食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第 14 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平成 19 年 3 月 28 日 (水) 14:00 ~ 14:47

2 . 場 所 食品安全委員会大会議室

3 . 議 事

(1) 農薬 (スピロメシフェン、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)

鈴木座長、大澤専門委員、小澤専門委員、柳井専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、野村委員、畑江委員、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 第 14 回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要

資料 2 スピロメシフェン農薬評価書 (案)

資料 3 フェンヘキサミド農薬評価書 (案)

資料 4 メタアルデヒド農薬評価書 (案)

6 . 議 事 内 容

都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 14 回「農薬専門調査会幹事会」を

開催いたします。

本日は農薬専門調査会幹事会のメンバーのうち、5名の専門委員に御出席いただいています。

また、食品安全委員会から現在3名の委員が出席されています。

鈴木座長

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日のこの会議につきましては、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いたします。

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「第14回農薬専門調査会幹事会審議農薬の概要」。

資料2として「スピロメシフェン農薬評価書(案)」。

資料3として「フェンヘキサミド農薬評価書(案)」。

資料4として「メタルアルデヒド農薬評価書(案)」を配布しておりますので、確認願います。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

まず、議題1「農薬(スピロメシフェン、フェンヘキサミド及びメタルアルデヒド)の食品健康影響評価について」ですが、事務局より御説明をお願いいたします。

都築課長補佐

それでは、まず資料2に基づきまして、説明をさせていただきます。併せて資料1の概要も御覧ください。

スピロメシフェンは資料の3ページのとおり、新規農薬登録申請がございまして、厚生労働省より平成17年8月23日付けで意見聴取されたものでございます。今月7日の第9回総合評価第一部会でADIが決定いたしました。事前に幹事会のメンバーの先生に御覧いただきましたところ、幾つか御意見をいただいておりますので、その点を中心に御説明をさせていただきたいと思っております。

5ページ、6ページのところを開いていただきますと、この剤の特徴と要約が示されております。本剤は殺虫剤でございまして、作用メカニズムはアセチルCoAカルボキシラーゼを阻害することによって殺幼虫、殺卵活性等を示すと考えられております。

資料22ページ、ラットの90日間亜急性毒性試験で表14に毒性試験をまとめて書いて

いるんですけれども、「飲水量減少」というところを毒性所見として書いておりましたら、事前に廣瀬委員から飲水量の減少単独であればこれは毒性と取るべきではないだろうという御指摘をいただいております。

それから、26 ページ、一番上のところに表 24 の毒性所見、見え消しで「肝細胞封入体 / 空胞化」と書いていたんですが、山手専門委員より「肝細胞封入体様物形成 / 空胞化」という用語の修正をいただいております。この方がわかりやすいのではないかと思います。

26 ページ中ほど、「800ppm 投与群の雌で剖検による子宮拡張の発現率が上昇したが」と書いてありまして、その後「神経的検査群を加えた発現率が」と書いてあって、この「群」は何なのかよくわからないという御指摘だったんですが、この試験、実は 1 群 25 匹で試験を行っているんですけれども、一般的な病理所見を観察したのは 20 匹でございます。残り 5 匹については、特に神経症状の観察をするために残しておいたんですが、たまたまこの 20 匹の方で子宮拡張の発現が一見用量相関的に増えているように観察されたんですけれども、神経のところを注意深く見るつもりで分けていた 5 匹のところも合わせて、母集団 25 匹としてカウントすると、特に用量相関性というのが見られずに、偶発な所見であろうと考えられると結論されたんです。それを短く書こうと思ってよくわからなくなりましたけれども、これについては 27 ページに事務局の見解をまとめさせていただいたんですけれども、子宮の変化が投与の影響でないという結論になりましたので、ここに下線部分をそのまま削除するという対応させていただければと思います。

併せて 26 ページの表 22 に書いてございます「子宮液状物質貯留」等の子宮に関する病変、アンダーラインを引いてあるところも偶発所見ということですので、削除させていただきたいと思います。

それから、27 ページの一番下の「腹部膨満」というところ、これも用語から所見が想像できないということで廣瀬専門委員から御指摘をいただきました。これにつきまして、詳しく調べますと、やはり子宮拡張の影響による腹部膨満ということで、腔出血と完全にリンクした形で発症しておりました。子宮拡張が投与の影響ではないということですので、この部分も下線部を削除したいと思います。

