

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第一部会 第 10 回 会合 議事録

1. 日時 平成 19 年 4 月 11 日（水） 15:10～17:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（ピリプロキシフェン及びペノキススラム）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、上路専門委員、小林専門委員、林専門委員

(他部会からの専門委員)

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、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、國枝評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、
渡邊評価専門官

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 ピリプロキシフェン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 ペノキススラム農薬評価書（案）（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 10 回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたしま

す。本日は、4名の総合評価第一部会の専門委員が御出席されております。

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

また、農薬専門調査会幹事会より、柳井専門委員、吉田専門委員にも御出席いただいております。

先日、電子メールで先生方に御連絡させていただきましたように、当委員会の委員であった寺田雅昭氏が、健康上の理由により昨年12月21日付けで委員を辞任されました。このため、国会の同意を得まして、寺田氏の後任となる委員の選出が行われ、去る4月1日付けで、当農薬専門調査会の専門委員でもいらっしゃいました、廣瀬雅雄氏が委員に任命されたところです。

それでは、まず初めに、廣瀬委員の御紹介を申し上げます。

○ 廣瀬委員

4月1日付けで食品安全委員会委員として着任しました、廣瀬でございます。今年の3月までは、国立衛研の病理部で研究、化学物質の安全性評価に携わってまいりました。

それと同時に、農薬関係では幹事会の座長代理、総合評価第二部会の委員としても務めさせていただいております。

これからは、専門調査会の議論がますます活性化するように協力していきたいと思っております。

審議の効率化、迅速化ということも大きな問題でありますので、この辺に関しましても、皆様と一緒に考えてまいりたいと思っております。よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

また、4月1日付けで事務局の異動がございましたので、御紹介いたします。評価調整官が中山から猿田調整官に代わりましたので、御紹介いたします。

○ 猿田評価調整官

よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それから、農薬の担当といたしまして、専門官が1人増員になりました。渡邊でございます。

○ 渡邊評価専門官

よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、以下の進行を座長にお願いしたいと思います。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。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、農薬「ピリプロキシフェン及びペノキススラム」の食品健康影響評価についてです。時間内に2剤の審議が終わりますよう、御協力お願いいたします。

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、よろしくをお願いいたします。

事務局より資料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「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2として「ピリプロキシフェン農薬評価書（案）（非公表）」。

資料3として「ペノキススラム農薬評価書（案）（非公表）」を配付させていただいております。

○ 鈴木座長

資料は皆さんお手元におそろいですね。それでは、審議に入ります。この席上では、柳井専門委員と吉田専門委員が御出席されております。そのほかに、先ほど御紹介ありましたように、見上先生、長尾先生、廣瀬先生及び本間先生が御出席されております。

皆様にも審議に御参加いただき、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと思っております。

まず、農薬ピリプロキシフェンの食品健康影響評価についてを始めますが、初めに経緯も含め事務局より御説明いただけますでしょうか。

○ 都築課長補佐

評価書の3ページを開いていただけますでしょうか。「審議の経緯」「清涼飲料水関連」と「適用拡大申請関連及びポジティブリスト制度関連」ということで、2つに分けて記述させていただきました。

ピリプロキシフェンにつきましては、農薬取締法に基づく登録申請がされているものがございます。平成17年11月8日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。今回、適用拡大申請されている作物がお茶でございます。

審議といたしましては、平成18年7月19日の農薬専門調査会で審議を行いまして、その後平成19年1月22日に追加資料が提出されました。なお、本剤については清涼飲料水

の規格基準改正に係る食品健康影響評価の対象農薬にも含まれておりまして、この関係で何回か専門調査会にかかっているんですけども、本剤に限っての実質的な審議としては、今回が2回目になります。

審議に必要な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。

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。それでは、ピリプロキシフェンの審議を始めたいと思います。

追加要求事項は、全部で13項目ありますが、2項目は動物代謝関連、3項目は植物代謝関連、2項目は環境運命関連、1項目は作物残留関係のもの、他は毒性関係でございます。

まず、毒性の代謝の部分から始めますが、各分野とも御説明は、5ないし10分程度でお願いいたします。

迅速な議事の進行に御協力をお願いいたします。

まず7ページをお開けください。追加資料要求事項1として、代謝試験について代謝経路の抱合体は何の抱合体かわかるように抄録整備せよということでございまして、小林専門委員から若干説明をいただきたいと思っております。

○ 小林専門委員

前はコンジュゲートとのみ書いてあったんですけども、今回は糖抱合体と明記してあるので承します。

○ 鈴木座長

この点は、改善されたということで、よろしいということのようでございます。

言い忘れましたが、幼若ホルモンの作用を有する剤だということで、かなり前から使われていて、適用拡大という話ですね。それはよいとして12ページ、追加要求事項2、動物体内運命試験について、1)抄録241、243ページに示された代謝物（特に、4'-OH-Pyr 硫酸抱合体と5'',4'-OH-Pyr 硫酸抱合体）の経時変化と、抄録226ページに示された代謝物の排泄量について整合性があるかどうか。性差を含めて考察せよ。

2つ目として、4'-OH-Pyrのグルクロン酸抱合体がPy-¹⁴C-標識体でのみ同定された理由について説明すること、という話が平塚専門委員から出されているんですけども、専門委員からは了承しますという話だったんですが、内容を若干御説明していただきたいんですが、これは宇木専門官からでいいですか。

○ 宇木評価専門官

非常に簡単になるかもしれませんが、私の方から説明させていただきます。

この要求事項につきまして、平塚先生が質問された経緯を簡単に紹介いたしますと、5'', 4'-OH-Pyr 硫酸抱合体というものが、肝臓中では雌雄とも高濃度で分布します。それほど差はございません。

血中についてデータを見ますと、実は雌の方はわずかし分布していませんので、雄の方では高濃度で分布するというデータがございました。

このことから、この 5'', 4'-OH-Pyr 硫酸抱合体というものが、雌の方では胆汁排泄側に、雄の方では血中排泄側に振り分けが起こるのだらうと推測されるのですけれども、とすると胆汁排泄側に排泄されることになる雌の方が、雄よりも多く硫酸抱合体が排泄されるだらうと思われるのですが、実はその結果とは逆のデータが示されていたという経緯があります。

そこで、その整合性を考察してくださいというコメントを出しておったんですけれども、これについては追加資料要求事項の回答資料 2 を見ていただきたいんですけれども、緑の紙が挟んであるところ以降の回答の 3 ページにイメージ図が書いてございます。ポイントですが、5'', 4'-OH-Pyr 硫酸抱合体につきましては、雄の方では胆汁排泄もあるのですけれども、血中排泄もあると、しかしながら、雌の方は主に胆汁排泄側にあると。これは、平塚先生が推測されたとおりでございますけれども、実は雌の方に胆汁排泄されたものが、また更に脱抱合されて、また吸収されて肝臓に戻っていくという経路もございまして、実はこの 5'' の水酸化活性というものが、実は雄の方が高いという文献がございますので、最終的にどんどん排泄されていった濃度ではなくて量で見た場合には、雄の方が 5'', 4'-OH-Pyr 硫酸抱合体が多くなったという回答になっています。

ポイントといいますか、5'' の水酸化活性の性差というものと、あと胆汁排泄か血中排泄かという性差と、あと雌の方の胆汁排泄側の、一旦排泄されるんですけれども、また更に脱抱合を受けて吸収されることがポイントで、結論としましては、平塚先生の方からはこの回答で特段不合理はないだらうということで回答をいただいております。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。なかなかわかったようで、わかりにくい話なんですけれども、排泄経路の話とか、途中で関わる代謝の話で、若干の性差があるということで、濃度とか量とかいろんなことを考え合わせると、一見矛盾するようには見えた話が、これでいいのだという話になるようでございますが、特に御意見のある方ございますでしょうか。

委員の方から何か、本間先生当たり御意見ありますか。

○ 本間委員

結構です。

○ 鈴木座長

それでは、次に進みたいと思いますが、よろしゅうございますか。

13 ページ、これは上路先生からいただいたものです。

○ 上路専門委員

植物全体のキュウリ、トマト、オレンジというところなんですけれども、提出されました抄録と評価書の間で整合性が非常に取りにくかった。

それと、いろんな代謝物があるんですけども、その代謝物がフリーであるのか、いわゆる抱合体であるのかということ、少しきちんとした整理をしてほしいということで要求いたしました。

