

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第15回会合議事録

1. 日時 平成19年9月21日（金） 14:45～16:59

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（オキシリニック酸及びカフェンストロール）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、江馬専門委員、太田専門委員、津田（修）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、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

日野事務局次長、北條評価課長、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 オキシリニック酸農薬評価書（案）（非公表）

資料3 カフェンストロール農薬評価書（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 15 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、9 名のうち 6 名の総合評価第二部会の専門委員に御出席いただいています。

また農薬専門調査会幹事会から鈴木座長、柳井専門委員に、また親委員会から 3 名の先生に御出席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、本日の議事を始めたいと思います。

本日の議題は、オキシロニック酸及びカフェンストロールでございます。時間内に審議ができますように、御協力よろしくお願ひいたします。

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

それでは、事務局より資料の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「オキシロニック酸農薬評価書（案）（非公表）」。

資料 3 として「カフェンストロール農薬評価書（案）（非公表）」を配布させていただいております。

○ 小澤座長

それでは、審議に入ります。

本日は、鈴木農薬専門調査会座長、柳井専門委員、親委員会の先生方に御出席いただいております。是非審議に御参加いただき、御専門の立場から御意見を賜りたいと思います。

まず、農薬オキシロニック酸の食品健康影響評価を審議します。経緯を含めて、御説明をよろしくお願ひいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 2 に基づきまして、御説明させていただきます。

3 ページを開いていただけますでしょうか。オキシロニック酸は、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、ポジティブリスト制度の中の優先評価物質に該当しております。優先評価物質になった理由といたしましては、キノロン系の薬剤であるということ、若齢犬の軟骨への影響をしっかりと見る必要があるだろうということ。

一方、JECFA で検討された段階では、そのデータが十分ではなかったということ。

それから、抗菌剤ということで微生物学的な影響を見る必要があるだろうということだったんですが、データが十分そろっていないという 2 点で、JECFA においては、過去に ADI が設定できないといった議論がなされまして、それでポジティブリスト制度を導入する段階では、優先評価物質として評価をすることになりました。

前は総合評価第二部会で、昨年 11 月 20 日に審議を行いまして、今回は 2 回目の審議でございます。

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。先生方からいただきました御意見を踏まえまして、評価書のたたき台を見え消しで作成しております。

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。

○ 小澤座長

では、オキシロニック酸の審議を始めたいと思います。

本剤の追加資料要求事項は、全部で 3 項目ございまして、1 項目は動物代謝関連、1 項目は植物代謝関連、1 項目は毒性関連のものでございます。

まず初めに動物代謝から審議を行いたいと思います。迅速な審議のために、御協力よろしく願いいたします。

それでは、早速動物代謝関連でございますが、評価書たたき台の 7 ページにございますが、表 1 のところは見え消しで単位が「%/g」となっておりまして、これは投与量に対する組織湿重量 1 g 当たりの放射エネルギーを百分率で表したことになっていたのですが、これはあまりにも一般的ではなくて、ぴんとこないもので「 $\mu\text{g/g}$ 」に直していただきました。

ということで、回答は指摘どおり直してございまして、7 ページの追加事項要求に書かれているような式で計算をされてございます。これで結構かと思えます。

また、8 ページの一番上の「事務局より」という項目で、抄録には T_{\max} 、 C_{\max} 等の記載がなかったので、抄録の値から表 2 を作成してくださったということで、これは私が確認させていただきまして、 T_{\max} は血中、血漿中とも 2 時間、 C_{\max} はここに書かれておりということ結構かと思えます。

動物代謝は、これで回答を了承いたします。

先生方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

それでは、次は植物代謝関連ですが、13 ページに飛びまして、追加資料要求事項ということでございますが、これは「2 . 植物体内運命試験」の「(1) 水稻」「(3) はくさい」において、農薬抄録を修正してくださいということ。

農薬抄録の表について、TLC における溶媒系「A」、「B」と見えるような表があったのですけれども、それを直してくださいという要求を出しました。

その結果、それを直していただきまして、実は「A」、「B」という溶媒系が異なるように見えた記載は、実はそうではなくて、全く同じ試験だったのですが、試験 1、試験 2 という形だったので、それを試験 1、試験 2 という表記に直してもらっております。それは追加資料要求事項のところに書かれてありまして、改定前、改定後というように、しっかりと直していただいておりますので、結構だと思います。

これも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

石井先生よろしいですか。

○ 石井専門委員

はい。

○ 小澤座長

それでは、3 項目目は毒性関連でございますが、これは大分飛ばさせていただきますが、25 ページから 26 ページにかけて「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」のところで出てきた問題であります。

要求事項は 26 ページにございますが、キノロン系殺菌剤の毒性として、数種の幼若動物の関節軟骨に対する毒性作用が知られています。本剤における同様の毒性作用の有無を再検索して、検討してくださいということです。

それから、可能であれば、イヌを用いた亜急性毒性試験において作製した骨の病理組織標本から関節部分の組織写真を撮影して提出してくださいというものであります。

これは回答にありますように、最初のパラグラフ、歩行異常や後肢のこわばりといった異常症状を含めて、当該作用ありとする証拠はなかったということでもあります。

2 パラグラフ目に、イヌを用いた亜急性毒性試験の関節部分の組織写真については、既がないということでもあります。

これらのことから、提出試験資料の範囲内では、関節軟骨影響の証拠はないと考えられ

ますということですが、ヨーロッパにおける評価においてデータがありまして、これは3ヵ月の幼若ビーグル犬を用いた試験成績でありまして、14日間の検討では100 mg/kg/day以上で歩行異常や後肢のこわばり、関節の組織学的変化が認められた。しかし、追加実施されたイヌでは、関節への異常は認められない。したがって、NOELが50 mg/kg/dayとなっているということで、これに対して、吉田先生から御意見をいただいておりますが、御説明いただけますでしょうか。

○ 吉田専門委員

この回答内容につきましては、了承いたします。

私が申し上げたいのは、本剤はキノロン系の抗菌剤ですから、特にイヌにおける関節への影響というのはあまりにも有名なことなので、今回の検索では関節を検索していないので、あるのかないのかがわからない。症状ではないのですけれどもね。

更に EMEA の 98 年の報告ですが、これを拝見しますと、今回の用量とほぼ同じ用量でもっと短い期間の試験で関節への影響が出ているということなので、もしこういう情報があれば、是非メーカーの方には審査の前に情報を出していただきたい。検索して、あれば出していただきたい。また調べるときにも、キノロン系でこういう毒性が出るというのは、非常によく知られていることなので、あらかじめ毒性が予測されるときは、そういった標的臓器を検索するようにしていただきたい。この2点をお願いしたいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。重要な御意見だと思いますので、申請者に伝達するときに、その意見を入れてよろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