28 ページの下のところ「リポフスチン沈着の減少」というのを消しているんですけれども、これは実は第 1 回の審議の際に先生からこれは毒性所見として取らなくていいという御指摘をいただいていたのに、事務局が消し忘れていたものでございますので、これは削除させていただきたいと思います。

29 ページ「表 28 マウスの 18 カ月間発がん性試験で認められた毒性所見」でございます。アンダーラインを引いてある「副腎肥大」というところで、この「肥大」というのはどういうことかと廣瀬委員から御指摘をいただきました。これは抄録を見ますと、肉眼的な観察による肥大であって、副腎重量の所見とは関連がないということでした。用量相関性を伴った病理所見というよりは、肉眼で腫れているなということですので、所見として記載すべきかどうか。御議論をいただければと思います。

以上で全体、修正部分の御指摘をいただいたところは終わりました。

本剤の評価に関連して特徴的だったのが、スピロメシフェンは親化合物と合わせて M1 という代謝物が出ます。これは動物体内でも若干見られますし、植物中の残留試験でも M1 という代謝物、M2、M9 という代謝物が観察されます。このうち M1 については、親化合物よりも急性毒性が高いというデータが出ておりますので、34 ページの中ほどに書かせていただいたんですけども、「各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をスピロメシフェン及び代謝物 M1 と設定した」ということでまとめさせていただいております。

最終的には各種の試験の NOAEL の一覧が 35 ページ、36 ページにあるんですけども、このうち最小のものがラットの 2 世代繁殖試験で得られました 2.2mg/kg 体重/日でしたので、これに 100 分の 1 を乗じました 0.022 mg/kg 体重/日を ADI とするというところで結論をいただいたところでございます。

この表 33 なんですけども、ラットの 90 日間亜急性毒性試験での飲水量減少を LOAEL 設定の根拠として取っているんですけども、もしこれを毒性と取らないということであれば、1 ドーズ上がって、6.3 が 31.7、31.7 が 204 に修正されることになるかと思えます。

以上です。

鈴木座長

どうもありがとうございました。若干修正があるということで、ここの専門調査会で確認をしないといけないことだと思います。

前の方からやっていきますが、22 ページから、最後のところでも出ましたが「飲水量減少」という問題で、これは 22 ページ表 14 で雌の方を見ていただくとわかりやすいかなと思うんですが、3000ppm のところで「飲水量減少」というのが 6 行目くらいに出てきます。更にその 5 行目くらい下に尿量や Cre の減少があって、尿蛋白、尿比重の増加というのがあります。これは飲水量の減少に伴って、尿の濃縮があったということなので、影響だと見ることはできますが、雄の方の 500ppm 以上で飲水量の減少は見られているん

ですが、雄の 3000ppm で尿量、Cre の減少というのがあるので、この 3000ppm の雄の飲水量減少は恐らく意味があるんでしょうけれども、500ppm では飲水量減少だけで、その他の変化がない。これについては 500ppm のものは影響ととらなくていいだろうという御提案なんですけど、どういたしましょうか。吉田先生、柳井先生、病理の方の観点から御意見いただければと思います。

吉田専門委員

確かに雌では関連した変化が出ていますが、雄の 3000ppm を見ても、例えば今、座長がおっしゃったような関連する尿所見等出ていないんです。では、この 3000ppm の飲水量減少から削除するということになりますか。

都築課長補佐

雄、雌ともに出ています。

鈴木座長

雄の方は尿量、Cre の減少があるので、それからするとこの飲水量の減少は毒性と取っ
ておいてもよかろうと。

吉田専門委員

恐らく飲水量の減少があるから Cre 等が上がってくることであって。

鈴木座長

その辺の因果関係はわかりませんね。

吉田専門委員

私は別に残しておいてもよろしいんじゃないかと思います。

鈴木座長

500 もですか。

吉田専門委員

だって、わからないですもの。

鈴木座長

500 は、そのほかの臨床的な症状が出ていないので、あえてこれを毒性と取る必要はないと廣瀬先生は言われているんです。私もそれの方がいいかなと思っていたんですけど、柳井先生はどうですか。

