

食品安全委員会農薬専門調査会 総合評価第二部会 第8回会合議事録

1. 日時 平成19年2月19日(月) 14:25～16:19

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(フェンヘキサミド及びメタアルデヒド)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)

小澤座長、石井専門委員、太田専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長、柳井専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、本間委員

(事務局)

國枝評価課長、都築課長補佐、宇木評価専門官

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 フェンヘキサミド安全性評価資料(非公表)

資料3 メタアルデヒド安全性評価資料(非公表)

6. 議事内容

○都築課長補佐 それでは、ただいまから第8回「食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。本日は9名のうち5名の総合評価第二部会の専門委員が御出席されております。

また、親委員会から見上委員長、長尾委員、本間委員に御出席いただいております。

更に、関係省庁からオブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も御出席されていますので、あらかじめ御報告申し上げます。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題はフェンヘキサミド及びメタアルデヒドでございます。

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

それでは、まず事務局から資料確認をよろしくお願い致します。

○都築課長補佐 お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H19 年 2 月 16 日現在）」。

資料 2 として、農薬評価書フェンヘキサミドの案。

資料 3 として、農薬評価書メタアルデヒドの案を配付させていただいております。

○小澤座長 ありがとうございます。各先生方、大丈夫でしょうか。

（「はい」と声あり）

○小澤座長 それでは、審議に入らせていただきます。本日は、鈴木専門調査会座長及び柳井専門委員が出席なさっております。両先生におかれましても審議に御参加いただきまして、それぞれ御専門の立場から御発言よろしくお願い申し上げます。

まず「農薬フェンヘキサミドの食品健康影響評価について」を開始させていただきます。それでは経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 資料 2 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。

フェンヘキサミドにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請がされている農薬でございます。適用拡大申請されている作物はホップです。

また、いわゆるポジティブリスト制度導入のための暫定基準が厚生労働省より告示されておりまして、これについては平成 18 年 7 月 18 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されました。

暫定基準が設定された農薬につきましては、優先物質以外は原則として確認評価部会で審議されることになっておりますが、本剤については以前よりこちらの先生方に御審議いただいている剤でございますので、総合評価部会で御審議いただきたいと思います。

平成 17 年の農薬専門調査会第 37 回会合で 1 度審議が行われまして、その後、昨年 10 月に追加資料が提出されております。今回が 2 回目の審議ということになります。

評価資料につきましては、事前に先生方に送付しておりまして、担当分野ごとに御確認いただいております。

農薬評価書のたたき台に対しては、各先生からさまざまな御意見を事前にいただいておりまして、これを見え消しにしてつくっています。

また、審議に当たりまして、予備の生データのフルセットをそちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたらお申し付けください。

○小澤座長 どうもありがとうございました。それでは、フェンヘキサミドの審議を始めさせていただきたいと思います。

追加資料要求事項は、全部で6項目ございまして、1項目めは動物代謝関連、1項目が植物代謝関連、ほかは毒性関係となっております。各分野とも説明を5～10分程度で簡潔明瞭にお願いしたいと存じます。

まず、動物代謝関連でございますけれども、この評価書（案）たたき台の13ページにまとめてございます。「追加要求事項1」で、武田先生と平塚先生ということであります。

これは、動物・植物体内運命試験に関して、構造式、その他、濃度、それから、代謝物番号につきまして整合性を取ってください、あるいは確認をしてくださいというものでございますけれども、申請者より動物・植物体内運命試験に関しまして、上記の指示事項を確認されまして、指摘されたページについては改めて農薬抄録が作成されてございます。

私も見させていただきましたけれども、平塚先生からも適切な修正がされていると判断いただきました。そういうことで、この回答を了承させていただきます。

次が、植物代謝関連の試験でございまして、これはこの評価書（案）たたき台の11ページです。「事務局から」というところと、12ページ、追加資料要求のところ申請者が抄録を変更してくれております。

これについては、石井先生いかがでしょうか。よろしくお願いたします。

○石井専門委員 構造式等の、特に配糖体の構造式がおかしいという、要するに手抜きで書いてあったものをきちんと直していただいておりますので、抄録の中のそういうところの説明は問題ないと思います。

もう一つは、11ページ辺りの下線を引いてあるところですが、これは前回のものに追加して、代謝の主経路というものの説明を付け加えたということで、事務局が原案を書いていただいて、私、多少、手を入れましたけれども、これで結構かと思えます。

○小澤座長 どうもありがとうございました。ほかの先生方から何か特段、動物・植物代謝について御意見ございませんでしょうか。よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○小澤座長 それでは、毒性関係に進ませさせていただきたいと存じます。評価書（案）たた

き台の、しばらく飛ばしまして、まず 20 ページに事務局からの質問がございます。9 行目の下のところに四角がありまして、これは「10. 亜急性毒性試験」の「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット 1)」ということですが、事務局からの御質問は、前回の専門調査会で、ALP、アルカリホスファターゼの増加について投与の影響でないことは了解が得られておりました。しかしながら、その理由について修文することになっておりまして、御確認くださいというものであります。

それは、その上の 3 行でございます。これは吉田先生から、確認しましたということと、5000 及び 10000ppm のみ観察された変化を削除したということでございますが、吉田先生、これでよろしゅうございますか。

○吉田専門委員 はい。用量相関性のない変化については削除いたしました。

○小澤座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○廣瀬専門委員 言葉遣いですが「ALP の変化を伴うような病理組織学的変化」というより「ALP の変化を裏付けるような病理組織学的変化」というように書いた方がいいかと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。吉田先生、それでよろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 事務局、フォローできましたでしょうか。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 それでは、そのようによろしく願いいたします。ありがとうございます。

ほかにごございませんでしょうか。

それでは、次の 21 ページに事務局からの質問がございまして、これは「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット 2)」ということですが、貧血に関する記述に関して、申請者からの追加資料要求事項 6 の回答を踏まえて修文することになっていました。上記の記載でよろしいでしょうか。御確認をお願いしますということですが、これは吉田先生から更に修文をしてくださったようでございます。

吉田先生、これでよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 今回、共通して貧血が投与による影響として見られて、かつ腎臓にも変化があったものですから、腎臓の変化に伴う貧血がどうかということが一つの焦点だったのですが、ラットにおいて腎臓を調べましたところ、特に骨髄系にも変化がなく、腎臓への影響も関連性がないということだったので、若干修文させていただきましたが、基本的

には事務局の修文でよろしいかと思えます。ごく一部だったと思えます。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。赤血球減少と腎との関連性はないということが要点ということでもよろしいですね。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 ありがとうございます。

それでは、次の 22 ページにも 1 つございまして「前回の専門調査会時には、表 16 中の 5000ppm 以上投与群雄に記載されている、Alb は 5000ppm 群投与後 3 週の検査時のみの減少、 β -グロブリン値は投与後 12 週の検査時の 5000ppm のみの減少ですが、毒性変化として採用しています。(抄録では影響とみなしているようです。)(抄録ではさらに、雌の 500 及び 5000ppm 投与群のプレアルブミンの減少、500ppm 群の $\alpha 1$ -グロブリンの増加も影響としています。)御確認をお願いします」ということですが、吉田先生から「これらの変化は用量相関性がないことから投与に関連していないと考え、削除しました」とコメントしてくださっております。

先生、これでよろしゅうございますか。

○吉田専門委員 これは、抄録 54 ページを御覧いただきますと一覧表がございますけれども、50000ppm には認められないで、500 あるいは 5000ppm のみに認められた変化ばかりですので、これは投与による影響ということではなく、削除してもよろしいかと思えます。以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。

抄録の 54 ページのところ、ちょうど有意差が見られた項目というところがありまして、尿タンパク量は減っているということなんですけれども、減っているというのはどうなんでしょう。あまり意味がないと考えてしまってよろしいものなんですか。

