

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第9回会合議事録

1. 日時 平成19年3月28日(水) 14:52~17:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(インドキサカルブ及びピラクロニル)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、大澤専門委員、太田専門委員、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、畑江委員、本間委員、長尾委員、野村委員

(事務局)

日野事務局次長、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 インドキサカルブ農薬評価書(案)

資料3 ピラクロニル農薬評価書(案)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから第9回「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、総合評価第二部会の専門委員 6 名に御出席いただいております。

また、親委員会から 5 名の先生、また、農薬専門調査会幹事会より鈴木専門調査会座長、柳井専門委員にも御出席いただいております。

○ 小澤座長

では、本日の議事を始めたいと思います。

本日の議題は、インドキサカルブ並びにピラクロニルでございます。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。

まず、事務局から資料確認をお願いします。

○ 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」。

資料 2 として「インドキサカルブ農薬評価書（案）」。

資料 3 として「ピラクロニル農薬評価書（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した。それでは、審議に入りたいと思います。

本日は、鈴木専門調査会座長及び柳井専門委員が出席くださっていらっしゃいます。

両先生におかれましても、御参加いただきまして、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと存じます。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

まず、農薬インドキサカルブの食品健康影響評価について始めさせていただきます。

本剤の経緯を含めて、事務局から御説明いただきたいと存じます。よろしくお願い申し上げます。

インドキサカルブの評価書、資料 2 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。これまでの審議の経緯が、ここに記載されております。そもそもインドキサカルブにつきましては、2001 年 4 月 26 日に「インドキサカルブ MP」というラセミ体の製剤が農薬登録されました。

その後、世界的にはインドキサカルブの光学異性体のうち、S 体の比率を高めたインドキサカルブというものが流通しておりまして、今回、インドキサカルブの申請というのが厚生労働省を通じてなされまして、審議されているものでございます。

平成 17 年 11 月 8 日付けで意見聴取されておりまして、キャベツ、ダイコン、イチゴ等

に申請がなされております。

また、この剤につきましても、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が告示されておりまして、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ております。

平成 18 年の農薬専門調査会総合評価第二部会、第 1 回会合を踏まえて、昨年 11 月に追加資料が提出されました。今回が 2 回目の審議となります。

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をいただいているところでございます。

農薬評価書につきましては、先生方の御意見を事前に反映する形で、見え消しで作成しております。

また、本剤の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

では、インドキサカルブの審議を始めたいと思います。

今回、追加資料要求事項は、全部で 10 項目ございますけれども、このうちの 3 項目については、インドキサカルブと立体異性体のインドキサカルブ MP の毒性の同等性に関するものでございます。

前回の審議をしたときに、両原体の毒性の同等性について疑問視されまして、審議を中断せざるを得ませんでした。

そこで、今回は毒性の同等性に関する 3 項目について、先に回答をいただいております。

本日は、同等性について御審議いただくとともに、ほかの項目についてもお気づきの点があれば、御指摘をいただきたいと存じます。

まずは、指摘事項の 1 から始めたいと存じます。いつものこととございますけれども、御説明を簡便に、議事の迅速な進行に御協力をいただけますよう、お願い申し上げます。

それでは、指摘事項の 1 でございますが、評価書たたき台をめくっていただきますが、まず、11 ページのところ、ちょっと確認をさせていただきたいことがございまして、それは、植物体内運命試験における、先ほど申し上げました代替理由ということなんですけれども、石井先生より御意見をいただいておりますが、ここはちょっと御説明をいただけますでしょうか。

○ 石井専門委員

植物代謝の試験は、いわゆるラセミ体の試験が出されておりまして、今度の新しく申請されております S 体の多い原体については、試験はされておられません。

ところが、作物の代謝試験を見ますと、S 体と R 体、要するに光学異性体間の挙動に差がないということから、以前のインドキサカルブ MP で行った試験で十分説明ができるということをおっしゃるんですけども、そのとおりにんですけども、ここに書くのかというふうに思っただけです。別に他意はございません。

うちの総合評価に書いておけばよろしいのではないかと思っただけで、これをどこに書くかということで、ちょっと意見を言っただけで、ここで書かれたからいけないということではありません。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、その次に、幾つか石井先生から御意見をいただいています、16 ページには好氣的土壌条件における分解を追加していただきました。

17 ページには、加水分解試験を御追加いただき、19 ページにおいては、MP の水中光分解試験、緩衝液中というデータを追加していただいた。

それぐらいでしょうか。今のところは、石井先生、これでよろしゅうございますか。大澤先生も何か御意見があれば、どうぞ。

○ 石井専門委員

これも、MP と MP ではないものと、両方データが入っているものですから、比較の意味で差があるのか、ないのかをはっきりさせるために、一応、データがあるものを付け加えたということで、今後とも、かなり MP のデータを使って評価するならば、古い方のデータも一緒に入れておいた方がよろしいのではないかと思っただけです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。実は、そういうことが、その後の毒性などの議論でも非常に頻繁に出てくることで、それが一貫してよろしいかなと思います。ありがとうございます。

大澤先生、植物に関して、何かよろしいですか。よろしゅうございますか。ありがとうございます。

それでは、事務局、追加要求事項の 1 から行きますか、それとも問題になっていた 3 ですか、そちらを先にしますか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

わかりました。

それでは、先ほど私が触れましたように、今回は毒性の同等性が疑問視されたというこ

とで、それについて非常に関係が深い、まずは追加資料要求事項の 3、37 ページにございます。

これは、インドキサカルブの回答資料という冊子の一番最後のところに、代替理由書というのが書かれております。

これも、両異性体があるので、非常に混乱しやすいところでございますけれども、インドキサカルブ回答資料の後ろにあるインドキサカルブ代替理由書の 18 ページということですが、これの 19 ページに表がございます。

インドキサカルブ MP 及びインドキサカルブでのラット発生毒性試験の比較があります。両検体の投与量に最大 250 倍、最小毒性量においても母動物で 25 倍、胎児動物で 125 倍もの差がありまして、比較は不可能と考えられる。この用量設定の食い違いと代替可能と判断された根拠は何なんだろうかと、非常にもっともな疑問が出ております。

それに対して回答がここに書かれていて、溶媒、検体を溶かした溶媒がポリエチレングリコールであるか、メチルセルロースであるかという違い。メチルセルロースですと、インドキサカルブ MP というのは溶けにくいので、懸濁して試験を行ったということなのでありますが、その違いに起因するのではないかということでもあります。

江馬先生から溶媒の差がこれほど大きな毒性の差を引き起こすことが説明されれば了承しますというお答えをいただいております。

これは、吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。私も、こんなに溶媒で差が出るのかなと、今回大変びっくりしまして、といいますのは、私が担当いたしました毒性試験は、ほとんど混餌投与で行われておりまして、若干毒性に差はあるのですけれども、それほどオーダーが違うようなものは出ていないので、私は、前回も亜急性毒性、慢性毒性で混餌投与で行われたものに関しましては、代替というので納得していたわけです。

ところが、江馬先生から、激しく、これは全く違うよと、毒性がすごく強くなっているという御意見を見て、確かに溶媒で溶けているか、懸濁しているかというものが違うということがありますが、実際に人で投与される場合は、ほぼ食物中なので、混餌という形が近いので、混餌という形で考えてもいいのかと個人的には考えます。1 つは溶媒としか考えられない。

ただ、回答理由書のところにも、1 つは溶媒だけれども、添付資料のインドキサカルブ MP 代替理由書に表が最初にございまして、もう一つとしては、S 体との比率もあるので

はないかというところが、たしかあったと思うんですけれども、添付 1 の 2 ページ目の上から 5 行目、これは発生毒性とは違って、急性神経毒性になりますけれども。この違いというのが、恐らく 1 つは検体の溶解性、これが私も一番大きいと思いますが、S 体の含有量ということも記載されていますが、大部分は溶解性というように理解していいのではないかと思います。やはり今後、含有量というのは、ほかの試験でも両方で毒性量の違いが出てきてまいりますので、全面的に溶媒だけではないかなという気はしますが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ちょっと確認させていただきたいんですけれども、今、御説明いただいたのは、回答資料のものですね。