柳井専門委員

ほかのパラメーターと連動して飲水量の減少というのは動かしがたいはっきりした毒性だと思うので、そういう意味では 500ppm の雄については、どちらともとれないので、廣

瀬先生のおっしゃるとおりの方がいいのかなと思います。

鈴木座長

小澤先生どうですか。

小澤専門委員

私も今の柳井先生の御意見と同じです。

鈴木座長

大澤先生、ちょっと専門が違うんですが、どうですか。

大澤専門委員

私も 500ppm は他との関係で削除してもいいかなと思います。

鈴木座長

ありがとうございます。それではほぼ合意が取れたようで、500ppm のところの飲水量減少は削除する。3000ppm に飲水量減少を加えるという形で NOAEL が変わるということで、22 ページの表のすぐ上、2 行目くらいのところからですが、雄のところは 500ppm になります。

26 ページ、表 24 の続きのところの用語の修正「封入体」というのを、「封入体様物」に修正した方がわかりやすい。素人見に言いますと、どちらもそんなに違わないんじゃないかということなんですけれども、実は私の説明が間違っていたら病理の先生に直していただきたいんですが、封入体という表現を一般に使いますと、病理の先生は恐らくウイルスのパーティクルとかいったようなものを想像してしまうので、それだと誤解になるから封入体様物とした方がわかりがよいと言っているんだと思います。

吉田先生、柳井先生、いかがでしょうか。

柳井専門委員

毒性の中で肝細胞の核の中に封入体様物というのが毒性でもできるんです。要するに、核膜が入り込んでそれが封入体様に見える場合も封入体と付けているんですけれども、その辺の原文がどうなっているかというのはわからないんです。

鈴木座長

原文はインクルージョンになっています。ですから、封入体は封入体なんです。

柳井専門委員

それだったら封入体でとめておいてもいいのかなと思います。原文がインクルージョン・ライク・ボティーとなっていればそのとおりにした方がいいかもしれません。

鈴木座長

読む方がどなたかということ配慮した上で、こちらの方がという意見なんですが、科学的にはインクルージョンであれば、封入体でも構わないですか。

柳井専門委員

ウイルス以外にも幾つかの毒性で封入体は出てくると理解しているんです。

鈴木座長

私もそれはそういうふうには思っているんですが、特にこだわらないのであればと言うか、間違いでなければ抄録の方も封入体、インクルージョンですし、その意味ではインクルージョンでいいですか。吉田先生その辺りどうですか。

吉田専門委員

どちらでもいいと思うんですが、ただ、座長がおっしゃったように読む方が封入体ということでウイルスのパーティクルを想像されるのであれば、封入体様物形成でも私は、読む方にとってはわかりやすいかなと思います。どちらでもいいのですが、私はどちらかという直していただいた方がいいです。

鈴木座長

とりあえず御提案もあったことですし、読まれる方の便宜も考えてということで直させていただきます。柳井先生、いいですね。

柳井専門委員

はい。

鈴木座長

それでは、次のところですが、真ん中辺の 800ppm の雌の子宮拡張、神経的検査群がわかりにくいということで、補佐から非常に細かい説明がございました。これについては、全体で見ますと、子宮の変化というのは偶発性であるという結論になっていたの、あえてわかりにくいことを書くまでもない。基本的に偶発的であるという結論だから、全体を抜いてしまってもいいんじゃないかということなんですが、吉田先生、その辺はどうですか。

吉田専門委員

確かにこの文章だと神経学的検査群というのがどこにも文章で出てこなくて、いきなり出てくるのはやはり私も不自然だろうと思います。もし偶発的なものであるならば、偶発的なものだったので、投与の影響とは認められなかったというように、残しておいた方が。今までも頻度が上がっても、それは影響ではないというものも多くあるわけですし、今回の子宮の変化はいろいろ出ていますが、すべて専門調査会で討議して影響ではないという