その結果、非常によく答えてきてくれまして、抄録の方も書き直しをしてくれました。

それと図表がかなりいいかげんというか、データが十分ではなかったということも整理していただきましたので、問題ないと思います。

動物代謝と植物代謝というところで、どういう違いがあるのかといいますと、抄録の回答資料 7 の横になっているピリプロキシフェンの哺乳動物、植物及び土壌における代謝分解並びに水中光分解という一覧表があって、1 つだけ P Y P A が、ピリジルラベル、これだけが植物代謝に特異的に出ているようです。あとはほとんど動物代謝と同じものができています。P Y P A だけがトマトで特異的に出ているんですけども、多分これは糖の抱合体として生成されるので、そのまま代謝されれば、いつまでも体内に残留していることはないと判断します。

ということで、植物の方に関しては、私の方から追加要求した項目に対しては、きちんと回答してくれているというふうに認めたいと思います。

以上です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。14 ページに同じ問題があるんですけど、そこはいかがですか。

○ 上路専門委員

そこも結構です。14 ページ、15 ページのオレンジのところも整備してありましたので結構です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そうしますと、次に土壌の方ですか。今、若干あったんですが、16 ページの追加要求事項 6 の話のところ、上路先生と小林先生から。

○ 上路専門委員

これは自分が指摘して、全体を見て問題はないと思いますけれども、小林先生はいかがですか。

○ 小林専門委員

私の方もまとまって一覧表になっているので、非常にわかりやすいので問題ないと思います。

それから、回答 3 のところにあるように、フェニル基の水酸化、それは削除になっておりますので、それは微生物に起因すると考えられているので、結構だと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、問題が消えたということですね。

18 ページの要求 7、これについては一部、先ほど上路先生から言及されたと思うんですが、これは小林先生お願いします。

○ 小林専門委員

これは、構造式のところに POP の水酸基が抜けていたので、それを加筆してくださいということで、それは直っております。

あと略語のところに間違いがあったので、それも直っております。というよりは、それは日本語に直してありました。グルクロン酸抱合体とか糖抱合体と明記されています。

4 週のデータの理由のところは、区切りがいいから 4 週となっていたんですけども、実際は 5 週までのデータをとってあるので、それが載せてありました。

○ 鈴木座長

そうすると、これも問題はないということですか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

そうすると、19 ページの作残のお茶に関する問題、これも小林先生ですね。

○ 小林専門委員

これは、2 箇所のお茶のデータにすごく差があったんです。その差を調べるということで、そちらの方ではお茶の生育ステージに差があったので、それが主たる原因で、新芽が出る時の状態が違ったということで、やり直しをしております。

これは、たまたま福岡の方の試験になったということなので、前回やられたときの状態が、試験のステージが違っていたということなので、了承したいと思います。

○ 鈴木座長

恣意的に低い方をということではないという話が了解されたということですね。ありがとうございました。

そうすると、代謝関係のところはほぼクリアされたことになります。

追加要求事項 9 のところになりますけれども、23 ページになります。これは、赤池専門委員からの話で、急性及び亜急性の神経毒性試験において、省略理由に既知の神経毒性物質と相関がないと書いてあるんですが、既知の神経毒性物質は、具体的にどのような物質を想定するのか説明することということで、答えはそこに書いてありますが、3 つほど挙げてきまして、1 つの既知の神経物質とか EPA や WHO によれば、有機リン、カーバメート、ピレスロイド系の化合物を指しており、この記載についてもその意味で使用している。これはガイドライン的にも、こういう形の名前がきちんと出されておきまして、それ以外のことについては、あまり問題にされること、つまり神経毒性の試験をやれという話がされることは、急毒などでよほど強い神経毒性とみなされるようなものがない限りは、ないのではないかと説明も事務局の方からも付帯的に出されておりました。

それから、EPA によればというところで、化合物が神経毒性物質であるか否かを予測する際に、既知の神経毒性物質との構造相関の情報が非常に有用なツールになると言われているということで、今回のこの物質については、そういった類似性というのは比較のないという話をしたいのだと思います。

それで省略理由が書いてあるのですけれども、実際はこここのところでやってない話、この理由を承認されたという話であれば、この試験をやりませんでしたというところを書いても仕方がないだろうということで、(2) の話を削除するような話が、事務局から伝わってきております。もう既にたたき台では削除してあるのですけれども、今、言ったような話のところ御了承いただけますでしょうか。毒性の先生方どうですか。よろしゅうございますか。

担当の赤池先生からも了承するということでしたね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。それでは、これでこの追加要求事項 9 も済んだことに

したいと思います。追加要求事項の方を先にやりますか。26 ページ、要求事項 10、これは恐らく用語の話ですけれども、柳井先生の方から出された話なので、腫大と肥大の使い分けの話なんです、これについてはいかがですか。

○ 柳井専門委員

了承いたしますし、農薬抄録の方にもイヌの方で肥大という表現も入っていますので、肥大でよろしいかと思います。

○ 鈴木座長

わかりました。そうすると、これも済みました。

28 ページの要求 11 については、いろいろな方からの話があると思うんですが、3mg/kg 体重/日、これは1年間の慢性毒性試験、イヌの件で、津田専門委員からは3mg/kg 体重/日以上との投与群の雄、及び10mg/kg 体重/日の雌で見られた血小板の増加を偶発的と考えた理由を詳細に説明することという話ですが、これはどなたに説明してもらいましょうか。

これは、津田専門委員から何かお話はございましたか。

○ 都築課長補佐

回答を了承するとのみコメントがあります。

○ 鈴木座長

回答としては、かいつまんで言うと、ほとんどが背景範囲のデータであったということに尽きるんだと思うんですけれども、それでよいということなんですね。

ほかの病理の先生方、御意見ございますか。なければそれでよろしいですね。

2つ目はALTの上昇です。3mg/kg 体重/日の問題ですが、これを影響ではないと考えた理由を詳細に説明せよということで、私の方から出たものでありますが、これもたしか津田先生から何か御意見が来ているとは思いますが、なかったですか。ALTが上昇する原因となる臓器に病理的な影響が見られていなかったということと開始前から高値が認められていた。

同時に、個別別の値で見ると、測られたすべての時点で背景の範囲内であったということから考えると、この問題は検体投与の影響ではないということで、これはこの理由でよいのではないかと思います。

津田先生も了承されたんですね。ほかの先生方よろしゅうございますか。

その次が30ページのところで、これは2年のラットの慢毒/発がんですが、やはりアルカリフォスファターゼ(ALP)の問題がありまして、雄のALP活性の上昇は、肝障害の

傾向と一致するが、毒性学的に重要ではないと考えた理由を詳細に説明せよ。津田専門委員からです。

死亡動物の死因が、肝細胞壊死かどうかわからないので、肝細胞壊死の病変の程度と死因との関連性を示すことという話になっております。

それについては、ALPの話については、おおむね津田先生からはこの回答で了解するという事です。それから、高木専門委員からは一部クレームが付いたのですが、これは書き方が矛盾しているというような意味合いだったと思います。これもどなたかに説明していただかないといけないと思いますが、宇木専門官、お願いします。

○ 宇木評価専門官

これもお話しいたしますと、高木先生の方からは、こちらに書いていますとおり、肝細胞壊死が検体投与によって生じた可能性は否定できないということが言われたんですけども、申請者の方に事前に実際どうなのかという感触を確認しましたところ、確かに回答書に書いているような偶発的なものということはいき過ぎとも思いますということでしたので、御指示いただければ回答書の方を修正いたしますというコメントをいただいております。

○ 鈴木座長

今のは、回答資料12の後ろから3枚目のところの4の直前の(8)の検体投与とは関係のない偶発的なものと考えられたという話が、前の方で、いやそうではなくて、検体投与の影響の可能性もあるという考察をしている部分があって、どちらが問題かはっきりしろという話をして、どうもその辺は検体投与の可能性を否定できないという形で書いてくれば論旨は通るので、そういう形で直すという話を条件にすれば、高木委員は了承できますかという問い合わせをしたら、それならば了承しますという話だったので、あとは申請者の側にそう指示すればよいということになるわけですね。そうですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 鈴木座長

