

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

## 第81回会合議事録

1. 日時 平成31年4月22日（月） 13:59～16:43

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（ジクワット）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)

松本座長、平林座長代理、義澤座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、  
本多専門委員、増村専門委員、山手専門委員、山本専門委員、若栗専門委員、  
渡邊専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、吉田（緑）委員

(事務局)

川島事務局長、中山評価第一課長、入江評価調整官、永川課長補佐、横山課長補佐、  
福地専門官、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、塩澤係長、  
清水技術参与

5. 配布資料

- 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 ジクワット農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 参考資料 2019年度食品安全委員会運営計画

6. 議事内容

○ ○○

ただいまから、第81回食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。  
本日は、評価第二部会の専門委員の先生方11名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、2名の委員が出席でございます。

まず、事務局の人事異動について御報告を申し上げます。

3月31日付で評価調整官の橘が異動いたしまして、後任として、入江が着任しております。

また、4月1日付で課長補佐の濱砂、係長の岩船、専門職の一ノ瀬、同専門職の山本、星川が異動いたしまして、後任として、永川、福地、塩澤、瀬島が着任しております。それぞれ一言ずつ御挨拶申し上げます。

○ ○○

○○です。どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

○○と申します。よろしくお願いいたします。

○ ○○

○○と申します。よろしくお願いいたします。

○ ○○

○○と申します。よろしくお願いいたします。

○ ○○

○○と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

それでは、以後の進行を○○にお願いしたいと思います。

○ ○○

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（ジクワット）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、よろしくお願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いします。

○ ○○

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「ジクワット農薬評価書（案）」、

資料3として「論点整理ペーパー」、

また、参考資料として、2019年度食品安全委員会運営計画を御用意しております。運営計画につきましては、この後、○○から御説明させていただきます。

資料は以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○ ○○

先生方、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（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」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。

○ ○○

本日の議事に関す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、御報告申し上げます。

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ましたところ、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。

○ ○○

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」と声あり）

○ ○○

ありがとうございます。

次に事務局から、運営計画についての説明があると聞いております。説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、右肩に参考資料と書いた一番最後についている資料をお手元に御準備いただければと思います。

まず、1枚めくっていただきまして、審議の経緯ですけれども、本年3月26日に食品安全委員会において、本運営計画が取りまとめられたということでございます。その内容について簡単に触れさせていただきます。

2ページでございますが、重点事項という点を挙げさせていただいております。重点事項を大きく4つに分けておりまして、食品健康影響評価の着実な実施、②としてリスクコミュニケーションの戦略的な実施、③としては研究・調査事業の活用、3ページに行きますけれども、④は海外への情報発信、国際会議等への参画及び関係機関との連携強化という点を挙げております。

2ページにお戻りいただきまして、①の食品健康影響評価の着実な実施の中で、aというところですが、これは制度、法改正に伴う対応というところの記載でございますが、その最後の部分で、農薬取締法の改正に伴いまして、農薬の再評価制度というものができるとということで、これに対応するために審議の実施方法とか手順ですとか、あるいはそれを円滑に行うための事前相談というものが動き出しておりますけれども、そういったものについての対応を進めるところが農薬の関連部分になるかと思っております。

3ページに行きますが、第2といたしまして、委員会の運営全般ということで、その中

の（３）というところで、専門調査会の開催ということですが、そのもとには必要に応じて部会を設置するということですのでけれども、この評価第二部会もその１つということになりまして、農薬の評価ということで今後進めていくということで、ぜひとも御協力をよろしくお願いしたいと思います。

４ページに行ってくださいまして、第３の食品健康影響評価の実施というところですが、リスク管理機関からの要請に応じて着実に実施していくということですのでけれども、（３）のところを御覧いただきますと、いわゆるポジティブリスト対象品目の食品健康影響評価ということで、計画的な調査審議を行っていくということをごに挙げています。

さらに、２の評価ガイドラインの策定等の中段のところですが、農薬について、これまでの評価結果や国内外の安全性評価の考え方をもとに評価ガイドラインを策定するというので、今、実際に審議が進められているという状況かと思えます。

その後、５ページ以降、第４として食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視ですとか、第５としては食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進といった点を挙げています。この中では、今後５年間に委員会において推進すべき調査研究の方向性というものについて、ロードマップの改正を行うということをご今年度の計画として挙げています。

次に、６ページ以降に研究事業、研究調査の推進といった点をまとめているということでございます。

７ページ以降は、第６のリスクコミュニケーションの促進といったことですとか、あるいは９ページには、第７として緊急の事態への対処、さらに１０ページには、第８として食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用といった点を挙げております。

最後に、１０ページの第９ということで国際協調の推進といった点を挙げておりますけれども、その具体的な中身としては、（１）としては国際会議等への委員及び事務局職員の派遣といったこと、そこに計画を挙げておりますけれども、農薬関連の国際会議についても委員、職員の派遣といった点で進めていくという計画を挙げています。

その他、海外との連携ですとか、あるいは最後の１１ページには、海外への情報発信といった点も積極的に進めていくという点を挙げています。

簡単ですけれども、運営計画の内容は以上のとおりでございます。

○ ○○

ありがとうございました。

今、今年度の委員会の運営計画の御説明がございましたけれども、先生方から何か御質問等がありますでしょうか。

よろしいでしょうか。それでは、御説明をどうもありがとうございました。

次に進めさせていただきます。ありがとうございました。

それでは、農薬（ジクワット）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯を含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

それでは、資料2をお願いいたします。ジクワットでございます。

まず、表紙に【事務局より】で記載させていただいておりますが、今回の本剤につきましては、2回に分けて御審議をお願いしたいということでお願いさせていただきました。試験数が大変多ございまして、そのような進行でお願いできればと思います。

今回は試験の中で抄録に記載のある試験のうち、当初、遺伝毒性まで御審議いただければと考えまして、記載させていただきました。次回、今回いただいた内容に加えまして、海外評価書に記載のある試験、あとはその他の試験を追記して、次回、御審議をお願いしたいと。次回にADI、急性参照用量の設定をお願いできればと考えて御送付させていただいたものでございます。ただ、今回、御意見を受けまして、最後のほうのその他の試験を、追記したものを御用意しております。ざっと、そちらについても今回御説明できればと考えているところですが、どうぞよろしくお願いいたします。

まず、経緯でございまして、4ページをお願いいたします。2013年に厚生労働大臣から暫定基準の見直しに関しまして、食品安全委員会に要請があったのと、農林水産大臣からは、飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請がございました。また、2018年にはインポートトレランスの設定の要請に関連いたしまして、2019年、厚生労働大臣から、さらに食品健康影響評価について要請のあったものでございます。

9ページをお願いいたします。このものですが、28行目にありますとおりの構造でして、非選択性接触型のピピリジウム系除草剤になります。植物体内に吸収されたジクワットイオンが光合成における電子の励起・伝達により、マイナス電子に還元を受けてラジカルになり、このジクワットフリーラジカルが酸素分子によって酸化され、もとのジクワットイオンに戻る際に生じる過酸化物が植物細胞を破壊し、除草効果を示すと考えられているものでございます。9ページの一番下の行ですね。こちらは○○から御修正いただきました。

10ページの10行目、「また作物残留試験の一部は、ジクワットとパラコートとの混合剤で実施されている」というふうに○○から御追記をいただきました。この剤の作物残留試験の一部なのですが、混合剤で試験が実施されておりました、まずはそのことがわかりますように、後ろのほうの別紙の作残の結果のところには、混合剤で実施された試験がわかるように脚注で記載させていただきました。

本文中の記載なのですが、作物残留試験は仮に混合剤で散布をしたとしても、それぞれのもの、有効成分それぞれ分析できますので、そういった試験が実施されているものは結構ございまして、あまり珍しいようなものでもないことございまして、本文中にまで注意書きをしていないのですけれども、今回このジクワットとパラコートに関しては、特段の何か留意点とかがあられるようでしたら、その点を明記して記載することになるかと思

うのですが、どのように記載をしたらよろしいか、再度、御確認をお願いできればと思っております。

続けてよろしいですか。

まず、11ページをお願いいたします。動物体内運命試験でございます。〇〇から全体を通して、特に大きなコメントはありませんというふうに御意見をいただいております。

12行目から、ラット①の試験になります。まず、ビピリジン環を標識したジクワットジブロミドを用いた試験になります。

18行目から吸収になりますけれども、吸収率は低用量投与群で少なくとも2.92%、高用量投与群で少なくとも6.30%と算出されております。

分布でございますが、結果は表1のとおりでございます。高用量投与群では、腎臓ですとか肝臓で比較的高い放射能が認められております。また、高用量ですと水晶体にも少し、後ほど白内障の所見も毒性試験で出てくるのですけれども、白内障でも残留が認められております。

12ページの2行目に【事務局より】がございますが、代謝の試験に関して、尿と糞の試料のTLC分析が実施されていますが、代謝物の同定・定量が実施されていないので、評価書案に記載していませんでしたということで、先生から御了解をいただいております。

12ページの3行目から代謝でございますが、結果は表2のとおりで、尿中には未変化のジクワットが76.2%~79.8%TRRが認められております。代謝物としては、B、C、Jが認められております。糞中では、ほかに未同定代謝物が2種類認められたという結果でございます。

一番下の【事務局より】のボックスですけれども、結果の記載場所と評価書のまとめ方の関係について御説明させていただいております。御了解をいただいております。

13ページの1行目から排泄の試験で、排泄は速やかに主に糞中に排泄されたという結果になります。

13行目から、ラット②の試験です。パラメータが出ておまして、14ページの一番上、表4のとおりでございます。投与量、性別にかかわらず、速やかに吸収されているというもので、各種のパラメータに顕著な性差は認められなかったというものでございます。

14ページの4行目に分布の結果がございますが、①の試験とほぼ同様でして、ほかの肺などでも放射能が認められております。

15ページをお願いいたします。10行目から、ラット③の試験でございます。エチレン基を標識したジクワットジブロミドを用いた試験になります。

16行目から、代謝の結果になります。結果は表6のとおりになりますが、未変化のジクワットのほかに代謝物としては、B及びCが認められております。

16ページの3行目、排泄になります。結果については、表7のとおりでございます。経口投与では、主に糞中に排泄されるというのが先ほど、①の試験と同様になります。また、皮下投与の結果もございまして、これは主に尿中に排泄されるという結果がございます。

16ページの16行目から④の試験がございまして、こちらは単回経皮投与の結果になります。結果は表8、まず血中濃度の変化ですが、表8のとおりになります。

17ページを御覧いただきまして、分布の結果もございまして、全身に吸収された放射能は回収放射能の4%以下というような内容でございます。17ページの一番下に【事務局より】がございまして、まず製剤に関する試験があったのですけれども、評価書案には記載しなかったということ。18ページの一番上になりますが、*in vitro*の皮膚透過性に関する試験がありますが、こちらにも記載していないということで御了解いただいております。

18ページの2行目から、ヤギの①の試験でございます。こちらは標識体を大麦に散布して、その大麦を飼料として使ったというような試験になりまして、表10のとおり、ジクワットのほか、代謝物も存在している状態で投与されている試験でございます。結果は、糞中ではジクワット、代謝物Eが認められていて、飼料中の割合とあまり大きな変化はなかったというものです。尿中では、代謝物B、C、E、J、乳汁中では、代謝物Eなどが認められております。