ことを確認しておりますので、影響ではなかったと。

鈴木座長

それも確かに1つの考え方で、残しておいた方がよいかもしれない。残すとすると、どう書きますか。発現率が上昇したが、その次を飛ばして、いきなり偶発的なものと考えられたという話にして、何か理由を書きますか。ここのように神経的検査群を加えたところという話が一応理由にはなっているんだけど、これはわかりにくいから、これを取って結論だけ偶発だとすると、またわけがわからないので、何かいいアイデアがありますか。

その場合に、表 22 のところでの子宮に関する所見を残す形になるわけですね。

都築課長補佐

いや、毒性ではないわけですから。

鈴木座長

それは表からは削除する。

そうすると、表現として子宮拡張に関しては、残すけれども、どうしますか。

都築課長補佐

よろしければ文章をまた事務局で考えさせていただいて、相談させていただきます。

鈴木座長

ということで、基本的には残すという方向で事務局預かりという形にさせていただきたいと思います。今ので表 22 まで進みました。

次のページの表 26、これも子宮との関連で腹部膨満、もしくは膣出血ということなんです。これは違う実験ではあるんだけど、子宮に関する影響は特に偶発的なものであるからということで考えていて、この2年発がん試験の3パラグラフ目くらいでしょうかね。「剖検及び病理組織学的検査において」というところに偶発的なものであるという話が記載されているので、表からは削除してよろしいですね。

吉田専門委員

腹部膨満も 800ppm で増えているのですが、子宮の拡張に伴うものならば、今のパラグラフのところに 800ppm 投与群の雌で、子宮拡張の前に、子宮拡張及び子宮の結節、その後にもそれに伴う腹部膨満と入れておかれれば、より正確ではないかと思います。

鈴木座長

それに伴う腹部膨満が認められた。事務局よろしゅうございましょうか。

都築課長補佐

わかりました。

鈴木座長

それでは、28 ページ、これは単なる事務局の削除ミスが残っていたということで、「副腎皮質にリポフスチン沈着の減少」を消して、次の「束状帯細胞質の好酸性化」という形にして、記載を変えているんですが、これについては問題ございませんね。了承されたと思います。

29 ページ表 28 「副腎肥大」、これも先ほど補佐から説明があったんですが、何とも訳がわからない話でして、おそらく主観的に肉眼観察をしたときに副腎が大きいねというのを全部丁寧に記載したんでしょうけれども、実際に測定してみたら重量は増えてなかった。組織学的にも異常は認められなかったというので、こういうことはまああるんですけども、その場合、副腎の肥大というのをこの表に入れるのか。普通は入れないような気がするんです。裏づけが何もない主観的なものであるから、これは削除してよいかと思いますが、それでよろしゅうございますね。

(「はい」と声あり)

鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、これは削除という形にさせていただきます。そうしますと、最後の 34 ページのところ、代謝物 M1 と原体を暴露評価対象物質とするという話のところなんですが、この辺のところは。

都築課長補佐

39 ページの「別紙 3」を見ると、露地栽培の荒茶において、親化合物に比べて大体半分くらいの代謝物 M1 が検出されているという感じでございます。

鈴木座長

それは確かにちょっと高いので、M1 を込みで見えておいた方がよいだろうということなんです。

大澤専門委員

M1 は量的にも結構残りますので、これは一応入れておいた方がいいような気がします。

鈴木座長

原体、M1 の測定に関しても、そんなに面倒臭くはない。かえって一緒に測った方がいいくらいということですね。

大澤専門委員

そうです。

鈴木座長

毒性との関連では小澤先生、何か特に解説ございますか。

小澤専門委員

急性毒性で見られたという記述のほかにはありません。動物体内でも今の代謝物はできますので、それも含めてこのような記載で結構かと思っています。

鈴木座長

一応毒性の評価も済んでいると考えられるということのようです。

そうしますと、修正すべきところは全体として修正されて、35 ページの表 33 のところが、ラットの 90 日亜急性毒性のところ、飲水量減少の話が変わりますので、雄の無毒性量が 31.7、それから最小毒性量が 204 という形に変わります。

全体を見渡しましたところ、繁殖 2 世代ラットの混餌投与の試験の NOAEL、2.2mg/kg が一番低い NOAEL になりますので、これを根拠として、安全係数を 100 としますと 0.022mg/kg 体重 / 日というふうになると思います。何か御意見ございますでしょうか。お認めいただければ、これを後日委員会の方に上げたいと思います。