すみません。実は審議の前に言うべきだったんですけれども、事前に津田先生からお申し出がございまして、オキソリニック酸の試験成績をつくるときに携わっていらしたということがありました。昨年11月に審議した際にも同様のことが言われまして、その際、小澤座長から是非専門的な見地からいろいろと御意見を伺いたいということで、審議に参加いただきたいということで、御了承いただいておりますので、今回も同様の扱いでよろしいでしょうか。

○ 小澤座長

すみません。私もうっかりしていました。私もそれでよろしいかと思っておりますけれども、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。すみません。

事務局よろしいですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

ということですので、先ほどの吉田先生の御意見を申請者への伝達の中に含めていただきたいということです。よろしく願いいたします。

それから、26 ページに総合評価に追記するというアイデアをいただいておりますけれども、これに関しては、先生方いかがでしょうか。総合評価の中にこのように入れさせていただくか、あるいはせつかくですから、別項目を設けることも考えられると思います。

○ 吉田専門委員

私はどちらでも結構です。

○ 小澤座長

どちらでもよろしいですか。

どうぞ。

○ 都築課長補佐

すみません。事務局からですが、せつかくですので、吉田先生の書きぶりにもう少し肉付けをして、丁寧に別項目を起こしたものをつくらさせていただきます。総合評価ではもう少しまとめた形で案を考えさせ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す。では、そのようによろしく願いいたします。

それから、マイナーなポイントで幾つか見え消しがあります。28 ページに若干の修正がありますけれども、この見え消しはとらないという意味ですか。28 ページの 16 行目、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で、300 ppm 以上の投与群の雄にとありますね。まとめたということですか。

○ 都築課長補佐

そうです。「等」でまとめました。

○ 小澤座長

「食餌効率低下」「卵巣絶対及び比重量増加」をまとめてくださったということですね。

わかりました。

すみません、ちょっと前に戻っていただいて、25 ページの 1 行目「事務局から摂餌量の増加を毒性として採用してよろしいでしょうか？」ということですが、吉田先生からこれは削除でいいということですがけれども、ほかの毒性の先生はいかがですか。私も削除でいいかなと思いますけれども、よろしいですか。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

先ほど申し上げるべきだったのですが、植物代謝関連で言われていた、私から指摘したことになっておりますが、TLC の溶媒系ではなくて、実は 2 種類の試験だったということは、評価書たたき台の 12 ページ並びに 14 ページの表の脚注に 2 連で実施した 2 つの試験結果というように訂正をされているということ。これを申し上げるのを忘れていました。すみません。そういう表現で反映されているということでございます。

○ 江馬専門委員

摂餌量の増加を削除して、食餌効率の低下はどうするんですか。これは多分体重低下と摂餌量で出しているんでしょう。

○ 小澤座長

何ページですか。

○ 江馬専門委員

25 ページの表の一番上です。食餌効率低下の雄雌ですね。これは残すんですね。

○ 吉田専門委員

残してよろしいのではないかと思います。

○ 江馬専門委員

だけれども、体重増加が抑制されて、摂餌量が増加したから、摂餌効率が低下したと言っているんですね。だから、体重低下だけでそういうことが言えるのか。

○ 鈴木調査会座長

計算です。

○ 江馬専門委員

計算上は摂餌量増加を加味しないで、計算しているんです。

○ 鈴木調査会座長

食餌効率はもともと摂食量と体重増加量との関係で出てくる係数なんです。

○ 江馬専門委員

そうしたら、何で摂餌量増加を削除するんですか。同じことを言っていると思います。

○ 鈴木調査会座長

摂餌量は、毒性の所見としてとるかということだと思います。

○ 江馬専門委員

そうすると、食餌効率の低下も厳密には言えないわけですね。

○ 鈴木調査会座長

このところは、仮に摂餌量が増加しなくても、食餌効率が下がってくることはあり得ると思います。

○ 江馬専門委員

あり得るんですけども、計算の根拠をはっきりしないとできないことですね。

○ 都築課長補佐

確かに摂餌量増加だけで単独であった場合には毒性ではないということで、先生方皆さん納得いただけると思うんですけども、江馬先生がおっしゃるように、体重増加抑制と摂餌量の増加と摂餌効率の低下というのはワンセットでここに書いてありますので、インフォメーションとして、これがあるとどういうことが起きているのかというのは、非常によくわかると言えるかもしれないです。

○ 小澤座長

つまり、今、私たちが見ている 24 ページから 25 ページにかけて、途中で切れていることも一つ誤解の原因のような気がします。実は私は素人なものですから、それで誤解してしまったところはあるんですが、この状態で摂餌量増加というところだけ消してしまうと、確かに何のことかわからないという気はします。

○ 鈴木調査会座長

この 90 日の試験だけではなくて、実は 27 ページ以降の 2 年間慢性毒性／発がん性のラットの試験でも体重増加抑制、摂餌量の増加あるいは食餌効率低下ということがあって、例えば表 23 を見ると、雄の場合は摂餌量の増加はないけれども、食餌効率は低下している形になっています。ですから、それをどうするかですね。確かに状況は摂餌量増加があって、体重増加抑制と摂食効率が下がる場合と、摂餌量は変わらないんだけど効率が下がる場合の話のところ、違いがわかると言えばわかるんですけどもね。

○ 小澤座長

吉田専門委員、どうぞ。

○ 吉田専門委員

私も勘違いしていて、全部きちっと表を読み込まなかったのがいけないんですが、両方残した方が今回は素直かなと思います。摂餌量だけの増加が毒性かと言われるとなかなか厳しいかなと思うときもあるんですが、今回は2つがセットで動いていますので、少なくとも投与の影響の可能性はわからないですから、今回は両方残すことにしたらどうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

よくわからないからね。

○ 小澤座長

津田専門委員、どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

私もこの表だけを見る限りにおいて、第1週に高用量で抑制がきていますね。第2週以降で上がるという状況から、ドーパミンに対する影響みたいなものも考えられるし、そして、食餌効率にきているので、ここはあえて、これだけを削るよりは、全体としての様式をつかませる意味でも書いておいていいのではないかなと思います。

○ 小澤座長

よろしいでしょうか。柳井先生いかがですか。

○ 柳井専門委員

吉田先生の御意見に賛同します。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

では、ここは残させていただくということで、よろしいかと思いますが、よろしく願いいたします。

ほかに何かございませんでしょうか。よろしゅうございますか。ほかのマイナーな修正点はもうないでしょうか。よろしいですか。

「総合評価」のところは、先ほどのようにさせていただくということです。

メカニズム試験の結果、43ページの文章は修文ということです。

修正のところは、これで大体よろしいかと思いますが、ADIの設定に移らせていただいてもよろしいでしょうか。何か御意見があればいただきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