18ページの7行目、ヤギ②の試験でございます。こちらは標識体のジクワットジブロミドを用いた試験です。投与放射能は主に糞中に排泄されております。乳汁中への移行は少なく、主要な代謝物として、B、Cが10%TRRを超えて認められております。

続きまして、21ページをお願いいたします。1行目から、ウシ①の試験です。こちらにも代謝物を混合された飼料を用いて試験が実施されております。代謝物は、B、E、I、Jが認められております。

22ページの9行目、ニワトリの①の試験です。こちらはジクワットの標識体を用いて試験が実施されております。代謝物Bが10%TRRを超えて認められております。CとEは10%TRR未満という結果でございます。

23ページの7行目、②、こちらは①とは違う標識部位、標識体を用いた試験で、反復の投与も行われております。結果は表21、22、23に記載がございまして、卵黄中で5日間反復の場合はBが10%TRRを超えておりまして、14日間反復いたしますと、さらに代謝物Eが10%TRRを超えるというような結果でございます。

25ページ、15行目、ニワトリの③の試験です。こちらはジクワットジブロミドを含む、やはり代謝物も含む飼料、被験物質を用いているものでございまして、結果は表26、27にございましておりになっております。また、27ページにも結果がございまして。代謝物は、B、Eが認められているという結果になっております。

動物については以上になります。お願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

動物代謝についてですが、その前に、今、事務局から御説明がありましたように、今回のジクワットについては2回に分けて、特に海外評価書と機序試験等については、次回、主に行うというような進め方をさせていただきますので、よろしく申し上げます。御意見

いただいたところを中心にみてまいります。

最初は9ページの開発の経緯というところですが、今、事務局から御説明がありましたように、〇〇から2か所修正をいただいておりますが、これはこれでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

9ページのところは、これで結構だと思います。

〇 〇〇

わかりました。それで、10ページの10行目に御指摘いただいた点ですが、先ほどの事務局の御説明で、これまでもこのように混合剤で実施されているものが多くて、特には記載しなかったという説明があったのですけれども、その点については〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

これまで記載していないということでしたら、別にご書いていただく必要はないと思いますし、私はほかの剤をよく知らなかったものですから、書かなくていいのかなと思って書かせていただいたくらいです。

〇 〇〇

ありがとうございました。事務局の御説明でいいということですので、お願いします。

動物体内運命試験について御説明があって、吸収率はそう高くないというような話と、12ページに【事務局より】というところで、TLC分析は行われているけれども、代謝物の同定、定量が行われていないので記載しなかったという点について、〇〇からはそれで結構ですということですが、〇〇、何かありますか。

〇 〇〇

〇〇の御覧になったところも含めて、全て了承しています。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

12ページの下に、報告書に合わせて、ラット①の試験中に追加の記載をしたという旨がありますけれども、この点についても特に結構ですというお返事でした。

排泄ですけれども、主に糞中に排泄されるという御説明でした。

血中濃度の推移というところですが、腸管あるいは肝、腎臓、そういうところに多いのですが、1つ説明がなかったのですが、水晶体にも残留放射能があるという内容だったと思います。その後、代謝物は皮下投与でB及びCが認められたということ。

【事務局より】の意見があったのは、17ページの一番下ですが、ラットにおける排泄及び組織内分布の比較試験が収載されているけれども、評価書には記載しなかったということで、この点ともう一つ、皮膚の透過性についても同じなのですが、記載をしませんでした。この点について、結構ですというお返事をいただいております。

次がどこでしょうか。特にあとは大きな指摘がなかったのですが、〇〇、動物代謝のと



ころで特に何かお気づきの点等はございますでしょうか。

○ ○○

特段問題にするところはないと思います。

○ ○○

ありがとうございました。

ということでよろしいでしょうか。ほかの先生方、特に御意見はないでしょうか。

なければ、植物体内運命試験のほうをお願いいたします。

○ ○○

27ページをお願いいたします。

まず17行目、大麦①の試験です。30ページの5行目には、大麦②の試験がございしますが、大麦では主な代謝物として、代謝物Eが10%TRRを超えて認められております。

28ページの1行目の処理量なのですが、770 g ai/haが正しい数字でして、確認の上、修正させていただいております。ありがとうございました。

30ページをお願いいたします。13行目から、えん麦の試験がございします。こちら代謝物Eが主な代謝物として認められております。

21行目からの説明の文章ですけれども、主要成分はということで記載させていただいているのですが、主な成分はということで修文をいただいております。先ほど代謝物Eが認められたと申し上げましたが、未変化のジクワットも主な成分として認められております。

31ページの7行目から、大麦とえん麦における主な主要代謝経路ということで代謝物B、C、E及びJが検出される同じ分解物であることから、植物体上での光分解というふうに主要代謝経路は考えられているという文章です。○○から記載の適性化をさせていただいております。

12行目から、小麦①の試験でございします。

32ページの21行目には、②の試験がございします。これらの試験では、主な成分として、未変化のジクワットのほか、代謝物としてEが10%TRRを超えて認められております。

まず、31ページの13行目、品種について、○○から報告書に記載があったということで追記いただいております

14行目の処理量ですが、申し訳ございません。事務局の計算が間違えておりまして、修正をいただいております。ありがとうございました。

32ページの7行目は、「未変化の」という言葉を補っていただいております。また、10行目、「植物構成成分中に」というふうに修文をいただいております。ありがとうございました。

32ページの25行目、②の試験の記載ぶりで、表の表題になっているのですが、順次抽出法による試験と記載しているのですが、「逐次抽出法による」というふうに御修文いただいております。ありがとうございました。

33ページの1行目、「未変化の」を御追記いただき、6行目、植物体構成成分は植物構

成成分に御修正いただいております。

11行目は、代謝物の一部は天然の植物構成成分に取り込まれると考えられたというふうに御修正いただいております。

表37の表題は先ほど御説明したとおりに御修正いただいております。

34ページの7行目、なたねの①の試験がございます。

まず、①の試験ですけれども、代謝物B、Eが認められておりますが、いずれも10%TRR未満という結果でございます。

13行目に「主な成分は未変化のジクワットで」というふうに御修正いただいております。

16行目、17行目は、「なたねにおけるジクワットの主な代謝経路は、ジクワットの酸化によるBの生成及び環の開裂によるEの生成と考えられた」というふうに具体的に代謝物の名前も入れて御修正いただいております。

26行目から、なたね②の試験ですけれども、油かす中での代謝物量が僅かであると推測しているだけですが、主な成分が未変化のジクワットであると推測していることを評価書に追記するのがベターだと思いますということ。あと、古い試験ですが、種子から油と搾りかすに分けて放射能分布を確認していて、①では種子そのものを分析しているので、両方の試験を活用するのがよいという御意見をいただいております。

26行目から、なたね②の試験でございますが、おめくりいただいて、35ページ、結果は表39のとおりになります。5行目から修正をいただいております。油かす中では、処理14日後に最大3.22 mg/kg、こちらは「汚染の可能性のある試料を除く」ということで御追記いただきました。また、その後ですけれども、本試験における油かす中の主な成分は未変化のジクワットであり、代謝物は僅かであると考えられたというふうに御追記いただいております。10行目は「未変化の」を追加いただいております。

同じページの21行目から、ばれいしょ①の試験でございます。「塊茎における主な成分は未変化のジクワットで」というふうに修正いただいております。73.9～78.7%TRR認められております。一方、皮では、やはり主な成分は未変化のジクワットで、代謝物は認められなかったという結果でございます。

6行目の「なお」以下ですけれども、申し訳ございません。関係のない結果がここに残ってしまいまして、大変申し訳ございませんでした。削除させていただきました。

36ページの18行目、ばれいしょの②の試験でございます。23行目、「未変化の」を追記いただきました。24行目からは、〇〇から代謝物に関する記述を追記してくださいというふうに、次のページにありますが、コメントをいただきまして、追記させていただいております。代謝物は特に確認されておらず、代謝物Eも含めて確認されていないというような結果になります。

37ページの4行目から、トマトの結果でございます。こちらは残留量が0.001 mg/kg未満及び0.002 mg/kgで、非常に残留量が僅かであったので、さらなる分析は行われなかったという結果でございます。

【事務局より】にございますが、1960年代のトマトととうもろこしの代謝試験が抄録に収載されていましたが、ほかに、より新しい試験が実施されておまして、評価書案には記載しなかったということで、先生方から御了解いただいております。

15行目の(11)後作物の結果でございます。残留放射能がにんじんの葉部で0.017 mg/kg、小麦のわらで0.022~0.024 mg/kg検出されたが、その他の試験では検出限界未満であったというような結果でございます。成分としてはジクワットのみが認められております。

38ページの11行目から「土壌中運命試験」になります。

まず、(1)の好氣的湛水土壌中運命試験になります。好氣的湛水条件下の土壌中で安定であったという結果でございます。〇〇から、水層と土壌層の書き方について御修正いただいております。こちらなのですけれども、水と土に分けるときは、この地層の「層」という字を使っておまして、抽出液などの液相の中で、有機相と水の相があるようなときは、「相」という字を使うようにということで幹事会のほうで指示がありまして、それ以降、このように記載しているところなのですけれども、どのようにしたらよろしいか、再度御確認をお願いできればと思います。

39ページの4行目から、好氣的土壌中運命試験①になります。抽出画分の残留放射能はほとんど未変化のジクワットであったという結果で、非常に安定で半減期は算出できなかったという結果でございます。

39ページの21行目から、嫌氣的湛水土壌中運命試験になります。結果は40ページの表45、46のとおりでございますが、抽出画分の主要成分はやはりジクワットで、ジクワットは試験期間中僅かに減少しましたが、やはり半減期を求めることができなかったという結果でございます。

40ページの一番下の【事務局より】になります。こちらは結果につきまして、抄録と報告書で記載が異なる点があつて、報告書の記載を参照して評価書案を作成したということで御了解いただいております。

41ページをお願いいたします。2行目から、(4)の土壌吸着試験①でございます。こちらは、吸着係数は算出できなかったという結果なのですけれども、ジクワットは土壌に強く吸着すると考えられたというふうに御修文いただいております。

12行目から、土壌吸着試験②の試験。こちらは参考資料とした試験でございますが、吸着係数は32,000~7,900,000と非常に大きい値となっております。

20行目、土壌微生物による分解①の試験でございます。分解物として、CO<sub>2</sub>ですとか、分解物Oが認められております。

42ページ、2行目から、土壌微生物による分解②の試験でございます。やはりCO<sub>2</sub>が56.4%~74.0%TAR認められております。一方、微生物無添加の対照ですと、CO<sub>2</sub>が認められておりませんで、半減期が0.44~2.71日と算出されております。

14行目から、ジクワットジブロミド及び代謝分解物Eの土壌中運命試験ということで、まず①の試験ですけれども、こちらがジブロミドの結果になります。ジクワットジブロミ

ドの標識体を成熟大麦に散布して、それを粉末化して処理して試験が実施されております。

22行目～23行目、「土壌中に積層又は土壌表面に置いて」と修正いただいております。

35行目、こちらにも記載の適性化で修正をいただいております。「好氣的にインキュベートした場合」という修正です。

また、43ページをお願いいたします。13行目から、代謝物/分解物Eの結果でございます。これは2種類の標識代謝物Eを散布した大麦を標識ジクワットジブロミドの場合と同様に処理して、実施されております。土壌中におけるジクワット及びその光分解物Eの分解には、土壌微生物が関与していると考えられたとされております。