どうもありがとうございました。

それでは、次の剤「フェンヘキサミド」ですが、事務局から説明をいただきたいと思えます。

都築課長補佐

それでは資料 3 に基づいて説明をさせていただきます。併せて資料 1 の概要も御覧ください。

フェンヘキサミドは殺菌剤でございます。3 ページを開いていただきますと、これまでの「審議の経緯」がございます。ホップに対する適用拡大申請がなされておりまして、平成 17 年 8 月 3 日付けで食品健康影響評価が申請されております。

この剤については、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値も設定されておりまして、平成 18 年 7 月 18 日付けで意見聴取をされています。

毒性評価につきましては、溶血性の貧血等が疑われたんですけれども、ヒトへの影響というのはないだろうということが認められまして、第 8 回の総合評価第二部会で ADI が決定いたしました。

19 ページに修正させていただいているんですけれども、摂餌量の増加というのを表 12 のところで消しております。摂餌量が増えるだけで、ほかに伴う所見がないという場合には、毒性と取るべきではないだろうという御意見がございましたので、これを消させていただきます。

それに伴って、表 14、表 16、表 24、それぞれ摂餌量増加というのがあるんですが、これについても全部消去という形にさせていただきたいと思います。摂餌量の増加が表われるのは、5000ppm から 50,000ppm といった非常に高用量のところであらうといった所見が出ておりました。

以上を踏まえまして、毒性のまとめの表は 30 ページ以降に書いてあるんですけども、この中で一番低い無毒性量がイヌの 1 年間慢性毒性試験で得られました 17.5mg/kg 体重 / 日でございますので、ADI は 0.17mg/kg 体重 / 日ということで結論をいただいております。

以上です。

鈴木座長

ありがとうございました。摂餌量増加については若干議論しておかないといけないと思います。

もう一つは、腎毒性の話も議論した方がいいのかなと思いますが、その前に 26 ページの表 28 にも摂餌量の増加が含まれている部分がありまして、これは削除ということになります。

摂餌量増加については、今、都築補佐の方から非常に高用量のところでは認められている部分であるという話だったんですが、基本的に何か栄養不足みたいなものがあって食べ込めなくなるという話になるんだと思います。

それらのことについて若干の御議論をいただいて、削除してよいということであれば削除したいと思います。

毒性の方からということになりますと、吉田先生、柳井先生辺りに御意見を伺いたいと思います。

吉田専門委員

そういたしますと、評価書(案)20 ページ表 14、ラット 90 日の 5000ppm 以上の雌雄の摂餌量の増加を削除するということですか。

鈴木座長

ここはそうですね。

吉田専門委員

飲水量ではなくてですか。

鈴木座長

この飲水量の増加をどう見るかというところが 1 つ残ると思うんです。これはどうしま

しょうか。

吉田専門委員

恐らくその上の「床敷の湿潤（尿量増加）」に関連していますね。

鈴木座長

そのところと、それから尿中の蛋白濃度減少とか、尿量の増加ということと関連している話になっていまして、尿崩症的な現象が共通して見られるのではないかと。表 14 と表 16 のマウスでも飲水量の増加が見られております。

それから、表 20 のラット 28 日でも尿量の増加というのがありまして、ほぼ共通しているし、尿崩症という形で考えると、あまりいい変化ではない。

吉田専門委員

それは腎臓に障害がありますから、飲水量の変化が腎臓関係の、今回は腎炎の障害がありますので、私は摂餌量とは別に今回は取っておいた方がいいですね。

摂餌量に対しては、確かに 50,000ppm の 10% ですから、5000ppm というのは決してすごい量ではないので、程度問題ですけれども、特に神経毒性に関わるものではないようですので、私は削除してよろしいかと思えます。

鈴木座長

柳井先生はどうですか。

柳井専門委員

吉田先生と同じ意見です。今回の 5000ppm での飲水量に関しては、このパラメーターも動いて腎毒性も予測されますので、残すというと、摂餌量は今までの流れで体重との相関がないということでしたら削るということで同意します。