○ 吉田専門委員

そうです。回答資料の添付資料。

○ 小澤座長

添付資料というのは、黄色のところですか。

○ 吉田専門委員

黄色のところから一番最後です。代替理由書の黄緑色のページから始まるところで、反復投与神経毒性のところなんですけれども、その 2 ページ目です。

○ 小澤座長

わかりました。確かにこの両誘導体の場合に、S 体が一体何%含有しているのかということが関係するということが言われていますが、これは吉田先生も御指摘いただいたように、一番大きい要素は、PEG であるということのようであります。

それに関して、動物代謝の試験はどうなっているのかなということで、ちょっと気になったところがあって、非常に資料は複雑ですが、抄録のインドキサカルブ MP の代謝試験のところがありまして、それが MP の、後ろから 4 分の 1 ぐらいのところでしょうか、構造式がいっぱい書いてあるところの次のページです。IX の 10 であります。その一番下から 2 つ目のパラグラフですか、予備試験 1~3 というのと予備試験 4~6 というところがあって、予備試験 1~3 では、インドキサカルブ MP をメチルセルロースの水溶液としたが、検体を均一に分散させることができなかつたとあります。

それに対して、予備試験を変えて 4~6 にしたところ、その場合は溶媒にポリエチレングリコール 400 を使ったということなんです、これですと検体が均一に分散したために、本試験で用いる溶媒を PEG400 としたとあります。

もう一つ重要なポイントは、溶解性に関する考察をどこかでしてあったんですけども、その下にポリエチレングリコールは、溶解限界が 19mg/g ポリエチレングリコールということで、非常に溶解性がポリエチレングリコールに対しては高くなっているということがあります。

代謝試験では、ポリエチレングリコールを使って、以下の試験をやっているんですが、MP とインドキサカルブとの間で、ほとんど代謝プロファイルに差はないということがあったので、それは最初に押さえておくべきであると思います。

更に回答資料に実際のデータが出ているところがありますけれども、それは溶解度のデータを比較した表というのは、これはなかったのでしょうか。書いていないですね。では、これは仕方がないんですけども、インドキサカルブ MP、当初、メチルセルロースの水溶性の溶媒で懸濁をさせていたんですけども、ポリエチレングリコールにすると、非常に溶解性が高まって、代謝試験をやると、インドキサカルブ MP とインドキサカルブの間で、ほとんど代謝物のファイルに差がないということが、一番重要なポイントになっています。実際に、江馬先生が御指摘になったところで、一番重要視されている毒性の差というものが、ポリエチレングリコールをインドキサカルブ MP の溶媒として使ったときにどうなるのかということ、そこが一番のポイントになるんですけども、それが黄色のところなんです。

それが、回答資料の 3、黄色のところの次のページに、表 1 に対照して載っています。これを見る限り、これはラット催奇形性補足・予備試験結果ということなんですけれども、これはポリエチレングリコールに溶解後、強制経口投与をしたということでもあります。

そうしますと、投与量が MP では、0、1.5、3、6、12、それからインドキサカルブ原体では 0、1、2、4、8 ということで、S 体の含有量を考慮に入れますと、インドキサカルブ MP ですと、1 対 1 ですから、1.5 は 2 で割って 0.75 ということになるわけですか。

それに対して、インドキサカルブ原体の方は S 体含有量が 80% ですから、0.8 をかけて 0.8、1.6 ということになっております。非常に投与量としてコンパラブルになって、毒性もコンパラブルに、無毒性量で見ますと、下から 2 行目、1.5mg/kg 体/日、これが MP であるのに対して、S 体が多く入っている、インドキサカルブ原体ですと、1mg/kg 体重/日ということになって、毒性もコンパラブルになってしまう。

これが初めから出ていればよかったんではないかと思っているんですけども、ここまで見せてもらえれば、資料の代替は可能と考えていいのではないかと思います。鈴木

先生、何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

今のでいいんですけども、催奇形性のところで、MPとインドキサカルブについての話があるんですけども、MPの抄録については、昔のデータがそのまま出てきています。つまり、CMCに溶かしているんです。

今回、出されてきたインドキサカルブそのものの抄録の催奇形性のところを見ますと、インドキサカルブそのもののポリエチレングリコールに溶いた形での実験がされていて、先ほど小澤座長が説明したのは、予備試験の話だったんですけども、予備試験ではなくて、本試験として、1群25匹でやった試験が載録されているんです。

それを見ると、よりはっきりするんですけども、MPとインドキサカルブをPEGに溶いた場合には、ほぼ同様の変化になりますということになっていまして、では一体何だったのということになるわけです。

結局、CMCに溶いた催奇形性の実験は却下というか、使わないという方針のようです。そうすると、同等だということになるので、でもデータがあったからこういう話になってしまったというふうにはなっているんですけども、本当は何なのというところがわからないんですが、確かに水に溶けないという話でやったことからしか考えられないんですけども、そこをものすごく詳しくは書いていないんですが、とりあえずPEGにラセミ体とS体が多いもの等を混ぜてやった実験では、催奇形性に関してもほぼ同等という話にはなっているんです。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。抄録の方は、今の御説明のように、ポリエチレングリコールの溶解性のいい場合のデータが載せられているということで、これでほぼこの問題は解決したと、江馬先生からの御意見、溶媒の差がこれほど大きな毒性の差を引き起こすかが説明されていると思われまので、これでよろしいかなと思います。何かほかに御意見があればいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

確認しますが、発生毒性試験に関しては、PEGに溶かしたか、CMCだったかということ。S体の混合率についてはどうですか。

○ 小澤座長

ここでは、S体の混合率は、先ほど私が予備試験で御説明申し上げたように、MPで1対1になっているということ。それから、インドキサカルブ原体の方は0.8対0.2になっ

ているということを考慮すれば、大体説明が付くということによろしいかと思えます。

補足しますと、含有率が問題になるのは、短期の毒性のところですので、亜急性あたりまでですと、含有率が結構問題になっているということなので、それはまた後で出てくるかと思えます。

では、よろしければ、前回の追加資料要求事項 6 が問題になっているところですので、そこに進ませていただきます。

追加資料要求事項の 6 は何でしたか。

○ 都築課長補佐

評価書ですと、29、30 ページのところです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。慢性毒性試験及び発がん性試験、これは、イヌの 1 年間慢毒というところであります。追加資料要求事項 2 をそのまま読みますと、これはインドキサカルブの代替理由書 15、16 ページにインドキサカルブ MP 及びインドキサカルブを用いたラットの 90 日間亜急性毒性試験において顕著な差異は認められなかったとあるが、両試験において、MP では 125ppm 投与群雌で 10 匹中 1 匹、インドキサカルブでは 100ppm 投与群雌で 10 匹中 5 匹が死亡しており、差異が認められないとは言い難いということがあります。

これを差異が認められなかったとした根拠、それから代替が可能と判断した根拠は何かというものであります。

これは、インドキサカルブの代替理由書 15～16 ページというところであります。まとめのところでしょうか。MP 原体とインドキサカルブ原体を用いたラットの 90 日間反復投与試験において、観察された所見はほぼ同じでありということになってしまっていますが、これはおかしいですね。

このポイントは、回答の 3 行目辺り、雌ラットの死亡率を比較したところ、インドキサカルブではインドキサカルブ MP より低い用量で死亡が認められた。「死亡率を S 体摂取量で比較すると」というところで S 体摂取量の問題が出てくるようです。両検体の死亡率に顕著な差は認められなかった。

短期間投与による毒性発現は、検体中の S 体の量に左右されるところが大きいと推定されるため、S 体比率が高いインドキサカルブにおいては、インドキサカルブ MP、これはラセミ体というわけですが、それよりも低い用量で毒性が発現したものと考えられたということ。これに差異を、申請者たちは求めているということでもあります。

引き続き見てみますと、これに対し、長期間の低用量投与で認められた血液学的な影響は S 体及び R 体に共通する代謝物に起因するということで、S 体及び R 体の混合物である MP 並びにインドキサカルブの長期反復投与によって発現する毒性影響の強さは同程度であるということで、毒性の発現の原因物質が違うということでもあります。