それでは、ADI の設定に進まさせていただきたいと思います。

たたき台 43 ページから 44 ページを御覧いただきたいと思います。表 34 の無毒性量を見ていただきますと、最小値がラットを用いた 2 世代繁殖試験の 2.18 mg/kg 体重/日であったということでございます。まずこの値はこれでよろしいでしょうか。

江馬先生、ここはこれでよろしゅうございますか。

○ 江馬専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

これが各試験を通じた最小値になります。本剤の場合、安全係数 100 以外をとるという格別な理由はないと思いますが、よろしゅうございますか。

そうしますと、安全係数 100 で除しまして、0.021 mg/kg 体重/日を 1 日摂取許容量にさせていただきたいと思います。

先生方、それでよろしゅうございましょうか。

江馬先生、どうぞ。

○ 江馬専門委員

これは切り捨てでいいんですね。

○ 小澤座長

これは切り捨てでいいんです。ですので、ADI、一日摂取許容量を 0.021 mg/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。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

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よろしく申し上げます。

○ 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して、農薬専門調査会幹事会に報告させていただきます。

オキシロニック酸につきましては、動物薬としての使用もございますので、農薬専門調査会幹事会を終えた後、動物用医薬品専門調査会において審議をすることになります。その際、微生物学的影響も加味した ADI を動物用医薬品専門調査会で検討することになる

かと思えます。動物用医薬品専門調査会で大幅な変更があった場合には、こちらの部会の先生方にも事前にお知らせをした上で、場合によっては農薬専門調査会幹事会でもう一度先生方に内容を御確認いただくことも考えたいと思えます。

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、そのようによろしく願いいたします。

それでは、続けて次の剤に行きます。農薬カフェンストロールの食品健康影響評価について審議を開始いたします。

まず、経緯も含めまして、事務局より御説明をよろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

資料3のカフェンストロールの評価書たたき台の3ページを開いていただけますでしょうか。

「カフェンストロール」につきましては、清涼飲料水中の規格基準改正に関する意見聴取が以前されておりました。ただ、実質的な審議はほとんどされておりません。今般、魚介類の基準設定に関する意見聴取が8月6日になされました。

評価に必要な資料につきましては、事前に先生方にお送りしておりまして、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つきましては、事前に先生方からいただきました御意見を見え消しにして作成しております。

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。

本剤カフェンストロールの審議に関しまして、太田先生から、実はこの剤の試験成績の作成に携わったことがあるということで、事前にお申し出をいただいております。

これにつきましては、食品安全委員会の取り決めによりまして、原則として審議に参加することはできないけれども、座長の求めがあった場合には、専門的な見地から御意見を言っていただくことができる。ただし、議決には参加できないといったことがございますので、事前にその点の確認をお願いいたします。

○ 小澤座長

そういう次第ですけれども、専門的な見地から御意見を賜りたいと私は思いますが、いかがでございますか。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

それでは、太田先生、よろしくお願ひいたします。

ADI 設定のところだけ、御参加いただけないということでもよろしいですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 小澤座長

それでは、カフェンストロールの審議を始めたいと存じます。

まず動物代謝から審議を行いたいと思いますが、各分野とも御説明を 5 分から 10 分程度で、審議の迅速化のために御協力よろしくお願ひいたします。

まず動物代謝でございますけれども、本剤は評価書たたき台 6 ページに「6 . 構造式」が載っておりますが、このようなトリアゾール環を有する除草剤でございます。作用機序は根部並びに基部から速やかに吸収された薬剤が、タンパク質の生合成系を阻害するということでもあります。

「1.動物体内運命試験」でございますが、評価書たたき台 7 ページ以降でございます。

「(1) 薬物動態 (ラット)」でございますが、これは SD ラットを用いて試験が行われております。これはトリアゾール環の 5 位の ^{14}C 標識体でございますが、これを 1 mg/kg 体重及び 50 mg/kg 体重で単回経口投与しているということでもあります。この投与量は、低用量群は何のアドバースエフェクトもない。50 mg/kg 体重では亜急性毒性試験の中で、何らかの所見が認められたという用量でございます。

血漿中放射能濃度推移が測定されていまして、その要約が表 1 に示されてございます。こういうことなのですけれども、これは抄録の図を一見していただいた方がよろしいかと思ひます。抄録の 213 ページに血漿中放射能濃度時間曲線が載っております。ほとんど平行のように見えるのですけれども、これは雌雄ラットで点線と実線の間で若干の違いが見られ、傾きが緩やかな方が雌で、それを反映して β 相の半減期は、若干雌の方が長くなっているということでもあります。

「(2) 排泄 (ラット)」ですが、この剤は先ほどの用量の単回経口投与で排泄試験が行われていまして、主要排泄経路が尿であります。尿に次いで胆汁中に排泄されている。糞中への排泄は雄で 3.2 %、雌で 0.8 %であったということでもあります。排泄経路には、雌雄の差は認められなかったということでもあります。

高用量群、低用量群、特にこれは線形であって、差異は認められないということが書かれております。排泄経路には雌雄差はないということでもよろしいかと思ひます。

「(3) 体内分布 (ラット)」ですけれども、表 2 に主要組織の残留放射能濃度がまとめられております。これは抄録の該当ページに大きな表が載っているわけですが、評価書たたき台に載せられている項目を選定した根拠というのは、恐らく組織と血漿との濃度比が 0.3 を超えるものについてのみ、表 2 にまとめられていると私は理解したのですが、多分そういうことだと思います。

血漿中よりも高く分布する組織は、ほとんどありません。パラレルなのが腎臓であります。そういうキャラクターの剤であります。

見ていただいて目につくのが、雌で坐骨神経ということです。雄ではどうなのかということですが、これは先ほど申し上げたような組織と血漿中の濃度比が 0.3 にたまたまならない。それより若干低いので、雄は載っていないだけのことであります。

吉田先生から、8 ページの下のところに質問ということで、今回はイヌのみですが、神経毒性、形態学的に脊髄の変化が認められている。21 日間の反復投与で末梢神経である坐骨神経に残留していることと関連があるかということですが、これは正直よくわからないというのが本当のところなのですが、ちょっと注意をすべきかなという点があることはあります。

抄録をお持ちの先生におかれては、226 ページです。ちょっと大きな表なので、傾向をつかむのはなかなか難しいのですが、これは雄のラットに 50 mg/kg を 21 日間反復経口投与したときの組織中の放射能濃度でございます。

問題の坐骨神経ですけれども、下から 2 つ目の段のところ、精巣の上に載っておりますが、0.5 時間後から経時的にとられておまして、0.5 時間で 4.57、4 時間で 6.99、ここでもまだ C_{max} に達していない。この表からは 8 時間で T_{max} になったということでもあります。その値が C_{max} は 8.96 ということです。それから、24 時間後に 1.27 にまで減って、その後、ND になっておりますが、やはり比較の対象として血漿を見るべきかなと思います。