○吉田専門委員 体重も減っていますからね。

○小澤座長 わかりました。どうもありがとうございます。

○吉田専門委員 その変化につきましては表中に入っておりますので、よろしいかと思えます。

○小澤座長 そうですね。表中に入っていますね。ありがとうございます。

これでよろしいですか。

鈴木先生、どうぞ。

○鈴木調査会座長 基本的に、今の話でいいんですけれども、アルブミンその他、血中タ

ンパクが減ってというようなところで、腎臓との関連でいろいろ考えると、もし尿中にタンパク尿が非常に出ていているというようになると、腎機能がおかしいというようなきによく使うんですけども、今回の場合は全くそういう方向ではないので、これらは何かわけがあるような変化とはちょっと思われなくて、散発的なものと考えていいのではないかと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。それでよろしいかと思えますけれども、それでは次に進ませていただきます。

次は、24 ページ「追加資料要求事項 3」でございます。高木先生から、イヌ 13 週間亜急性毒性試験、抄録で言うと毒の 42～48 ページに関して、ビーグル犬での封入体のことで引用した文献の出典を明らかにして、考察をしてくださいということであります。

回答が戻ってまいりまして、吉田先生、高木先生ともに了承くださっております。

吉田先生、何かございますでしょうか。

○吉田専門委員 いえ、特にございません。適切な文献を一応添付していただいたので、よろしいかと思えます。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、このことに関してはほかの先生方もよろしゅうございますでしょうか。いいですか。

どうぞ。

○都築課長補佐 今、間違いかなと思うところを見つけてしまったんです。

抄録の毒性の 54 ページなんですけれども、評価書（案）たたき台の 22 ページ「(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット 2）」の 50000ppm の所見、雄でやや中ほどのところ「尿中蛋白濃度減少」と書いてあるんですが、これは雌の所見のようで、記載する欄を間違えてしまった可能性があります。

○小澤座長 「尿中蛋白質濃度減少」は雄ですね。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 それで、その次に続く「尿中蛋白濃度減少」は雌に移らなければいけないということですね。

鈴木先生、何かございますか。

○鈴木調査会座長 何か疑問です。

○小澤座長 該当箇所を確認しますか。どこになりますか。

○都築課長補佐 抄録の毒 54 ページです。

○小澤座長 54 ページの表ですね。これは 50000ppm で、雌が 37%減の部分ですね。

○都築課長補佐　そうです。

○鈴木調査会座長　どうなっていますか。二通りやっているんですね。16時間の蓄尿を用いて、タンパクは半定量的に、なお、尿タンパクの電気泳動に関しては定量的にというんだけれども、この毒 54 ページの表のところの尿タンパク量雄、それから、尿タンパク濃度雌はどういうふうに違っているのですか。何を測定したのかと思うんだけれども、同じものではないんですか。どうもよくわからないと思うんです。

○小澤座長　これに関しては、抄録のレベルではどうでしょうか。尿タンパクを電気泳動して定量的に測定したというところと、それから、これは何でしょう。

どうぞ。

○吉田専門委員　原文を見ていただいて、英語が同じであればそろえていただければいいし、それがもし違うならば、それは測定方法も違うかもしれませんから、このままでよろしいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○小澤座長　どうぞ。

○都築課長補佐　それでは、先生の御指摘のとおり原文に当たってみて、幹事会のときまでに直しておくということでよろしいでしょうか。

○小澤座長　ほかにも毒性所見が幾つも出ておりますので、そのようにしていただくのが適切かと思えます。よろしく願いいたします。

それでは、次が評価書（案）たたき台の 25 ページに事務局からの質問があります。前回の調査会において、後肢開脚幅の減少については、用量相関性がないというのは正確ではないという意見に基づいて、追加資料要求事項 4 の回答を参考して「以上のように」というのは上の 18～22 行目のところですが、修文していただきました。

これは吉田先生から確認していただいて、この修文でよいということですが、よろしゅうございますね。

○吉田専門委員　開脚幅が広がったのではなくて減少ですので、神経毒性学的な意義というのは明らかでないということは話し合われたのですが、「明らかではない。」でもいいのかもありませんけれども、私はこの修文でよろしいかと思えます。

○小澤座長　ありがとうございます。ほかの先生方、いかがですか。よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○小澤座長　ありがとうございます。

それから、このページの一番下でございますが、前回審議時に、高木先生から修文をしていただいておりますということですが、それは上の 25～26 行目のところですが「70mg

1/m³以上投与群の雌雄で肺、肺付属リンパ節および皮膚で変色（灰色）が認められた」。それ以下です。「毒性影響とは考えなかった」というところまで消してしまった方がいいのではないかということなのですが、これだと NOAEL が変わってしまうのではないかという議論があつて、また、もう一点、これは吸入毒性試験ですので、データとしては使わないんですけれども、どうしましょうかということなのですが、いかがでしょうか。「毒性影響とは考えなかった」というところまで消してしまうのではまずいのではないかということなのですが、一つの考え方としては「変色が認められたが、毒性影響とは考えなかった」ということでもいいのではないかと思いますけれども、これは該当箇所は抄録 66～71 ページのどこになりますでしょうか。

○廣瀬専門委員 削除した理由がよくわかりません。

○小澤座長 そうですね。削除した理由がよくわからないので、抄録を見て考えた方がいいかもしれません。

○鈴木調査会座長 70 ページの剖検のところですか。

○小澤座長 ありがとうございます。

そうですね。組織病理学的検査の表のところでしょうか。

どうぞ。

○吉田専門委員 一つとしては、その上の用量では、肺等に変化が認められていますので、この肉眼所見に対応するような「病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性影響とは考えなかった」という修文にしたらいかがでしょうか。

○小澤座長 そうですね。一番上の 486.7mg/m³では認められております。ですから、今、吉田先生が言われたような修文ですか。

事務局、フォローできましたでしょうか。よろしいですか。

○都築課長補佐 「病理組織学的な影響が認められなかったことから」というのを追記するということですね。「病理組織学的な影響が認められなかったことから、毒性影響とは考えなかった」。

○小澤座長 そういうことです。

廣瀬先生、柳井先生、それでよろしゅうございますか。廣瀬先生、いかがですか。

○廣瀬専門委員 もう一回言ってください。

○小澤座長 病理組織学的変化が認められなかったのということにするわけですね。

○鈴木調査会座長 病理組織学的変化というのは、表で言うと「肺胞マクロファージ色素貪食」の辺りのことですか。

○吉田専門委員 肺胞マクロファージと、肺付属リンパ節の洞組織球増殖症。これは最高用量群だけで、70mg/m³には認められていません。恐らく、皮膚も切っておりますけれども、影響がなかったので、その表には挙がっておりません。

○廣瀬専門委員 色が付いているということは、やはりマクロファージに当然、取り込まれているということですね。

○吉田専門委員 ただ、組織でないものをマクロだけでというのはね。

○廣瀬専門委員 リンパ節で色が付くんですか。

○吉田専門委員 この形態は灰色なんですか。

○廣瀬専門委員 知りません。灰色なんでしょうね。

これは、沈着しているわけでもないんですね。

○吉田専門委員 沈着していません。

○廣瀬専門委員 単に色が付いているだけですか。

○吉田専門委員 色が付いているだけです。

○廣瀬専門委員 やはり、そうすると、病理組織学的な変化が見られなかったということですね。

○吉田専門委員 色素沈着ではないんです。こちらの色素貪食はあれですね。

○廣瀬専門委員 貪食はないわけですね。

○吉田専門委員 だから、上しかないんです。

○廣瀬専門委員 何か変な感じもするけれども、わかりました。

○小澤座長 よろしいですか。

○廣瀬専門委員 先ほどの結構です。

○小澤座長 先ほどの「病理組織学的な影響が認められなかったことから、毒性影響とは考えなかった」という修文で、ただいま廣瀬先生が確認くださいましたので、これでよろしいということでございます。ありがとうございます。