最後に結びとして、ラットを用いた混餌投与試験では、投与後、約 90 日の時点で、両検体は質的にほぼ同様の毒性影響をもたらし、それらの毒性が発現する用量に大きな差はないと見られた。

したがって、インドキサカルブの長期的な反復投与毒性の評価に異性体比が異なるインドキサカルブ MP の試験成績を利用することは可能であると考えられた。あくまでも条件は S 体の含有比率を考慮に入れればということのようであります。

ということなのですが、それでよろしいですか。

柳井先生、いかがですか。

○ 柳井専門委員

説明は理解できたと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これで今の指摘事項のところは、よろしゅうございますでしょうか。

鈴木先生、ここのところはよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

今の説明で、基本的に短期のところでは S 体の毒性という話のところはいいと思います。数値等々が確認できれば、もっといいんですけども、今ので大体皆さん御了解いただきましたね。

○ 吉田専門委員

慢性毒性試験で死亡が若干違ったということについては、説明がよくわかったと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。次に行きまして、残っているのは急性神経毒性のところですか。

○ 鈴木調査会座長

長期の話は、まだしていないんですね。

○ 小澤座長

長期はまだしていないです。

今のが 6 番の亜急性です。それから江馬専門委員のところをやりましたから、次は 3 番のところですか。ラットの急性神経毒性試験のところですが、これはさっきやりましたか。

○ 吉田専門委員

3 番のところは、先ほどの 9 番のところにも絡んで、代替理由書のところを書いておりましたので、これでよろしいかと思えます。

○ 小澤座長

そうですね、カバーしておりますね。ありがとうございます。

ということで、本剤の代替理由のところの最も大きい問題であったと思われる発生毒性試験のところは、問題解決しまして、その他の 2 点についても、ほぼこれで解決していると思えます。

事務局、どうしますか。ここで止めてしまえますか、それともほかの件で意見がなおありになれば、いただきますか。

○ 鈴木調査会座長

長期の話をしたんですが、20 日を過ぎると死亡例がなくなってくるということから、S 体の話ではなくてという部分は確認しておいた方がよいのではないかと思います。

つまり、S 体、R 体どちらからも出てくる共通のオキシダントの作用を持ったような代謝物が赤血球と反応するために、ハインツ小体といったようなものが出てくるのが、長期の毒性の本体であると、メカニズムについて若干考察したところがあるので、それは、今の 2 のもともとのコメントだと 6 の後ろの部分の方になる説明している部分があって、それはやっておいた方がいいんじゃないでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございました。そうしますと、今回の評価書たたき台でいうと、30 ページの 8 行目以下の辺りが相当しますか。

○ 鈴木調査会座長

そうですね。

○ 小澤座長

30 ページの 8 行目以下、イヌの 1 年間慢毒のところ、毒性所見は表の 24 にまとめられておまして、それが 31 ページにあります、640ppm 以上投与群で、ハインツ小体の出現が見られるというところがあります。

1 ページ戻っていただいて、30 ページの 9 行目以下、血液学的検査において、640 及び

1280ppm 投与群では、赤血球ヘモグロビン、ヘマトクリット減少に伴ったハインツ小体及び網状赤血球の有意な増加が認められ、多くの個体が臨床学的に貧血であると判断された。ハインツ小体の増加は、ヘモグロビンの酸化変性が起きたことを示しており、血液学的影響が赤血球オキシダントによる酸化ストレスに起因していることを示唆している。こういう記述があります。

これについては、代謝物を見ていただいた方がいいのかと思いますけれども、代謝物の一覧、構造式の一覧表がありまして、それが IX の 5、インドキサカルブ MP ですから、IX の 3 から IX の 4 というところに、代謝分解物一覧表というのがございます。

この中で、オキシダント的な作用を示すものということですが、IX の 5 ページの 17 ですか、P0036 がいいんじゃないかと思うんですが、これは典型的な芳香族 1 級アミンということで、こういう代謝物が生成する剤においては、しばしばイヌが一番感受性が高いわけですが、イヌの慢性毒性試験においてハインツ小体の惹起並びに、ここに書かれているようなヘモグロビンの酸化変性を伴う貧血が見られるというわけでありまして。

ここで本剤においても、P0036 のようなハインツ小体の原因になり得るとされる代謝物が明確に出ているということが示されていまして、そのことがイヌの長期の血液毒性の原因と考えられるということでありまして。

このところは、これでよろしゅうございますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今のでいいんですけども、どこにあるのかと、さっきから探しているんですが、90 日間混餌の問題で、MP とインドキサカルブの実験を比較した部分があって、それによると、貧血が出てくるような用量とかの全体の無毒性量というのは、ほぼ同じであるよという話があって、つまり、短期の試験だと、S 体が毒性の主体になるんだけど、長期になると、全体の含量、つまり、S 体、R 体ともに代謝物の今の 17 というところが出てくるんですから、全体の含量のところは毒性の発現にかなり大きな寄与をするという話になってくるので、ちょっとややこしい変化なんですけれども、最初は S 体の毒性。

慢性毒性になると、そうではなくて、S 体、R 体のラセミ体のところの問題と、それから今度のインドキサカルブのところの問題は、含量自体が効いてきますというので、毒性の表れ方が変わるというのを示している表がどこかにあったような気がするんです。

○ 小澤座長

それは、インドキサカルブ回答資料というもののオレンジのところがあるんですが、これは回答資料 2 というところ、オレンジの次の 2 ページ。右肩に回答資料 2 と書いてある

ところなんですけれども、これの真ん中辺り、4パラ、一方以下のところはいかがでしょうか。ここに書かれているように思います。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。それで、その次のページに表が載っているのので、それを参照すると、今の話が見えるかなと思います。

○ 小澤座長

そうですね。これを見ますと、一番右がインドキサカルブ原体、S体含有量の多いもの。

それと、一番左のMP、90日試験の投与終了時というのを比べると、貧血が125、それからインドキサカルブの方が200と100、こういうことで、S体、R体、これは両方の合計値ということになるわけなんですけれども、合計値が最も毒性を説明できるパラメーターになる。そういう解釈でよろしいかと思いますが、いかがでしょうか。

発がん性試験は1個しかしていないんですね。ありがとうございます。

そうしますと、これは、ここで終わりですか。

○ 都築課長補佐

前回、指摘事項を10個いただいて、それについて順次確認をするという作業を途中までやっていたところで、そもそもの代替理由というのが疑義が生じてしまったために、審議が途中で終わっていたんですけれども、今回、同等性を認めて、インドキサカルブの毒性を見るときに、MPの試験で一部読み替えをしてもいいだろうという御了解をいただきましたので、改めて10個のうち3つは解決をしたということで、残り7つについて申請者に回答を求めて、次回にまたこの場で先生方に御検討をいただきたいと思います。

インドキサカルブについては、本日は、ここまででよろしいかと思います。

○ 小澤座長

わかりました。どうもありがとうございました。それで、ほかの先生方もよろしゅうございますでしょうか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

今回、PEGの問題が出たことによって、発生毒性試験や急毒は必ず強制経口投与でしますので、評価書に何らかの形で、溶媒は今まで書いていませんでしたね。書いておくというのは、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

一部確認部会の方で、コーンオイルに溶いたというような話のところは、皆さん了解を得ないまま、そういう記載を括弧付きで入れておきましたので、今後、入れておくような形にした方がいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、各毒性試験に用いた溶媒の記載を忘れないようにしていただくということを伝達いただければと思います。どうもありがとうございました。どうぞ。

○ 柳井専門委員

ちょっと用語のことなんですけれども、たたき台の 32 ページの上から 9 行目で、脾臓の脾大食細胞と書いてあるんですけれども、28 ページの表の方はマクロファージという表現を使っているので、どちらかに統一した方がいいのかなとか、同じことなんですけれどもね。

○ 小澤座長

先生は、どちらがよろしいと思いますか。

○ 柳井専門委員

よくマクロファージを使うんですけれどもね。

○ 小澤座長

ほかの毒性の先生方はいかがですか。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

では、マクロファージで統一をしていただくということで、よろしいですか。

○ 柳井専門委員

もう一点なんですけれども、25 ページの 1 行目と 2 行目に関わるんですけれども、赤脾髄での赤血球造血亢進というんですけれども、ほかのところでも脾臓の場合は、赤血球髄外造血亢進というふうに「髄外」を入れた方がより正確であると思います。細かいことなんですけれども、すみません。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では「髄外」という言葉を入れるということです。