それでよろしゅうございますか。

ただ、今のところで要求事項の一番最初のページの表1というところにALPの変化というところが書いてあって、恐らくこれはどこかに、次のページでしょうか。試験機関における背景値というものもあって、それと比較すると、そう大きな問題はないという話になっているんですが、この数値を見ると、なかなか悩ましい部分もあるというふうを感じ

ております。

ですから、背景値をこういう形で示すのではなくて、やはり何か平均値±2SDとか、そういう形、もしくは幾つかの試験をやっているのであれば、これらについて幾つから幾つという話、あるいは平均値±2SDという形で、全部まとめて45~114という形にするのではなくて、もう少し細かく書いてもらった方が話がわかりやすいと思っている部分が、私個人的にはあります。全体としてみれば、これでよいという話のようなので強くは言いませんが、申請者側に何らかの機会のときに正常値をもう少し整備しておくようにという話をしておいた方がいいような気はしております。

特にそれ以上のことはないんですが、病理の関係の先生方、いかがですか。よろしゅうございますか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

1点よろしいですか。ラット2年間の肝細胞壊死や高木専門委員が御指摘の部分ですが、抄録の100ページを拝見しますと、本当に切迫動物にしか出ていないんです。最終動物に出ていないので、この表の書き方だと、毒性変化かもしれないんですが、明らかに切迫動物だけなので、この辺りはいかがなものでしょうか。切迫動物のみとか書いておいた方がより正確かと思えます。

○ 鈴木座長

多少ト書きというか解説をして、そういう部分を括弧書きで入れておきますか。そうすれば、もう少しわかりがいいかもしれません。

どうぞ。

○ 林専門委員

いつも言うようですけれども、書くのもいいでしょうけれども、動物が死ぬところまで用量を上げたものの影響を、そこまでここで議論する必要もないような気もするので、逆にその辺のところはもっとすんなり流してしまった方が、私としてはいいのではないかという気がします。

○ 鈴木座長

ハザードの問題として、どこまで認識するかの話だけですから、非常に因果関係のはっきりしたものをわかったものにするのはよいでしょうけれども、わからない部分のところをどこまで書くかというのは、なかなか難しい。わからないところは書かないというのも1つの見識かもしれません。

今回ののは、この程度で問題はなかろうということであれば、あえて記載しないでもいいかと思うので、それによろしければそうさせていただきます。

廣瀬先生、何か御意見ございますか。

○ 廣瀬委員

やはりこの8例の死因を見てみると、腹腔内腫瘍、高度の腎症、あるいは心臓の血栓等かなり重篤な病変です。死亡するような状態だったら、当然循環障害が起こって、肝臓に壊死が起こるということは当然だと思いますので、あえて肝細胞壊死を毒性と取る必要はないと思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。

それでは、大体決着が付いたということで、次の32ページの追加要求事項13に行きたいと思います。これも高木専門委員からなんですが、マウスの発がん試験で600ppm投与群の雄の生存率低下の理由を詳細に説明せよというものでございます。

これについては、600ppmの雄でアミロイドーシスの程度の増加が認められたということで、その機序が明らかではないけれども、検体投与による影響は否定できないと考えられたというのが大筋でございます。

ほかに死因となる共通性の高い変化はないので、このアミロイドーシスが主たる死因の問題だという考察をしているんですが、この考察について高木専門委員は回答を了承するとしています。

吉田専門委員、事務局から、多少修文の問題があるのですが、若干説明していただけますか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。単なる言葉のことだけですが、アミロイド症は全身性に各臓器に見られる場合と、あと肝臓なり脾臓だけに見られる場合を分けた方がいいのかと思ひまして、正確には脾臓、アミロイド沈着とするだけでいいかと思うのですが、何らかの形で局所だけに見られたのか、全身性の変化だったのかわかるような表にした方がいいと思ひて申し上げます。

正確には、脾臓、アミロイド沈着として、あとはアミロイド症と分けるのが一番正確ではないかと思ひます。

○ 鈴木座長

そうすると、事務局が言っている全身性アミロイドーシスとか局所の話を含めて言うと、

全身性のものであって、腺胃のところには有意差があったという形に直したいということですね。

そうすると、これも問題ないと思います。結構マウスでアミロイドーシスが出るので、この辺が悩ましいと言えば悩ましいんですけども、薬物がどれぐらい絡んでいるかというのは、非常に決めにくい問題もあると思います。

これで大体 13 項目全部終わったのかな。

ちょっと前の方に戻っていただきまして、24 ページ、ここは今のコメントとは関係なくて、この評価書（案）に対して吉田専門委員の方からコメントが出ているので、これについて説明していただけますでしょうか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。大きなところではないのですが、全体的に貧血傾向があったのですが、ラットの 90 日の 2000ppm では、MCV のみが減少していたので、これはそれに対応するような赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値等の変化がありませんでしたので、むしろ 5000ppm 以上に MCV の減少を持ってきた方がいいのではないかと考えて記入しただけです。

○ 鈴木座長

そうすると、MCV の減少、表 14 のところ、2000ppm 以上ではなくて 5000 の上に上げるわけですか、2000 で消してはいけなかったんですね。

○ 吉田専門委員

私が消したんですが、これは 1 つ上げてください。

○ 鈴木座長

上に上げるということですね。これは柳井先生、よろしゅうございますね。

○ 柳井専門委員

はい。そのこの項目に関連して、その MCV の減少の上に、肝細胞肥大というのが 2000ppm であるんですけども、それにつきまして農薬抄録の 64 ページの表を見ましたところ、真ん中辺りの肝臓のところ、肝細胞の細胞質の変性という表現があったので、かなり概念としては変性と肝細胞肥大というのは異なるものかと思ったんです。変性を肝細胞肥大にしていいものかどうかということが、ちょっと気になりました。これは勿論 ADI とは関係ないかもしれませんが。

○ 鈴木座長

これは多分訳したんですね。

○ 柳井専門委員

吉田先生の話だと、データが古いので、そのころは混乱していた可能性があるということですね。

○ 鈴木座長

Hazleton の仕事で、89 年、GLP 対応ではあるけれども、用語が若干混乱していても仕方がないということで、よろしゅうございますか。

○ 柳井専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。今後は、こういうところはなるべくないようにしないといけません。

25 ページのところで、これは事務局から説明してもらいます。どなたから指摘されたのか、幾つか下線部がございます。4 行目の「確認された」というのを、「死亡が増加し、投与による腎障害が死因と考えられた」と丁寧にした。

○ 吉田専門委員

私が訂正しました。最初の文の死亡が確認されたですと、文章がよくわからないと思ったので、本当はかなりの動物がマウスの 90 日では死亡しておりまして、その主な死因が腎障害だったということを加えておいた方がいいかと思ひまして加えました。死亡というのは非常に大きな毒性なので。

○ 鈴木座長

そうすると、表 16 のところで付け加えられた所見というのも、これに関連して、これは死亡例ですか。

○ 吉田専門委員

以前の表ですと、試験終了時まで残った動物の変化しか記載されていなかったもので、死亡動物について記載することは必要だと思ひました。

○ 鈴木座長

ということで、心臓と腎臓に関連する問題で、このかぎ括弧で書いてある話、心筋変性症、腎乳頭壊死というのは、これは何か意味があるんですか。

○ 吉田専門委員

恐らくこれも死因に結び付く変化だと思ひたのですが、発生頻度に有意差がなかったものから、分けるために単にかぎ括弧にただけですが、これが有意差がないので、心

筋変性症の程度にもよりますが、それによってはかなり死因に近いものも出てくると思いましたが、この形で残していただけるとよろしいと思います。

○ 鈴木座長

かぎ括弧を付けておくと、ちょっとややこしい。一応統計的有意差なしという形で区別するためにかぎ括弧を付けたという注が付いてはいるんだけど、どうするんですか。今のだとやはり程度とかそういう問題からすると頻度には差はないけれども、やはり影響としては残した方がいいという判断でここにかぎ括弧付きで残したいということですね。