例えば 4 時間の血漿の濃度では 44.52 とあるのに対し、24 時間後では 1.72 ということで、坐骨神経とほぼパラレルに近いぐらいになっておりますが、4 時間後では 6.99 対 44.52 ということで、血漿の方がはるかに高いということでもあります。ですから、若干、分布及び排泄ともに遅れている傾向はあるのかもしれませんが、これ以上のことは、残念ながら言えないということでもあります。

ですから、PK/PD の観点から、これだけで分布が高いとか、あるいは排泄が遅くなっているという結論を出すのは、ちょっと早計かなと思います。

また、ND というのも、放射能を測っているわけですから、恐らく坐骨神経は少量しかとれませんでしたでしょうし、ND といっても、無理やり数値化すると幾つになるのかわかりませんが、0.5 でも実は ND なのかもわからないということもありますので、少し判断に苦しむところではあります。

吉田先生からの御質問なのですが、残念ながら、その程度のことしか今回はわかりません。

体内分布については以上で、脊髄との関連で若干気になる点があります。

「(4) 代謝物同定・定量 (ラット)」であります。これは植物代謝の関連でもよく出てくるのですが、B という代謝物が出てくるということでもあります。B というのは、抄録をお持ちの先生におかれては、208 ページに書かれておられて、親化合物のジエチルのところがありますが、そこが取れているものであります。そういう代謝物がメインに認められているということでもあります。

「(5) 胎児移行性 (ラット)」は 9 ページにあります。28 行目のところに妊娠 12 日目、19 日目のラットのいずれにおいても、母体組織中及び胎児中放射能濃度推移は、血漿中と同じ推移で減少したとあるとともに、その 2 ~ 3 行上のところに、妊娠 12 日目のラットで血漿中対胎児中の濃度比が 0.04 以下、0.18 以下と低く、胎児への放射能の移行は低いと考えられたという結論になっております。

「(6) 薬物動態 (イヌ)」も行われておりますけれども、これは投与 1.5 時間後に C_{max} になって、一相性に減少したことだけ書かれております。

「(7) 排泄 (イヌ)」ですが、ラットと異なる点がありまして、主要排泄経路が糞中であって、糞中に 58.2% 排泄されているということでもあります。

代謝物の検索をイヌで行いますと、やはり B が認められている。尿中で C、D、F というものがあって、C というのは B の *N*-グルクロン酸抱合体であります。糞中からは、親化合物が量的に一番多かったということ。B、C、F が認められたということでもあります。以上から、イヌの主要代謝経路は B ができる脱ジエチルカルバモイル化、それに続くグルクロン酸抱合体の生成、別経路としてベンゼン環のメチル基等の酸化による D や F の生成であります。

以上でございますが、何かございますか。柳井専門委員、どうぞ。

○ 柳井専門委員

細かいことなんですけど、もう御指摘されたのかわからないんですけど、表 2 で「坐骨神経」の「座」が違っていて、先ほど参照された 226 ページの抄録の間違えから発

生していると思います。

○ 小澤座長

御指摘どうもありがとうございました。これはもっと前の段階で御指摘いただいていたんですけれども、すみません。これは直していただければと思いますので、よろしく願います。ありがとうございました。

吉田先生、何かコメントございますか。よろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

また、毒性のときに考えさせていただきたいと思います。

よろしければ、植物代謝関係に進まさせていただきたいと思います。石井先生、よろしく願います。

○ 石井専門委員

これは水稲用の除草剤です。したがって、植物の代謝試験は水稲を使ったものだけがやられております。除草剤ですから、初期、要するに田植えしてすぐ辺りに使いますので、そういう使い方に沿った試験になっております。

いわゆる植え付けて、そこに処理をする。粒剤をまくという形に似せてつくってありまして、植物の中には¹⁴Cが速やかに入っていく様子が、11ページの表3に載っております。

これは時間が経つにつれて入っていくのですが、最終的には処理の112日後に収穫をしておるんですけれども、このときに処理放射能の13%ぐらいが稲の体内全体に入っていました。分布としましては、ほとんどが根の部分にありまして、可食部である玄米につきましては、わずかな量しか入っていなかったということです。しかも、玄米の中の放射能というのも、ほとんどがデンプンの画分に存在したということで、かなり吸収されて、植物の成分として同化されてしまっていると考えられます。親化合物も検出はされたんですが、ほとんどそれが根にあるということで、勿論、玄米の中には検出されておられません。

代謝物としましては、やはり動物と同じように、Bという代謝物が出てまいります。

そのほか、細かい代謝物が出るんですが、Bを中心に、更に水酸化されたりという反応が起こっております。

11ページの上の方に、代謝の主な経路が説明してあるんですが、ジエチルカルバモイル基が脱離してBが出てきまして、更にBがセリンの抱合化されてGができる。あるいは

そこがメチル化されて N ができるとか、ベンゼン環の 4 位にメチル基がついておりますけれども、そこが水酸化されるというようなものができております。これはいずれもできている量はわずかな量です。

(2) の試験は葉植物の試験で、多分これは順序が本当は逆です。この試験の方が先にやられている試験です。ここで同じような現象が起こっております、別に前の試験があればいいのですけれども、後ろの試験は特に葉植物での代謝物の同定のためにやった試験です。できているものも別に変ったものができているわけではございません。

植物はそういうふうに非常に単純で、1 つしか試験がやられておりません。最終的には、抽出されないような画分に取り込まれていくことになっております。

植物代謝は以上です。

ついでに土壌の方なんですが、これは試験が古いものですから、今の試験のやり方とは多少違ったところがあります。

「(1) 好氣的堪水土壤中運命試験」ですが、これは水田状態、要するに堪水状態の土に既知量の標識化合物を添加しまして、120 日間インキュベートして、分解物を追っかけております。

2 種類の土を使っています、半減期は大体 25 日や 14 日というような、そんなに長く残留するようなものではありません。土の中でも主分解物としては B ができてきております。B は大体 60 日ぐらいで最大に達して、減っていく。次の分解物に変わっていくという現象が観測されております。それが水田状態です。

畑の状態でも同じようなことで、水が入っていないだけのことでして、30℃でインキュベートしております。この場合、半減期は 22 日で水田とそんなに変わっておりません。できてくる分解物もやはり B というものが主分解物として検出されております。これは、順次、土壌中の有機物層に取り込まれていきます。

12 ページの (3) のところは、事務局で書いていただいたものが間違っているわけではないんですが、試験方法をずらっと書いて、結果が後ろに書かれていたもので、これではどの試験がどの結果になったのかがよくわからないから、1 つの試験ごとに、1 つの答えという方式に私が書き換えたものが、13 ページの下線部分です。