今のところの場所は、事務局、大丈夫ですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

ほかに何かございますでしょうか。ありがとうございました。

それでは、代替理由に関しては、これで私たちも確認ができたということで、更に継続審議ということになると思います。ありがとうございました。

それでは、次の剤に行きたいと思いますが、事務局、これで次に行きますか。

○ 都築課長補佐

一旦、休憩をとりませんか。

○ 小澤座長

少し休みましょうか。それでは、3時45分からということで、よろしく願いいたします。

(休 憩)

○ 小澤座長

それでは、時間ですので、次の審議に入ります。

農薬ピラクロニルの食品健康影響評価について開始いたします。

まず経緯を含めて、事務局より御説明をいただきたいと思います。よろしく願いします。

○ 都築課長補佐

資料3の3ページを開いていただけますでしょうか。ピラクロニルにつきましては、農薬取締法に基づきます適用拡大申請がされておりました、平成18年1月13日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

適用拡大申請されている作物は水稲です。

平成18年の農薬専門調査会第41回会合を踏まえまして、平成19年1月に追加資料が提出されました。今回は2回目の審議となります。

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た、各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は、先生方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

また、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

ありがとうございました。

それでは、ピラクロニルの審議を始めたいと思います。

追加資料要求事項は、全部で 12 項目ございます。1 項目は動物代謝関連。他 11 項目は毒性関連でございます。

まずは動物代謝の部分から始めたいと思います。評価書たたき台の 11 ページを御覧ください。これは動物代謝関連で平塚先生から要求事項が 3 点出ております。

農薬抄録の 360 ページの表 1 は、低用量及び単回経口投与後の排泄のバランスを出しているものですから、高容量投与群で確かに尿排泄速度が明瞭な性差があるということでもあります。この理由について考察してくださいというものであります。

回答は、尿排泄速度がホルモンによって調節されています。肝臓での蓄積性に影響するという研究報告もあります。ピラクロニルでは低用量での尿排泄速度には性差がなく、また、組織・臓器中の濃度にも性差がないことから、高投与量での初期の尿排泄速度の性差は、腸肝循環における吸収の差と肝臓での濃度（蓄積性）に起因すると考えるという回答になっております。

平塚先生から、これで必ずしも十分とは言えないけれども、PFCA 投与ラットに関する類似の報告例も提示されているので、本回答を了承する、とあります。

私も大体ここで言われていることで、初期のところは確かに雌の方が排泄が非常に顕著に遅れているのですが、72 時間辺りで追い付いてくるということでもあります。これは腸肝循環の差と肝臓での蓄積性ということで、事実としてはそう考えるしかないので、細かいメカニズムについて、これ以上追及するというのは無理ですし、長期になれば排泄も追い付いてくるということから、私もこれで仕方がないのではないかと思います。

次が、動物代謝の抄録 285 ページにラットにおけるピラクロニルの想定代謝経路というのがございまして、親化合物から X への代謝中間体として、テトラヒドロピラゾロ[1,5- α]ピリジン環 7 位の水酸化体が検出されていないことに関して考察をしてくださいということが出されております。

回答は、テトラヒドロピラゾロ[1,5- α]ピリジン環の 7 位は、構造的に水酸化を受けやすく、水酸化体は隣接する橋頭位の窒素原子の影響で開環しやすくなっていると考えられる。したがって、I から X に行くと言っているわけですが、このため 7 位の水酸化体は生成するものの、速やかに開環するために検出されないと推測される。

この反応が雄で優位に起こることに関しては、ラットでの腸肝循環における吸収あるい

は肝酸化酵素の誘導能の性差に起因するものと考えられるとあります。

回答を了承するが、条件が付いています。これはテトラヒドロピラゾロ[1,5- α]ピリジン環の水酸化の置換位置を考察したり、あるいはこの構造と類似した抗がん剤イリノテカン水酸化体の生成と開裂したカルボン酸体の生成について考察しております。

これはヒトですから、ラットと状況が随分異なるのですけれども、ヒトでは薬物代謝型の一番重要な酵素である CYP3A4 によって触媒されると報告されておまして、このことによりというところも飛躍があるなと感じるところなんです、ラットではピロリジンを介してカルボン酸体になる反応が主要な反応の 1 つであることが伺えるということと、CYP3A サブファミリーの酵素が関与しているのではないかということをお寄せた回答となっているわけです。

回答としては、その誘導能の性差ということを行っているのですが、平塚先生はその部分にはちょっと不満があるよということでもあります。

平塚先生の御意見の 2) のところ、7 位水酸化が雄で優位に起こる要因に、肝臓の第 I 層酵素の誘導能の性差を上げているが、ピラクロニル投与による酵素誘導において、顕著な性差が認められた CYP 分子種は 3A2 のみであります。その性差はむしろ雌の方が高い酵素なんですね。ですので、この考察では説明ができないのではないかと。私もこれは賛成します。

また、ラット肝には、これはもう非常に有名な事象であります、1980~1990 年代にかけて、セックススペシフィック P450 ということで、非常に研究がなされましたラットの性特異的な CYP 分子種 2C11、これは当初メールと称せられた分子種があります。CYP 2C13、これは雄と書いてありますが雌です。雌の発現も知られておまして、特にこの CYP 2C11 というのは肝臓での含量が非常に高く、雄ラットの肝臓の P450 の大体 3~4 割ぐらいを占める酵素分子種でありますので、この分子種の関与についての可能性も考察してもらいたいというのは、私も全く賛成します。この平塚先生の回答と、私もこれは非常に尤もな御意見だと思うので、これをどう取り扱うかを考えたいところがあります。

つまりこの ADI の設定において、それほど大きな影響を及ぼす問題ではないので、これはコメント対応というような書類行為をしなくてもいいのではないかとこの気もいたしますので、今後の追加資料要求事項に関する毒性の先生の御議論も併せて考えたいと思います。

3 つ目の指摘事項であるプロパルギル側鎖の酸化的脱離に伴い、2-propynal が生成した可能性を検討してください。その毒性について文献を収集して考察してくださいというこ

とであります。

申請者側は、その可能性は高いと。毒性に関しては十分な報告はないのですけれども、propargyl alcoholの毒性と似ていると思われる。この物質は反応性が高くて、グルタチオン抱合体になるだろう。一部は酸化してカルボン酸まで代謝されるので、代謝物としては検出されないという推測を出してきております。これの回答を了承するという事で平塚先生から御意見をいただきました。私もこのことに関しては、申請者の反応機構の考察も行っていて、これは妥当だと考えますので、了承いたします。

以上が動物代謝の回答なのですが、何か御意見がございましたら、よろしゅうございますでしょうか。

そうしますと、次が追加要求事項の②であります。これは評価書たたき台の20ページでありまして、高木先生から急性神経毒性試験成績を提出すること。ただし、神経系に対する影響が既に示唆されている試験があつて、急性神経毒性試験を省略できる根拠があれば根拠を示してくださいということになります。

回答はここに書かれているように、結論から言うと試験成績の提出は不要であるということになりますが、高木先生からは基本的には了承するけれども、必ずしも賛成できないところもあるよということになりますが、これは毒性の先生から何か御意見があればいただきたいと思います。

吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

私も確かに回答内容で高木専門委員がおっしゃっているように、急性毒性試験の結果と薬理試験の結果が一致しないところはあるのですけれども、私は特に急性毒性の結果をもって、急性神経毒性が必要とは思えないです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ここは高木先生も基本的に改めて試験成績の提出を求めないということで、ほかに特段の御意見がなければ、これでよろしいかなと思いますが、よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、追加資料要求事項-③、評価書たたき台の23ページ。これが吉田先生からですので、お願いいたします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。この剤につきまして、亜急性毒性試験がラットにおいて2回行われているのですが、1回目の試験が21ページから90日亜急性毒性試験①として、2回目の試験