44ページの5行目から「水中運命試験」です。

まず、6行目からの加水分解試験。ジクワットはpH5及び7の緩衝液においては安定で、pH9では、僅かに分解が認められ、推定半減期は約222日と算出されております。

15行目、水中光分解試験①（緩衝液）の試験で、主要分解物はEで、東京春の太陽光換算で半減期は225～227日と算出されております。

27行目から、水中光分解試験②（自然水）を用いた試験です。

45ページを御覧いただくと、表49のとおり、結果がでございます。主要分解物は、D及びEで、東京春の太陽光換算で推定半減期は6.5日と算出されております。

11行目、水中光分解試験③（自然水）を使った試験で、半減期は東京春季の太陽光換算で10.4日と算出されております。

22行目から、水中光分解試験④で、①が脱イオン水を用いた試験です。1週間後にジクワットは10%TARに減少し、分解物B、E、Cが検出されております。

46ページ、1行目、②の酸性溶液の試験では、太陽光下で分解物として、B、C、E、H、I、J、L、Mが検出されております。

9行目、③の蒸留水を用いた試験ですが、分解物として、N、P、Oが認められております。そのほか、CO<sub>2</sub>も認められております。

20行目から、土壌残留試験でございます。ジクワットは安定であったため、半減期は算出されなかったという結果でございます。

47ページをお願いいたします。作物残留試験が4行目からございます。稲、野菜、茶などを用いて試験が実施されております。こちらにも一部の試験は混合剤で実施された旨、御追記いただきましたが、本文中には、通常記載してございませんので、書きぶりについて御確認をいただければと思います。

10行目からにありますとおり、国内におけるジクワットの最大残留値は、最終散布1日後に収穫したいちごの0.005 mg/kg、海外では最終散布1日後に収穫したひよこ豆の0.79 mg/kgという結果になってございます。

17行目から、畜産物残留試験です。

18行目、①の泌乳牛の試験でございますが、ジクワットは乳汁中で検出限界未満、臓器及び組織中で両方とも検出限界未満という結果でございます。

29行目、②、産卵鶏の試験です。ジクワットジブロミド一水和物を28日間混餌で試験が実施されておりまして、卵中だと検出限界未満、臓器組織中で最大残留値が砂嚢の0.022  $\mu$ g/gという結果でございます。

残留まで以上になります。

○ ○○

ありがとうございました。

植物のほうは27ページの下からですがけれども、まず、28ページの1行目に書き間違いがありましたということで、○○から修正をいただきました。ありがとうございました。

御指摘いただいたのは、その次の30ページの21行目からですがけれども、「主な」というふうに○○から修文をいただきました。

次の31ページですがけれども、8行～9行にかけて文章の適正化を○○からしていただきました。ありがとうございました。この点についてはよろしいですね。

31ページの下ですがけれども、これも品種と用量の修正をいただきました。ありがとうございました。

32ページですが、ここも7行目、10行目、25行目にそれぞれ○○から修正いただきました。ありがとうございました。特によろしいでしょうか。

それから、続いて、33ページの1行目に「未変化の」という言葉を入れていただいたのと、6行目に「体」を削除するという修文をいただきました。ありがとうございました。

11行目に「天然の植物構成成分」というふうに修文をいただきました。

18行目に表題の「逐次」という修正をいただきました。この辺は○○、このままでよろしいですか。

○ ○○

これで結構だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

次が34ページ、ここも「主な成分は」ということと、もう一つは「ジクワットの酸化によるBの生成及び環の開裂」というように修文をいただきました。ありがとうございました。

○○から、34ページの25行目のボックスですがけれども、御意見をいただきましたが、これは文章中に反映されているでしょうか。

○ ○○

なたねの試験は片方がかなり古い試験で、ちょっとどうかと思って確認はしたのですがけれども、代謝物の同定等々きちんと行われているので、①と②の双方をきちんと載せておくのがいいのではないですかということで、これで結構だと思います。

○ ○○

ありがとうございました。

次は35ページの5行目、6行目、7行目、〇〇から括弧書きの追記をいただきました。10行目に「未変化体の」ということの追記もいただきました。

35ページの一番下、29行目ですけれども、ここも「主な成分は」ということで修文をいただいています。

36ページの4行目、ここも同じですけれども、〇〇から修文をいただきました。

36ページの6行目、7行目ですけれども、これは御指摘のとおりで削除させていただくということです。

36ページの23行目～26行目にかけてですけれども、〇〇から代謝物に関する記載を追記してくださいという御意見があつて、今の部分が追記されていますけれども、〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

37ページの13行目にボックスがあつて、60年代の大分古いトマトととうもろこしの試験が掲載されているけれども、資料があるけれども、評価書案には記載しなかったという点について、〇〇、〇〇から了解しましたという御意見をいただいています。この辺で何か、特に御追加はありますか。よろしいでしょうか。

〇 〇〇

特にございません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

次の38ページの「土壌中運命試験」のところですが、水層という言葉で、今、事務局から、幹事会等でこういうふうに使っているという例の説明があつたのですけれども、〇〇、それでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

先ほど事務局のほうから説明がございましたので、そのとおりに従って結構だと思います。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、もとの「層」のほうの漢字を使っていただくということでお願いします。

言葉以外に、20行目に〇〇から「好氣的湛水条件下の土壌中で安定であつた」という修文をいただいています。

次が、40ページの一番下でしょうか。事務局から、TARをTRRとしましたということですが、〇〇から了解しましたということですが、〇〇も特によろしいでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

41ページの8行目ですけれども、これも土壤に強く吸着するというふうに○○から修文をいただきました。

あとは次の42ページですけれども、22～23行目、それと35行目に○○から修文といいますか、記載整備をいただきました。ありがとうございました。

あと御指摘いただいた点は、47ページの6行目ですけれども、○○からジクワットとパラコートの混合で実施されたという文章を追記していただいたのですが、いつも本文中には、こういうことを書かないという事務局の御説明でした。

○ ○○

入れないで結構でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

ということで、ジクワットは卵とか乳汁中は検出限界未満であったというようなことなどが書かれていましたけれども、○○、○○、何か御追加することはございますか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

よろしいですか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございました。

よろしければ、次に進めさせていただこうと思います。よろしく願いいたします。

○ ○○

48ページをお願いいたします。

まず、5行目からのボックスにありますとおり、○○から、本剤は検体の投与方法、水と乳汁、粉末飼料と固形飼料によって毒性の強さが異なるようであること。また、一部の年代の古い試験については、飼育状況（コロナウイルス感染）、採血部位、測定法などに注意して評価する必要があると思いますというコメントをいただいております。

6行目から「一般薬理試験」になります。結果は表51のとおりです。結果のとおり、最小作用量は比較的低い用量から影響が出ていて、1つ目の一般状態、経口でやった試験ですが、雄2匹のデータではありますが、160 mg/kg体重以上で切迫と殺、死亡があるというようなものです。症状としては散瞳、立毛、活動性低下、呼吸異常などが認められております。

49ページをお願いいたします。まず、自律神経系の記載で「摘出輸精管」を「摘出精管」と御修正いただいております。ありがとうございます。

49ページの一番下から「急性毒性試験」です。まず【事務局より】に記載させていただきましたが、抄録に記載があった試験につきまして、一部、非常に古くて用いられた検体がジクワット、ジブロミドかジクロリドのいずれか不明で、試験の詳細も不明というようなものがございましたので、それらについては評価書案に記載しなかったということをお伺いさせていただき、御了解いただいております。

50ページの3行目から、急性毒性試験の結果がございます。表52のとおりでして、LD<sub>50</sub>は、まずラットの試験ですと、214～222というような値です。150 mg/kg体重以上で死亡があるというような結果で、所見として、呼吸異常ですとか低体温なども認められております。

51ページは試験の詳細が不明ということで、参考資料とした試験もございますが、比較的、経口のLD<sub>50</sub>は小さい値になっております。経皮の結果についてもございまして、LD<sub>50</sub>は424超ですとか50～100、吸入については0.121、0.132 mg/L超というような結果でございます。

52ページの表53は、ジクワットジクロリドの結果です。経口のLD<sub>50</sub>がラットですと421、マウスですと174、これは原体の値になりますが、こういった結果になっております。

53ページの表54は代謝物BとEのもので、LD<sub>50</sub>が、Bが4,000超、Eが2,450～2,940と親化合物よりも急性毒性は弱くなっております。

53ページの11行目から急性神経毒性試験、ラットの試験でございます。結果は表55のとおりで、150 mg/kg体重で、雄ですと体重増加抑制ですとか、雌ですと切迫と殺なども認められております。

まず、【事務局より】の①ですけれども、75 mg/kg体重投与群の雄で摂餌量減少が認められたことについて、体重増加抑制を伴わないような所見であったので毒性所見としなかったということで、こちらについては先生方から御了解いただいております。

②ですが、150 mg/kg体重投与群の雌で投与15日に認められたテイルフリック潜時の増加について、有意差もありましたので、毒性所見としましたが、一過性の変化で検体投与の影響と考えなかったというような考察もされておりました、取り扱いについて伺わせていただきました。

先生方からは、遅発毒性があるとは考えられない中、投与後15日のみ認められているので、影響なしでよいというような御意見、偶発所見でよいというような御意見をいただいております。

〇〇からは、「感覚運動反応に時間がかかったということなので、動物の状態に起因した2次的な反応の可能性はないか」と御意見をいただいているところでございます。

55ページの2行目から、眼・皮膚刺激性と皮膚感作性試験でございます。ジクワットジブロミド、ジクワットジクロリドを用いて試験が実施されております。眼刺激性試験では、



いずれの塩でも軽度の刺激性が認められております。

ジブロミドのほうのウサギを用いた皮膚刺激性試験では中等度～重度の刺激性、ジブロミド及びジクロリドの皮膚刺激性試験では、いずれの塩でも軽微～軽度の刺激性、マキシマイゼーション法を用いた皮膚感作性では、陽性の結果が出ております。

急毒については以上になります。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、一般薬理試験ですけれども、冒頭で御説明がありましたように、私から意見を書いたのですけれども、投与方法によるといいますか、若干毒性の強さが異なるのではないかなということと、あとは80年代の前半の試験というのは、動物の飼いがあまりよろしくなくて、この場合もラットの古い試験でコロナウイルスの感染が認められたというふうに書かれていまして、コロナウイルスに感染すると唾液腺とか涙腺の炎症が起こるのですけれども、致死性はないのですが、不顕性感染となるのです。ですから、そういうものを考えなければいけないし、あるいは採血部位と書いたのは、眼窩静脈叢といいますか、眼の血管をつぶして採血する方法がありますけれども、そういう採血部位からの血液で測定している。測定方法も非常に古い機械で測定しているという、そういうことを思い浮かべながら評価していただければということで、ここにこういう意見を出させていただきます。

一般薬理試験について、今、御説明がありましたように、49ページの自律神経系の試験のところ、○○から「精管」という修正をいただきました。ありがとうございました。

急性毒性試験についてですけれども、農薬抄録に記載されている「5) ジクワットジブロミド及びジクワットジクロリドのマウス、イヌ、モルモット及びウサギにおける急性毒性経口毒性試験」及び「8) ジクワットジブロミド及びジクワットジクロリドのウサギにおける急性毒性経皮毒性/20日間反復毒性試験」について文献に基づき収載されているが、ジクワットジブロミド及びジクワットジクロリドのいずれか不明であり詳細も不明であることから評価書案に記載しませんでしたということが書かれていまして、この点については先生方から特に異論はございませんでした。