鈴木座長

小澤先生何かありますか。

小澤専門委員

それで結構です。

鈴木座長

そうしますと、後は腎毒性の話のところ、多分これはイヌがラットよりも強く感受性があって、23 ページの「表 22 イヌ 1 年間慢性毒性試験が認められた毒性所見」を見ますと、ハインツ小体の増加ということがありまして、これはイヌで感受性が強いということもありますから、あとはこの代謝のところ、NH に関係するところかな。フェノールにくっ付いた NH の部分の、関与した影響かなという議論を調査会でしたようございま

すから、それが特に間違っていなければこれでよろしいかと思うんですが、小澤先生、その辺はいかがですか。

小澤専門委員

恐らくこれは原体がアミダーゼ、今ではエステラーゼと言いますが、それで切れて NH が遊離してくるということで妥当だと思います。

鈴木座長

どうもありがとうございました。大澤先生、特に何か御意見ありますか。

大澤専門委員

特にございません。

鈴木座長

そうしますと、30、31 ページの表を見ていただきますと、一番低い NOAEL はイヌの 1 年間慢性毒性試験の雄で 17.5mg/kg 体重 / 日ということになっておりますから、これを ADI 設定の根拠といたしまして、安全係数 100 で 0.17mg/kg 体重 / 日が ADI ということとなります。

もし、これで御了承いただければ上の委員会の方に上げたいと思います。よろしゅうございましょうか。

(「はい」と声あり)

鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、次の剤の「メタアルデヒド」に移りたいと思います。

都築課長補佐

それでは、次に資料 4 に基づきまして、説明をさせていただきます。併せて資料 1 も御覧ください。

メタアルデヒドは殺虫剤ということで書いてあるんですけども、ナメクジ、カタツムリ等への殺虫効果を持つエタナール重合体の防除剤でございます。我が国ではこれまで非食用の登録がございました。今般、イネへの適用拡大申請が出されまして、初めて食用への適用拡大が申請されたということで、平成 15 年 12 月 25 日付けで意見聴取がされておりまして、併せてポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されておりまして、この点については平成 18 年 7 月 18 日付けで厚生労働省より意見聴取されております。

第 8 回総合評価第二部会で ADI が決定いたしました。

この評価書の 5 ページ、「要約」の下の方、「発がん性」のところにアンダーラインで文

章を書かせていただいております。ラットの発がん性試験において、肝細胞腺腫の発生頻度が増加していますので、下線部のように記述をしております。この発がんメカニズムについては、メカニズム試験を後ろの方で書かせていただいているんですが、非遺伝毒性メカニズムで、プロモーション作用であるということが確認されております。

この剤を投与したことによります毒性所見の主なものなんですけれども、神経症状が観察されております。振戦、痙攣、流涎といったような症状が高用量側で出るんですけれども、こういった神経症状について、先生方に詳細に検証していただきまして、比較表を 27 ページ、28 ページに書かせていただきました。「表 25 各試験における無毒性量、神経症状に関わる最小毒性量及び毒性所見」ということで、すべての毒性試験についての NOAEL で神経毒性がない閾値がとらえられていること。

それから、神経組織に器質的な変化も伴わないということで、今回最終的には ADI を設定できるだろうという結論になりました。

30 ページ、31 ページに各試験における無毒性量の最小値が記述されておりまして、このうちラットの 2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験における最小の無毒性量が 2.2mg/kg 体重 / 日でございますので、安全係数 100 で除した 0.022mg/kg 体重 / 日を ADI とするという結論をいただきました。

以上です。

鈴木座長

ありがとうございました。

結構この剤は議論が払底いたしまして、特にあまり見慣れない神経毒性と言いましょるか、23 ページ表 23 のラット 2 世代繁殖試験で妊娠している雌で脊椎を骨折脱臼するというような、明らかにこの剤に起因する話なんです、見たことがないような変化があって、これは何だろうということもかなり議論に時間がかかった理由の 1 つになっております。

全体としては、補佐が説明してくれましたが、27 ページ、28 ページに神経症状について、各試験の話と一般薬理試験の話、それから最終的な 30 ページ、31 ページの毒性試験での一般的な無毒性量との話、これらを比較してみると、非常に高い用量で実際には神経症状が出てくるんだよという話が確認できたということで、ADI 設定までいくことができたという経過になっております。