が(2)で②として行われているのですが、この表17と表19を比較していただきますと肝臓の所見なのですが、1回目の試験では4000ppmで、雌雄とも小葉周辺性の肝細胞肥大が認められております。

この剤はプロトポルフィン系のことがありますので、褐色色素も出るのですが、そこがはれていて、ところが表19を見ますと用量は同じ4000ppmですが、雄では小葉周辺性で、雌では小葉中心性となっております。写真も付けていただいて、確かに雄は周辺性で、雌は中心性。マウスは中心性です。

この試験におきまして、先ほどの小澤先生のと関連するんですが、P450の酵素を幾つか測っていただいています、それで性差が出るということなのですが、恐らく誘導されたのは、通常は小葉中心性に分布されている酵素なので、何で小葉周辺性なのかなという疑問が残りましたが、今の小澤先生のお話を聞いて、そういう性差があつて誘導されるような酵素も関連しているのではないかと思うので、もし代謝の先生がそのことをお聞きになるならば、更にそのことも関連しているのではないですかと併せて聞いていただくと大変今後の参考になるかなと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。このラットの肝臓における各種チトクロム P450 分子種あるいは UDP グルクロン酸転位酵素の分布というものは、かなりしっかりわかっているはずだと思うんですね。ですので、肝薬物代謝酵素の分布との関連をもう少し考察してくださいということとは言えると思います。

そういうコメントを出すことが果たしてここで回答を更に毒性学的にもブラッシュすることになるかということだと思います。

○ 吉田専門委員

病理の所見というのは相対的なものですので、恐らく中心部も腫れていて、辺縁部も腫れていて、より辺縁部の方が腫れていれば、そちらの所見が目につくので、むしろ周辺性肝細胞肥大という所見を取ってくると思うんです。

この薬物代謝酵素の結果から言うと、恐らく小葉中心部が腫れていてもおかしくない結果ですので、恐らく中心部も腫れることが肝細胞の肝重量を上げている1つの原因になっていることは了承しますので、私の質問自体に関してはこれ以上の回答を求めるものではないのですが、今、小澤先生なり平塚先生がおっしゃっていたことと関連して、もしお聞きになるならば2C11の分布としてはどちらが考えられるでしょうか。び慢性であれば両方が腫れていいわけですから、そこを聞いていただければと思う程度で、特に追加

要求としては結構かと思います。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございました。

興味としては非常に聞きたいなと私も思いますが、最後まで追加資料要求事項の回答を見せてもらって、どういう形で申請者に投げるか考えるのがよろしいのではないかと思います。

それでは、ほかに特段の御意見がなければ、④を見ていただきたいと思います。よろしいですか。

それでは、評価書 25 ページ。これは高木先生からですけれども、11 にまとめたということですので、ここは後にしましょうか。

27 ページの吉田先生の御指摘はいいですね。

28 ページの追加資料要求事項④です。これは雄の胃粘膜異形成が 5ppm と 500ppm で増加している。ただし、毒性としないということなのですが、理由について背景データを示して説明すること。組織写真を提出することということでもあります。これは申請者からきちんとした回答が出てきているようですね。これはよろしいということでもあります。

心臓重量に関する事務局からの御質問ですが、これは吉田先生から毒性としなくてもよいということで、これはよろしいですね。

○ 吉田専門委員

これはいつもというわけではなくて、今回、例えば心肥大とかそういう問題もございまずので、心臓については、必ずしもいつも重量増加にしてはいいというわけではないのですが、組織所見が特に出ておりませんので、今回はよろしいかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ほかの先生がよろしければ、次の追加要求事項⑤でございます。30 ページです。ここは長尾先生ですか。抄録 187 ページに記載の繁殖性に関する指標のうち、交尾所要期間の中央値を交尾成立までの期間に修正すること。

交尾率の算出の式が理解しづらいので、通常 $\text{交尾率} = (\text{交尾雌数} / \text{交配組数})$ を示すこと、ということです。ペアに対する雌の数ということです。

交配雌の受胎率を削除し、繁殖性の評価に役立つ資料のみを抄録に記載すること、ということでもあります。回答は修正して記載しましたので、了承しますということですが、何か特段の御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、次にやはり繁殖ですか。追加資料要求事項－⑥で、191 ページということがあります。これは 191 ページ、193 ページの病理組織学的検査結果の記述において、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が目すべき所見であったという記述は、その理由を記述してくださいということでもあります。

これは抄録作成時に「noted」という言葉があって、これを「注目すべき」としたための誤りであったので削除したということでもあります。これは了承ということでもあります。これはよろしいかと思えます。

次は⑦で、これも長尾先生です。母動物の一般状態を再確認しつつ、抄録 206～207 ページの「母動物に明らかな毒性が見られた用量で確認された奇形であり…」という部分を再考察してくださいということと、2 番目の胎児に認められた肩甲骨の肋骨方向への湾曲。これについて、写真と背景データということで、これも適切に写真も出ているようですし、背景データも出されているようでもあります。

1 番のところに関しては、再考察して結論を直してくれているようで、長尾先生から回答を了承するということではありますが、これはよろしゅうございますでしょうか。

鈴木先生もよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、追加資料要求事項－⑧です。これは江馬先生、長尾先生の両先生からです。抄録 208 ページからです。ラット催奇形性試験（2004 年実施）について、以下の書類を提出すること。1998 年と 2004 年の 2 つのラットの試験結果の相違について、次の①～③に注意しつつ考察してください。系統の違いと母体毒性の差異、胎児に見られた異常の発現の相違ということでもあります。

これは回答は、2004 年の試験において毒性がより強く見られた要因は、投与期間が長く検体の暴露総量が大きくなったということである。胎児に対する影響も 2004 年では 225 mg/kg 体重/日投与群での体重低下は母動物に対する毒性影響を反映している。

一方、奇形学的検査結果に 98 年の試験で腎盂拡張や肩甲骨の異常が認められ、2004 年では影響が認められなかった相違については、系統による検体に対する感受性の差であろうということで、両先生とも回答を了承してくださっています。よろしゅうございますか。

次が、追加資料要求事項－⑨、34 ページでございます。ここはウサギの催奇形性試験に

関して、以下を提出すること。これは抄録で言うと 214 ページのところです。

ラットの催奇形性試験だけを追加し、ウサギについては追加しなかった理由について。

胎児体重及び頭臀長は、雌雄別々に集計し、検定し直してください。

本試験で観察された種々の異常について、程度と特に胸骨分節の変化は、分類をして再評価をしてくださいということでもあります。

胎児異常の最新の用語と分類に基づいてください、ということ。

実施施設において、つまり背景で見られたこれらの所見について写真を提供してください。

更に、背景値は何例の所見から得られたものかを提出してください。

尾椎の化骨数で各群を比較した結果を提示しつつ、「13 以下」で分類した理由を示してください、ということでもあります。

回答は、それぞれについて丁寧に出されて、江馬先生から回答を了承しますということでもあります。これはよろしいでしょうか。

次が⑩でございます。農薬抄録の 218 ページ。

骨格異常の表の中段にラット催奇形性試験の投与量が記載されているので削除。これはそうしましたということでした。

追加資料要求事項－⑩です。ここは少し議論をしたいかと思いますが、本剤のプロトポルフィリノーゲン－IX オキシターゼ (PPO) 活性阻害も踏まえて、以下の点に注意した総合的な考察をしてくださいということでもあります。

1) が貧血あるいは貧血傾向について、ラットの結果から小球性低色素性貧血としているが、赤血球数の増加所見、脾臓における色素沈着の増加など、小球性低色素貧血とは一致しない所見が見られるということで、貧血の原因について考察してくださいとあります。

回答は次のページにあるように、結論的には原因を特定するには至らなかったということなのかもしれませんが、これについてはいかがでしょうか。

これは鈴木調査会座長から、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

一応そこに書いてあるような話のことで、PPO 阻害の問題でプロトヘム合成が阻害された結果、この貧血が誘発されたというのが一番大きな推測になっています。

例えば網状赤血球だとか髄外造血、あるいは骨髄の造血亢進といったようなものも、この貧血に対する適応反応だろう。脾臓のヘモジデリン沈着については、非常に限局されていることから血中のビリルビンの増加がないので、溶血性貧血ではなくてヘム合成阻害に