トリアゾールの標識したものを滅菌した土壌に添加しますと、これは非常に安定でして、25℃で 1 年間おきましても、80%以上が残存している。そういう状態でも、やはり B が主たる分解物としてできてきております。

同じように、今度は堪水状態で嫌氣的状態をつくってインキュベートしているんですが、

このときの試験は、炭酸ガスで嫌気状態をつくっておきまして、今は使うとすれば窒素を使うんです。だから、これをやると炭酸ガスが出たかどうかわからなくなってしまいますので、普通はこんなことはしないんですけれども、この状態でやりましても、40日ぐらいの半減期で分解をしております。

22行目辺りのところですが、これは好气的状態で振とうする。要するに振り混ぜて、空気に触れさせるともっと分解が早いのではないかと多分思ったんでしょうけれども、これは特段分解物が違うものが出たとか、分解が特に早くなったということではなくて、半減期も12日か13日ということで、そう変わった結果ではありません。

今度はどういう順番で分解していくかを確かめるために、分解物Bを土の中に添加した試験をしております。それをやりますと、別に親化合物から始めたものと何も変わることなく、親化合物の時と同じようにBからN、あるいはFというものができてきております。炭酸ガスまで分解するかどうか、要するに今までの試験は、炭酸ガスのことをちゃんと追いかけていなかったものですから、炭酸ガスまで分解するかどうかという試験をしております、確かに炭酸ガスまで分解される。2つの標識化合物でやりましたところ、炭酸ガスをキャッチしておりますけれども、あまり多くはないんです。1年間で1%未満だったり、多くても4%強という結果が出ておきまして、炭酸ガスまで分解されるわけはなさそうです。

土壌の代謝は、そういう状況になっております。

「(4) 土壌吸着試験」は、種類の違う土壌を使いまして測っております。そうすると、吸着係数は大体30ぐらいで、中に入っている炭素の含量で補正しますと、2000~7700ぐらい。こんなものだと思います。したがって、これだけ吸着力があると、親化合物そのものは浸透移行はあまりしないだろうと言えます。

「4. 水中運命試験」の「(1) 加水分解試験」なんですが、これは上の方に私が書き加えたのは、非放射性のカフェンストロールを使ったものです。これはちょっと字が吹っ飛んでしまっていますね。直していただきたいと思っております。

pHは3、7、9でしております。pH3では非常に安定でして、50℃という高い温度でやってもあまり分解しなかった。pH7の場合も20℃では分解しなかったものですから、結局、pH9という条件で試験をしております。

pH9を20℃でやりますと、半減期は70.8時間という結果が出ております。そういう試験を先にやっております、次に標識化合物を使った試験をしております。pH3でやっても分解しないものですから、それはあまり意味がないので、pH7とpH9を中心にやっ

ておりまして、半減期が 124 、 2.84 日というような結果で、分解物として B というものが出てきております。

ここで私が下に書きましたのは、一応、抄録には分解の速度定数というのが書いてあるんですけども、分解の速度定数を書かれてもぴんとこないものですから、その分の半減期は計算して入れておいてください。ただ、それだけのことで、大した意味はありません。

「(2) 水中光分解試験(自然水、蒸留水)」ですが、最初は非標識のものでやっておりますんですけども、そのときの半減期は川の水によって多少違うんですけども、11 日から 19 日ぐらいの幅があった。pH や中に含まれている有機物の組成によって、こういうものは多少違うものですから、やはり分解物として B というものが出てきております。

標識化合物を使った試験で、やはり蒸留水、自然水を使ってやっております。この場合も自然水では半減期が 24.5 時間、蒸留水で 18 時間。ときどき自然水が長いということがほかでもあったんですけども、普通は自然水の方がいろいろ有機物が入っているので、早いということが多いんですけども、この場合は逆転をしております。その理由はよくわかりません。

ここで悩ましいのは、まとめた人も苦労したんだと思いますんですけども、抄録を見ると 2 つの標識化合物でありまして、ベンゼン環を標識している方は、比較的単純に結果が出ておりまして、炭酸ガスまで分解したということが書かれております。その量は数%だと思うんですけども、親化合物が 24~25% 残っておりまして、主たる分解物として B が出ています。

そのほか、多数の細かい分解物が分離されていますが、具体的にはっきりと同定されたものは、B 以外には、細かく相当な数が出てきているということだけは言えるんですけども、量が少な過ぎます。

ちなみに、抄録がおありの先生方は見ていただくとわかるんですけども、304 ページに同定したものが書いてあります。基本骨格は壊れていないんですが、トリアゾール環に付いている側鎖のところ、いろいろと変わったものが付いていて、そういうものが分離されている結果になっております。

ところが、これは私もどう解釈していいか困ったんですけども、トリアゾール環を標識したものをやりますと、RI の検出器では 2 つしか分解物が出てこなかったと言っているんです。基本骨格は壊れていないと書いてある。壊れていないのに、ベンゼン環を標識したらたくさん出てきたと書いてあって、トリアゾール環を標識すると親化合物は残って

いますけれども、3 つしか検出されなかった。

さて、その違いは一体何によるんだろうかと思ったんですが、実はアイソトープの検出器ではそうだったんですけれども、トータルイオンモニターでやると、結構細かいものがちょこちょこ出てきております。ところが、40%や60%を占める極性物質やPT5と言われているものが全然引っかかってこない。さて、それはどういうことだろうか。

実験者の考察はあまり回答になっていないんですけれども、測定するときにアイソトープの検出器とMSを連結してやらなかったものだから、リテンションタイムがずれてしまって、どこがどこへいったかわからなくなってしまったというような言い訳をしております。

だけれども、基本骨格が壊れていないならば、当然ベンゼン標識とほぼ同じものが出てこなければいけないんですけれども、それがよくわからないんです。ただ、Bは出てきていることはたしかで、もう一つはBのどこかわからないんですが、水酸化されたものが質量数辺りから見ると出てきているのではないかと。確実なことではないんですけれども、多分、事務局で書かれたOというものに相当するんだと思います。そういうことで、標識する位置が違って、代謝物が違うなら、どこかで連結が切れているならわかるんですけれども、連結が切れていなくて、全く違う結果が出たというのは、どう解釈したらいいのか。

実験を失敗したのか、レポートを書いた人は失敗したとは書けないから言い訳が書いてあるんですけれども、私もこれ以上は何もよくわかりません。聞いたところでどうしようもないかなと思って、私が15ページの8行目から13行目を書いたんですけれども、ちょっと矛盾したことを書いてしまいました。後で文章を少し直したいと思っております。

何が違うかというところ、例えば9行目のところで、フェニル標識体に比べて分解物数が少数であったと書きながら、下の方でトリアゾール環構造を有する少量分解物が多数検出されたとあります。この言い方が矛盾しているので、ここは文章を練って修正して、後で事務局にお知らせいたします。