次の50ページの急性毒性試験ですけれども、今、御紹介がありましたように、LD<sub>50</sub>が200 mgとか125 mg/kg以上で死亡例があるとか、比較的急性毒性が強いと思います。そういう御説明がありました。

あとは53ページに代謝物の急性毒性試験の結果がありますけれども、代謝物についてはそれほど強い急性毒性ではなかった。

54ページの表55ですけれども、雄の3行目に○○から日数の修正をいただきました。ありがとうございました。

54ページの一番下のボックスですけれども、75 mg/kg投与の雄で摂餌量減少が認められたけれども、体重増加抑制を伴わないので毒性としなかったという点。それから、テイル

フリック潜時の増加を毒性所見とする結果について、いずれの先生からも特に意見はなかったのですが、テイルフリックについては〇〇から、その「動物の状態に起因した2次的な反応の可能性はないか」という御意見をいただきましたけれども、この点はどうでしょうか。

〇 〇〇

動物の尻尾の熱刺激に対する反応が遅かったということなので、一般状態に関連した変化であり、神経毒性ではないと思います。

〇 〇〇

ありがとうございました。いずれも偶発的の所見であろうということだと思います。

〇 〇〇

先生、すみません。今の御意見に関連して、1点、御説明を忘れておりました。この急性毒性試験なのですけれども、一部、円背位とかありまして、事務局案をつくった段階では、急性試験毒性試験はいつも、ない場合はないと書いているのですけれども、そういった記載ぶりではなくて、ある場合の記載ぶりとしてしまったのですけれども、一般状態が非常に悪化している用量で症状が認められているのみでございまして、神経毒性なしでよろしいかどうか、御確認をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございました。最後に触れようかなと思っていたのですけれども、今、事務局から御説明がありましたように、幾つかの症状が見られているのですけれども、いずれも致死量に非常に近いところで認められているということもあるので、特に急性の所見はなかったというふうにしてよろしいかどうかということなのですが、〇〇、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

今の急性の所見ということは、急性神経毒性としてテイルフリックの潜在増加を入れていいかという御質問ですね。

〇 〇〇

全体で、テイルフリック潜時だけですか。

〇 〇〇

どちらにせよ、これはこの投与量でかなり下痢とか自発運動低下がありますので、今、言われたテイルフリックの検査はあくまでも偶発的なもので、神経毒性ではないという御質問という理解でいいですね。

〇 〇〇

それで結構なのですけれども、ほかにも今、円背位というふうな所見がこの急性神経毒性試験の中にもあるし、通常の急性毒性試験の中にも、例えばですけれども、四肢の振戦とか、そういうことが出てくるのですが、いずれも致死量に近い用量なので、いわゆる神経毒性があったという、毒性所見が認められたというような記載ぶりにはしないという、

そうことでよろしいでしょうか。

○ ○○

わかりました。同意します。

○ ○○

○○もよろしいですか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございました。

あと、もう一つは、55ページの9番の眼・皮膚に対する試験のことですけれども、混餌試験で体重増加抑制について、摂餌量減少を伴っている場合には、摂餌忌避の可能性を考えることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということですが、この点について、特に御意見がなく、事務局に同意しますということでしたが、この点はまずよろしいでしょうか。

○ ○○

すみません、反復のほうの話になりますので、これからです。まだこの部分は説明しておりません。

○ ○○

いつもの先走りで失礼しました。事務局、次をお願いします。

○ ○○

55ページの16行目の、今座長のほうから御説明いただいてしまった内容ですが、混餌投与のものの投与初期の体重増加抑制について、摂餌量の低下も初期から出ているものについては、急性参照用量のエンドポイントとしなかったということで御了解をいただいています。

あと、56ページのボックスの一番下の○○の御意見で、白内障の機序について、この試験は反復投与のラットとイヌで白内障が出ておまして、この点を議論しておいたほうが良いという御意見をいただきまして、当初、その他の試験は次回お願いしますというふうをお願いしていたのですが、評価書案の76ページ以降に、抄録に記載のある白内障誘発機序検討試験について追記させていただきましたので、後ほど、また内容について御説明させていただきたいと考えております。

また、83ページから84ページには、ラットの試験。やはり反復投与の試験で、舌とか口蓋になりますが、こちらの炎症性変化がありまして、ラットで認められているのですが、マウスで認められていないということで追加の試験が実施されておりますので、こちらも追記させていただきました。すみませんが、後ほどまた御覧いただければと考えております。

56ページにお戻りいただきまして、まず、3行目から、90日間の亜急性毒性試験（ラッ

ト)になります。所見については、表57のとおりでございます。

おめくりいただいて、57ページになりますが、白内障様の変化というのがございまして、3行目からのボックスにありますとおり、〇〇から「白内障様変化とは、なにかの記載をしたほうが良いかもしれません」ということでコメントをいただきまして、全体的に所見それぞれにつきまして、眼科学的検査によるものか病理組織学的検査によるものか、少し細かく記載して御用意させていただきました。かなり所見がいっぱいになってしまって、かえって見にくいということもございまして、記載ぶりについて御教示いただければと思います。この試験ですけれども、500 ppmで白内障様の変化などが認められておりまして、無毒性量は雌雄で100 ppmであると考えられたという、まとめとさせていただきます。

続いて、57ページの5行目、ラットの90日間亜急性神経毒性試験になります。こちら結果は表59のとおりで、眼の所見ですけれども、眼科学的検査の結果であることを追記させていただきます。

また、〇〇から、12行目からのボックスにありますとおり、「視覚性置きなおし反応とはなんでしょうか？」というふうにいただきまして、衛研の用語集によりますと、「動物を尾でつりさげて、机の端、テーブル面などに向かって近づけていき、髭などの身体の一部が接触する前に、頭部を持ち上げ、前肢を展開する姿勢が発現するか否かをもって評価する」というふうにあります、そういった反応性が低下したというものかと思われまます。御確認をいただければと思います。

また、この試験も先ほどの急性神経毒性試験と同様で、今の評価書の記載ぶり、亜急性神経毒性があった場合の記載ぶりになっておりまして、神経毒性あるなしですね。御確認をいただければと思います。よろしくお願ひします。

58ページの14行目、(3)21日間の経皮毒性試験(ラット)になります。結果は次のページの表60のとおりで、40 mg/kg体重/日以上投与群の雄で死亡、20 mg/kg体重/日以上投与群の雌で切迫と殺が認められましたので、全身性の毒性に関する無毒性量は雄で20、雌で5、また、20 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で急性化膿性皮膚炎が認められたので、これは皮膚の局所作用によるものというふうなまとめして、その無毒性量は雌雄いずれも5 mg/kg体重/日というふうにまとめさせていただきます。

また、14行目からは、15日間の亜急性吸入毒性試験になります。結果ですが、18行目からありますとおり、0.02 mg/L投与群の雌雄で体重増加抑制、雌で軽度な呼吸音異常が認められました。肺の病理組織学的検査では、気管支周囲性のリンパ過形成、軽度の血管周囲性浮腫、肺胞内のマクロファージ浸潤が認められております。無毒性量は雌雄とも0.0005 mg/Lというふうにまとめさせていただきます。

25行目から、(5)吸入試験、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、イヌを用いたものになります。60ページのほうを御覧いただきまして、設定用量が1用量のもので参考資料というふうにまとめております。系統なども不明であるとか、不明な点もある資料でござ

いました。試験結果としましては、ウサギのみに浅い呼吸が認められたが、試験終了時には回復したというような結果でございます。

13行目から、代謝物Bの2週間亜急性毒性試験でして、強制経口投与で実施されております。いずれの投与群においても、最高用量1,000 mg/kg体重/日で影響がなかったという結果です。

亜急性については以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

今、事務局から御説明いただきましたように、55ページの一番下です。体重増加抑制については摂餌量減少を伴っている場合にはというところで、ARfDに結果的にはしないということで、先生方から同意しますという御意見をいただいています。

○○から、白内障の機序について御意見をいただいていますけれども、今、事務局から御説明がありましたように、今日、その他試験のところも少し説明していただきますけれども、主には次回にさせていただくということで、よろしく願いいたします。

56ページの一番下、亜急性試験です。○○から、この試験で白内障という非常に珍しい所見が出てくるのですけれども、最初に書かれていた白内障様変化という言葉について、病理組織の変化と眼科的な検査など、その所見がわかるような言葉にしてはどうかということで、事務局から今、御説明がありましたように直していただきました。ただ、先ほども事務局からの御説明のとおり、字数が大分多いので、この辺はどうするかということを考えなければいけないのですが、○○、この時点で何か意見はありますか。

○ ○○

最初、白内障と表現するのか、白内障様変化と表現するのか、その明確な違いは何なのかというのを疑問に思いました。抄録では、両方の記載があり、所見用語の統一性がないという気がしました。私ならば、眼科学検査の所見をオパシティー(混濁)という用語で表現し、脚注に具体的にどんな変化が認められたかというようにまとめると思います。ただ、今回の場合、オリジナルに沿って書かれているので、これが一番正確かなと思います。

○ ○○

結論としては、この書き方が一番いいのではないかとということでしょうか。特に今ここで決めてしまう必要はないと思うのですけれども、何かお気づきの点があれば、ここをこういうふうにしたほうがいいのではないかとというようなところがあったら。

○ ○○

結局、私が質問をしたのもそこに結びつくところで、白内障あるいは白内障様という変化が、何が本体であるかというのがわからないと、○○が記載されているように、一個一個の所見を書くというのが、あるいは眼科的な所見を書くというのが通常かなと思います。その一方で、やり方としては、白内障様変化にとどめておいて、脚注にそのほかの試験で病態の進行であったり、組織所見については記述するか何か、そういう方法もあるかなと

思いますけれども、今、〇〇も言われたように、とりあえずは横目で見ながら進めておいて、最終的にどうするかというのを考えたらいいのではないかなと思います。

といいますのは、この表57ですけれども、56ページのところにまず書いてあることですね。眼球不透明化とか蒼白化、これも広い意味では白内障の初期症状のような印象も受けますので、書きぶりは進めていっていただきながら、場合によっては、次回、そのほかの試験を議論するときに、もう一度、所見をどうまとめるかというのは、議論をしてもいいかなという気がいたします。参考までに。

〇 〇〇

ありがとうございました。私も今の御意見に賛成です。この後、機序の試験とかを見ながら、記載ぶりをまとめたらよろしいのではないかと思います。

それでは、次に58ページです。これは表59の400 ppmの一番下ですけれども、眼科学的検査というのをここも追加していただきました。

〇〇から、視覚性置き直し反応とは何でしょうかということについて、今、事務局が御説明いただきましたが、それはよろしいでしょうか。

〇 〇〇

ありがとうございます。勉強になりました。

〇 〇〇

2番目の眼科学的検査の所見であることがわかるようにというのは、今、議論をしたところには含まれていると思いますので、次に行かせていただこうと思います。

特に御指摘はなかったのですが、今、御説明があった21日間亜急性経皮毒性試験、58ページの下から59ページにかけてですけれども、全身性の毒性所見と皮膚の局所に関する毒性量に分けて記載していただきました。

その下の15日間亜急性吸入試験ですけれども、軽度の呼吸音異常とか、組織学的には気管支周囲のリンパの過形成とか肺胞内のマクロファージ浸潤、そういうものが認められた。代謝物Bについては、特に強い毒性は見られなかったという報告でした。亜急性については何か御追加は、毒性の先生方であるのでしょうか。よろしいでしょうか。