それでは、次が26～27ページにかけて、事務局から、血液学的検査の結果、最高投与群雌雄で白血球百分率のリンパ球減少、分葉核好中球増加が見られており、臓器重量測定では肺の絶対及び比重量が増加しております。前回のたたき台では、毒性変化に含まれていませんでしたので、御確認くださいということになります。

これは、吉田先生から3点について影響と考えられるので、表に加えてくださいという御回答をいただいて、そのとおり、その前の26ページの表20に書き加えられております。

そういうことで、先生方御確認ください。よろしければ次に行きたいと思っております。

しいですか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 ありがとうございます。

それでは、次に行きまして 29 ページになります。ここが「追加資料要求事項 5」でございますが、高木先生からラット 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験、これは抄録で言うと毒の 78~101 ページということですが、この部分に関しまして、子宮ポリープの有意な増加、該当部分は抄録の毒 99 ページです。ここについて考察してくださいということでもあります。

これの回答は、要旨は背景データの範囲内であったということと、ほかの臓器にエストロゲン環境の変化を示唆する病変は認められなかったということで、結論は偶発的な所見であると判断したということですが、これは高木先生からは了承、吉田先生からは背景データの中の変化であり、投与に関連しないということを了承くださっております。ただし、発生機序については不明ということでもあります。

吉田先生、何かございますでしょうか。

○吉田専門委員 いえ、特に背景データということで、このラットにおきましては恐らく子宮間質のポリープというのがエストロゲンで出るという報告はほとんどないと思いますので、この部分の発生機序については、私としてはあまり関係ないのではないかと思いますので、コメントいたしました。

○小澤座長 ありがとうございます。ほかの先生方、いかがですか。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 それでは、次に直下のところに、事務局から「下線をつけた部分について」ということで、甲状腺の濾胞の変化は、抄録では毒性変化としておりますが、評価書(案)たたき台の「この齢のラットに共通して観察される病変」というのは、抄録では「その他の非腫瘍性病変」のことを指している。それは該当箇所は 86 ページということですが、この文章でよろしいかどうか、御確認をお願いしますということでもあります。

すなわち、この年齢のラットに共通して見られる病変ということですが、これでよいということでもあります。これは毒の 86 ページを開けていただきたいと思うんですが、表 8 がございまして、盲腸及び甲状腺に見られた所見とその頻度ということで、甲状腺に関しては下側です。雄では対照で、非投与で 32、20000ppm で 42 まで上がっているということで、有意差はついている。雌では 11 が、最高用量で 26 ということでもあります

が、これは背景は提示されていると見ていいのではないかと思います。吉田先生、ここはいかがでしょうか。

○吉田専門委員 これは、背景は書いてありましたか。

○小澤専門委員 特に背景ということではないですけれども、0のところですか、雄は32、雌が11と出ておりますけれども、これを有意として取るかどうかという問題だと思います。

○吉田専門委員 もし、この変化につきまして、この試験実施機関における背景データを示していただければ、これにつきましては特によろしいかという気もしたんですが、それがないのに、かつ雌雄とも有意差がついたものを否定するというのが、否定する根拠が提示されない場合は入れざるを得ないのかなと思ったのですが、投与の変化というのは亜急性毒性でも積極的に出ていない変化ですし、難しいかなとは思ってはいるんですが、できれば高用量の変化なので、背景データだけでも示していただければよかったかなと思いついて書きました。

○小澤座長 わかりました。ありがとうございます。

そうしますと、現在の評価書（案）たたき台の状態では29ページの上の表24の20000 ppmの雌のところ「甲状腺濾胞のコロイド変化」ということで下線が付いておりますけれども、このままにしておいた方がいいのではないかと御意見ですね。

○吉田専門委員 いわゆる Wistar Hannover 等にさえ甲状腺の変化が非常に多発することが知られておりますので、これに類似したものなのかとは思っておりました。

でも、もし、この背景データを示していただいて、その範囲であれば、最高用量群の変化でしたし、削除してもいいかなとは思いますが、それだけを伺うということは可能でしょうか。

○都築課長補佐 聞くことは勿論、可能でございます。

○小澤座長 鈴木先生、どうぞ。

○鈴木調査会座長 これは、バイエルの毒性研究所でやっているデータなので、聞けばかなりさっと背景的な問題点が出てくるのではないかと思います。ですから、状況によっては幹事会ぐらいまでのところでどちらかに振れる、要するに背景範囲に入れば抜けばよいし、やはり抜けないということであれば、毒性であったとしても、最高用量だけですから、そう大きな問題にはならぬだろう。

それから、さっき言っていた Wistar Hannover との関係であれば、この病変のところは、ついでだから写真でも見せてと言えば、もう少しはっきりするかもしれないです。

○吉田専門委員　そうですね。組織写真まではいいかもしれないんですが、この実施機関のことを考えますと、多分、背景データはお持ちだと思います。

ただ、亜急性毒性試験では出てきていないんです。

○鈴木調査会座長　一応、表 12 を見ていくと、切迫のところと、最終的な屠殺分と、全動物という形で、先ほど小澤先生が言われていた表というのは全動物の表なので、結構、途中屠殺のところでも出てくるんですけども、これは 2 年の話ですから、その前の話がないというので、その辺りがもしかすると Hannover のものとは様子が違うかもしれない。わからないんですけども、それにしても、トータルで 3 割 4 割、雄の方で出てくるということになると、もともと背景でそういう素因を持っている可能性は非常に高いと思うんです。

○小澤座長　ということは、やはり申請者に聞いていただいて、幹事会までに判断するということにしますか。

○都築課長補佐　これは、正式なコメントとして書類行為をやっておりますと、幹事会までには絶対間に合わないと思います。それまで幹事会の審議を待つということだと、数か月後に幹事会を開催するという形になると思います。

○廣瀬専門委員　私は、そこまで待たなくていいと思うんですけども、というのは、この甲状腺の病変、濾胞容積の部分的減少と青灰色凝集塊が見られるということなんですが、これは少なくとも過形成ではないと思うんです。もし過形成だとすれば、当然、90 日の時点で出てきてもいいし、1 年の段階でも、52 週の途中屠殺でも、この変化が出てきていないんです。だから、そういうことを考えると過形成でもないし、この背景データが非常に高いというのも、何か自然発生的な、あまり毒性学的には意義の少ない変化ではないかと思うんです。

だから、背景データを要求するのもいいですけども、それはそう重要なことではないので、先に進めていっても大きな問題はないと思います。

○小澤座長　ありがとうございました。そうすると、先生はこの表 24 の変化だけは書いておくという御意見ですか。

○廣瀬専門委員　そうです。有意差があるのはしようがないですからね。

○小澤座長　わかりました。ありがとうございます。

それでは、30 ページ「追加資料要求事項 6」でございますが、これは高木先生と吉田先生からです。ラット、イヌの各種試験で見られた血液毒性について、総合的に考察してくださいということであります。

(1) が、亜急性吸入毒性試験の大腿骨骨髓塗抹標本を検査した結果で見られた好塩基性骨髓球減少、分葉核好中球増加等の変動データについて背景データを示した上で考察してください。

腎性貧血を書くことが(2)。

(3) が、イヌでのハインツ小体ということであります。

それぞれ、回答をきちんとされているようでありまして、高木先生、吉田先生ともに了承くださっております。

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員　こちらは、今回の毒性を総合的にまとめていただいた部分で、多分、毒性の部分としては大変重要な部分だと思うんです。

回答によりますと、最初はイヌで、むしろイヌの方が貧血傾向が強くて、ハインツ小体まで認められております。その原因としては、酸化ストレスが増加したことによって、溶血性貧血を誘発しハインツ小体が形成されたということと、イヌにおいてはラットに比べて還元型の GSH 及びカタラーゼの量が低いためそうなったのではないかというふうに考察しているということで、まず、この内容については了承いたします。