○ 吉田専門委員

ラットについては、以前もそのような形にしたことがあったと思います。

○ 鈴木座長

それであれば、柳井先生、これでよろしいですか。

○ 柳井専門委員

勿論同感です。

○ 鈴木座長

そうすると、26 ページの枠の中の話が今の話で具体的に済んだわけですね。左の話は、先ほど終わっています。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

今の心筋変性症ですけれども、この名称はこれで適切なんでしょうか。

○ 吉田専門委員

抄録にはそう書いてあります。

○ 廣瀬委員

1つの病気のようなイメージを受けるんです。例えば自然発生で出るような心筋の炎症や変性であれば、それなりのことを書いた方がわかりやすいと思いますし、これがそういう変化とは別のものであれば、心筋変性としてもいいと思うんですけれども、その辺りはどうなんでしょうか。

○ 鈴木座長

その辺りちょっと説明していただけますか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。私がいただいたのは、農薬抄録でしたので、それは日本語でそのように心筋変性症と書かれていたのですが、ただ、こちらについては90日間なので、原文の英

語を拝見してお答えしたいと思います。

○ 鈴木座長

心臓は、抄録 75 ページの表の中では、変性心筋症と書いてあるんですね。

○ 都築課長補佐

今、原文をお持ちします。

○ 鈴木座長

それでは、話を先に進めたいと思います。

27 ページの「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験」も最初のところで神経毒性をやらないという話との関連で今回やってないので、削除という形になっております。

34 ページ、発生毒性試験等々のところで、通常はあまり書かないんですけども、ゼロのところの問題、あるいは全体の問題で、何に溶いたかという話のところ、溶媒のコーンオイルというのを、きちんと書いておくようにという話をして、書き足していただきました。そのぐらいでしょうか。そのほかのところ、表の中で毒性所見等々、全部やらないとまずいですか。

26 ページ、今のマウスの次のイヌの話があるんですが、これは ALP の増加、肥大という言葉にした。トータルコレステロールとリン脂質の増加というものを毒性として加えたという話なんですが、これはどなたからのコメントですか。柳井先生わかりますか。肥大のところを先生から言われたんですね。

○ 柳井専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

その辺のところとの関係ですかね。ALP はいろんなところで言われていて、ほとんどのところが別のところでは毒性と取らない話にはなっていたんですけども、これは最高用量のところはそうだという話になっているんですね。

滑面小胞体拡張というのも、これはこれでいいんですかね。増加ではなくて、滑面小胞体の内腔のようなものがふくらんでくるということですか。拡張というのは、何ゆえなんですか。

○ 柳井専門委員

滑面小胞体そのものが広がってくるというふうに。肝細胞肥大と一致するのか。

○ 鈴木座長

そうなんですか。こう言うからには電顕で見ているわけですね。

○ 柳井専門委員

そうだと思います。

○ 廣瀬委員

滑面小胞体拡張というのは、酵素誘導を示す変化なんですか。

○ 柳井専門委員

その辺はちょっとわかりませんね。

○ 鈴木座長

そこまではやってないんですね。一応上の方の文章の中では、電子顕微鏡検査で、雌雄とも滑面小胞体の軽度の増加となっているので、滑面小胞体の拡張という言葉がいいかどうかはちょっと問題だと思います。増加にしておいた方がいいような気はするんです。

薬物代謝酵素の亢進かどうかは証拠が、要するに測定してないのでわからないというだけで、恐らくそういうことはあったんだろうと想像しても悪くないと思います。

○ 林専門委員

滑面小胞体の数はあまり変わらないんですね。

○ 鈴木座長

SER ですからね。

○ 林専門委員

増加ですか。

○ 鈴木座長

要するに、断面で見たときに、滑面小胞体が占める面積がすごく多くなって。

○ 林専門委員

それだったら拡張の方がわかりやすすくないかなと。

○ 鈴木座長

私はどちらかという増殖増加の方がわかりやすいと思いますけれども、拡張というと滑面小胞体というのはずっと膜ですから、その間が広がってきたという形になるから、それとは違うと思っていたんです。その辺のところはあまり変わらずに、長さが伸びて、それを収めるスペースがすごく多くなったという意味かと思いました。

○ 柳井専門委員

前回、私の方で特に肝細胞の腫大を病変ととらえて、意味を持たせていると思って質問したわけです。といいますのも、1年でほとんど全例に 1000mg で肝毒性が出ているという表現があったものですから、いわゆる反応性の肝細胞肥大と肝障害の間に何か病変があ

ると思って質問しました。一応回答としては、別に肝細胞肥大として、とらえているとあったものですから、それで納得したんですけれども、その辺が何か病変の変化が、肝細胞の異常が起こっている可能性はないのかということが、ちょっと気になるところです。

○ 鈴木座長

実際の回答からすると、そのところはあまりはっきりしていませんということなんです。だから、一番難しい判断のところ、まさしく適応現象なのか、それとも悪影響なのか。あるいはがんにつながるような前段階なのかという話は聞きたいんですけども、それはわかりませんと言っているだけなんです。

○ 柳井専門委員

そうですね。

○ 鈴木座長

だから、肥大ならいいという話もそういう意味なんでしょう。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 都築課長補佐

先生、これは回答をいただいたときに、申請者から伺ったのは、この会社は2つの研究所を持っております。医薬系と農薬系です。この研究所で使う用語が同じ所見を見ても、片方は腫大といつも書いていて、片方は肥大と書いていたと。それを併せて抄録をつくってしまったので、あたかも使い分けているかのような印象を与えてしまったということです。

○ 鈴木座長

同じ現象だということですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 柳井専門委員

ただ、電顕の所見で滑面が広がっているというのは、普通の肝細胞肥大とは若干増えているわけですね。若干一致しないので気になると思っています。

○ 鈴木座長

通常よくあることはあるんです。ただイヌで見られるというのは、比較的少ないと思います。ここは結論がつかないので、これが本当に毒性所見と取らなければいけないのかどうかというところも問題にはなるんですけども、とりあえずコンサーバティブに考えて、

安全の観点に立って考えると、これを一応薬物によって引き起こされたものであるからと
いうことで、毒性の話にとりあえず分類しておきます。

○ 柳井専門委員

わかりました。

○ 鈴木座長

今、調べていただいた話はいかがですか。

○ 吉田専門委員

まず心筋の変性については、**cardiomyopathy degenerative**と書いてありますので、**ca
rdiomyopathy**という表現は、本当はヒトの**cardiomyopathy**と動物のものは違うので、区
別すべきなのですが、よく同じような書かれ方をするのが多いので、今回もそれではない
と思います。これが高用量群死亡動物だけで雄で3、雌で4ということで、ほかの用量群
では一切認められておらず、ゼロなものですから、一応投与の可能性があると書いて書き
ました。

○ 鈴木座長

廣瀬先生、何かございますか。**cardiomyopathy degenerative**、変性症の**cardiomyopa
thy**ということですが。

○ 廣瀬委員

これはどういう病変なんですか。自然発生のものとは違うんですか。

○ 吉田専門委員

あまり変わらないようには思います。

○ 廣瀬委員

変わらなければそれで別にいいんですけども、あえてこういう病名を付けているので、
さっき言ったようにヒトの心筋症と非常に誤解してしまうのでね。

○ 鈴木座長

ただ長期間で飼育していて出てくる自然発生の問題とちょっと違うような気がします。
90日間しか飼っていないということで、その辺りが何なんだろうと思うんだけども。

○ 廣瀬委員

90日では、マウスで自然発生で出てきましたか。

○ 吉田専門委員

恐らく、よく見ればわずかな病変であるのですが、その程度については、こちらには記載
はないのですが、報告書中にはミニマムという微細な変化があるとは書いてあるのですが、

これについては特に申請者の報告書では影響とは取ってない変化になりますので、恐らく自然発生の可能性が高い。自然発生で見られるものに近いものではないかと推察はします。