〇 〇〇

申し訳ございません。亜急性のところ60ページの13行目の2週間の代謝物Bの試験ですけれども、代謝物の試験でもあるのですが、1用量だけで実施されていますので、得られている情報としては、1,000で何も出なかったというだけかだと思いますので、その記載にとどめて、参考資料というふうに整理させていただいてもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

どうでしょう。この年代が実は古いこともあって、非GLPというのものもあるし、今、御説明の用量が1つということもあるので、参考資料ということでもよろしく願いいたします。

それでは、次に慢性試験をお願いします。

〇 〇〇

失礼しました。もう一点、御確認をお願いしたいのですが、57ページから58ページの亜急性神経毒性試験、神経毒性のあるなしの御確認をお願いいたします。

○ ○○

白内障とか水晶体の話は出てくるけれども、神経系の話はなかったということですね。特に所見がなかったと言えるのかな。

○ ○○

視覚性置き直し反応くらいですね。

○ ○○

白内障に関連する所見ということですか。

○ ○○

視覚障害、白内障により全く見えないので、このような反応が出るのだと思います。

○ ○○

ありがとうございました。

そういうことでよろしいでしょうか。

○ ○○

同意いたします。

○ ○○

ありがとうございました。

ということで、神経毒性はなかったという記載をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。失礼いたしました。

それでは、60ページをお願いいたします。「慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

22行目から、1年間のイヌの試験がございます。

おめぐりいただきまして、61ページの表62のと通りの結果でございます。【事務局より】を14行目、下のほうにボックスがございまして、まず、①はイヌを用いた試験、反復投与は本試験のみで、90日の試験が実施されていないことについて、お伺いさせていただきました。本試験で投与13週に血液学的検査、血液生化学的検査、投与26週に尿検査、投与8及び16週に眼科学的検査も実施されておりました、本剤の評価を90日はないものの、剤として評価可能とお考えいただいてよろしいかどうかをお伺いさせていただきました、この点については評価してもよいというような御意見をいただいております。

また、【事務局より】の②ですけれども、投与初期に体重増加抑制が認められておりました、摂餌量の減少がなかったため、急性参照用量のエンドポイントとするかどうかを伺わせていただきました。差が僅かというような所見でございまして、先生方からエンドポイントにしないでよいという御意見をいただいております。

○○から、眼の所見について、眼科学的検査所見か病理組織学的所見かという御質問を

いただいておりますが、試験全体的に両方を書き分けるような修正をしておりますので、御確認をいただければと思います。

62ページの2行目から、2年間のラットの慢性毒性/発がん性併合試験になります。結果は63ページのとおりになります。

64ページに、まず御質問をいただいておりますが、〇〇から、白内障変化と白内障性変化の言葉が存在しているという御指摘です。〇〇からも同様でございます。この試験で確認する限り、白内障性変化は片目だけとか両目とか、片目が出ていて、もう一つの目の病理の結果が、セクションが不明であるとか、そういったものを一括してまとめているようなものでございますが、単語としては“cataractus change”というふうに同じ言葉を使っています、どこが違うのかがわからなかったところもございまして、この後、どういうふうにしたらよろしいか、御教示いただければと思います。申し訳ございません。

64ページの4行目からの【事務局より】になりますけれども、お問い合わせさせていただきましたのが、最高用量の雄の全動物で、骨肉腫ですと3/59例、甲状腺ろ胞細胞腺腫ですと、5/57例が認められていたのですけれども、用量相関性が明確でないと思われたこと、統計学的有意差がなかったことから毒性所見としなかったということで、お伺いさせていただきました。

具体的には、抄録で例数を御紹介したいと思うのですが、t-153ページをお願いいたします。甲状腺のろ胞細胞腺腫ですけれども、t-53ページの一番下に全動物の結果がございまして、雄で投与量が0、5、15、75、375の順に、2、2、2、1、5というような結果でございます。また、骨肉腫につきましては、次のt-154ページですが、雄で下の用量から、0、1、0、0、3で、雌の発生数が隣にあります、5 ppmでも2例出ているというような結果でございました。

この点について、〇〇から、かなり古い試験ですけれども、試験施設の背景データあるいはその当時でなくても、これらラットの系統の背景データがあれば助かりますということで、こちら次回も継続でございますので、取り寄せが必要かどうか、その点も御指示いただければと思います。

〇〇からは、事務局の毒性所見としなかったということで賛成という御意見で、甲状腺は過形成病変の増加が見られないこともあります。骨肉腫は1群に3例は多い感じがしますが、雌の低用量でも2例発生があり、この試験での発生自体が高そうですので、被験物質の影響ではないと判断し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。御検討をお願いいたします。

64ページの6行目から、マウスの104週間の発がん性試験でございます。おめぐりいただいて、表66に結果がございまして、100 ppm投与群の雌雄で尿管管拡張等が認められたので、無毒性量は雌雄とも30 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったというまとめとさせていただきます。

17行目、80週間発がん性試験、マウスの試験です。1956年の試験と記載してしまいました



たが、1976年の試験でございました。大変申し訳ございません。修正をお願いいたします。

結果は66ページの表68のとおりでございます。150 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められておりまして、無毒性量は雌雄とも30 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったというようなまとめとさせていただきます。

〇〇から、マウスの系統が異なると毒性ターゲットが腎臓、肝臓と異なるのが気になりますということと、マウスでは白内障が起こっていないようですという留意点についてのコメントをいただきました。

(4)のマウスの試験は、80週間きちんと試験はされているのですが、1976年の非GLPの試験でもございますので、こちらを評価資料としてもよろしいかという点も、もしかしたら御検討いただく必要があるかと思ひまして、御検討のほど、よろしくをお願いいたします。

長期は以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、慢性及び発がん性試験ですけれども、60ページからです。61ページにかけてですけれども、イヌの試験についてですが、先ほどと同じで、眼の変化について、組織変化であることがわかるような記載にさせていただいています。

それで【事務局より】という質問がありまして、この試験をこの剤の評価を可能とする案としたけれどもということ、それと12.5 mg/kgで認められた体重増加抑制について、差が僅かであることからARfDのエンドポイントにしなかった。このことについては、先生方からいずれも事務局のお考えでいいですということでした。

今、前後しましたけれども、〇〇から、眼科の所見と組織の所見について分けたほうがいいということで、今、御説明しましたように書き分けていただきました。このイヌの試験で何か、先生方、ほかにお気づきの点はあるでしょうか。よろしいでしょうか。まだ、後で言うても構いません。

次が、ラットの慢性/発がん性試験になります。これも眼科的検査と組織の検査について分けていただきました。〇〇からも御意見をいただいていたので、それに沿って直していただいていると思います。

〇〇は、白内障の変化について御意見をいただいていますけれども、この点はもうよろしいですか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

今このラットの試験のことで、骨肉腫と甲状腺ろ胞細胞腺腫という腫瘍の変化について、その出現頻度まで御説明いただきましたが、発がん性があるかないかという点については別にしまして、毒性とはとらないということだったので、今、事務局から御説明があったように、もう少しデータを取り寄せるようなことを考えるかという問いかけ

がありました。それと、このことも冒頭でお話がありましたけれども、この部会にはメーカーの方に来ていただいて、説明をしていただくということもできます。1つは、申請者に伝えて背景データとといいますか、データを少し、資料について取り寄せてみるというのも1つのいい方法かもしれません。その辺は何か御意見はあれば。

○ ○○

骨肉腫に関しては試験で1例から2例くらいの頻度です。教科書レベルで調べた限りは0%~0.2%くらいの背景データです。この3例というのは多いような感じがしますが、雌の低用量で2例が出ているので、全体的にみたときに、影響でないと私は思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、何か御意見をお持ちですか。

○ ○○

私も毒性というよりは、発がんがあるというような所見ではないと思うのですが、より背景データがあれば、それをより強く言えることができるのかなと思います。今、見て気になったのですが、甲状腺のt-153ページですか。ろ胞細胞腺腫に限って言えば、確かに2、2、2、1、5ですが、ここにろ胞細胞癌が0、0、1、1、1になっているのですが、これも含めて、ろ胞細胞由来の腫瘍と考えると対照群が3例で、最高投与群が6例になるのですが、これで統計Fischer処理して有意差が出ないというのを確認しておいていただきたいなということです。いかがでしょうか。確認だけで結構です。

○ ○○

あと、甲状腺の発がんに関してですが、1つ質問です。もし誘発病変ならば、前がんとして過形成が増加すると思うのですが、先ほど事務局が言われたように、過形成が増えていませんよね。

○ ○○

私がちょっと気になっただけです。これでいくと、対照群2/56に対して、投与群が癌を入れると6/57になるので、確認できれば、お願いしたいというだけで結構です。

○ ○○

データを確認するというのは、私ももちろんしたほうがいいと思っているのですが、確認するというので、まずよろしいですか。それと、何かこの点について、説明をしていただくというようなところはでしょうか。そこまでは。

○ ○○

せっかく調べていただくのでしたら、その辺も説明をしていただいたらどうかなと思います。

○ ○○

この点について、メーカーに聞くということですか。ここの場に来ていただいて、その

点について説明をいただくと。そのくらい重要なポイントでございますか。

○ ○○

これについてではなくて、私がもし来てもらうのだったら、白内障の所見をどう整理したら、わかりやすくなるかというのは、来てもらうか、あるいは次回までにメーカーに整理しておいてもらってもいいかなというのがありますけれども、プレゼンについては、私は特に必要ないと思います。

○ ○○

整理させてください。この腫瘍については、背景データなり、そういうデータを持っていれば、それを出していただきというように要求する。その点については、別にここで説明をもちろんでいただくことではないかなと。ただ、この後になるのでしょうけれども、白内障については最後にその他試験のことがあるので、そこでどう扱うかというふうにしますか。

○ ○○

文章で質問をしましたが、表64-1の眼科的検査のところの記載が、ここまで詳しくなくてもいいのではないかと実は思っていて、例えばもちろん抄録には、こんなふうにいっぱい書いてありましたけれども、例えば表62のイヌでは、両側性水晶体混濁とか、片側性の何とかという、この程度でもいいのではないかと。実体顕微鏡の下で白内障を実験したことがあるのですけれども、濁っている感じなのをもっと詳しく見ているのだと思うのですが、どこがどう濁っているか、白濁しているかというのは、また後のところで出てくるとは思いますが、ここではざっくり白濁しているのだというところがわかれば、ちょっと詳しくすぎるのではないかなと個人的には思います。

以上です。

○ ○○

オパシティー(混濁)という所見に統一し、必要ならば脚注で詳細な所見を書くと思います。恐らく、イヌを検査した人とラットを検査した人は別の人だと思います。

○ ○○

先生方に1点、この剤は新規で眼毒性が出てきたわけではないのです。もう非常に剤としては、眼毒性が出るということでは有名な剤として扱われてきたということで、これは私の考えですけれども、恐らくメーカーに来ていただいても、それ以上のことは多分出ないだろうと。各国でもう既に評価がなされていますので。

ただ、1点、先生方に次回までに見ていただきたいというのは、私も抄録なのですが、眼科学的検査がt-113にあります。2年のラットです。先生方に見ていただきたいのは、いつごろから、どの用量あたりから出てきて、それが投与期間の延長とともにどうなっているかというのをラット及びイヌで、あるいは次の繁殖試験まで見ていただければいいと思うのですけれども、やはり明らかな変化というのは、高用量からの2用量ではないか。明らかに一番激しく出ているのは、375というのが2年で出てきているなという