次に、腎臓にも変化が認められましたので、腎性貧血との関連性についても問い合わせましたが、そういったようなエリスロポエチンに伴うようなものは認められなかったということで、これについても了承したいと思います。

(3) ですけれども、ラットの 28 日間の吸入毒性試験におきまして骨髓細胞の一部に変化があったので、骨髓に対する影響はどうかということもお問い合わせしましたが、これは、この吸入毒性試験におきまして、かなり炎症細胞が出てきたということもあって、この骨髓系の細胞が動いたということなので、この(1)～(3)、いずれについても了承したいと思います。

以上です。

○小澤座長　ありがとうございました。今の御説明で、毒性の先生方、ほかになれば次に進ませていただきます。

それでは「12. 生殖発生毒性試験」のうち「(1) 2 世代繁殖試験(ラット)」のところでございますけれども、32 ページに事務局から「低体重」。これはもとは体重減少だったんですね。

○都築課長補佐　そうです。

○小澤座長　これを「体重増加抑制」に修正しましょうかということなんですが、江馬先

生からは「『低体重』が適切である」ということなんですけれども、該当する抄録の部分が 130 ～141 ページでございます。

○鈴木調査会座長 141 ページです。

○小澤座長 141 ページのちょっと複雑な表がありますが、その下のところです。児動物の親 F1、児 F2 で、児動物哺育時体重というところがあるんですけども、これの 0 日のところで非投与群出生時 6.7 g が、500ppm で 6.4 g 、5000ppm で 6.2 g となっているということで、これは出生時低体重なのではないかということでもあります。

それと、更に左側の親 P 、児 F1 というところで、やはり哺育時体重のところ、0 日から 21 日まで経時的に見ていただきますと、これを非投与群 6.6 g ～43.8 g というところと、今の 20000ppm のところと比べていただきますと、確かに体重増加の抑制も入っているんです。ですから、これは意味合いとしては両方入っているのではないかということなのですが、鈴木先生どうぞ。

○鈴木調査会座長 今の話で大体いいんですけども、文面をもう一度見ますと 5000ppm 以上の投与群においてという話になっているので、500ppm で見られた影響というのは無視しているわけです。それからすると、5000ppm と 20000ppm のところで共通して見られるものというのは、大体、哺育 7 日以降の体重増加抑制がベースで、500ppm では F1、P 、要するに F1、F2 ですが、ともに体重増加抑制はないということになっています。

500ppm のところの F1 の、つまり右端の方の哺育時体重が 6.4g と、有意差はついてはいるんですけども、その後の発育から見るとキャッチアップしていますから、これは問題はないというふうにして考えると、問題になるのは 5000ppm と 2000ppm のところで、21 日の時点で体重が低いという話からすると、出生時体重の問題を大きく見るよりは、全体として見ると、体重増加抑制のところの影響として拾われるべきだろうと思います。

ですから、できるならば、これは「体重増加抑制」という形で修正するのがいいのではないかと思います。恐らく「低体重」として江馬先生が見たのは、先ほど説明があったように、出生時の低体重だと思います。これは取らなくてよいだろうと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。そういうこととなりますと、これは「体重増加抑制」にさせていただくとともに、表 28 の直しているところも「体重増加抑制」を反映させていただくということになります。

ほかの先生方、それでよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、そこはこれでよろしいかと思います。

以上で、追加資料要求に関してはこれで終わりかと思えます。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 そうしますと、特に追加資料要求がございませんので、フェンヘキサミドの一日摂取許容量、ADI が決定できると思われます。評価書(案)たたき台 36 ページを御覧ください。

ここの部分で、28 日間亜急性吸入毒性試験のデータが脚注つきで「無毒性量及び最小毒性量の単位は mg/m^3 」とありますが、ここはどうするんですか。

○都築課長補佐 通常、吸入毒性のものは、このまとめの表には載せておりませんので、紛らわしいので、並びとしてはこれも削除させていただいた方がよろしいかと思えます。

○小澤座長 ありがとうございます。ということは、それでは、この行は見ないということでございますね。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 そうしますと、この表 30、36～37 ページにかけて見ていただきますと、ADI 設定根拠となる一番低い NOAEL が出ているところはイヌの 1 年間慢性毒性試験ということでありまして、無毒性量 $17.5\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日になります。これでよろしいかどうか、先生方、御確認よろしく願いいたします。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 そうしますと、この値に特段の問題はございませんので安全係数として 100 分の 1 を乗じまして、ADI は 3 けた目を切り捨てて数字が大きくなるようにするというのを考え合わせますと、 $0.17\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日になりまして、これを設定することを農薬専門調査会の審議結果といたしたいと存じますが、これでよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 どうもありがとうございました。それでは、今後の進め方について事務局より御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果として農薬専門調査会幹事に報告する予定です。

農薬評価書の案につきましては、先ほど雄雌の尿タンパクのところを確認して修正、それから、先生方の本日いただいた御指摘を修正した上で幹事に報告させていただきたいと思えます。

○小澤座長 ありがとうございました。補足していただきましたように、尿タンパクのと

ころなどの御確認をお願いいたします。

それでは、次のメタアルデヒドの審議に進んでよろしゅうございますでしょうか。

○都築課長補佐 先生、今日はペースもかなりいいので、1回休憩を挟みましょうか。

○小澤座長 わかりました。それでは、3時20分からでよろしいですか。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 それでは、そのようにいたします。

(休憩)

○小澤座長 それでは、時間になりましたので、次の審議に入りたいと思うのですが、その前に今、休憩時間中に事務局から調べていただきまして、フェンヘキサミドのことに關して、先ほどの尿タンパクに關することは、抄録が間違っていたということで、評価書たき台の22ページで、雄から雌に移動しなければいけないのではないかとっていた尿中タンパク濃度減少というところは、移動しなくてよろしいのだということのようであります。

ただし、抄録が間違っているということは、抄録の修正も事務局から指導していただくということで、同時に先ほど少し議論になりました、29ページの甲状腺濾胞の背景データについても聞いてみるということで、よろしいのではないかと思います。

以上で、メタアルデヒドに進ませてもらいたいと存じます。

それでは、経緯を含めて事務局から御説明をよろしくをお願いいたします。

○都築課長補佐 メタアルデヒドにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされております。従来は、食用作物への使用はなかったんですけれども、稲への適用申請がなされているということです。

過去の審議なんですけれども、平成16年の農薬専門調査会第7回会合を踏まえまして、一度追加資料の提出がなされました。その後、平成17年の農薬専門調査会第35回会合で、更に審議がなされまして、昨年9月に追加資料が提出されております。今回が3回目の審議となります。

また、このメタアルデヒドにつきましても、いわゆるポジティブリスト制導入のための暫定基準が、厚生労働省より告示されております。この点につきましても、平成18年7月18日付けで厚生労働大臣から意見聴取がされています。

暫定基準が設定された農薬については、原則として確認評価部会で審議することになっ

ておりますが、本剤についてもこちらにいらっしゃる先生方にずっと審議していただいている剤でございますので、引き続き総合評価部会で御審議いただきたいと思っております。

評価に必要な資料につきましても、事前に先生方に送付をしております、各担当分野ごとに御確認をいただいているところでございます。農薬評価書のたたき台につきましても、先生方から事前にさまざまな御意見をいただいておりますので、これを見え消しの形で入れて作成しています。

また、この剤の審議に必要な予備の生データのフルセットをそちらに並べておりますので、必要なファイルがございましたらお申し付けください。

○小澤座長 ありがとうございます。

それでは、メタアルデヒドの審議を始めたいと思っております。追加資料要求事項は、全部で3項目ございまして、1つは動物代謝関連、ほかは毒性関係ということなんですけれども、皆関連がございます。評価書たたき台の順番で見たいと存じますけれども、まずは8ページに本剤の主要代謝物であるアセトアルデヒドの毒性について、文献等を用いて考察するとともに、本剤投与による脳内アセトアルデヒド濃度を含めた、各臓器における分布を考察してくださいということで、これは動物代謝の委員全員から出ております。