○ 廣瀬委員

そうするしかないですね。

○ 鈴木座長

そうすると、どうすればいいでしょうか。

○ 都築課長補佐

これは名前の付け方の問題ですので、誤解のないような名前をまた考えて、幹事会までには整理するということが可能ですか。

○ 吉田専門委員

変性症の最後一文字を取って心筋変性とだけではいかがですか。症と入れることによって、ヒトの cardiomyopathy を想像させてしまうのでね。

○ 鈴木座長

今、薬物の分布等と関係して、本当に薬物によって起きるのかと思って分布のところを見ていたんですが、心臓にはあまり多くは分布してないようなので、その辺がもしかしたら自然発生の話かもしれないし、もっと別の二次的な問題かもしれない。わからないですね。その辺は除いてから変えましょう。

それから、若干時間を置いて事務局で幹事会までには解決しておきますということで、一件落着にさせていただきたいと思います。

NOAEL には関係ないと思いますから、これは罪がそんなに大きくはないだろうと思います。

そうすると、ほぼすべて修正したところ等は終わったような気がするんですが、どうぞ。

○ 柳井専門委員

1点、たたき台の35ページの上の表25の中で、ラット発生毒性試験で認められた毒性試験の300mg/kgの右の方に、軟便、下痢便、肛門部の発赤・「腫腸」、とあるのですが、これは腫れているということだと思うので「腫脹」だと思います。

○ 鈴木座長

これは違いますね。

ほかにございますか。遺伝毒性に関しては、林先生、特に言われることございますか。

○ 林専門委員

特にございませぬ。

○ 鈴木座長

大体みんなよろしいようです。それであれば総合評価の方に移りたいと思いますが、よろしゅうございますか。

事務局から若干説明していただけますでしょうか。あるいはこちらでやってもいいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、事務局で説明させていただきます。全体、頭から通して確認させていただきますけれども、まず動物体内運命試験では、性差があったということが言われております。排泄経路は尿及び糞からで、体内への蓄積性、残留性はないということがわかってございます。

植物体内運命試験でございますけれども、葉面処理されたキュウリで半減期が 12.5～18.4 日といった形で、主要代謝物が動物で見られるのとはほぼ同じだったんですけれども、一部トマトなどで植物に特有の代謝物も見られたということでございます。

主要代謝経路は、フェニル環 4 位の水酸化及びエーテル結合の開裂といったようなことでございました。

土壌中運命試験、好氣的条件下での半減期は 6.3 日ということで、比較的速やかに分解が進んでいくということが言えるかと思えます。

土壌吸着係数は、有機炭素で補正した場合に 13000～58000 ということで、水にほとんど溶脱されないといったようなことが特徴としてわかっております。

水中運命試験でございますけれども、暗条件下では水の中で安定であるということですが、太陽光に暴露いたしますと半減期は蒸留水中で 17.5 日、河川水中で 21 日ということで、いずれも比較的早く分解が進んでいくということが言えるかと思えます。

土壌中の半減期ですけれども、容器内で 21～26 日、圃場では 4～6 日ということで、これも分解が早いということが言えるかと思えます。

作物残留試験成績でございますけれども、最高値といたしましては、荒茶を使った場合に 3.02ppm が検出されております。毒性でございますが、急性毒性は比較的弱いということが言えると思えます。

ほかの亜急性毒性／慢性毒性でございますけれども、主にラットやイヌでは肝臓、マウスでは腎臓に毒性が観察されるといったような特徴がございました。

発がんのところでは、特に目立った発がんの結果は見られておりません。催奇形性も観察されていないということでございます。

遺伝毒性試験につきましても、すべて陰性であったということで、ピリプロキシフェンに遺伝毒性はないと考えられました。すべての試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をピリプロキシフェン（親化合物のみ）と設定すると書かせていただきました。

最小毒性量、無毒性量を表 29 に整理させていただいております。この中で、一番低いのはイヌの 1 年間慢性毒性試験で得られました NOAEL10 ということが言えると思いますので、42 ページに掲げたような形で ADI を書かせていただいております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

今の説明に対して、御異存のある方ございますでしょうか。動物代謝はいないけれども、植物代謝の方はこれでよろしゅうございますか。

○ 上路専門委員

今の考え方で教えてほしいんですけども、イヌの慢性毒性で 10 と取りましたね。そのときに一番右側に影響なしと出ているというのは、これはどういうことなんですか。

○ 鈴木座長

41 ページですね。

○ 都築課長補佐

これは、2 つの試験が一連のものとしてやられていて、1 回目の試験で最低用量 30mg で所見が出てしまったので、補足的にもう一回最高用量 10mg で試験が実施されました。その 10mg の最高用量のところでは、一切影響が出てなかったの、この試験単独で見ると、毒性影響は一切観察されなかった。①と②をセットで見てください形です。

○ 上路専門委員

そうですね。どうやって見るんだろうと思ったんです。

○ 鈴木座長

それと、全体として用量設定がわからない形になっているんですね。それを確認部会のところは、外国の話のもあって、用量設定わかる形にしてありますね。

それから、元の記載の方に戻れば、今の問題も含めてわかるんですけども、最初の実験が 0、30、100、300 及び 1000 で、2 回目の実験が 0、3、10 であるという話で、この 41 ページの表の②は 10 が最高用量というのはわかるんですけども、この表だけではわからない。

○ 林専門委員

単に書き方だと思うんです。この試験②というのを、①の確認試験という書き方にして、それで影響なしのところを試験 1 の 30 mg/kg 体重/日で認められた変化は観察されなかったという書き方でいいと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、今のような表現にとりあえずはしまししょうと。後ほどまた各用量の話のところとか、一応 NOAEL と LOAEL は書く形になっているから、これでいいことはいいんですけれども、ちょっと混乱しました。

いずれにしても、今の林先生の修文を取り入れて、わかりやすくしたいと思います。この形で、イヌの 10mg/kg/day で ADI 設定の根拠にしてよろしゅうございますね。

ほかには御意見ございますか。廣瀬先生もよろしゅうございますね。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 鈴木座長

それでは、どうもありがとうございました。

今の 10mg/kg/day を ADI 設定の根拠としまして、安全係数 100 、ADI は 0.1mg/kg/day ということで、まずは幹事会の方に送りたいと思います。どうもありがとうございました。

それでは、ペノキスラム、時間も迫っておりますから、そのまま続けます。

○ 都築課長補佐

わかりました。それでは、ペノキスラムについて、事務局から御説明させていただきます。資料 3 を御覧ください。資料 3 の 3 ページに、これまでの審議の経緯を書きました。ペノキスラムにつきましては、農薬取締法に基づく登録申請がなされまして、平成 17 年 2 月 14 付けで厚生労働省より意見聴取されています。適用申請されている作物は、イネでございます。

これまで平成 18 年 7 月 19 日の農薬専門調査会総合評価第一部会、第 2 回会合で審議をいたしまして、その後平成 19 年 1 月 22 日に追加資料が提出されました。

本剤については、ポジティブリスト制度導入のための暫定基準が設定されております。これについても、昨年 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。本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ませ。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ペノキススラムの審議を始めたいと思いますが、要求事項は全部で5項目、全部毒性関係です。そのうちの要求事項2と5については、資料の訂正に関わるものなので、提出資料のとおりでよろしいでしょうか。問題ないようでしたら、各項目とも説明は5ないし10分程度で迅速な審議に御協力いただきたいと思います。

5ページのところは、要約のところですから最後にしたいと思います。ずっとくっつけていきますと、16ページのところに追加要求事項として、急性毒性試験における追加提出資料4-1の回答で、結石の表現があいまいで、結石が認められたのかどうか分かりづらいので、表現を整理し、再度説明することということですが、これについては、廣瀬委員と吉田専門委員からコメント、回答がございますので、廣瀬先生からお願いします。

○ 廣瀬委員

追加提出資料の回答資料1にありますけれども、私はまだわからないところがあって、若干コメントしたいのですが、一番の問題点は、この1番に書いてあるように、尿沈渣では、ペノキススラム由来の結晶が検出されなかったと書いてあるんです。しかしながら、病理組織学的な所見では、ラットやイヌの腎臓・膀胱等に結晶、あるいは鉍質が沈着して、その原因が大量のペノキススラムが尿中に排泄されて、それが析出したことによって、結晶や鉍質が膀胱・腎臓等に沈着して、更に尿中には結石ができるという回答になっておりますので、なぜ結晶が検出されないのにペノキススラム由来の結石が膀胱にできてくるのか、それがまずわからないところです。