のが読みとれるので、そのあたりも含めて、75になると出てくるけれども、頻度が減っているなというのを、非常にこれは用量反応性としては非常にきれいに出ている変化だろうなというように思うのですけれども、そのあたりも先生方に次回までにメカニズムも含めて、見ていただくとありがたいのかなと。幸いなことに眼の専門家もこの部会にはいらっしやるので、いかがでしょうか。今日全部決める必要はないのかなと。

○ ○○

JMPRの2013年でこの試験に関して、白内障について再評価をされています。白内障はまず部分的には混濁から起こって、どんどんひどくなって、肉眼的に真っ白になるという経過を一般にとります、この剤では、初期病変として日本語で三角後極水晶体包下混濁、水晶体の裏のところが混濁がみられる。それから、ずっと全体に混濁が広がり白内障に至るそうです。15 ppmがどうなるかというのを確認しましたが、この要領は影響ではないのではないと思いました。その辺も含めて、先生方にデータを見ていただいて、どう判断するかというのを決めたほうが良いと思いました。

○ ○○

ありがとうございました。

書き方といいますか、表のまとめ方も含めまして、今、幾つか意見が出てきましたので、そのことを踏まえて、最終的なものは次回につくるというふうに進めさせていただこうかなと思います。今、出てきた1つは、できれば、その腫瘍性病変についてはデータを出していただくようにしたほうが良いのではないかというふうに理解をしていますけれども、それでよろしいでしょうか。

○ ○○

あればということで結構です。

○ ○○

あと1点、白内障の変化は具体的にどうなのか。レポートを見ていても、この言葉しか書いていません。一般的に水晶体線維の変化です。変性、空胞化、水泡とか、色々な変化みられるはずですが。通常ならばレポートに記載しておくべき内容だと思うのですが、この剤の報告書には記載されていませんでした、具体的にどうなのかを知りたいと思いました。

○ ○○

そのことを含めて質問にしますか。

○ ○○

まず、腫瘍性病変は背景データがあれば、というのと、統計検定を腺腫と癌で実施ですね。担腫瘍動物数でよろしいですか。単純に足すのではなくて、腫瘍を持っている動物数で検定をすればよろしいですか。

○ ○○

私が言ったのは、腺腫と腺癌を合わせた数でやってみてくださいというだけです。

○ ○○

癌の数の合計ではなくて、そちらの両方又は片方のがんを持っている動物数で、検定でよろしいですか。

○ ○○

片方ではなくて、両方合わせた数でやってください。

○ ○○

数ですか、動物数ですか。

○ ○○

動物数です。

○ ○○

動物数でよろしいですか。わかりました。担腫瘍動物数でよろしいですか。

○ ○○

議論がかみ合っていないような気がするのですけれども、私は単純にこれでいけば。

○ ○○

癌の数を単純に合計すると、1匹で複数持っている可能性があると思うのです。

○ ○○

そういうことですか。甲状腺であるかな。ないと思います。

単純に数でやってみてください。甲状腺ですので、肝臓なら別として。

○ ○○

数ですね。わかりました。それと眼のほうは、白内障変化と白内障性変化というのがあるので、白内障性変化には何が含まれているかを確認する。レポートを見てもわからなかったの、わかるかどうかはわかりませんが、念のために確認するということですね。

○ ○○

白内障に関しては、さっき言いかけたのですけれども、やはり申請者のほうで眼科的検査として、先ほど○○が言われたように、どういう病変から、時期に始まっているかということと、それを最終的にと殺して組織変化が出た場合、こういう病変があったというのを申請者自身がある程度整理された所見を出してもらったほうが、私たちはやりやすいのかなという気がいたします。次回までの事前データとして。

○ ○○

1点確認させてください。今のところは、英語は同じなのですよ。そうしたら、英語も同じなのに日本語で違うはずがないですよ。なので多分、今、私が気になったのは、もしメーカーに要求するとしたら、○○がおっしゃったデータが次回までに出てくるかどうかということですか。

○ ○○

JMPRの評価書で触れられているピアレビューですね。同じ試験機関でやったみたいなのですが、今回提出されている報告書には見つけられませんでしたので、確認して、それがあれば、出してもらおうということでもよろしいでしょうか。

○ ○○

よろしいでしょうか。色々御意見をありがとうございました。そこで、まず、ラットの試験はそれでよろしいですかね。

次はマウスの試験ですけれども、マウスは、発がん性は認められなかったということ。先ほど事務局からありましたが、65ページの17行目からの80週の発がん性試験、1976年のものですが、結論的には腫瘍の発生は見られなかったということなのですが、年代が非常に古いこともあって、資料とするかどうかという指摘がありましたけれども、どうしましょう。これは参考資料か何かにするのですか。どうしますか。

○ ○○

1976年ですので随分古い試験で、ネズミの質もどうなのかというところもあるので、特に取りあげなくてもいいのではないかと思います。非GLPでやっている古い試験です。1992年に系統は違いますけれども、きちんとGLPでやっていますし、こちらのほうを重要視したほうがいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。92年のGLP試験があるので、あえてこの(4)の試験は資料としなくても、参考資料ともしないですか。

○ ○○

コメントをさせていただきましたが、系統が違ったら、ターゲットは違うのかなということが気になったところです。

○ ○○

参考資料ともしない。

○ ○○

参考資料ともしなくていいのではないのでしょうか。

○ ○○

個人的な意見ですが、私も特にここに記載しなくてもいいような気がいたします。

○ ○○

よろしいですか。ありがとうございました。では、資料としないということでお願いします。

○○から、マウスの系統が異なると毒性ターゲットが腎臓、肝臓と異なるのはターゲットが違うのが気になるというご指摘もありまして、これは資料が古いからということで、あと白内障については特にこれもよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、発がん性、慢性試験については以上でよろしいでしょうか。何かありますか。

よろしければ、生殖発生毒性のほうをお願いいたします。

○ ○○

66ページをお願いいたします。15行目から「生殖発生毒性試験」でございます。まず、試験の扱いですけれども、ジクワットジブロミド一水和物を用いて、2用量で実施された古い試験があったのですけれども、こちらはもう2用量ということもありましたので、今回新しい試験もありましたので、記載していないということでお伺いさせていただきます、先生方から記載しなくてよいとお答えいただいております。

67ページ、68ページの表70のと通りの結果となっております。眼の所見に眼科学的検査結果だけ、それを記載していたのですけれども、病理組織学的検査の結果である旨もわかるように記載しました。結果といたしましては、親動物では最高用量投与群の雄で体重増加抑制、白内障など、80 ppm投与群の雌で白内障等が認められ、児動物では80 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で80 ppm、雌で16 ppm、児動物の雌雄で16 ppm、繁殖能に対する影響は認められなかったというまとめとさせていただきます。

69ページをお願いします。4行目から、ラットの発性毒性試験です。結果は表71のとおりです。

まず、【事務局より】、一番下のボックスにありますのは、膣垢中に精子が確認された日を妊娠1日というふうにまとめられていましたので、評価書では、その日が妊娠0日となるように記載をしたということで、先生方に御了解をいただいております。

もう一つ、○○から御意見をいただいております、表71の中の所見なのですけれども、骨格変異と骨化遅延を分けて記載していますが、所見の内容から1つにまとめたほうが良いと考えますという御意見です。観察された骨化遅延の部位により、軽度な異常と変異というふうに分類されているのですけれども、報告書中に流動的な分類とされているということもあり、やや詳細過ぎるという印象ですというコメントです。修正の案としましては、骨化遅延として、括弧の中でまとめるということで十分だと考えますというような御意見です。どのような記載としたらよろしいか、御意見をいただければと思います。

結果といたしましては、40 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、同投与群の胎児で低体重ですとか骨化遅延ですね。これらが認められておりますので、無毒性量は母動物、胎児とも12 mg/kg体重/日であると考えられた。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きます。

70ページの2行目から、ウサギの発生毒性試験です。結果は表72のとおりでございます、71ページを御覧いただきますと、事務局より2点お伺いしております、①のほうが一水和物のやはり古い試験で妊娠1～28日に投与された試験で、より新しい試験が実施されていまして、そちらのみ評価書案に記載したというもの。

②のほう、やはり妊娠日を1日ずらして記載しているという点で、その点は御了解をいただいております。さらに御意見として、表70ですと、事務局案では、3 mg/kg体重/

日は、母動物の所見ですが、無毒性量というふうにまとめていたのですけれども、母動物の体重の変化と摂餌量の変化は3 mgでも影響があるという御意見をいただきまして、表を修正して、あわせて無毒性量などの本文の記載も修正しております。

また、〇〇からは、体重も摂餌量も妊娠8日、9日、これは投与日の次の日とその次の日ですね。減少しているということで、一過性の変化で迷うところではありますが、程度からして急性参照用量の対照になり得る変化とも考えますという御意見をいただいております。

70ページにお戻りいただきまして、結果ですが、3 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が認められ、10 mg/kg体重/日投与群の胎児で低体重、前肢及び後肢の指骨骨化遅延が認められたことから、9行目は〇〇に御修正いただいております。無毒性量は母動物で1 mg/kg体重/日、胎児で3 mgと考えられたというふうに修正しております。催奇形性は認められなかったというまとめとしております。

以上になります。お願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

生殖発生毒性試験については、ジクワットジブロミド-水和物のラットを用いた繁殖試験がありますが、この試験は2用量の試験であったことから評価書案には使わなかったということで、これはお二人の先生とも事務局案に同意しますということでした。

先ほど、指摘がありました、病理検査の結果を明らかに眼科検査と分けて書くということで、これも修正されて、表がつくられています。ラットの試験では、いずれも親、子ともに白内障が認められたということです。

69ページの発生毒性のラットですけれども、妊娠日の起算といえますか、数え方ですけれども、これは事務局の説明のとおり、妊娠0日ということで、先生方お二人とも了解ですということでした。

〇〇から、表71の骨格の変異と骨化遅延ですけれども、合わせてもいいのではないかという意見がありましたが、〇〇、何か御意見はありますでしょうか。

○ ○○

結構だと思います。

○ ○○

ということは、骨格変異と骨化遅延を合わせて、表をつくるということでよろしいですか。

70ページにウサギの発性毒性があって、7行目に用量の修正というより、3 mgで体重増加抑制があったという所見にするということで、〇〇、〇〇から意見をいただいたと。ここもこれでよろしいですか。

○ ○○

結構です。



○ ○○

あとは前肢及び後肢の指骨という修文を○○から、そして、無毒性量を母動物で1 mg/kg、胎児で3 mg/kgというふうに本文の御修文をいただきましたが、この点については何か御追加はよろしいですか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

どの用量からということについては、先生方の御判断なのですが、実を申しますと、先ほど経皮の試験がありました。あれで動物が死んでいるのです。それも壊死性の皮膚炎で。壊死性の皮膚炎で死ぬというのは、かなりこの剤は腐食作用あるいはそういうことがあるのではないのでしょうか。ですから、皮膚から吸収された一般毒性というよりも、経皮の試験は結構背中にべったりと塗ると思うのですよね。それで壊死性の皮膚炎というのは、あまりないだろうと。皮膚炎の程度にもよるのですけれども、そうってみますと、時々、直腸炎というのが、ほかが混餌試験なものですから、あまり見えてこないのですけれども、イヌか何かに直腸炎というのが出てきたり、この剤のローカルエフェクトといいますか、あとは口蓋裂あるいは舌の炎症というのもぱらぱらと混餌試験でも出てくるので、この剤のローカルエフェクトということも次回までに先生方に考えていただけるとありがたいなというように思っております。というのは、この2つの試験は強制経口で行われた試験なので。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