申請者からの回答にございますように、アセトアルデヒドに大量暴露された各種動物には、メタアルデヒドに大量暴露された動物等に見られるものと同様な振戦、痙攣、運動失調、難呼吸、流涎、感覚過敏の毒性徴候が見られるとございます。

メタアルデヒドからアセトアルデヒドへの代謝というのは、本剤は非常に早いのであります。したがって、アセトアルデヒドの体内集積が起こって、アセトアルデヒド様の毒性が発現する。これがメタアルデヒドの毒性の主なものだと考えられておりました。

しかしながら、大量投与の時点では、いかにメタアルデヒドの分解速度の早いとは言っても、メタアルデヒドも存在していると。すなわち、メタアルデヒドとアセトアルデヒドは共存すると考えた方がいいのではないかという回答であります。

そういうことで、回答を了承いたします。平塚先生からも了承ということで、御回答をいただいております。

このこと、つまりメタアルデヒドも本剤の毒性に関与するのではないかということ念頭に、追加要求事項の3番に関連したことが出てくるので、頭の隅に置いていただければ幸いです。

よろしゅうございますでしょうか。

それでは、次の11ページにまいりたいと思っております。ここで、石井先生から重要な御指

摘が出ておりまして、アセトアルデヒドを規制対象化合物とすべきでしょうかということなのですが、これは石井先生お願いいたします。

○石井専門委員 たまたま動物代謝の先生からの指摘でアルデヒドの問題が載っていたものですから、それを読みながら、さて実際にアセトアルデヒドを問題にすべきなんでしょうかということが気になり出したので、ちょっとこういうのを書いていただいたんですけども、作物の代謝試験では、アセトアルデヒドは検出されたとは書いてないんです。されなかったとも書いてないんです。ただ、まとめのところにNDと書いてあるので、一応はかったのかなと思ったわけなんです。

土壤の方では、メタアルデヒドからアセトアルデヒドまで変化していくところは追いかけていまして、一応測定する技術はある。だけれども、植物の方でもあるはずなだけけれども、特に標品としても上げてないし、どうなっているのかなというところが見直してみても、はてなと思ったところです。

ただ、残っている量がどのぐらいか、そんな ppm のオーダーのアセトアルデヒドが問題になるのかということが一つありまして、気になったのでコメントとして書きました。

もう一つ、今回の申請で出されている対象は、水稲、いわゆる水田で使いたいということらしいです。水田の場合は、田植え直後の使用ということなので、稲の方の代謝は、全然メタアルデヒドそのものも残っていませんし、¹⁴C は大体植物の構成成分の中に取り込まれてしまっているということで、アセトアルデヒドが問題になるようなことはないわけです。だから、水稲の申請においては、特に問題にはならないと思います。

ただ、ほかの野菜とか果物にも使っておりまして、データはそういう使い方になっているんですが、申請はないんだそうですけれども、これを見ますとテンサイとかレタスなどでは残っている量は、全部メタアルデヒドそのものであると書いてあるんです。100 % そうだとレタスの場合には書いてあります。そうすると、これは直接散布したのではなくて、土壤に処理した、それで横に植え付けたものの残留濃度がそんなに高いわけです。結構、数 ppm 残っていますので、これは大体どうやって入ったのか。代謝の試験を見ますと、土壤中からはほとんど炭酸ガスとして大気中に出てしまったと書いてあるんですけども、このメタアルデヒドは蒸気圧が結構高いんです。だから、蒸発したものが葉っぱにくっ付いたのではないかと考えているんですけども、炭酸ガスとして飛んでしまったのではなくて、炭酸ガスも一部出ているでしょうし、メタアルデヒドそのものが蒸気になって出ていると。それが葉っぱにくっ付いて、ただそれを分析すると、アセトアルデヒドは検出はされていなかったようで、100 % メタアルデヒドであったと書いてある。

もう一つの問題は、登録には直接関係ないですけれども、作残データを見ますと、どうも畦畔といいますか、農地の周辺の雑草にこれをまいて、ナメクジとかカタツムリをやっつけると書いてあるんです。だけれども、作物の残留試験は数 ppm の残留を示してあるので、直接まかないのに、そんな残留するかなと一方で思いながら、詳しいものがなかったもので、それ以上はちょっとわからなかったんですけれども、もう一つはそんなに蒸気圧が高いなら、ポジティブリストのことを考えたら、ちゃんとした登録をしておかないと問題を起こすかなという懸念もありまして、そういうものをあれやこれや考えまして、ここにコメントを書いてみたんですけれども、アルデヒドそのものは、申請者に更に野菜類をもし追加で登録したい場合は、アルデヒドのことについてもうちょっと考えて代謝の試験をやったならやったと書いておいてもらいたいし、なかったならなかったとはっきり論文の中に、試験の中に書いておいてもらいたいですね。何も記載がないものですからね。

最後のまとめだけ ND と書いてあるので、そこが気になりました。100 %メタアルデヒドでありましたと書いてあるから、測ったけれどもなかったということなのかと好意的に解釈したんですけれども、以上です。

○小澤座長 どうもありがとうございました。確かに今、先生おっしゃられるように、抄録の 258 ページ、259 ページのところに代謝分解物が載っておりまして、動物代謝では勿論アセトアルデヒドがたくさん出てくるわけですが、259 ページのところの洗浄液、プランターで土壌表面処理をやっておりまして、アセトアルデヒドは ND がずらっとそろって出てくるというわけですね。ですから、こういうことを見るとないのかもしれないけれども、抄録の該当部分のところにアセトアルデヒドが検出されなかったということを明確にしておいてもらいたいということでしょうか。

○石井専門委員 そうですね。原本を直すのは大変でしょうから、せめて抄録には、測ったけれどもなかったというところをはっきりしておいてもらった方がよろしいかと思えます。

○小澤座長 ありがとうございます。試験の記載の中にはっきり書いていただいて、特に規制対象化合物とするところまでは至らないという考えでよろしいですか。

○石井専門委員 そうですね。そこは私もよくわかりませんが、アセトアルデヒドそのものは確かに毒性はあるんでしょうけれども、せいぜい ppm 以下の濃度が問題になるんでしょうかということですね。

○小澤座長 確かにアルコールを摂取すれば、非常に速やかに体内に出てくるということももっともですし、自然界にもたくさん出ているということで、それでは今の石井先生の

御説明でよろしいですか。特に規制対象化合物とするということはないということで、先に進ませていただきます。

15 ページのところに、事務局から前回の調査会に提出されたメタアルデヒド評価書たたき台では、水稻以外の作物の残留データが記載されておりましたが、メタアルデヒドの適用作物は水稻のみでしたので直しましたということで、これはこれでよろしいですね。

○石井専門委員 はい。

○小澤座長 ありがとうございます。

それでは、17 ページのところに事務局から「前回調査会に提出された評価書たたき台に急性腹腔内投与試験の結果が記載されていませんでしたが、今回書き加えました」ということで、これは 16 ページの表 6 の中に、腹腔内投与、動物種は SD ラットということで書き加えてくださっております。これはよろしいかと思えますけれども、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 次の 18 ページです。抄録 57 ページの死亡率の表は、雌と雄が報告書と逆になっているという記載がありますが、これは事務局の方から説明していただけますか。

○都築課長補佐 57 ページを開いていただけますでしょうか。死亡率が雄・雌、それぞれ用量ごとに書いてあるんですが、単純にこの雌雄が逆であったという誤りでございます。