「5. 土壌残留試験」では、水田状態でやっけていまして、半減期はアイソトープの試験と大体同じぐらいの日数で、短い場合は9日、圃場試験ではもっと短くて7日ぐらいで分解をしております。水田と畑地の試験でやっけていまして、水田の場合は4日という数字も出ていますけれども、同じようなレベルで分解をしております。

「6. 作物残留試験」では、水稲にしか使っておりませんので、水稲には残留はしていません。

魚介類の基準につきましては、具体的なデータが付いているわけではありませんので、

予測濃度と生物濃縮係数を計算に基づいて求めたものから、推定の最大残留濃度というのが、ここに計算されております。

それを踏まえた摂取量が表 6 になります。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

私こういうことをしたことがないので教えていただきたいのですが、10 ページの水稲の試験で、28 行目のところに「玄米中の残留放射能の 75% がデンプン画分に存在した」とあるんですが、これは玄米から抽出しているときにデンプン画分ということになるんですか。

○ 石井専門委員

分解して、普通グルコースにして、一番丁寧にやろうと思えば、いわゆる砂糖をつかって、元の量と精製を繰り返して、比率が同じであったということから、グルコースに取り込まれているんだろうという実験をやるんですけれども、そこまで丁寧にやらなくても、およそ加水分解をして、糖画分だとか幾つかに分けて、糖の画分に放射能が入っていたという簡単な証明のやり方もあります。

○ 小澤座長

なるほど。ありがとうございます。

そうすると、これは代謝マップとの関連を考えると、どういうふうに考えればいいんでしょうか。抄録の 313 ページのところにマップがあって、これは動物から土壌、水まで全部書いてありますが、玄米中の残留放射能の大部分がデンプン画分なんですね。

○ 石井専門委員

だから、もう一つ考えられるのは、土の中で分解されて、 ^{14}C の炭酸ガスが出てということがあります。それがこのうちのどれになったかというのは、はっきりは言えません。ポットで植えてそこへ添加しますと、大体炭酸ガスまで分解されたものが出てきて、吸っている場合が多いんです。

○ 小澤座長

本間先生、どうぞ。

○ 本間委員

1 つ質問があるんですけれども、もしかしたら、こちらへお尋ねした方がいいのかもしれませんが、ここに構造式が書いてありますね。そして、ベンゼン環とトリアゾール環と

いう標識を2種類使っていますね。この書き方はベンゼンと書いてあれば、これで大体通用する。それできちんと標識した位置が決まるというお考えですね。

○ 都築課長補佐

標識位置ですか。

○ 本間委員

そうです。こういう表記の仕方が長年の慣わしで、特別に問題ないのならば、私はそれで結構です。

○ 石井専門委員

標識位置は、ベンゼン環の方はユニバーサルラベルといって、要するにベンゼン環全体に入っています。だから、全部入っているという意味ではないんです。全体に満遍なく入っていて、全体に入れば放射エネルギーは多くなるんですけども、合成するときこそこまごまいけば高い放射能が得られるんですけども、もう一つのトリアゾールの方は5位に入れる。これは合成のときにそういう工夫をするわけです。

○ 本間委員

これは5位で決まっているんですか。

○ 石井専門委員

決まっています。5位です。

○ 本間委員

その場合、こういうふうに tri と書いておけば、それで決まりということになるわけですね。

○ 石井専門委員

放射能を頼りに液クロや薄層で分けて取って、その量を測る。あるいは構造決定で使ったりしていくわけです。だから、放射能が入っているか入っていないかで、少なくとも投与した、試験に使った薬剤に由来することははっきりしていますので、例えばデンプン画分に入っていたとしても、デンプンというのは稲の中にいっぱいありますので、標識していないと、この農薬からきたかどうかはわかりません。

○ 本間委員

要するに、この書き方で特定ができるということですね。わかりました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

水稲はそれで OK で、これは根にあって玄米にはないんですね。

○ 石井専門委員

そうです。

○ 小澤座長

主に抽出されない画分に残るということです。

それから、先ほど御説明いただいた水中光分解のところは、矛盾しているというか、よくわからない部分がありましたね。極論すれば、実験に失敗したかもしれないということですね。この試験というのは、そもそも農薬が散布されて、自然環境中でどうなっていくかということ調べる試験ですね。

○ 石井専門委員

そうですね。環境中の光分解で、1 つは光分解が早ければ環境中でたまるようなこともないし、ここで光に非常に安定であれば、環境中での挙動が心配されることになると思います。だから、ベンゼン環の方では比較的きれいに結果が出ていますのでいいですけども、トリアゾール環の方は、蒸留水と自然水で2 つ試験をやっているんです。

一方、自然水中ではベンゼン標識と同じぐらいの親の残存量なんですけれども、蒸留水が66%残ってしまったということは、分解が進んでいない。ということは、何か条件が違ったんだろうなということなんです。

それから、検出器の方は、最近では RI 検出器と MS などを連動して、多少のタイムラグはありますけれども、そんなにピークが出ているところを逃すということはないんです。これは別々にやったと書いてあるんです。だから、ピークのところがうまくつかまえられなかったのか、アイソトープの検出器がおかしかったのか、そこはよくわかりません。

○ 小澤座長

ここはベンゼン環の試験で担保されていますし、残留試験でも水稲には残留しないんですね。

○ 石井専門委員

そうです。

○ 小澤座長

その観察結果をもって、担保することにしますか。それでいいんですか。

○ 石井専門委員

ADI を決めるのに影響するようなところではありませんので、特にこれがないと非常に困るということではないと思います。

○ 小澤座長

わかりました。ただ、気になるところは、議事録その他が公開されるので、そのときに矛盾を含んだものが世の中に公開されていていいのかという辺りなんですけれども、鈴木先生どうお考えになりますか。

○ 鈴木調査会座長

難しい話をいきなり振られても答えられないけれども、現状では石井先生が説明されているように矛盾しているという指摘はとりあえずしておくしかない。今のところ本当は何だったのかわからないと素直に言うしかないんだと思います。

○ 石井専門委員

報告書を読みましても、彼らもアイソトープで測った場合と MS で測った場合では、全然違うものだから、かなり詳細に検討しているんです。付いている図の半分は、その検討のために付いていて、いろいろなことをやっているんですけれども、結局アイソトープのクロマトグラムと MS のクロマトグラムはどうも合わないんです。