その点、吉田先生は、一応これで了解されているわけですが、何か誤解があるのでしょうか。

○ 吉田専門委員

恐らく尿検査は何回も行っているわけではないので、その沈渣で必ずしも出なくても、今回の回答資料でペノキススラムが腎臓を経由して尿中に排泄され、そこから結石性の変化、今回、特に腎臓の変化が毒性のメインですから、出るということは、この回答でわかるので。

○ 廣瀬委員

ただ、尿中にペノキススラム由来の結晶が出ないということを、かなり強調しているんです。これは回答資料の後の方にもそういうことが書いてありますけれども、非常に強調していますので、やはり矛盾すると思います。

確かに、尿中にペノキススラム由来の石があるわけですから、ここでは出ないと言って

いますけれども、出ているということは十分に想像されるんです。だから、このところを出なかったというのをあまり強調すべきではないのかなと思います。

○ 鈴木座長

もしかして、試験をやってくれという要求をどこかで出したのではなかったかなと思っているんですけれども、何番目ですか。

○ 都築課長補佐

一番最後の方だったと思うんですけれども、750mg/kg をラットとマウスに投与して実験をしてみなさいと。結石の成分が何なのか明らかにしましょうと。

○ 鈴木座長

追加要求事項 4 ですね。それともろに関係する話でしょう。そのところでも、基本的に尿中ではペノキスラム由来のものが検出されなかったにもかかわらずといって、どうして析出するんだという話をるるして、多分集合管辺りのところに、そういう結晶があったと。古い標本を調べたら、そのほかのシュウ酸の化合物と一緒にあった形で、実はペノキスラム由来のものが、検出されたという格好にはなっております。

言われるとおり、何で膀胱まで結石が落ちて、恐らく微小なものも組織中に検出されているにもかかわらず、尿で測ると見つからない、それも変だと思うんです。

○ 廣瀬委員

その辺のコメントを若干書いてもらえれば、別にそれで構いません。なぜ検出されなかったということですね。

○ 鈴木座長

そのところをもう一度聞きますか。

○ 廣瀬委員

別に NOAEL にダイレクトに関係してくるわけでもありませんので、もしこの場で NOAEL が決定できるのであれば、その後でも別に構いません。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

今回の追加提出資料の最初の 4 ページ目のところに、腎臓結石を分析したら、親化合物が 68.4% だったということですから、その化合物が腎臓の結石の原因であるということは、これは明らかということで考えてよろしいんですね。

○ 廣瀬委員

それはいいです。

○ 吉田専門委員

ただ、尿で出ないのはなぜかというところですね。

○ 廣瀬委員

それを強調しているから。

○ 鈴木座長

あまり尿中に出てこないというのを確定的な、絶対的な真理のように言うから、そうではなくて過去に調べたときに見つからなかっただけぐらいの話にしてくれれば、どうということはないということですね。

恐らく実際はそういうことなんだろうと思うんです。そういう解釈で当たっているということをもう一度確認した上で、そういう形の適合修正をしろという話にしてよいのか。できてくる機序自体は、今回のでとりあえずわかったと。ペノキススラム由来だということでもよかろう。障害が起こるぐらいに出てくる量というのは、やはり相当高い量の話であって、閾値があるようだと、ADI、あるいは NOAEL を決める際には大きな問題はなさそうなので、ここで尿中に出ない理由をあえてもう一度しつこく聞くまでもないだろうというお情けをかける。

そうすると、1 番目の話と 4 番目の話が、トータルで済んだような話にはなるんですけども、どうしますか。

とりあえず、今の 1 番目の話ですが、そのほかにここで言われていた微小結石だとか、鉍質沈着だとか、そういう話は説明で了解できるということですね。

○ 廣瀬委員

ある程度はわかりますけれども、本来ですと組織内で沈着しているものを鉍質沈着といって、尿中にあるものが結晶で、腎あるいは膀胱の腔内にできているものが微小結石だとか結石というように区別してもらえれば、非常にわかりやすいんですけども、病理組織学的な所見も、腔内にある、いわゆる微小結石等も結晶といたり、似たような言葉を使っていますので、その辺がまだややこしいところがありますね。

○ 鈴木座長

しかもこれはラットですからね。イヌなどだと結構膀胱の中に砂粒状のものとか、いろんな文章的な表現があるんですけども、どうもそれとは違うようなので、どうされますか。きちんと。

○ 廣瀬委員

私がそういうことを言っていたという議事録さえあれば、それで結構です。

○ 鈴木座長

議事録を読んでいただければわかるし、これもできる限りきちんと抄録の方も修正できるのだったら修正しろという話にしないといけないとは思いますが。

○ 廣瀬委員

そこまで要求できますかね。

○ 鈴木座長

本社まで十分に伝わりきらないのではないかという恐れもありますが、議論をしたという事で許しますか。

吉田先生は、よろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 鈴木座長

柳井先生は、いかがですか。

○ 柳井専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 廣瀬委員

私のコメントの3番目に、膀胱の病理組織学的変化が認められなかったということを明記しておいていただきたいということです。

○ 鈴木座長

これは直ってないですね。

○ 廣瀬委員

書かれてなったと思います。

○ 鈴木座長

そうすると、抄録の訂正で、事務局からの資料という形で、これもよろしいということですね。

○ 廣瀬委員

はい。あとは結構です。

○ 鈴木座長

それでは、先に行きます。要求事項の方からいきます、20 ページの②、高木専門委員からの話ですが、LGL 白血病の発生頻度について、数字を修正しろという話で、これは問題ないという話になっております。

21 ページ、要求事項③という吉田専門委員からの話ですが、慢性神経毒性試験で抄録 6 2 ページの病理組織学的検査は、対照群と高用量でしか実施していないので、表中の低用量と中間量の記載が、検索しなかったことが明らかな形に直してくれと。これも直っているからよろしいということですね。

そうしますと、追加要求事項④で、既に一部話をしたのですが、小澤先生、高木先生、廣瀬先生からの話になります。まず、廣瀬先生をお願いします。

○ 廣瀬委員

もう大体終わっていますからね。

○ 鈴木座長

終わっていますね。膀胱のところ、マウスで認められた病変について、マウスのは違うと言っているわけですね。自然発生所見だと低用量の影響について、これはいずれも一過性のもので、検体投与の影響ではない。

4 番目がメカニズムの話で、これももう既に議論をしてしまったという話が、大部分かと思えます。

高木専門委員からは、どなたか病理の先生に解説していただくとありがたいんですけども、どういったことですかね。ラットの慢性毒性試験における慢性進行性糸球体腎症の雄低用量以上の増加については、用量相関性が見られているので、背景データ内という理由で安易に否定することはできないと思われる。むしろ雄ラットへの毒性ととらえ、ヒトへの外挿の際にその種及び性差の特異性を考慮するのが適当と思われると言っているんですが、背景データ内というと、ちょっと無理な意見かと思うんですけども、林先生、何かございますか。

○ 林専門委員

背景データに関しては、私もこれまで遺伝毒性についていろいろ研究してきましたんですけども、やはりどういうふうに背景データを整理しているかということにもよりますけれども、一応その中で偶然何用量かのプロットが直線上に乗るということはあるので、それまで影響と評価するのはかなり無理があると思えます。それをしてしまうと、統計学的な評価というのは、もう成り立たなくなってしまうという気がします。

○ 鈴木座長

私も似たような意見を持っていて、意味がわからないと言ったのはそういうところだったんですが、病理の先生方、これは却下していいですか。

○ 吉田専門委員

高木専門委員がおっしゃったのは、ラットの慢性毒性試験で低い用量で認められて、一見上がっているように見える変異だと、これは背景データ内というよりも、むしろ投与による影響ではないかという御意見であります。

確認いたしましたのが、この変化は今回使われている系統は、Fischer ですね。雄では特にかなりの例で見られますし、頻度を見ましても、少なくとも低い用量に関しては、中間用量に関しては、これで影響というのはちょっと難しいかなというように思います。