基づくものだという話で、異常な赤血球、もしくは使われなかった鉄が再利用のために脾臓で捕捉された結果だと推測しています。

赤血球数が増加傾向を示したことに關しては、ラット、イヌともに高投与群では摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が見られたので、血液濃縮に伴う2次的な増加ではないかと考察していますが、最終的に原因はわからないということで、高木専門委員もこの件に關しては回答を了承するとしております。ほかの病理の先生方に御意見を伺っていただきたいと思ひます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

それでは、柳井先生、吉田先生、いかがでしょうか。何か御意見があれば、お願いします。

○ 柳井専門委員

この回答でかなり理解できると思ひますし、かなり真面目に返答されていると考へます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。吉田先生はいかがですか。

○ 吉田専門委員

まだわからないところが随分あるんだなということなんですが、ピラクロニルからの貧血のメカニズムは説明してくださっているので、了承したいと思ひます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、2) です。コレステロール増加及び血中リン酸減少等の血液生化学的変動と毒性の關係ということなのですが、これはラット、マウス、イヌに共通して血漿中の総コレステロールの増加が見られていますが、本検体のPPOの阻害作用により高投与量の場合にはプロトポルフィンのIXが蓄積して、胆道系に影響を及ぼした結果、生じたと推察しています。

ラットの血漿中の γ -GTPあるいはイヌのALPの上昇に關しても、胆道系障害に關連した変化ではないかということで、これは高木先生は了承をくださっているようですけれども、ほかの先生方から何か御意見があれば、いただきたいと思ひますが、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

非常に悩ましい質問をしたので、やむを得ないかと思っているんですが、実は血中のリ

ン酸の話のところは、この項目の中では触れてくれていなくて、恐らくその次の腎毒性との関連のところで見るという意味合いだろうということで、とりあえず、よしとするかとは思っているんですけども、コレステロールの増加のところは、もう少し代謝の関係で言えたのではないかなとは思っているんですが、その辺は小澤先生はどんなふうに考えられますか。

○ 小澤座長

そのことに関しては、例えばコレステロールの合成化あるいは側鎖の水酸化とか、合成する方と消えていく方とのバランスになると思うんですが、そういうところに関与する遺伝子産物というのはかなりよくわかってきていますので、やってもらえれば、何か出てくるかなと思いますけれども、どうでしょう。そこまで要求するかどうかということはありません。

○ 鈴木調査会座長

基本的には薬物代謝酵素誘導との関連で論じてくれていたら、わかりがよかったんですけどもなと思っていましたんですけども、その辺りが胆管の方の話と病変で、これは肝障害が起こっているからコレステロールが上がったんだよねという話なんですけれども、仕方がないかとは思っていますが、本人としてはもう一歩突っ込んでほしかったなとは思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。総コレステロールに影響を与えるような薬物代謝酵素誘導となると、いろいろ難しいところもあるような気がしますし、トランスポーターのようなものも考えなければいけないのかもしれないかもしれません。私としてはこれで仕方がないかなと思います。

では、3)に行ってもよろしいでしょうか。3)が尿 pH 並びに尿素窒素、クレアチニンの変動及び腎臓好塩基性尿細管等の腎毒性について考察してくださいということになります。

これは回答として、腎毒性の可能性に関しては、種々の関連項目が変化したが、一定した変動は見られず、また病理組織学的にも異常がなかったことから、その可能性は低いものと判断されたという非常に悩ましい書き方で、ないとは言っていないし、可能性は低いものと判断されたということになります。

これに対して、高木先生からは、マウスの 90 日間の 2000ppm での塩基性尿細管が長期試験で見られないということを根拠にして、毒性学的な意義がないとしているけれども、マウスの 18 か月の試験の最高用量は 500ppm であって 2000ppm ではないわけで、90 日試験に比較して用量が低いわけです。したがって毒性学的意義がないとは言いきれないの

ではないかという御意見が出ております。

また、本検体の腎臓への影響はないものと判断されたという結論も言い過ぎなので、修正すべきであるという御意見が出ております。マウスの90日間の亜急性ということは、ちょっと戻らないといけないのかと思いますが、たたき台の24～25ページのところであります。

高木先生から⑩にまとめましたという注釈付きで、雄マウスの2000ppm投与群での塩基性尿細管増加は、尿素窒素も増加していることから、毒性と考えるべきではないかという御意見が出ております。

事務局から、UREAが雄の200ppm群でも有意に増加していますけれども、これはどうしましょうかということもあります。

更に前回の調査会では、雄のUREAの増加(200及び2000ppm群)と塩基性尿細管(2000ppm群)、雌雄(全投与群)でのリン酸の減少ということなんですけれども、これについて腎毒性の可能性を申請者のコメントを見て、総合的に判断することになっていましたということでもあります。

このことも考え合わせて、この追加資料要求事項-⑩の3)について議論をしたいかと思えます。

では、鈴木先生、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

まず病理の先生方に塩基性の尿細管の変化がどの程度悪影響なのかということ。恐らくは再生性の尿細管を示しているんでしょうということなんですけど、腎機能全体にどのくらい影響を及ぼすのかということについて、本当は教えていただかなければいけないんだろうと思っています。

仮に比較的広い範囲の尿細管がダメージを受けて、再生して、その再生した時点ではある程度、機能が回復しているのであれば、これをどう取るか。壊れた時点で腎毒性があったよ。でも、今はどうなのという話のところをどう見たらいいかということになってくるんですけど、そのときに腎機能のラフなマーカーとして尿素が血中で増えているということ。を1つ目安にして、クレアチニンのところがそんなにはっきり動いているわけでもないの、尿素の血中が高くなっているという話を見て、機能もやはり落ちているという話が見れるのであれば、その部分はとりあえず毒性と取ってもいいかな。

リン酸の話は、ここの2のところでも少し不満だという話をしたんですが、腎機能との関連で見ますと、なぜか知らないけれども、リン酸が確かに60～70%くらいの話になってい

るんですけども、これにはいろんなことが絡んでくるのですが、通常、血中でもし本当にリン酸が下がったとすれば、カルシウム辺りが必ず上がってくる話になるんですけど、カルシウムには全く変動がないので、これは測定の何らかのミスといったことが考えられるのではないかと、実はこれは薬物によって引き起こされた変化と取らない方がいいのではないかと、個人的には感じています。

その上で考えますと、腎毒性はないとか、あるいはここではないとは言っていないんですが、腎毒性の可能性は低いという表現をどう解釈してあげるかということになるのではないかと思います。

最終的に NOAEL をどうするかとか、そういうところの話なんですけど、高木先生の意見も入れると 2000ppm のところでの尿素の増加と腎臓の好塩基性の尿細管を一応所見として、悪性のものとして取って付け加えておく。ただし、200 のところで見られていたような尿素の増加に関しては、形態の異常を伴っていないので、あまり大きな影響はないだろうとして、200ppm 以下、毒性所見なしという形で雄の方は考えてもいいのではないかと、このことを考えておりますが、病理の先生方に解説を更にしていただくと助かります。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

では、吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

この追加資料要求事項⑪の 3) ですね。腎毒性なのですが、まずマウスの 90 日で拝見する限り、これは農薬抄録 130 ページに当たると思うのですが、重量的な増加は認められません。ここに非腫瘍性病変、14 週間終了時とありまして、肝臓は最高用量群で上がっているのですが、腎臓につきましては、塩基性尿細管が雄では 10 分の 0 に対して 10 分の 4 と有意を持って上がっておりますが、雌では一切そういうことは認められておりません。

この塩基性尿細管というのは、座長がおっしゃったように再生性の変化なんですけど、再生性の変化があるということは、その前に障害があるということなのですが、確かに塩化水銀とか、そういう激しい尿細管に毒性を与えるようなものと塩基性の尿細管というのは出ますが、これはある意味では慢性腎症の初期段階としても初期病変としても出ますので、毒性の場合はび慢性に起こります。そういう場合は腎臓重量もほぼ上がりますので、この変化については、まず 90 日についてはあまり毒性としなくてもよろしいのではないかと思います。90 日については、毒性学的意義はあまり高くないと思います。