○ 鈴木調査会座長

石井先生、こういうことは間々起こることなんですか。

○ 石井専門委員

普通はアイソトープの形式と MS の形式は連動させてやっていますので、時間的なずれは出ても、そんなことはないです。

○ 鈴木調査会座長

もう一度、試験をやり直してもらうほどのことではないですか。

○ 石井専門委員

そうですね。そこまでやらなくても、一応分解速度などもわかっていますし、ベンゼン環標識の方では炭酸ガスまで生成していますから、そういう分解も起こっているということがわかりますので、トリアゾール環の方で変わった反応が起こったということが、どのぐらいの影響になるのかですね。

○ 本間委員

こういうときに使ったサンプルの純度というのは、何かギャランティーがあるんですか。

○ 石井専門委員

純度は当然試験をする前に測って、比放射能は幾らのものを使いましたというように、レポートの中には全部書いてあります。

○ 小澤座長

トリアゾール標識体で 98.7% 以上、ユニバーサルフェニルの標識体で 99% 以上と書

かれていますね。自然水及び蒸留水の水中光分解運命試験です。298 ページです。

○ 石井専門委員

それはそうなんです。レポートから写したものですから、こちらとしては、そのとおり
のものを使ったと思わざるを得ないんです。

○ 小澤座長

そうですね。こういう書き方は、そのまま公開でいいんですか。

○ 都築課長補佐

抄録でございますか。

○ 小澤座長

抄録はしようがないとしても、評価書たたき台です。

○ 都築課長補佐

これは石井先生が後で修文してくださるというので、それを見てから、また考えたいと
思います。

○ 小澤座長

そうですね。わかりました。そういうことで、よろしくお願いいたします。

ありがとうございました。

ほかに御意見がなければ、次に進まさせていただきたいと思いますが、よろしゅうござ
いますか。

それでは「7 . 一般薬理試験」をよろしくお願いします。

○ 津田（修）専門委員

では、御説明します。

17 ページからですけれども、マウスを使って一般症状を観察しましたところ、1250 mg
/kg 体重から、Irwin ですが、その場合に、死ぬところで運動性の低下や運動失調、筋緊張
低下、反射性低下等の非特異的な反応といいますか、そういうことが死ぬところで起こっ
ている。ですから、ずっと下の方に炭末輸送能も 1250 で抑制がありますが、死ぬところ
で抑制があったという程度のものだという事です。

それ以外でいいますと、ウサギでは一般症状、体温あるいは呼吸、血圧、心電図に対し
て 5000 までやっても何もなかった。同じマウスで 100 mg 近くのところで睡眠時間の延
長がありました。これは前のオキシリニック酸にもありましたが、このぐらい与えますと、
大体 3 割ぐらいは代謝阻害で起こってくるということで、特別な問題ではないだろうと思
います。

「(1) 急性毒性試験」ですけれども、ここにありますように、経口のラット、マウス、経皮ともに最大量までやって何もなくて、吸入でちょっと何かありました。これはダストをやっているので、多分最後のところで取り出してみたら少し流涎があった。これは刺激作用だろうと思っています。

代謝物では、動物でも植物でも何でもできる B というものが強くて、自発運動量の減少、歩行失調、腹臥位、呼吸異常、眼瞼下垂など、コリンエステラーゼ阻害を思わせる症状がありますが、植物での代謝物 G ですとか、特に土壌の B からいくと、今、御説明いただいた N に関しては何も症状がない。

これは直した方がいいかもしれません。「原体混在物 1」というのは抄録で A のものですね。物質名がここにちょこちょこ書いてありますけれども、そういう混合物で、これを書くかどうかは別にしても、抄録と合わせておいた方がいいかもしれません。158 ページの「原体混在物 A」です。

これでやりますと、1000 をちょっと超えたところで、コリンエステラーゼ阻害みたいな自発運動量の減少、歩行失調、振戦、チアノーゼ、腹臥位、呼吸異常、流涙等が起こります。でも、死ぬところだということです。そんなふうなものです。

次は同じ原体混在物 B となっているものですが、これは何もなかった。

抄録で原体混在物 C となっているものですが、これも何もなかったということで、急性毒性では特別強いものが見られたとか、特徴的なものはそんなに見られていない。

カーバメート系なんですけれども、一応、遅発性神経毒性をやってみたということです。ニワトリでやったんですが、これは何もなかったということです。

次に眼と皮膚に対する刺激について見ますと、皮膚に対しては全く刺激がなくて、眼に対しては軽い刺激があったんですが、可逆性だったということです。

皮膚感作性試験は、Buehler と Maximization の 2 種類をやって、両方ともなかったということです。

もう一つ、これに関連して神経毒性をしていますので御説明いたしますと、21 ページの「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」が行われています。ラットでやって、用量としては、最大 55~62 mg/kg 体重/日を 90 日間やったんですが、先ほどあったイヌでは亜急性で坐骨神経云々と言っていましたけれども、ここでは症状から病理組織学的検査まで見て、全く影響がなかった。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

毒性の先生方、追加その他ございませんか。よろしいですか。ありがとうございました。

これは代謝物 B の方が、若干毒性が強いということですか。強いといっても大したことはないんですね。

○ 津田（修）専門委員

そうですね。多少あって、ここにちょっとコリンエステラーゼ阻害があるかなという感じだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

それでは、先に進まさせていただきたいと思います。吉田先生、よろしく申し上げます。

○ 吉田専門委員

申し上げます。

「10. 亜急性毒性試験」です。評価書たたき台 19 ページからです。

Fischer ラットを用いまして、90 日間の亜急性毒性試験が行われております。用量は 0、50、200、800 ppm です。最高用量は、先ほど津田先生が御説明して下さった亜急性神経毒性と同用量です。

結果につきましては、19 ページ表 11 にまとめられております。これにつきましては、雌が一番低い用量である 50 ppm 以上で体重増加抑制が認められておりますが、雄では最高用量のみの変化です。認められた変化は、表に書かれたものですが、いつもと違う毒性といたしましては、最高用量群の雌雄で空腸絨毛上皮の空砲化は、脂肪滴であることが確認されておりますが、これが認められております。

これにつきましては、申請者の方が、なぜこういう変化が認められたかということ、カイクロミクロン形成時の輸送の障害、いわゆる脂質の放出というものが阻害された結果、細胞内に蓄積したものであろうという考察をされています。

ラットについては、以上です。この結果から、雄での無毒性量は 200 で、雌では求められていないという結果になります。

続きまして、マウスを用いました 90 日間の亜急性毒性試験が行われております。この用量は 0、20、200、2000 でラットより高い用量で行われております。認められた変化は、20 ページの 8 行目から 9 行目にかけて書かれておりますが、赤血球系の軽度な貧血とコレステロールの増加、あるいは最高用量で 50% 程度の赤血球のコリンエステラーゼの低下が認められたので、これを影響として、無毒性量は雄が 200、雌が 20 ppm となって

おります。

引き続きまして(3)90日間の亜急性毒性試験がビーグル犬を用いまして行われております。用量は0、10、30、90及び270 mg/kg 体重/日のカプセル経口投与です。認められました変化は、20ページ表13に記載されております。