高用量に関しては、重度というのが明らかに増えていると思います。

○ 鈴木座長

腎臓に対して、障害性があるので、高用量になれば自然発生で起こるような、こういう加齢性の変化が強調されるというか、増えてくる可能性はないわけではないと思います。

全般として考えると、このところを、この論理で問題だとするのは、しなくてもいいととらえていいですね。

廣瀬先生、いかがですか。よろしゅうございますね。

○ 廣瀬委員

はい、結構です。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。それでは、これは却下。

小澤先生からは、腎臓と膀胱への影響について、これは回答への要約が 2 点示してありまして、どうしてできるのかという話について、本回答を了承するというので、そのほかマウスで認められた病変や投与の関連性が低い。低用量の影響は検体投与の影響ではないという回答も了承するとされております。

廣瀬先生から、ちょっと説明していただけますか。

○ 廣瀬委員

1、2 は、もう既に説明しているところだと思います。ただ、マウスでどうして腎膀胱病変ができないかというところのディスカッションがあまり書いてないので、特に尿中にペノキスラムが排泄されるかどうか、その辺の種差が書いてなかったと思いますので、まだ疑問が残っているところでしょうか。

○ 鈴木座長

どうなのでしょう。だれか毒性の先生、病理の先生で、マウスとラットの尿の pH が大分マウスが高いという話がありますか。臭いは大分違うんですね。アンモニア臭がかなり強くなってるので、その辺のところの関係するかもしれないとは思ったんです。

もし彼らの言っていることが本当であれば、溶解度という話のところ、算出のやり方も析出しやすいということを行っていますから、アルカリ性の高い尿の場合には、割とそういう話がないのかもしれないと想像したんですが、その辺はわかりませんね。

ラット・マウスの現象に関する結石、あるいは結晶、これについて種差があるとう現象なんですけど、この理由を何か考察してもらわないと、許してもらえない、そういうわけではありませんか。

○ 廣瀬委員

ですから、私はこれは NOAEL を設定した後も構いません。ダイレクトに関係しているものではありません。

○ 鈴木座長

わかりました。吉田先生からは、回答内容を了承しますということですが、特に何か付け加えることはございますか。

○ 吉田専門委員

マウスについては、尿検査を行っているんですか。

○ 鈴木座長

それ自体はわかりません。ただ、私が言っているのは、種差という話のことから考えたときに、ラットの尿とマウスの尿で、もしかしたら pH が違うかもしれないということだけです。

柳井先生、何かありますか。よろしゅうございますか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 鈴木座長

追加資料⑤、これも長尾先生から、2世代繁殖試験のところ、内容の正確性を期すために、ちょっと修文をしろというのがあって、それが直った形になっております。

一応コメント関係についてはそういうことなのですが、途中飛ばしたところが、細かい点で幾つかあると思います。

17 ページを御覧ください。マウスの 90 日亜急性毒性試験のところ、事務局から前回の調査会時で雄の 100mg/kg 体重/投与群の所見を毒性と取ることになったので、確認して

くださいということなのですが、これは肝臓の肥大に関係する話だと思うんですが、吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。この 100mg/kg 以上でマウス雄で小葉中心性及び中間帯の肝細胞肥大が認められました。単なる滑面小胞体の増加だけならば、かなりの割合で、薬物代謝酵素誘導の可能性があったのですが、電顕で調べたところ、リソゾームの蓄積もありましたので、これは薬物代謝酵素だけでは説明ができない事象なので、むしろ適応を超えて毒性に近いものかと考えて、毒性とした方がいいと思ひまして書きました。

○ 鈴木座長

リソゾームの中に電子密度の高いものがたまっているということで、何か副作用的な作用を受けている部分があつて、変性なり何なりの過程だろうという解釈のようでございます。

これでよろしゅうございますか。とりあえず御意見がなければ、ここの 100mg の変化を毒性所見と取るという話にしたいと思ひます。

○ 都築課長補佐

上路先生から何か所かございます。

○ 上路専門委員

11 ページです。前のときに指摘すればよかったんですけども、抄録の方の代謝マップが整合性が取れてない。抄録の 220 ページのところは土壌、植物、動物、全部が基になっているんですけども、この中で土壌からできてきている分解物が記載されていなかったり、番号が違ったりしています。代謝分解経路というのは、あちこちに出てくるでしょうから、それをきちんと直してほしいということをお願いします。

○ 鈴木座長

これは、今回、指摘されたことですか。

○ 上路専門委員

見落としたんです。すみません。

○ 鈴木座長

そうすると、どういうふうに扱いましょうか。抄録の整備だけということで、事務局からの指導という話にさせていただいてよろしいですか。

○ 上路専門委員

結構です。

○ 鈴木座長

そのほかに、抄録の内容そのものについてはないと思います。

どうぞ。

○ 柳井専門委員

15 ページの一番上の吸入のところで、Fischer ラットなんですけれども、所見のところで、乾麺の乾燥赤色というのがあったんですけれども、乾麺というのは顔面ではないかと思えます。それと、24 ページの 17 行目に「死亡例では子宮炎症、副腎腫大、リンパ節腫大などが死因と考えられたが」というのは、副腎腫大、あるいはリンパ節腫大に関しては、これで死因となるかどうか。リンパ腫とか副腎の腫瘍というのがあるかもしれないんですが、ちょっと死因とは完全に結び付かないのかもしれない。

○ 鈴木座長

その後ろもおかしくなりますね。同様の所見による死亡例、これを死因というのは、どう考えても不適切ですね。

○ 柳井専門委員

あと細かいことなんですけれども、29 ページの表現の問題なんですけれども、一番上の右のところに、腎盂上皮多巣性過形成等というのは、multifocal の訳だと思うんですけれども、多発性とよく使っているものなんですけれども、そこらがいいと思えます。

以上です。

○ 鈴木座長

その直前の 2 世代繁殖毒性のところは、30mg の死亡例では、何々などが見られ、高用量群の死亡例では、同様な所見は見られなかったということで、その次の本死亡は投与の影響とは判断しなかったということなんですけれども、どうしましょうか。後でまた事務局と相談をして修文したいと思います。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

もう一つ、細かいところなんですけれども、19 ページの表 18 の 250mg/kg の所見で、下から 3 つ目に「腎結石及び砂粒状」とありますが、砂粒状の何かということが書いてない。砂粒状の結晶か何か。

○ 鈴木座長

どちらでも言うような気がするんですけれども、どちらが適切ですか。結石としておきますか。

○ 廣瀬委員

原文を確認していただければよろしいかと思えます。

○ 鈴木座長

それでは、これも確認していただきましょう。

ほかにはございませんか。どうぞ。

○ 柳井専門委員

また用語のことですが、15 ページの一番上の経皮の所見のところに、顔面領域周辺の暗色物質とあるんですけれども、暗色というのも間違いではないと思うんですけれども、暗調という方がいいと思えます。黒色だったらわかるんですけれどもね。

○ 鈴木座長

具体的には何のことを意味するんですか。

○ 柳井専門委員

暗い、暗調がかった物質だと思います。

○ 鈴木座長

目から出てきたものですか、それとも鼻から出てきたものですか。

○ 柳井専門委員

顔の方にこびり付いていてるのではないかと思えます。

○ 吉田専門委員

恐らくハーダー腺の分泌物で、毛づくろいが低下したときによく起きるものではないかと思えます。ウサギですね、すみません、ちょっと勘違いしておりました。ウサギだとわかりません。

○ 鈴木座長

いずれにしても、何か顔に黒っぽいものが付いているということですね。

○ 柳井専門委員

そうです。

○ 鈴木座長

ウサギは、食糞したりいろいろあるから、よくわからない。

ほかにはございませんか。どうぞ。

○ 林専門委員

先ほどの 24 ページの修文を試みてみたんですけれども、17 行目のところ、雄の 30mg/kg 体重/日投与群の死亡例において、子宮云々が認められた。しかし、高用量群において

も同様の所見が認められたにもかかわらず、死亡例は見られていないことから、死亡との関連性は不明であった。

○ 鈴木座長

これはそうなりますね。高用量群で同じ所見はあったけれども、死亡例はない。同様の所見による死亡例は認められていないというのは、そうなりますね。ちょっとデータを見て、一応今の表現でよいかということを確認してもらって、それで修文しましょう。事務局の方は、今のフォローできましたか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 柳井専門委員