18 か月になりますと、むしろ初期の腎臓毒性というものは、慢性腎症がかぶってくるも

のですから、はっきりしないことがげっ歯類では多いと思います。

ただ、その場合は最終的な慢性腎症の発症率が上がったりすることが多いのですが、これにつきましても抄録の 178 ページが恐らくマウスの非腫瘍性病変の一覧表ですが、この 178 ページの表で拝見する限り、慢性腎症が上がっている所見はむしろなく、これは体重増加抑制等がありますと減少する所見でもありますので、雌ではむしろ減っております。慢性毒性試験からもあまり腎毒性を疑わせる所見はないというのが結論なんです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。吉田先生は、90 日、180 日ともに腎毒性に関しては可能性はあまり大きくないという申請者と同じ意見でいらっしゃるわけですが、柳井先生はいかがでいらっしゃいますでしょうか。

○ 柳井専門委員

私の方は、塩基性の尿細管については再生あるいは変性と解釈すると、やはり幾つかのパラメーターが動きかかっているので、少し無視できないところがあって気になるんです。連動して動いているということは、はっきりとした毒性かどうかということもわからないけれども、かなり薬剤の影響は受けているというので、ある程度拾う必要があるのかなどか思うんです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。この評価書たたき台で 24 ページの表で 2000ppm の雄の UREA 増加と腎臓の好塩基性尿細管というところ。そのほかに柳井先生として、何か付け加えて、ここに載せた方がいいというようなパラメーターはございますでしょうか。

○ 柳井専門委員

それがかなり大きなものだと考えているんですけれども、あとのパラメーターについてはあまりはっきりとしていないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと御意見としては分かれてしまっているところです。

○ 吉田専門委員

農薬抄録の 128 ページのマウス 90 日の生化学検査のデータを拝見しますと、雄は最高用量群で塩基性尿細管が増えていた群におきまして、2000ppm だけでなく、200ppm から尿素が上がっています。これは事務局からの御指摘もあったと思うのですが、そうなりますと腎臓などにおいては、むしろ生化学的項目の方が早く動きます。これは 200ppm から変化が出たのではないかということになるのですが、ほぼ上がり方が同じで

200ppm では何も組織学的変化がなくて、2000ppm だけがあるというのも納得ができません。またタンパク等も出ておりませんし、げっ歯類でタンパクの動きというのも難しいのですが、この程度の変化で腎臓毒性は、そうしますと 200ppm の UREA を取らざるを得なくなってくるので、本当にそうなのかなというように思います。重量が上がっていないというのが、私が毒性ではないのではとした 1 つの大きな理由です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。腎重量に変化はなかったということですね。腎重量を重視されるという御意見であります。

ここはどういたしましょう。高木先生からも雄マウスの 2000ppm の群での塩基性尿細管増加は、窒素も増加していることから毒性として取った方がいいのではないかとということなんですけれども、これについてもあまり強くは言えないということですね。

事務局からの UREA は雄の 200ppm 群でも有意に増加していますがというところは、もう形態変化は全くないので、これは取れないよということですね。

○ 吉田専門委員

そうではなくて、どちらかと言うと生化学の値の方が早く出てくると思うので、これを取らざるを得ないのではないかと思ったんです。

○ 小澤座長

すみません。ありがとうございます。生化学的な変化としては、もう厳然と表れているので、これはもう取るしかないのではないかとということですね。

○ 吉田専門委員

もし、腎毒性を取るならばです。

○ 小澤座長

わかりました。そうすると毒性として取った方がよいパラメーターも変化もあることはあるということで、悩ましいところですね。この程度なら取らなくてもいいのではないかとということ、最終的にどう判断するかという問題になります。

この評価書たたき台で問題提起されている、リン酸についてはもうデータがおかしいのではないか。ドーズレスポンスも変ですし、測定の違いではないかとか、カルシウムの変化も伴っていないということで、これは除外をしていいのではないかとということですが、ほかはどうでしょうかということでもあります。

実は今、マウスの 180 日の件も出てきたので、後でもう一回腎臓に戻るということにして、4) にマウス慢性毒性試験における耳の発赤について、本剤のどのような作用に基づ

く異常なのか。悪影響と考えられる根拠は何かということを先にさせていただいてもよろしいでしょうか。

これに関しては、申請者は PPO 阻害剤はプロトポルフィリノーゲン-IX の蓄積を介して、皮膚の光線過敏症を誘発する恐れがある。この可能性が耳介の発赤の原因なのではないかと回答しております。

かつヒトへの安全性を考慮して本検体投与に起因する毒性所見の 1 つと解釈したということがあって、これは高木先生は回答を了承してくださっていますが、これは評価書たたき台の 28 ページの該当箇所、18 か月のマウスの発がん性試験ですけれども、これの 9 行目のところ「500ppm 投与群の雌において、Eos の有意な増加が認められた」ということと、17 行目に下線付きで「雌にアレルギー反応に関連すると考えられる赤色耳介の発生頻度が増加し」ということがあります。

ここのアレルギー反応というのは、吉田先生が御追加くださったのでしょうか。

○ 吉田専門委員

回答資料がそうなっていました。ただ、アレルギー反応と定義していいのかというのは、大変難しい問題だと思います。ただ、投与に関連するという回答は、もしそういうことがあるならば、入れておかなければいけないと思ったんですが、アレルギーとしていいのかどうか。エオジノフィルが上がったというだけで、その局所における反応というのは何も記載がありませんので、アレルギーとしていいかは私もわからないのですが、投与に関連する所見として取るということについては、高木専門委員と同じ意見です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかの先生方はいかがでしょう。よろしいですか。

○ 柳井専門委員

同意します。

○ 小澤座長

鈴木先生、何か御意見はございますでしょうか。お願いします。

○ 鈴木調査会座長

ここは私はよくわからないので質問したのですが、アレルギー疾患の指標の 1 つである好酸球を多少観察されたというのは、本当にアレルギーと関係するのかなという疑問はあります。もし、その辺りで根拠があると言われるのであれば、納得はします。

○ 小澤座長

この評価書のたたき台には、専らプロトポルフィリノーゲン-IX の蓄積を介して、光線

過敏症だということなんです。

○ 鈴木調査会座長

今の話は、回答書⑩の4)の一番最後のところに、なお、同群ではアレルギー疾患の指標の1つである好酸球増多症が観察されたとだけ書いてあって、このつながりがよくわからないんです。しかも私はその好酸球増多というのが薬物に由来するところのアレルギー反応とどのくらい関連しているのかはあまりよくわからないので、本当かなと思っているということだけです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。先生方の見解として一致しているところは、投与の影響であることは間違いなだらう。それ以上のことは、断定的なことは言えないというところかと思えます。

○ 吉田専門委員

投与の影響であるということで、そのように訂正された方がいいと思います。

○ 小澤座長

ということは、この評価書たたき台にこれらの試験で認められた所見は、投与の影響であるということを明記するということよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

投与の影響であるのは私も認めるんだけど、悪影響とするかどうかというところなんです。悪影響としても、どちらでも構わないと思うんですけども、用量群としては3群あって、その下の方で影響が見られていないことになるので、問題はないと思うんですけども、本当は悪影響なんですか。

○ 小澤座長

この点はいかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

耳介の発赤は500ですね。これがどうかということなのですが、発赤ということで考えますと血管の拡張か何か、炎症細胞が来ていないということは、恐らく耳は切っているかわからないので、私は耳介の発赤というのは、どちらかという真ん中から言えば少し悪影響というふうに考えます。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。

○ 小澤座長

ということは、たたき台の 4) に書かれているように、ヒトへの安全性を考慮して、本検体投与に起因する毒性所見の 1 つと解釈したということで、これはこれでいいということになりますね。ありがとうございます。

そうしますと、ここはもうこれ以上のことは考察できないように思います。

3) の腎毒性の問題は悩ましいところです。申請者たちは病理組織学的異常が認められなかったことから、毒性という可能性は低いと判断するということです。

吉田先生からはそういう御意見で、柳井先生からはちょっと悩ましいのではないかとという御意見ですけれども、鈴木先生も悩ましいところがあるのではないかとということですね。