○小澤座長 このシンボルが逆になればいいというだけです。

○都築課長補佐 そうです。

○小澤座長 わかりました。ありがとうございます。

次の 19 ページ「事務局より」ということで一番下のところに「申請者は驚愕反応の増加及び自発運動量の増加は『毒性学的に重要ではない』としていますが」ということで、前回の審議で、これらは毒性所見と取るべきだという結論になったので、上記のように整理したので確認してくださいということでもあります。

それは、表 13 ということですか。

○都築課長補佐 そうです。

○小澤座長 これを見せていただきますと、自発運動量の増加、驚愕反応の増加ということも明記してあるということですが、該当箇所が抄録の 66～69 ページということで、68 ページの表を見ればよいということですね。100ppm の雌雄で毒性所見なし、500ppm の雄で自発運動量の増加があつて、驚愕反応が雌で増加しているということ。2500ppm では後肢握力増加と自発運動量の増加、雌では死亡が 1 例、自発運動量の増加、これでよろしゅうございますでしょうか。

毒性の先生方、これでよろしゅうございますか。死亡が1例は、どこに出ていますか。

○吉田専門委員 死亡は、その前だと思います。

○小澤座長 そうですね。前ですね。吉田先生、死亡は途中屠殺ですか。

○吉田専門委員 途中屠殺ですね。

○小澤座長 そうですね。屠殺処分によるものと、66ページの下から8行目、雌2匹とも死亡は屠殺処分によるものとありますので、これは死亡ではないですね。

事務局、よろしいですか。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 違いますか。どうぞ。

○鈴木調査会座長 殺すのは確かに屠殺なんですけれども、100ppmのものは歯の不正交合、これで飯が食べられないからということで、薬物に起因するものではないのは明らかなんです、下のところで2500ppm群の雌1匹の症状はということが書いてあって、試験物質の大量連続摂取240mg/kgと推定される量で、症状自体が毒性に起因する脊髄の損傷に由来するものということを行っているんです。多分、非常にQOLが悪くなったので屠殺しましたということだと思うんです。

○小澤座長 そういう場合は、どのように表記する方がよろしいですか。廣瀬先生、いかがでしょうか。

○廣瀬専門委員 毒性発現により途中屠殺とかね。

○小澤座長 正確にはそういうことになりますね。

○吉田専門委員 このたたき台(案)のところに書かれていますので、16~18行でこの動物について書かれているので、切迫屠殺と入れたらよろしいのではないのでしょうか。

○小澤座長 なるほど、ということは表13においても、これは切迫屠殺(1例)でよろしいですか。わかりました。確かにおっしゃるとおりですね。ありがとうございました。

柳井先生、よろしゅうございますか。

○柳井専門委員 はい。

○小澤座長 それでは、次の21ページにございますが、これは事務局から前回の調査会の審議の結果を踏まえて、上記の記述を加えていただいたということですが、これは吉田先生が御確認くださいということでよろしいかと思います。

どうぞ。

○柳井専門委員 同じページで用語の件なんですけれども、表16の雌で5000ppmのところ肺浮腫という記載があるんですけれども、エデーマなんですけれども、肺水腫とよく

使うものですから、肺浮腫というのは耳慣れなかったんですけども、廣瀬先生、いかがでしょうか。

○廣瀬専門委員 そうですね。

○小澤座長 それでは、肺水腫に御訂正ください。

○廣瀬専門委員 肺胞の中に水がたまっているんですね。

○小澤座長 どうもありがとうございました。

それでは、次は追加資料要求事項の2かと思えます。24ページの下から25ページにかけてのところでございます。これは鈴木先生からで、ラットの繁殖試験において認められた脊椎骨折について、筋弛緩反応過敏、衝突などの経過によるものと判断する場合、それを裏づけるデータ、及び脊椎の病変が回復可能であることの原因を裏づける資料を提出することとございまして、申請者から回答をいただいております。

これに関しては、鈴木先生、いかがでしょうか。

○鈴木調査会座長 一応、申請者が言っている筋道自体がもっともかなと一方思うんですけども、ただ、私自身は、こういう激的な症状を経験したことがないものですから、わからなくて、いずれにしても、神経毒性的な変化だろうと思われるので、今さっきのところもあったんですが、神経毒性の方の先生方、あるいは試験と合わせたときに、ここで言っている話が合理的なのかどうか、それによって全体的に脊椎の骨折、脊髄の方には特に損傷はなくて、骨はわからないけれども、回復可能だろうという話で済むのであれば、それで閾値がどのぐらいなのかということが設定できるのであれば、それを認めるしかないなと思っているんです。

論議の中では、先ほどあった驚愕反応、それが薬のせいであるという話をベースにして、過敏な状況が生じて、飛び跳ねたりいろいろすることによってぶついたり、そういった物理的な問題で骨折が起こるんだということを説明しているだけです。ちょっと神経毒性の詳しい方に、その辺りの解説をしていただきたいと思います。

○小澤座長 ありがとうございました。実は、今の鈴木座長から触れられました神経毒性についてということに関しまして、次の追加資料要求事項3のところでも、やはり神経毒性の総括をしてくださいということが出ておりまして、そのところで一緒に議論をするということで、鈴木先生、よろしゅうございますか。

○鈴木調査会座長 そうしていただきたいと思えます。

○小澤座長 わかりました。ありがとうございます。

ほかの先生方、何か御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、28 ページまでには事務局からの質問はないようですので、28 ページ、追加資料要求事項の 3 でございます。別紙の例を参考に神経毒性総括表を完成させるとともに、各試験における神経症状を詳細にとりまとめ、神経毒性について総合的に考察してくださいということでもあります。ただし、注意点が 3 つあって、各毒性試験で観察された試験症状を急性影響と慢性影響に区別し、本剤投与との関連性を考察してくださいというもの。特に感染症と老齢症状の影響の可能性について考察してください。

神経症状の中で、ストリキニーネ様、ピクロトキシン様と作用を分類し、メタアルデヒドの代謝酵素や GABA などの受容体との親和性を含めた考察をしてください。

ラット慢性毒性試験で認められた後肢麻痺については、神経毒性が原因かどうか示した上で、その発生頻度を背景データと原因別に比較してくださいということで、これは代謝と毒性の委員から出ているということではありますが、まず吉田先生から回答が出ておりました「回答を了承します」とございますけれども、ワンポイントあるようですので、御説明いただければと思います。よろしくをお願いします。

○吉田専門委員　むしろ、これは小澤先生に御説明いただきたいと思っておりましたが、やはりかなりラットでもほかの動物でも出た一番メタアルデヒドの毒性としては強烈な変化でしたので、総合的に考察していただくことが必要と思って、質問をいたしました。

申請者の方からの回答ですけれども、随分考察を加えてくださって、恐らくこれ以上は出ないだろうと思います。

今回の作用機序といたしましては、申請者の方からの回答の一番最後、抄録たたき台の 28 ページの最後にあるような脳内の GABA、ノルアドレナリン、セロトニン等の減少が、恐らくこういった興奮状態を及ぼすんだということで、私は納得したいと思います。

○小澤座長　ありがとうございます。関連しまして、吉田先生から総合評価の中で追加をしてくださいという御希望が載っております。31 ページでございます。

10 行目からのところで、下線が引いてあるところにあります。神経毒性の発現機序について、もう少し詳細に記載してくださいということで、申請者の回答をそのままコピーして下さって、代謝及び関連する先生方に修文をとということで、今、このことをおっしゃられたのではないかと理解いたしますが、私はそのことを踏まえまして、申請者からの回答の神経毒性にかかる総合考察というところを見せていただいております。メタアルデヒドの神経毒性についての総合考察、主要代謝物アセトアルデヒドとの関連についてという副題が付いているところでありまして、文献を 4 つ付けて考察をしています。