どうぞ。

○ ○○

局所刺激性に関しては、あると思ういます。例えば、これはヒトの報告ですが、ヒトの中毒例でも同じように口腔のびらんとかが知られていまして、局所刺激性が原因と書かれていました。だから、この剤は局所刺激性がある剤だろうと思いました。

○ ○○

ありがとうございました。局所刺激性のことを念頭に置いて評価に当たるという御指摘だと思います。

どこまで行きましたか。70ページのウサギの発生毒性の指摘の点は、今、説明のとおりで、○○、よろしいですね。その辺をもとに表72の中の所見も修正いただいているところです。あとはARfDのことですかね。○○から、71ページの上のボックスの○○のところなのですけれども、個別表を見ると明らかに3 mg/kgはNOAELという点で、母動物は1 mg、一過性で迷うところではありますが、その体重の変化でしょうか。それがARfDの対象になり得る変化と考えますという言葉があるのですが、この辺については○○、どうお

考えですか。

○ ○○

もとのデータを見ますと、妊娠8日と妊娠9日でそれぞれ体重を測っていますが、統計処理をしたのは6～9とか、そういう形でしか統計処理がされていないので、何とも言えない。ただ、こういう図を見ると、がくっと減っているのが、ARFDに採用されてもいいかなと思うのですが、まとめた結果の表としては、個別の日にちできちんと体重を書かれてはいないので、何とも言えないです。

○ ○○

ということは、次回に。

○ ○○

そうですね。さっき御意見があったローカルエフェクトの話もありますし、これはほかの試験も今ごちゃごちゃ見え消しになっているところもあるので、もうちょっときれいになった上で、次回にまとめて御議論をいただければと。

○ ○○

わかりました。では、その辺の判断は次回ということにさせていただきます。そこまで何かこぼしたところがありますか。よろしいですか。

よろしければ、遺伝毒性のほうをお願いします。

○ ○○

71ページをお願いします。2行目からになります。事務局の記載が十分でなく、申し訳ございません。

まず、3行目から6行目の試験項目が表の中の項目と合っていないということがございまして、74ページのボックス内に、まず○○の①ですね。優性致死試験がこの表の中になかったということで、海外評価書のほうから御追記いただきました。申し訳ございませんでした。

あとは突然変異誘発試験の結果についての御意見です。①について、最高用量で変異頻度の有意な増加があり、再現性があるため陽性と考えますということと、③のコメントで突然変異誘発性②の試験について、同様に細胞毒性の強い最高用量で変異頻度の増加が見られるので、疑陽性と考えます。

次の御意見で、染色体異常試験①について、染色体異常細胞の用量依存性のある有意な増加が見られており、-S9が疑陽性、+S9が陽性と考えますという御意見。

○○の最後の⑤で、染色体異常試験②について、抄録に記載がある試験を追記していただきました。申しわけございません。上の試験と同年に同施設で低純度検体を用いて実施された試験で、同様に染色体異常細胞の用量依存性のある有意な増加が認められており、試験管で結果の再現性が乏しいことから疑陽性という御意見をいただいております。

○○からは、突然変異試験は2試験とも試験条件が異なっているものの、①では、+S9で再現性があることから陽性、②では、再現性はないが3回目の試験の結果が±S9ともに

陽性反応を示していることから、全体として疑陽性。染色体異常試験は、①では、-S9では疑陽性、+S9で陽性。②の試験はドナー1で陽性反応、ドナー2で毒性が強いところでの陽性なので疑陽性、突然変異試験、染色体異常試験ともに陰性ではないが、それほど強い反応ではないと考えられるので、他の試験の結果とあわせて、生体において問題となる遺伝毒性はないと判断いたしますという御意見をいただいております。

その結果について、まず表の中で修正させていただきました。また、71ページの7行目からの結果の考察といえますか、解釈の部分の記載ですけれども、〇〇と〇〇から、それぞれ若干異なる修正案をいただきまして、〇〇から発がん性も認められていないことからという理由をいただいたのですけれども、通常、いつも、できるだけ遺伝毒性の中でだけ判断できないものかということ御意見をいただいていることもあり、その点を踏まえて事務局で修正した案をここに記載させていただいているところでございますが、御意見をいただければと思います。

遺伝毒性については、そのほかに75ページに記載のミスがありまして、表74の中身は表73に移動して修正しております。また、代謝物Eの結果はDNA修復試験、復帰突然変異試験とも陰性という結果でございます。

遺伝毒性は異常になります。

○ ○〇

ありがとうございました。

遺伝毒性、71ページからで文章の修正もあるのですが、まず、そのもとになる結果ですけれども、*in vitro*、*in vivo*の結果が72ページ、73ページ、74ページに書かれています。それで、今、事務局から御説明がありましたように、〇〇、〇〇からいただいた意見をもとに、それぞれの試験を陽性、疑陽性というように表を修正いただいているのですが、この表73の修正について、〇〇、何か気づいた点はあるでしょうか。

○ ○〇

この遺伝毒性の試験の中で培養細胞を使った試験と、ヒトリンパ球を使った試験で突然変異誘発試験が2つと、染色体異常試験が2つあるのですけれども、こちらのほうが抄録では陰性という形でまとめられていて、多分それを事務局側のほうで転記していただいたので、陰性ということだったと思うのですが、実際にデータを見ますと、ちょっと陰性にとるのは厳しいということで、海外評価書でも陽性にとっている試験もかなりあります。

全体としましては、用量が高くて、細胞毒性が強いところで若干出るという傾向のある剤です。ですので、その試験で実施した実験の系列によりまして、細胞毒性の出方と用量の設定がうまくかみ合うか、かみ合わないかのところで、ある系列ではたまたま細胞毒性の高いところまで観察用量がとれて、そして、少し陽性が出たと。あるところでは、そこより下の用量までしか観察用量がとれなかったのが疑陽性なり、あるいは系列によっては陽性には出なかったという形で、疑陽性になったり、陽性になったり、あるいは陰性に見えたりということになっていて、強い陽性というよりは、そういう微妙な強さの陽性とい

うことで、少しわかりにくいデータになっているというふうに理解しています。ですので、事務局のほうで細かい修正をいただいているのですけれども、基本的には、このような結論でよいかと思っています。

細かいところは色々ありまして、使っている剤の純度がかなりばらばらな試験がまじっていますので、そこを整理していただきたいというのがありました。まず、75ページの表74の試験を最終的に表73のほうに入れ込んでいただいたのですけれども、それに伴いまして、表74の試験だけ、ジクワットジブロミド一水和物というのを使っているのです。なので、それがわかるように、表74の消されている脚注 a を表73のほうに持ってきていただいて、移した試験を参照するような形で入れていただければと思います。

あとは個人的には、74ページの4行目ですかね。もともとあった脚注 a ですね。この顕著な細胞毒性を示す高用量のみでという、これは消してしまってもいいのかなと思います。

あとは74ページの2行目。ここはさっきの表74から持ってきた試験を指しているところなので、これは削除でいいかなと思います。

表はそれくらいかなと思いますが、〇〇、何かございますか。

〇 〇〇

内容については、今、〇〇が全部おっしゃっていただきましたので、追加ということで、少し。今の74ページのところの注のジクワットジブロミドの純度のところの一番最後は、これは多分イオンの換算した数字ではないかなと思います。そうしますと、このところの純度につきましては、イオン換算前の純度になっているので、そのところの修正をお願いできればと思います。

細かい話なのですが、今の一水和物を表73のほうに入れていただきましたので、71ページの「13. 遺伝毒性試験」のところの文章の中に、*in vivo*のラットの染色体異常試験というのをつけ加えていただけるとありがたいかと思います。

もう一つ、表73の復帰突然変異②の *E. coli* のところの修文の pKM101 がついているのですけれども、その前のところの句読点は要らないと思いますので、そのところの修正をお願いいたします。

〇 〇〇

大分多いので確認させてください。まず、表73ですけれども、判定結果のところ、主に73ページから74ページなのですけれども、この陽性、疑陽性というところは、〇〇とも、この結果でよいというところよろしいでしょうか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

もう一つは、表74という削除した表ですけれども、この中の脚注に、検体としてジクワットジブロミド一水和物というところがあるので、これをこちらの表73の脚注に持っていくというところが1つと、もう一つは、74ページの2行目にある脚注の部分を

削除するということ。句点の整備もいただいたのですけれども、あとはどこでしたか。事務局、大丈夫ですか。先に文章に行く前に、表73～74にかけての表の修文をまず確認させていただきましたが、以上でよろしいですか。事務局が追っていただいていると思います。

74ページの下に大きなボックスがあって、〇〇と〇〇から、その判定結果についてのコメントを幾つかいただいています、これもその結果がこれで、〇〇はよろしいということなので、このボックスだけですけれども、このことの説明がおありということでもよろしいですか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

それで、今のその結果を踏まえてなのですけれども、71ページに遺伝毒性に関するまとめの文章がありまして、7行目～10行目まで、事務局で先生方の御意見をもとに修文をしていただいたのですが、この記載について何か御意見がありましたら。

〇 〇〇

下のボックスのところ、私の修文案と〇〇の修文案というのがあるので、本文のほうに事務局の案を出していただいている、これをベースに少し修正をすればいいかなと思っています。先ほど〇〇の御指摘がありましたように、5行目ですかね。*in vivo*、UDS試験の後に染色体異常試験を移してきたものが入るということですね。そこまでがラットの2試験で、それ以降にマウスの試験という形で続いていることになります。もう一か所、9行目に*in vivo*、UDS試験、この後に、及び染色体異常試験という形になるかと思っています。それで一応、試験は全部カバーすることになるかと思っています。

私のコメントで発がん性のことについては、確かにそれはそうですので、一応コメントとしましては、マウスリンフォーマで陽性の判定になっているので、本当は*vivo*のフォローアップが欲しいことにはなるのですが、先ほどから申し上げているとおり、陽性として強いものではないということと、*in vivo*の試験が本当はコメント試験とかがあるといいのですけれども、染色体異常試験、小核試験、優性致死、UDSと、これだけありますので、それで*vivo*の試験が全て陰性という結果になっておりますので、今回につきましては、事務局の修文の案を下敷きにまとめていただければいいかなと考えます。

〇 〇〇

ありがとうございました。細かく御説明をいただきました。

〇〇、今の御説明をいただきましたけれども、御追加等がありますか。

〇 〇〇

特にはございません。

〇 〇〇

ありがとうございました。そうしますと、遺伝毒性の本文と表73の部分は御修文いただいたとおりで。

○ ○○

先生、1点よろしいですか。今の御説明で、*vitro*の突然変異試験、リンフォーマの陽性をフォローアップする*vivo*の試験がないということで、リンフォーマの陽性が弱い変化であったとかというような、少し何か書き足すことがもし可能であれば、御教示いただければと思います。

○ ○○

今、○○がおっしゃったように、コメントはないのですけれども、UDSですとか優性致死ですとかを一応やられております。それとあわせて、確かに毒性の強い濃度で、しかもマウスリンフォーマというのは、どちらかと言うと、かなり出やすい試験系で出ている。そういうのもあわせて、今回は問題がないという判断をしておりますので、書きぶりとしては事務局のほうで書いていただいたような内容で、特に大きな問題はないかと思えます。