おっしゃるとおりだと思います。

○ 鈴木座長

それでは、24 ページの話も済んだところで、総合評価の方に移りたいと思うのですが、よろしゅうございましょうか。これは、申し訳ないですが、事務局の方からざっと説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。それでは、御説明申し上げます。総合評価、27 ページです。

まず、動物体内運命試験でございますけれども、投与されたペノキスラムは、体内では肝臓、胃腸管、血液及び腎で比較的高濃度に認められました。排泄経路は性差がございまして、雄では糞中、雌では尿中が主な排泄でございました。体内への蓄積はありません。

植物体内運命試験でございますけれども、水稻で植物体内運命試験が行われましたところ、穀粒中の残留放射量はわずかで、ペノキスラム、親化合物のほか、代謝物として〔2〕が認められた。この〔2〕は動物代謝でも認められている代謝物でございます。

土壌中運命試験でございますけれども、好氣的土壌中の条件下では、土壌中半減期が11～34日、これも主な分解物として〔2〕が認められております。

加水分解試験、水中光分解試験が行われておりまして、ペノキスラムは加水分解に対して安定、水中光分解試験では、自然水、緩衝液中、いずれも速やかに分解が進みまして、0.33～0.37日で分解が進んでおります。

土壌残留試験でございますけれども、半減期はペノキスラムとして、1日～5日間、ペノキスラム及び分解物までトータルで含めると、11日～155日。これも比較的速やかに分解が進んでおります。

作物残留試験が行われております。玄米中のペノキスラムを分析しましたところ、すべての時期で検出限界以下でした。

毒性試験でございますが、急性毒性試験は比較的値が高い数字でございます。

亜急性毒性試験、慢性毒性試験が行われておりますけれども、特徴的な病変といたしましては、先ほど来議論のございました、腎臓への結石が出るということ、ラットの雄でLGL白血病が増しているというのがあるんですけれども、ここの部分は吉田先生から修文をいただきまして、ヒトへの外挿性は低いという結論をいただいております。後ほどちょっとフォローしていただければと思います。

繁殖毒性試験でございますが、繁殖能に対する影響が見られておりません。催奇形性も見られません。

遺伝毒性試験でございますけれども、4つの試験が行われておりまして、いずれもネガティブという結果が出ております。

最終的に、どこのNOAELをADI設定根拠とするかというところなんですけれども、若干御議論いただきたいんですけれども、5ページのところにケース1、ケース2ということで書かせていただきました。比較的似たような数字が、ラットの1年間慢性毒性試験で5.0、ラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験のNOAELが5.1でございます。いずれにせよ、0.5ぐらいがADIになるのかといったような形で、2つの選択肢を示させていただきました。

以上でございます。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございます。まず最初の問題点としては、LGL白血病に関わる表現の問題ですが、これについては若干吉田専門委員から御説明をしていただいて、病理の先生方に御意見をいただきたいと思います。いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

御説明申し上げます。今回、雄の慢性毒性／発がん性試験で、LGL白血病の発生頻度が増加しました。この原因としては不明です。でも、このLGL白血病というのは、今回用いましたFischerという系統で、ほかの系統で出ないことはないのですが、非常にFischerでは好発するということを書きまして、その次に生体にとって特に問題となるような遺伝毒性はないので、恐らく遺伝毒性によるものではないということを書きました。

その次に、ヒトへの外挿性として、ヒトではこのようなLGL白血病細胞と同じ細胞由来の白血病というのは報告がありませんので、ヒトへの外挿性はないという2段階の論法

で書いたつもりですが、先生方の御修文をいただければと思います。

○ 鈴木座長

柳井先生、どうぞ。

○ 柳井専門委員

これで十分言い尽くされていると思います。

○ 鈴木座長

廣瀬先生、どうぞ。

○ 廣瀬委員

今までも LGL 白血病が増加していたというような物質は幾つかありましたが、大体こういう表現で書いてきたと思いますので、これでいいかと思います。

○ 林専門委員

遺伝毒性のところに關する修文ですけれども、これまで、私自身かもしれませんが、1つのルールとして *in vitro* でも全く陰性だし、*in vivo* でも陰性の場合には、生体にとって問題となるという冠は付けていません。だから、これなしで本剤には遺伝毒性は認められないというふうに書いてしまっていていいと思います。

それは、28 ページの 15 行目の遺伝毒性の部分もペノキスラムに遺伝毒性はないと考えられたというふうにしてしまって、その方がすっきりすると思います。

○ 鈴木座長

ありがとうございました。そうすると、本剤では遺伝毒性は認められないのでというところで、この表記でよろしかろうと思います。

どうもありがとうございました。

さて、そうすると、細かな話というか最終的な仕事で、ADI を決めなければいけないんですけれども、2つぐらい似たようなところに小さな NOAEL があるということで、ラットの 1 年と 2 年で 5.0 と 5.1 というのがあるんですが、正直なところほとんど毒性の観点からすれば同じという話になります。ましてや ADI のところで有効数字 1 けたという形で考えた場合には、これは全く問題にはならない。実は 2 けたという話になると、非常に細かい話だけれども、最後の 1 けたが 5.0 と 5.1 ということで、どちらにしようということになるんですが、物すごく深刻な議論をしますか。もう非常に形式的に考えて数値の低い方を取るという形でやってしまってもいいような気がするんですが、事務局はこの 2 つを並べておいてもいいというのは、何か訳があるんですか。

○ 都築課長補佐

2つ並べてではなくて、ケース 1、ケース 2 と私は書かせていただきました。

○ 鈴木座長

どうぞ。

○ 林専門委員

私の提案としては、先ほどはたまたま 20 という全く同じ値だったんですけれども、両方とも並列で書いておいて、今、座長がおっしゃったように、もう機械的に低い方を基に計算して ADI を求めたということにすればいいのではないですか。それだけ情報も増えると思いますし。

○ 鈴木座長

ほぼ似たものだという事ですね。表にはあるんだけど、とりあえず根拠の形のところで 5.0 と 5.1 はとりあえず書いておきましょうと。

○ 林専門委員

ほとんど同等だから、同じように並べておけば。

○ 鈴木座長

別に悪いことではないですね。そういう非常にあいまいな話にしてしまいましたけれども、一応 5.0 という話、ラット 1 年間の話、2つを並べた上で、こちらを根拠にして、安全係数 100 として 0.050mg/kg/day という形で ADI を設定したいと思います。

廣瀬先生、これに関連する問題ですか。

○ 廣瀬委員

先ほどの砂粒状の結石というところで、腎結石砂粒状と書いてありましたけれども、結局、砂粒状の結石ということです。

○ 鈴木座長

先ほどの 19 ページのところですが、砂粒状の結石という形になるようです。ADI が決まりましたので、これを幹事会の方に上げさせていただきたいと思います。

とりあえず、本日の議事はこれで終わりますが、事務局の方からその他のことについて、御説明いただきたいと思います。

○ 林専門委員

すみません。5 ページのところは、最終的には文章としてどういうふうになるんですか。

○ 鈴木座長

5 ページの扱いは、今のは一番最後のところでしていい。

○ 都築課長補佐

最小値はと書いてしまうと、1個しか選べないので、そのところは少し工夫をさせていただいて、ADI設定根拠として、この2つの数字を並べさせていただいて、これを根拠として安全係数を100してADIを設定したという作文をさせていただきたいと思います。

また、文をつくった上で、また先生方に見ていただきたいと思います。

○ 鈴木座長

直ちに決まるわけでもないのですが、事務局の方と打ち合わせをして、今のような筋書きに沿って修文して、また皆様に確認していただきたいと思います。

それでよろしゅうございますか。

○ 林専門委員

はい。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。

それでは、その他、事務局からお願いします。

○ 都築課長補佐

本日2つの剤について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させていただきます。

評価書につきましては、本日多数の御指摘をいただきましたので、これを踏まえて修正させていただきたいと思います。

今後の予定につきましては、4月13日に第6回確認評価第一部会を開催。

4月23日に、第4回確認評価第二部会を開催。

4月27日に、第10回総合評価第二部会の開催を予定しております。

なお、次回の本部会につきましては、5月16日に予定しております。

以上です。

○ 鈴木座長

どうもありがとうございました。ほかに何かございますでしょうか。

なければ、これで閉会とさせていただきます。どうもありがとうございました。