○ 鈴木調査会座長

確かに悩ましくて、實際上、見られているのはマウスの 90 日のところの高用量だけという話のことで、多少、尿素窒素とかそういうのが低用量でも動いたということにはなるんですけども、長期になった場合に連続しての変化がどうも見られない。

一般的に腎機能が悪くなっていったときに起こるような、非常に多飲多尿になる。あるいは逆に乏尿といって尿が出なくなるような話につながるような変化があるかということあまりないし、貧血というところの問題も先ほどの話が割と合理的な説明で、エリスロポエチン等々が減るために起こるようなものではないというのは、プロトポルフィリノーゲンの蓄積とかそういったようなことからすると、かなりはっきりしている。種を超えて見られるような現象ではないということまでは言えると思っています。

問題はこのマウスの亜急性の腎毒性を安全のサイドに立って毒性というふうにとりあえず見るか、あるいはこれはそうたいした問題ではないと切り捨てるか。どちらかになると思うんですけども、恐らく NOAEL を決めていく際にあっては、90 日のマウスの毒性試験では、どうなるのかな。これはややこしくなるんですか。

24 ページの表 21 で、2000ppm が雄も雌も影響があることは確かなんですが、200ppm の雌の肝小葉中心性の肝細胞の脂肪沈着 2 匹というのがかぎ括弧の中に入っているんですけども、これを取るかとらないか。

○ 吉田専門委員

取ります。

○ 鈴木調査会座長

ということであれば、雄の方の話は、仮に 2000ppm のところで腎毒性という形で記載が残ったとしても、NOAEL を決定する上においては、あまり大きな問題にはならないのかなと思っています、これを更に機序を明らかにしろとかどうだとかという話をしてもし

がないような気がするんですけどもね。

○ 吉田専門委員

私も、もしこれを入れるとすれば、UREAの200ppmを入れないと説明が付かないと思いますので、それを入れても恐らく慢毒の方が低い用量で影響が出ておりますので、これ以上の追加要求を求めるほどではありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。大体そんなところに集約するのかなと思います。

そうしますと、今の吉田先生の御意見ですと、UREA増加というのをこの評価書たたき台の25ページの表21では、2000ppmのところには載っていますが、200の雄もそれを入れるということですね。この投与群に基づくのが20からですから、その下がNOAELになるということではよろしいかと思われま。

追加資料要求はこれだけですが、例えば用語の問題ですとか、よろしゅうございますでしょうか。

これで大体尽くしているように思いますが、ほかに何か落としたりしたところはないでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

16ページのところには、これはただ確認すればよいことだと思うんですけども、加水分解試験について追記があるので、これはさっき飛ばしたような気がします。

○ 小澤座長

すみません。そうですね。

○ 都築課長補佐

前回の調査会のときに御指摘をいただいておりましたので、事務局の方で修正をしたものでございます。

○ 小澤座長

このアンダーラインのところは新たにということですね。

大澤先生、石井先生、これはよろしゅうございますか。

○ 大澤専門委員

はい。

○ 石井専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

○ 鈴木調査会座長

18 ページの表 12 のところで、作残のところで、玄米、水稲の残留値が検出限界以下だということで、推定摂取量は算定してありませんという話なんです。

○ 都築課長補佐

前回、表を一応載せていたんですけれども、検出限界以下であるとこれまでのほかの剤では推定摂取量を計算しないということもしてまいりましたので、横並びで削除して、こういう記述にいたしました。

○ 小澤座長

わかりました。では、それはそういうことでよろしいでしょうか。

そうしますと、確認させていただきたいんですが、18 か月のマウスの発がん性試験のたき台の記述なんですが、28 ページの 17 行目。この赤色耳介の発生頻度は 50 ですか、500 ですか。

○ 都築課長補佐

500 です。

○ 小澤座長

文章の 50 が 500 になればいいということですね。ありがとうございます。

先ほどの代謝酵素の局在の問題が残るんですけれども、これは ADI の設定には特に影響を与えることではないので、特段聞くことはないと思いますけれども、いかがですか。いいですね。

ありがとうございます。そういたしますと、本剤につきましては、特段新しい追加資料要求事項は出てきておりません。

○ 鈴木調査会座長

まだ 39 ページ以降のその他の試験が残っている気がします。

○ 小澤座長

これは新しく追加されたんですか。

○ 吉田専門委員

これはもう前回やりました。

○ 鈴木調査会座長

代謝の先生にそちらから質問があって、それでその回答が得られて、もういいということですね。

○ 小澤座長

そうですね。UDPGT 分子種も確かにたくさんありますし、肝細胞が肥大すると一般的に誘導が起こることは確かですが、肥大しなくても酵素誘導が起こることもある。これも事実だと思います。

○ 鈴木調査会座長

ちなみにこれはプロトックスの阻害なので、酵素誘導のプロフィールというのが結構複雑なものがあるので、形態に肥大として表れる場合もあるし、ポルフィリンがたまる場合もあるし、一部の酵素に関しては逆に活性が減るといったようなこともあるので、非常に悩ましいものだと思います。一応念のためということです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。40 ページの表 35 を見せてもらおうと、高用量投与群で 1A タイプと 2B タイプ。これは雄で増加が見られているということですね。雌では T4 が減少している。これは UDPGT の増加と関連することではないかと思うのですけれども、はっきりしたことはわかりませんが、事実としてはその下の 2000ppm 以上というところで UDPGT の増加が見られているということです。

これは酵素誘導ということに関して言えば、割に誘導が見られるようなプロファイルの剤なのかなと思われまます。あまりそれ以上細かいことは言えないと思います。

総合評価に関しては、何か追加することなどはないでしょうか。

○ 都築課長補佐

総合評価に行く前に、33 ページの発生毒性試験のところの記述なんですけれども、前回、慢性毒性関係の先生から、本試験で観察されたいろんな変異を程度ごとに分けて再評価してくれという指示がありまして、表 30 のような形で若干所見の出方が変わりましたので、それに併せて適合修正する形で、33 ページのところの本文を書き換えております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。表 30 に基づいて、少し書き直していただいたということですね。

評価書たたき台の 44 ページの表 34 を見ていただきたいかと思います。幾つか数値が修正されているところもありますけれども、これで間違いはないかどうか、御確認をよろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

さっきのマウスの 90 日亜急性毒性試験で UREA を 200ppm から取るということでした

ので、今、NOAELは28.1となっていますが、これが2.97でLOAELが302となっているのが28.1にそれぞれ変わるかと思えます。

○ 小澤座長

そうですね。1つ下がってですかね。マウス90日間亜急性毒性試験で雄が28.1というNOAELが2.97、雌の302が28.1に変わるということです。それでよろしゅうございませぬ。

ほかには、変わる場所はないでしょうか。赤色耳介のところは、500は表の方はこれでいいわけですね。繁殖も特にNOAELが変わるところはないと思えますが、そうしますと、今のマウスの90日亜急性の値を28.1から2.97に、雄について変更していただければよろしいかと思えます。

そうなりますと、この中で一番低用量であるものは、ラットを用いた2年間慢性毒性発がん性試験の0.44mg/kg体重/日ということになりまして、これに安全係数100分の1を乗じますと、ADIを0.0044mg/kg体重/日と設定すること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せぬでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

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、事務局から御説明をよろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

本日、ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果といたしまして、農薬専門調査会幹事に報告させていただきます。農薬評価書につきましては、本日指摘がございました事項を修正させていただきます。

○ 小澤座長

それでは、そのようをお願いいたします。以上でよろしゅうございませぬでしょうか。ほかに何かございましたらどうぞ。あるいは事務局から何かございませぬでしょうか。

○ 都築課長補佐

特にございませぬので、今後のスケジュールだけ御紹介させていただきます。

4月11日に、第15回幹事会及び第10回総合評価第一部会を予定しております。

4月13日に、第6回確認評価第一部会。

4月23日に、確認評価第二部会を予定しております。

なお、次回の本部会につきましては、4月27日に予定しております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、ほかに何かございませんでしょうか。

よろしいようでしたら、本日の会議は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。