○ ○○

よろしいですかという言い方もおかしいですけれども。

○ ○○

UDSが、標的としてはDNA損傷をターゲットにしているということで、染色体異常以外のエンドポイントをカバーしていることになりますので、個人的には、そこまでかなと思っています。強さについて云々はちょっと、*vitro*の試験の強さについて言及するのはどうかかと。

○ ○○

これで判断できるという御説明だったと思えますので、ありがとうございます。

あとは表75に何か、*E. coli*と株名のミスがあつて、それを修正いただきました。ありがとうございます。ということで、遺伝毒性についてはよろしいですか。先生方も特に御追加等はよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、一応、遺伝毒性まで来ましたけれども、次に、その他試験についての御説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、76ページをお願いいたします。

まず、5行目からの白内障誘発機序検討試験①とした試験でございます。内容としましては、a、b、cと3つの項目で実施がございまして、aですけれども、混餌で試験が実施されております。誤記があるようなのですが、眼房水成分に対する影響と水晶体病理所見の変化を見ています。白内障が発生するタイミングで眼房水及び水晶体中のアスコルビン酸が減少したという結果が得られております。一方、GSHには、白内障形成過程を通じて、ほとんど変化は認められなかったというものです。

77ページの8行目から、bの試験でございまして、単回で腹腔内に投与して検討が行われております。水晶体上皮の有糸分裂数に対する影響が検討されております。結果といたしましては、水晶体上皮細胞の分裂が急速に減少し、その後、僅かな増加が7日間の観察

期間中に見られたというものです。水晶体上皮細胞の核には損傷がなかったとされています。

15行目からのcの項目ですが、これもやはり単回腹腔内投与で実施されております。残留放射能は眼の内容物中に比較的高い濃度で検出されたが、水晶体中濃度は腹腔液及び血清中濃度と比較して低かったというような結果でございます。

78ページの5行目、(2)、②の検討になります。太陽光による光触媒性の遊離基形成及びグルタチオン還元酵素による遊離基形成と眼構成要素との反応が検討されています。

内容としましては、表79に各項目ですね。色々な項目がございまして、こちらの内容をまとめております。

本文に戻りますと、15行目からこの試験のまとめとしては、ジクワットによる白内障はリボヌクレオタンパク質を豊富に含むと考えられる後極混濁が生じ、水晶体収縮が生じる後期にのみ見られる皮質性混濁を伴う濃縮性の核性白内障に至ると考えられるものであるということ。

ジクワット投与ラットでは、重度の白内障が認められた例でも水晶体のGSHが高レベルで維持されていて、太陽光は眼房水又は水晶体抽出物存在下でジクワット遊離基の形成を触媒したとあります。さらに、ジクワット添加時に太陽光下でアスコルビン酸が減少していることから、ジクワット遊離基により眼房水中のアスコルビン酸の酸化が触媒されると考えられたというような内容になっております。

また、81ページの3行目から(3)2年間混餌投与をしまして、白内障の発現に特化して観察を行ったというもので、こちらの結果は表81のとおりでして、雌雄の25 ppm以下では白内障の例数増加は見られなかったというような結果となっております。

82ページの1行目の(4)になりますけれども、こちらは90日間の混餌投与で観察しておりまして、眼科学的検査の結果が表84になります。雌雄で60 ppm以下では、白内障の例数増加が認められなかったというような結果となっております。

83ページの2行目、(5)こちらは2年から4年の投与で、イヌで混餌で検討がされております。こちらも結果は表85のとおりになりまして、1.1 mg/kg体重/日投与群の雌雄では、4年間の投与でも水晶体に変化がなかったというようなものです。

また、20行目、(6)は口のほうの炎症性変化に関する検討で、マウスを使って混餌で検討がされてございまして、350 ppmで体重増加抑制などが認められているのですけれども、この用量でもマウスでは炎症性病変が認められなかったというような結果でございます。

また、白内障の結果については、抄録のほうで若干、考察がされている部分がありまして、失礼しました。安全性に関する考察ですね。抄録の冊子の耳がついてはいますが、タブの2番のほうの資料になります。その7ページに白内障についてのまとめがございまして。

この1パラ目は、今、御説明したような内容が記載されておりまして、7ページの一番下の行から、より新しい知見では、というところの説明では、もう少し考察がございまして、

8 ページになりますが、スーパーオキシド、ヒドロキシオキシド、過酸化水素並びにジクワット及びジクワットのフリーラジカルを測定した結果に基づき、眼の組織にある内因性の還元物質がジクワットのフリーラジカルを生成し、このフリーラジカルが酸素と反応して、スーパーオキシドを過剰に発生させ、これによって過酸化水素が発生し、ヒドロキシラジカルが生成されて、白内障を引き起こすと考察しているというような考察もあるところでございます。

その他の試験は以上になります。

○ ○○

ありがとうございました。

一応この部会で本日審議するのは、遺伝毒性のところまでということでしたけれども、次回のこともあるので、今、その他試験の特に白内障についての御説明をしていただきましたが、今の御説明で何か気づいた点とございますか、質問のようなものがもしあれば。

○ ○○

具体的な内容についての審議は今度やるということによろしいですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

せっかくなので、このメカニズムについて、まとめの文章か何かが必要かなと思います。水晶体の酸化ストレスによる白内障発生というストーリーはがよく知られていると思います。ジクワットは白内障誘発物質として有名です。

○ ○○

その最近の知見では、というこのビワットさんでしたか。あれは、論文はどこかに載っているのですか。海外のものは載っていましたか。

○ ○○

掲載されています。パブリッシュされています。

○ ○○

わかりました。

○ ○○

資料のタイトルとかを教えてくださいませんか。どこかにリファレンスが出ているのですか。出ていれば、いいです。

○ ○○

t-276ページにそのことが書かれていまして、論文も書れていますので、可能ならば事務局に提供していただければと思います。

○ ○○

原著を入手いたしまして、次回の前には、お送りさせていただきます。

○ ○○



よろしくお願ひします。ほかに何かお気づきの点はありますか。

○ ○○

教えていただきたいのですが、ジクワットは古い農薬なので、ヒトへの暴露の情報は出ていると思うのです。私が調べたら、これは論文レベルですが、2018年にヒトでの総説が出ています。具体的には、『ヒューマン・エクスペリメンタル・トキシコロジー』という雑誌に、2018年に総説が出ています。入手できなかったので詳細は不明ですが、これも何か参考になるかもしれません。あくまでも情報提供です。

○ ○○

文献の御紹介をありがとうございます。確かにそういったヒトのデータというのは重要なのですけれども、文献のクオリティーというか、そういうこともあるので、そこも幾らピアレビューがされているものだとしても、色々な文献がございますので、そこは先生方に見ていただいて、この論文は使える質のものであるということを御確認していただいてから、使っていただくときは慎重な取り扱いをよろしくお願ひいたします。結構色々な文献があるというのはございますので。

○ ○○

この文献はレビューが30ページにわたっていますので、かなり情報が入っているかなと思ひました。

○ ○○

事務局のほうで資料をとにかく入手していただいて、委員のほうまでお知らせいただけるようにお願ひします。

ほかにどうぞ。

○ ○○

すみません、もう一点。今のような、この剤の使い方を見ますと、恐らく非常に刺激性というか、細胞毒性があるので、いわゆる作業者とか、そういうところと食品を介してどうかというのは違う側面があるので、そういうところもあわせて、先生方には御判断をいただければ、ありがたいと思ひております。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかに何かありますか。どうぞ。

○ ○○

最後、申請者にお聞きするということは、もう一度まとめて、座長のほうから言っただけければ助かるので、お願ひいたします。

○ ○○

先ほどの長期の試験のところの確認事項でよろしいですか。今のところですか。失礼いたしました。

○ ○○

違います。申請者にお聞きしましょうということで、1つ、私が言った腫瘍の統計のものとか、あるいは眼の所見のまとめ方とか、あるいは先ほど、発生毒性の所見のあれをお聞きするとか言われていましたよね。発生毒性のあれはもう聞かれないですか。要するに申請者のほうに次回までにお聞きする予定で、どういう項目があったのかというのを整理されておいたら、私自身もわかりやすいかなと思ったのです。

○ ○○

確認ですけれども、ラットの2年間の発がん性の試験のところ、骨肉腫の背景データというところが1つあって、次が何でしたか。

○ ○○

甲状腺の腫瘍の腺腫と癌の合計の検定。

○ ○○

そうですね。甲状腺ろ胞細胞腺腫があったので、それも含めて、統計処理までを結果として報告いただくという点と、あとはありましたか。

○ ○○

あと、白内障に関して、ピアレビューがなされているようですので、その情報を確認するという点。

○ ○○

ということでよかったですか。

○ ○○

今のパートで出てきたのが、抄録に記載がある文献の原著を入手するというのと、今、○○から御紹介いただいた『ヒューマン・エクスペリメンタル・トキシコロジー』という雑誌の表題などを後で詳しく教えていただければと思うのですが、こちらは総説ということで入手可能か確認いたした上で、入手できましたら、先生方に中身を御確認いただくということかと思いましたが、よろしいでしょうか。

○ ○○

以上でよろしいかと思えますけれども、ほかによろしいですか。というところですが、ほかにも今日の部分で気づいたところで、どうぞ。

○ ○○

今日の部分で、次回は来られないと困りますので、ちょっと確認をさせていただきたいのですけれども、代謝物の毒性がほとんどないという話があったと思うのです。評価書の60ページですね。これは参考資料と、私も確かにこの5行くらいの記載は頼りなくて、しかも1974年のnon-GLPでもありますので、参考資料ということは仕方がないのかなとは思っていますけれども、動物代謝をやっている人間から見ると、代謝物の毒性がほとんどないというのは、非常に重要なことなのです。ですので、参考資料になったとしても、評価書の形で世の中に公開はされるということでいいのですよね。

わかりました。英文の評価書は、結構しっかり書かれていて4行ではなく、真剣に評価

をしているなというのが見られますので、参考資料の扱いでもしっかりのこるか、どうなのかなと感じました。たまにしか来ないので、うるさいことを言って申し訳ないのですけれども、そんな感じはしました。ということなので、参考資料で私は納得しますけれども、一応、意見として述べさせていただきます。

○ ○○

ありがとうございました。

ほかにどなたか御意見はありますか。今日のところは以上ということではよろしいでしょうか。

○ ○○

局所刺激性はどうでしょう。明らかですよ。

○ ○○

聞かない。

○ ○○

聞く必要はないのではないですか。データはございますので、我々の判断でいいのではないかと。

○ ○○

先ほど、○○のお話は局所刺激が非常にはっきりしているの、色々な毒性の評価のときに、それを念頭に考えてくださいという御意見だったかと思います。よろしいですか。

よろしければ、ありがとうございました。今後の進め方について、事務局より説明願います。

○ ○○

御審議をありがとうございました。次回は今回いただいた確認すべき事項を確認して、あと海外評価書に記載があつて、今回、評価書には記載していなかった部分を追記いたしまして、次はADIと急性参照用量の御提案をした評価書でお送りさせていただきます。

よろしく願いいたします。

○ ○○

それでは、そのようにお願いします。

以上でよろしいでしょうか。そのほかに事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

日程でございます。本部会につきましては、次回は6月3日月曜日、幹事会につきましては、4月25日木曜日を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○ ○○

ほかに何かございますでしょうか。ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上