異なる毒性が出るとことはないとはいえるのですけれども、同等とは言えないということ。

○ 西川座長

これ JMPR からのいわゆる評価書評価ですので、これ以上の情報は多分得られないと思うのですよね。したがって、そういう確かにここだけ胎児のほうが無毒性量が小さいのは気になりますが、やむを得ないということによろしいですかね。申しわけありません。

○ 山添委員

いや、やむを得なくてこれは投与量の設定の問題であるという結論さえ得られればいいのではないかと思います。というのは、後で毒性のプロファイルが違うではないかという議論にならないように、そこのところ議論しておいたほうがいいかなと思ったので。

○ 西川座長

ありがとうございます。議事録には残りますので、基本的にこの事務局案のとおりとし

たいと思います。

そのほかよろしいかったですね。代田先生、中塚先生の御指摘のとおりに修正されていると思います。

○ 山手専門委員

1 点、すみません。遺伝毒性に入っていたく前に、ちょっと先ほど眼底のところの検査で事務局から資料いただきまして、かつ農薬抄録のほうにも記載されている点で、散瞳剤で開かせてペンライトを使ってその反射を見たということがわかりましたので、これは了解しました。

それともう 1 点。申しわけないのですが、先ほど星状膠細胞のところでは西川先生のほうで発がん性とは関連しないということをきちっと書かれていまして、あえて背景データまで要求する必要はないかなと思いましたが、これは撤回します。そうしてください。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、発がん性試験の背景データについては要求しないということにします。

それから、ラットの併合試験で見られた眼底反射の過剰については資料を見ていただいて、特に問題ないということと理解しております。

それでは、遺伝毒性試験について説明をお願いします。

○ 南係長

69 ページ、22 行目から遺伝毒性試験でございます。

こちら本文中に、太田先生、森田先生から御修正、また 70 ページの 9 行目からのボックスでコメントいただいております。幾つか陽性が見られた試験があるのですが、それらについては評価が困難である等の理由により、2,4-D の酸については生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられるという結論。また、塩類及びエステル類につきましても一部エチルで染色体異常試験において陽性が認められておりますけれども、小核試験で陰性であること等から、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられたという結論をいただいております。

私からの説明は以上にさせていただきます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

結構大幅な修正にも見えますけれども、結論としては生体にとって問題となるような遺伝毒性はないという結論になっております。

太田先生、森田先生、何か補足ありましたらお願いします。

○ 太田専門委員

森田先生のほうから。

○ 森田専門委員

太田先生のコメントも踏まえまして的確に反映されていますので、これでいいかと思います。ただ、私のほうから記載した内容につきましてちょっと間違いがありまして、69ページの29、30行目のショウジョウバエの記載なのですが、幼虫を用いた試験で陰性となっていますけれども、ここの幼虫を成虫に変えてください。そして、その次の成虫を用いた試験で陽性というのを幼虫に変えてください。幼虫と成虫逆でしたので、修正をお願いいたします。

○ 西川座長

はい、69ページの29行目と30行目についてですね、成虫と幼虫を逆にするということですね。はい、ありがとうございます。

それで、あとは食品健康影響評価なのですが、最初に申し上げたように、塩類及びエステル類とその酸との毒性が似ているかどうか、同等であるかどうかというようなことについて御議論いただきたいのですが。まず、遺伝毒性のほうからお願いできますか。

○ 森田専門委員

遺伝毒性に関しましてはエステル体はエステラーゼで切れて活性本体はいわゆる2,4-Dの酸そのものだと思いますし、塩類につきましても生体内では基本的に酸として挙動、あるいは*in vitro*におきましても主にそういう形で存在していると思いますので、基本的には同質と考えていいかと思います。

データの的にも基本的に同等と考えていいかと思います。

○ 西川座長

同等という表現でよいということですね。

○ 森田専門委員

はい。

○ 西川座長

太田先生、いいですか。

○ 太田専門委員

はい、陰性ですので同等と考えて。

○ 西川座長

はい、明快な回答ありがとうございます。

それでは、ちょっとさかのぼって恐縮ですが、発生毒性試験についてはいかがですか。

○ 中塚専門参考人

やはり投与量が違うので、同等とは言えない。書くとしたら類似の毒性が見られた、要するに定量的な評価ができないのですよ、用量設定が違うから。同等というやはり投与量的にも同じ毒性と考えるのが普通だと思うので、同様な毒性、催奇形性なしという所見はいいと思うのですよ。

○ 西川座長

同等という点が問題ということですか。

○ 中塚専門参考人

同等とするための試験ではないので、違う目的に生殖毒性が使われるのもつらいなと思っています。ただ、ADI に関しては本剤では生殖発生毒性は関係ないので、あえて生殖毒性をここに入れて同等の毒性と言わなくてもいいのではない、そうか、遺伝毒性を入れなければいけないから。ただ、同等とするのはちょっと言い過ぎだと思います。