そこで、吉田先生から 31 ページのところ、追加の例として書いてくださったところ

を、私自身でちょっと考えまして、こうしたらどうかという案を持ってまいりましたので、説明させていただきます。

この例というところの文章に即して考えさせていただきたいと思うんですけれども、メタアルデヒドの神経毒性発現機序については、以下のように考察したということで、このメタアルデヒドの投与によりまして、特にマウスでの文献があるようでございますが、神経系のモノアミンオキシターゼ (MAO) の上昇という現象が見られるということが書かれております。その神経系の MAO の上昇を惹起しまして、脳内の抑制性神経伝達物質である GABA の濃度低下を引き起こす。ここで一文切っていただきたいと思えます。

すなわち、メタアルデヒドの投与により、神経系の MAO の上昇を惹起し、脳内の抑制性神経伝達物質 GABA の濃度低下を引き起こす。ここで一文切っていただきたいかと思えます。そこで丸をしまして、またということをつないでいただいて、ノルアドレナリン、つまり NA、それからセロトニン、5-ヒドロキシトリプタミン、5-HT などがと続くんですが、ここは NA、5-HT についてもメタアルデヒド投与と、ここがメタアルデヒドそのものが神経に残っているということを意識して修文したんですけれども、NA、5-HT についてもメタアルデヒド投与と、アセトアルデヒドへの代謝に関連して減少し、ここで切っていただいて、GABA 濃度低下が同時並行的に起こることにより、結果的に痙攣の閾値を低下させていると考えられるとすれば、総合的に物質代謝、脳内の神経伝達物質の代謝という観点からまとめられるのではないかと思います。吉田先生にここまでで御意見を伺いたいと思えます。

○吉田専門委員 大変すっきりまとめていただいてありがとうございます。一点、小澤先生にも伺いたいのですが、今回、非常に強い神経症状が出たのですが、器質的な変化というのは認められていないんです。そのことを一言入れておくべきか、そこまではいいのかということにつきまして、毒性の先生の意見を聞きたいと思っております。

○小澤座長 では、そのことに関しては廣瀬先生ないし柳井先生から何かございましたら、どうぞ。

確かに一文入れてもいいかなと思えますけれども、いかがでしょうか。削ってしまおうか、どうしようかということなんですけれども「神経系の器質的な変化を伴っていない」ということを確かに入れておいた方がいいように思います。

柳井先生、いかがですか。入れた方がよろしゅうございますか。

○柳井専門委員 はい。

○小澤座長 わかりました。今のところは、物質代謝の側面から修文をさせていただいて、

その後種々の毒性が詳しく書かれております。ここは取ってしまってもいいのかなという御意見も、実は吉田先生からあったんですけれども、ずっと飛ばして神経系の器質的変化を伴っていない。どうでしょうか。本剤は安全性についてはというところから残しますか。メタアルデヒドは急速にアセトアルデヒドに代謝されること。神経毒性は高用量を投与して、血漿中濃度が一定以上に増加するような状況下で発現すること、また神経系の器質的変化を伴っていないことから、本剤の体内からの消失とともに正常に回復すると考えられる。ここまで入れてもいいように思いますが、よろしいですか。

鈴木先生、こういう文章を追加するというので、いかがでしょうか。

○鈴木調査会座長 ここまで考察をしておけば、具体的に、この論議のところにデータがあるわけではないと思うんですけれども、神経毒性として危惧される部分に関しての話というのは、かなり軽減されるのではないかと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。そういうことを、今の文章を総合的考察のところに追加をした上で、追加資料要求事項 3 を認めるということで、よろしゅうございますね。

ありがとうございます。

そうしますと、その後に 32 ページのところ、各種無毒性量、最小毒性量に関する表がありまして、その後「事務局注」というところは直されておりますけれども、それは 33 ページに、前回の調査会の審議で、ラット 2 年間慢性毒性発がん性試験の 50ppm 投与群の雄の肝細胞肥大は、毒性影響ではないとの結論だったと思いますので、以上の文章を削除し、この試験での無毒性量を根拠に一日摂取許容量を決めることとなります。御確認くださいということでございます。

吉田先生から御確認いただきましたけれども、よろしゅうございますか。毒性影響ではないということで、以上の文章を削除していただいております。

それで、NOAEL はこれで大丈夫なんでしょうか。

ラット 2 年間の慢性毒性発がん性併合試験に関して、評価書たたき台 20 ページに投与量、表 15 として検体摂取量が出ております。

ここで 50ppm を毒性影響と見ないということですので、50ppm に相当する平均検体摂取量は 2.2mg/kg 体重/日となりまして、そのようにこの表で、今のが雄で、雌では 3.0 ということで、そのとおり反映されていると存じますけれども、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 ありがとうございます。

そういたしますと、ほかに特段の御意見がございましたら、よろしく願います。

どうぞ。

○柳井専門委員 すみません、また用語の件なのですが、たたき台の16ページの真ん中辺りの表の6で、観察された症状の中に、SDラットの方なんですけれども、下垂というのがあるんですけれども、間違いではないんですけれども、何が落ちてくるのか、眼瞼下垂とか、よく使うものですから、下垂だけではちょっとわかりづらかったのですが、間違いではないと思います。

○小澤座長 これは、BKW マウスですか。

○柳井専門委員 SD です。

○小澤座長 SDラットですか。

○柳井専門委員 SDラットの観察された症状の上から2番目に下垂というのがあって、眼瞼下垂というのを追加した方が間違いではないと思うんです。

○小澤座長 ありがとうございます。これは、先生方、いかがですか。これは眼瞼ですか、37ページから、普通はそのような。

○都築課長補佐 抄録には、38ページの上から4行目に記載がございまして、こちらで下垂なので、生データにさかのぼって何が下垂しているのか確認した上で、これは記述の修正をするということによろしいでしょうか。

あと抄録の方も併せて修正していただくような形でお願いしたいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、それで対処したいと思います。

どうぞ。

○鈴木調査会座長 念のためということで、私もちょっと忘れてしまった部分があって、抄録の166ページのところに、古いデータなんですけれども、ヒトにおけるメタアルデヒド中毒の文献をまとめたものが載っているんですけれども、これについてかつて議論したことがありましたか。

○小澤座長 そう言われてみると、なかったかもしれないです。

○鈴木調査会座長 では、何を考えているかといいますと、やはり相当神経毒性といったものが出ていて、実際上はデータを見る限りでは相当高濃度のところでなければ出てこないよというので安心はしているんです。

作物のところで見ても、メタアルデヒドの残留は極めて低いという話になっていますから、イヌに関する限りのところはこれでいいと思っているんです。

これは、食用作物以外のところでは既に使われていたり、固形アルコールに使われているということもあって、そのもの自体を食べてしまうという事故、あるいは自殺といった

ことは起こらないとも限らないんです。

これは、私たちが議論すべきことではないのも承知しているので、ただ指摘だけしておけばいいのかなと思ってはいるんですけども、もしかして残留レベルのところ急性毒性的に神経症状を呈するようなことはないですねという部分だけ確認しておきたいなと思っています。もしそんなことがあるんだとすると、急性のリファレンスドーズといったものを定めなければいけないかもしれないといったことが生じてくるのでという意味合いです。

全体として見ると、私はほとんど心配ないとは思っているんですけども、一応、念のためということで指摘だけしました。

○小澤座長 ありがとうございます。

もしもそういう作業をすることになりますと、根拠は抄録の 167 ページに摂取量と主な症状との関係が書かれております。そこを用いることになるわけですか。

○鈴木調査会座長 ヒトに関しての問題となると、そうならざるを得ないです。

恐らく、167、168 のところで見えていきますと、致死量が 400mg で、一番最初の神経症状らしきもの、流涎とか顔面紅潮が出てくるのが、概略数 mg/kg ということになっていますから、当然こんなに高い量は残留量の問題からすればあり得ないと思うんです。