これについては、総合評価第二部会の小澤座長が今日お見えになっていますから、簡単に説明していただけるとありがたいと思います。

小澤専門委員

本剤の毒性発現機序として神経毒性のことが、今、鈴木座長から指摘がありましたように、ありました。そのことが30ページにまとめられておりまして、30ページの真ん中辺りにアンダーラインで示されております。

本剤の毒性の発現プロファイルをよく調べますと、確かに代謝の側面から考えますと、本剤メタアルデヒドから速やかにアセトアルデヒドに代謝されてくることは間違いのないんですけれども、神経毒性に関しては、メタアルデヒドはアセトアルデヒドへの変化は早いんですけれども、残っておりまして、そのメタアルデヒドとアセトアルデヒドがともに神経毒性を発現すると考えられました。

そのメカニズムについては、アンダーラインに書かれていますように、神経系のモノアミンオキシダーゼの上昇を惹起することによって、脳内の抑制性の神経伝達物質であるGABAの濃度低下を引き起こす。それに伴って種々のセロトニンですとか、ノルアドレナリンとかが関連して減少してGABAの濃度低下が同時並行的に起こるということで、結果としては、痙攣誘発の閾値が低下しているという考えが一番妥当ではないかと思われました。

もう一つ大事なことは、このアンダーラインの下から2行目に書かれておりますけれども、「神経系の器質的な変化を伴っていない」ということから、回復性がある。これが重要なポイントの一つであると思えます。

以上でございます。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

今ので神経系の話は大體御了解いただけましたでしょうか。

もう一つ残っている問題が、がんの問題でして、25ページに中期発がん試験というのが行われております。これは吉田先生か柳井先生かどちらかが、簡単に説明していただくといいかなと思えます。

吉田専門委員

25ページ14の「(1)ラットを用いた *in vivo* 中期肝発がん試験」で、本剤がラットの慢性毒性試験で肝腫瘍が上がったということで、その目的がイニシエーション作用かプロモーション作用かということを確認するために、DEN という発がん剤をあらかじめ投与して行う2段階、いわゆる中期肝発がん試験が行われました。

その結果、発がん剤を投与した群に腫瘍が増えたということで、これはイニシエーション作用ではなくて、プロモーション作用。この場合の最初のエンドポイントは、GST-P という、酵素が関わってくるのですが、それを最終のエンドポイントとして計測しました

が、それが増えたということで、今回はプロモーション作用だということが確認されたということで、私もこれはプロモーション作用ということでよろしいかと思えます。

鈴木座長

どうもありがとうございました。柳井先生、今のでよろしゅうございますね。

柳井専門委員

しっかりしたフォローアップの実験だと思えますので、信頼性のあるデータと考えます。

鈴木座長

そうしますと、要約のところでは作用機序は非遺伝毒性メカニズムでありと、これは中期発がんの実験をやっているから、きちんとそう書いて、閾値を設定することは可能であるという書き方にしておくということでよろしいかと思えます。

そうしますと、ADI の設定のところなのですが、慢性毒性 / 発がん性併合試験のラット 2 年間の試験のところでは、雄の 2.2mg/kg 体重 / 日というのが一番低い NOAEL となります。そうしますと、安全係数 100 として 0.022mg/kg 体重 / 日が ADI に決まったということになります。

これで御異存なければ上の委員会の方に送ろうと思えますが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、ADI が決まったということで、本日の審議しなければならぬ 3 剤については一応審議が終わりました。

そのほかのことについて事務局から連絡がありましたらどうぞ。

都築課長補佐

今後のスケジュールを御紹介いたします。今後の農薬専門調査会の開催予定でございますけれども、本日この後、隣の中会議室において第 9 回総合評価第二部会を開催いたします。

また、4 月 11 日に第 10 回総合評価第一部会を開催。

4 月 13 日に第 6 回の確認評価第一部会を予定しております。

また、4 月 23 日に第 4 回の確認評価第二部会を開催を予定しております。

なお、次回の幹事会につきましては、4 月 11 日を予定しております。関係する先生方には御案内させていただきたいと思えます。

鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、今回の第 14 回幹事会を終わりにさせていただきます。
どうもありがとうございました。