○ 西川座長

何かそれに代わるよい表現が。

○ 堀部課長補佐

先ほど中塚先生、生殖のコメントの中で、量的に同等とは言い難いものの、同質、出てくるプロファイルは似通っているということで同質という言葉をお使いになっていて。森田先生も先ほど同質であり、中身も同等だという御発言がありました。ドーズの話は確かに中塚先生おっしゃるように、同じドーズで比べたものではないのでドーズ的にどうこうという議論ができないとして、質的に同じということであれば、等しいという文字を質という文字に変えるというのも、一般毒性のほうでどういうふうに御理解いただくかにもよりますけれども、一つの手かなと思って先ほどからお話を伺っておったところでございます。御検討ください。

○ 西川座長

これから 90 日についてまた議論していただくのですが、同等または同質という表現はだめですか。

○ 堀部課長補佐

あり得ます。

○ 西川座長

あり得ますよね。では、ちょっとまた 90 日の亜急性試験について皆さんの意見を聞いてから決めたいと思います。

それで、酸類及びエステル類と酸の試験が同等あるいは同質であるかについて、山手先生、いかがですか。

○ 山手専門委員

そうですね、90 日間の試験ということになれば、このまとめていただいている 88 ページになるのですか、ここですよ、88 ページのところに塩とエステルの 90 日間の無毒性量ということでまとめていただいていますし。この前のほうには 2,4-D 原体そのものの 90 日間のデータも載ってまして。原体のほうがどちらかというと無毒性量が低いということですね。そういう意味では、同等ということではないけれども、原体の評価でいけるのかなということと。

あと、先ほどからちょっと病理所見で問題になっているのは、原体のほうは割と具体的な肝臓、腎臓、甲状腺の所見が出ているのですけれども、塩とかエステルは肝臓の病変と

か腎臓の病変でひっくるめられているのですね。だから、そういう意味では病変の本質が同じかどうかというのはちょっとわからないところはあるかもしれませんが、多分想像するに同じだと思いますけれども、そういう意味ではどう表現したらいいのですかね、同等あるいは同質のものかなという気がいたします。

○ 西川座長

90 日については同質というよりは同等の表現がどちらかというとふさわしいというような。

○ 山手専門委員

用いてもいいかなという。

○ 西川座長

ですよね。

○ 山手専門委員

ええ。

○ 西川座長

長野先生、いかがですか。

○ 長野専門委員

ラットの 90 日間の亜急性毒性試験が比較の対象になると思うのですが、酸換算にすると、本体としては NOAEL が 14 mg であるのに対しまして、代謝物のほうは 15~18 mg ということで、少なくとも量的には代謝物のほうが毒性が高いとは言えないと思います。

それからあと、イヌのほうも代謝物二つですけれども、NOAEL は 1 mg なのでやはり量的に高いとは言えないと思います。ただし、質的に考えると、90 日のラットの試験で眼の変化が幾つか出ておりまして、そのへんがちょっと不安だなという気がします。

したがって、同質という表現よりも同等あるいは毒性が高いとは言えないというような表現かなというふうに思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、川口先生、いかがですか。

○ 川口専門委員

山手先生と同意見です。同等は問題ないかと思います。

○ 西川座長

はい。90 日試験についてはどちらかというと同等という表現のほうが適切であろうという御意見が多かったかと思います。

したがって、先ほどの 2,4-D の塩類及びエステル類の毒性は、2,4-D と同等あるいは同質であると考えられることから、のような表現にしたいと思いますが、よろしいですか。同質という点については発生毒性の観点からのこととさせていただきます。

ということで、一応合意が得られたと思いますので、そのような表現ぶりにしたいと思

います。

幾つか資料要求は出ましたが、特に ADI に絡むものではなかったと思います。したがって、食品健康影響評価について、もう時間ですか。

では、とりあえずここまでとして、食品健康影響評価から次回以降引き継ぐということにしたいと思います。

それでは、本日の審議を踏まえ、幾つかの追加資料要求事項を出したいと思います。内容については事務局で整理していただいていますので、確認したいと思います。

今後の進め方について事務局より説明をお願いします。

○ 南係長

本日いただきました要求事項、また評価書の修正版につきましては後日送付させていただきますので、先生方、御確認お願いいたします。

○ 横山課長補佐

すみません、要求事項に対する回答が出てから食品健康影響評価のほうは御審議いただくということでよろしいのでしょうか。

○ 西川座長

はい、そのほうがよいと思います。

○ 横山課長補佐

そのように、はい。

○ 西川座長

それでは、以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ 横山課長補佐

それでは、今後の開催日程についてお知らせさせていただきます。本部会につきましては次回は 8 月 7 日水曜日の開催を予定しております。よろしくお願いいたします。

幹事会につきましては 7 月 25 日木曜日の開催を予定しておりますので、こちらについてもよろしくお願いいたします。

○ 西川座長

以上ですね。

はい。ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

暑い中御参集いただきましてありがとうございました。