○小澤座長 おっしゃるとおりだったと思います。

概数 mg/kg の流涎はちょっとわかりませんが、ケトン尿症、顔面紅潮はアセトアルデヒドでは明らかに起こることですので、この辺りはこの程度の用量を摂取すると、恐らく急速にヒト体内でもアセトアルデヒドに変換されていると思うので、それが顔面紅潮の原因代謝物なのかなと思われます。悪心というのもそうでしょう。嘔吐もそうかもしれません。

ただ、ヒトでの代謝はどうかということですが、必ずしもわかってはおりませんけれども、原体とアセトアルデヒドがある程度混在していると考えた方がいいのかもしれないので、いろんな症状が出てくるということかもしれません。

これは、acute reference dose などの remark を入れるとすると、どういう作業になるんでしょうか。

○鈴木調査会座長 動物実験から関連する実験ですね。ですから、この場合もしやるとしたら、亜急性辺りのところからになってくるんですかね。それでこの症状が出てくる話ほどのぐらいかということ推測していくんだと思うんです。

それと、実際大事なことは、残留レベルの話が一番大きいんだと思うんです。それと合

わせたときに、果たしてどういった毒性が推測できるかということを考えるんだと思うんです。詳しい話はよくわからないところがあるんですけどもね。

○小澤座長 事務局、これをちょっと教えていただけますか。こういうことを委員会として結論に含める場合には、どういう手続を踏むことになるのでしょうか。

○都築課長補佐 農薬専門調査会として経験がないことなので、わからないんですけども、まずは一般論として急性リファレンスドーズを我々の専門調査会としてどういうふうにとらえているのかというのを幹事会でしっかり決めて、それからこの個別の事例をどうするかという話がしかるべき順序かとは思いますが。

○小澤座長 わかりました。ありがとうございます。

私も確かにそれが妥当かなという気はするので、その点は幹事会で議論するというにすることがよろしいかと思いますが、鈴木座長いかがですか。

○鈴木調査会座長 言われるとおりで、いきなりこの調査会で何とかしろと言われても非常に困ってしまう話で、たまたまよい機会と思われたので、ヒトの方でのこういう中毒の推定量は抄録の中に続いてきていることとか、今回、適用作物としては稲だけの話のところの問題が、実際上は既にナメクジ殺しなどで、非食用作物については適用されていますよという話のことを考えると、先行き、もしかしたら急性のリファレンスドーズのようなことを決めなければいけないかもしれないねという、ある意味で話題にしたという実績だけをここに記録として残しておきたいという思いだけですから、実際にやるとなった場合は、手続としてはやはりしっかり幹事会で議論した上でがいいと思います。

小澤座長、よけいなこと言いまして、すみません。

○小澤座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○廣瀬専門委員 事務局に聞きたいんですけども、今、ARfDを定めている機関はJMPR以外にありますか。

○都築課長補佐 私どもが把握している範囲では、JMPR以外にもアメリカ、ドイツなど、幾つかの国で設定をしているようですけれども、考え方がはっきりとまとまって、国際的なコンセンサスとして統一的な考え方がなされているという状況にはないようです。

ここら辺については、過去、調査事業でARfDを各国がどのようにまとめているかをまとめたものがございます。必要であれば、先生方にまた御提供したいと思いますが、実はずっと前に先生方に1回お配りをしてあったかと思えます。

○廣瀬専門委員 主な国で定めているのに、日本だけやらないのもまたおかしくなります

し、将来的に事務局はその辺どういうふうを考えているか、その辺はいかがでしょうか。

○見上委員長 長尾委員、いかがでしょうか。

○長尾委員 管理の方の仕事ではないですか。

○都築課長補佐 どの程度の数字にするかは、やはり私どもが定めるべきものと思います。

○長尾委員 こういうふうにデータがあればいいんですけども、データがないと。

○鈴木調査会座長 恐らく、世界的な趨勢としても、初めに事故ありきといったことから ARfD を決めていくという話が多かったように思うので、日本の場合は幸いなことに今のところそういう事例がないようではあります。

特に、気候的に非常に乾燥した国で、噴霧をした場合に作物のところの残留のレベルが平均値で見たのではわけがわからなくて、薄いものと濃いものを比べると 10 倍とかもっと高いぐらい差がある場合があつて、非常に大量にくっ付いたものを食べてしまったときには、それこそ中毒が起こるよといったことがあつたということをごらんと聞いてはいるんです。

ですが、日本の場合は、非常に雨も多いし、施用の仕方が違うので、国内の作物については、そう問題にはならないとは思っているんです。

○長尾委員 むしろ、労働衛生上の問題があるんじゃないでしょうか。つまり作業をする人が一番暴露する可能性があるとか、そちらの方はあるかもしれません。

○小澤座長 どうもありがとうございました。

確かにラットの 90 日間亜急性ですと、ヒトの概数 mg/kg が無毒性量になっていて、もしかしたらヒトの方が感受性が高いのかなと思ったりして、確かに指摘をされるとなかなか難しい問題があるなと思った次第です。

ほかに何か御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしますと、今までの審議を踏まえまして、本日、本剤メタアルデヒドの一日摂取許容量を決めることができますのですが、評価書たたき台（案）に書かれている 33 ページのとおりとしますと、各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性発がん性併合試験の無毒性量 2.2mg/kg 体重/日であつて、これを根拠といたしまして、安全係数を 100 で除するとしますと、 0.022mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定することになるのですが、神経毒性の場合のセーフティーマージンは、セーフティファクター 100 でいいのかということは、吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 大変難しい問題なのですが、やはり今回、最高用量群とその下の用量に認められることが主で、低用量群に認められた神経症状はなかったと思いますので、私は

安全係数は 100 でよろしいのかなと思います。

この ADI の設定根拠となったラットの変化というのが、肝細胞肥大で神経症状ではございませんので、100 でよろしいかと思いますが、いかがでしょうか。

○小澤座長 ありがとうございます。ちょっと確認をさせていただきたいと思います。突然すみません。

そうしますと、安全係数として 100 分の 1 を乗じて 0.022mg/kg 体重/ 日を農薬専門調査会の審議結果としたいと存じますけれども、これでよろしゅうございますでしょうか。

どうぞ。

○廣瀬専門委員 ちなみに、ヒトでの、例えば 1 か月だとか半年だというデータはなかったでしたか。

○都築課長補佐 ヒトボランティアのデータはございません。

○廣瀬専門委員 それなら結構です。

○小澤座長 ありがとうございます。

ヒトボランティアはないということで、そうしますと審議結果としては、ADI イコール 0.022mg/kg 体重/ 日ということになります。

これでよろしければ、今後の進め方について事務局から御説明をお願いしたいと思えます。

○都築課長補佐 本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果の案といたしまして、農薬専門調査会幹事会に報告をしたいと思えます。

農薬評価書につきましては、本日、いろいろ御指摘をいただきましたので、修正させていただきます。

それから、先ほど御指摘がございました下垂ですけれども、生データを確認いたしましたところ、記述が ptosis とございまして、眼瞼下垂であることが確認できました。これは、SD ラット、BKW マウスともに眼瞼下垂でございますので、これを修正したいと思えます。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。明確にさせていただきまして、どうもありがとうございます。それでは、以上御説明ありましたようお願いしたいと思います。

以上でよろしゅうございますでしょうか。

ほかに、事務局から何かございましたら、よろしく願いいたします。

○都築課長補佐 今後の開催スケジュールだけ御連絡させていただきます。詳しくは、先生にそれぞれお送りさせていただきます。

第 3 回確認評価部会を 3 月 2 日に開催。

第 12 回幹事会を 3 月 7 日に開催。

第 9 回総合評価第一部会を 3 月 7 日に開催。

第 3 回確認評価第三部会を 3 月 14 日に予定しております。

なお、次回の本会合につきましては、3 月 19 日を予定しておりますので、よろしくお
願いします。

○小澤座長 ありがとうございます。

ほかに何かございませんでしょうか。

それでは、ないようでしたら、本日の会議はこれにて終了させていただきます。どうも
ありがとうございました。