ここで一番強い毒性が認められております。認められた変化は、表13の内容なのですが、10 mg/kg 体重以上で雄では赤血球のコリンエステラーゼの低下が認められ、雌では1つ上の30 mg/kg 体重からいろいろな変化が認められているのですが、申し上げたいのは、雄では、やはり90 mg/kg 体重以上で神経毒性が認められております。

認められた変化というのは、こちらに記載されておりますが、神経線維の変性と一言でまとめられておりますが、その分布というのが、結構広域にわたっておりまして、中枢神経系として延髄、胸及び腰髄、末梢神経として腰髄の背根、坐骨神経、腓骨神経等に認められております。

また、コリンエステラーゼ系といたしましては、先ほど申し上げましたように、雄では一番低い用量から赤血球のコリンエステラーゼの活性低下が認められております。この程度といたしましては、74%と書いてあります。

こちらには書いていないのですが、最終解剖時の脳のコリンエステラーゼも測っておりますが、脳につきましては、異常は認められておりません。

亜急性毒性試験関係は、以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

亜急性は、幾つかNOAELがとれないものがあるということですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

脳のコリンエステラーゼには、影響しないんですか。

○ 吉田専門委員

イヌについてはしていますが、一番最後に解剖して測ったときは、変化がないということです。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

ほかに毒性の先生で、特にございませんか。津田先生、どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

今までに議論されたということなので教えてほしいんですが、血漿のコリンエステラーゼに全く触れていない根拠は何なんですか。

○ 吉田専門委員

それは、鈴木先生からの方がよろしいのではないですか。

○ 鈴木調査会座長

私ですか。

○ 小澤座長

すみません。お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

一応、有機リン剤とのアナロジーで考えているということで、有機リン剤とは作用機序が違うようなんですけれども、基本的に血漿中のコリンエステラーゼの活性が下がっても、有機リン剤の場合は、あまり神経症状やそういったものがひどく出てきません。一応、世界的な趨勢でもその辺りを毒性所見にはしないというならわしになっているところを考えると、この剤は一部カルバモイル基があるので、コリンエステラーゼ阻害があるのは当然として考えると、血漿の部分はとらなくてもいいのではなかろうかと考えてきました。

○ 津田（修）専門委員

かなり前ですけれども、EPA が中心となってコリンエステラーゼの阻害というものをどう考えるかということ、タスクグループをつくったり、サイエンスアドバイザーレポートなどを出しましたが、あれ以降また変わったんですか。今、先生が趨勢とおっしゃったのは、どこでどういうパブリケーションがあったとか、どこであったんですか。

○ 都築課長補佐

まさに、今、津田先生に御指摘いただいた EPA のものが、いまだに各国で受け入れられている状況でございまして、タスクフォースの中で議論されていたのが、有機リン剤の毒性の本体というのは、脳のコリンエステラーゼの阻害によって起きるんだ。脳のコリンエステラーゼの阻害が 60%、要するに残存活性が 40%を切ると毒性症状として表れるということで、それよりもより低い濃度で赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が起きて、更に低い濃度で血漿中のコリンエステラーゼの阻害が起きる。ですので、毒性の本体としては、脳のコリンエステラーゼの阻害をまずはとらえるべきなんですけれども、それができない場合に、赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害が指標になるのではないかというのが、EPA のまとめであったと思っております。

○ 津田（修） 専門委員

何年ですか。

○ 都築課長補佐

たしか 2000 年ぐらいだったと思います。

○ 津田（修） 専門委員

そうすると、その前にあった脳のコリンエステラーゼの抑制は、アドバースエフェクトと見る。

それから、赤血球とプラズマに起こる抑制というものは、ケース・バイ・ケースで判断するということがあって、その後、サイエンスアドバイザーボードのところでは、少なくともバイオロジカルシグニフィカントとして考えてという結論を出していますね。その結論が変わったということですか。

○ 都築課長補佐

2000 年で、先ほど私が申し上げたようなことになっております。

○ 津田（修） 専門委員

そうですか。では、結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

津田先生、私、教えていただきたいんですけれども、急性毒性のところ、代謝物 B のコリンエステラーゼ阻害を思わせる。これはやはり脳のコリンエステラーゼの阻害を念頭に置かれているんですか。

○ 津田（修） 専門委員

そうではなくて、コリンエステラーゼ阻害の症状は 3 種類ありますね。まず末梢のムスカリニック、末梢のニコチニック、脳のコリンエステラーゼ阻害の 3 種類だと思うんですが、これを見ると、例えば運動性の低下、筋緊張低下などが入っているのは、ニコチニックですね。流涎が出るのはムスカリニックですし、その他神経系でちょっと出るのは中枢もあるので、一つひとつをきちぎちには言えないんですけれども、中枢には限らないかなと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

ほかに毒性の先生からよろしゅうございますか。吉田先生、どうぞ。

○ 吉田 専門委員

今回の亜急性毒性のイヌなのですけれども、今回認められました神経毒性とコリンエステラーゼの関係ということで、申請者の方は今回認められた変化は、カーバメート系における神経毒性というのは、今までコリンエステラーゼとの関係では明らかにされていなくて、今回もそういう可能性は限りなく低いのではないかという考察をされているのですが、それは一応受け入れてよいと考えてよろしいでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

回答書の話ですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 津田（修）専門委員

あれは、かなりいい加減なことを書いているなど思っています。

○ 吉田専門委員

この報告書ですか。

○ 津田（修）専門委員

それではないです。

○ 都築課長補佐

安評で話し合われたときの回答書です。

○ 津田（修）専門委員

これに対する回答です。これではないんですか。

○ 吉田専門委員

これではないです。

○ 津田（修）専門委員

どこですか。

○ 吉田専門委員

すみません。ちょっと津田先生にお見せします。

○ 小澤座長

では、その間にお願いします。

慢性ですけれども、飛ばしますか。

○ 吉田専門委員

少し飛ぶのですけれども、これらの亜急性毒性試験に関連した回復性あるいはコリンエステラーゼの測定試験というのが幾つか行われているのですが、そちらは後の御説明でよ

ろしいですか。それとも、今、御説明してしまった方がいいですか。

○ 小澤座長

今の方がよろしいと思います。

○ 吉田専門委員

それでは、申し上げます。

若干飛びます。たたき台 26 ページの「14. その他の毒性試験」からの項目です。

「(1) 28 日間亜急性毒性試験－ChE 活性検討－(ラット)」ということで、Fischer ラットを用いまして、28 日間の混餌投与を行って、コリンエステラーゼの活性値について測定した試験が行われております。投与量は 12.5、50、200 ppm です。

この試験によって、200 ppm 以上の雌雄で赤血球のコリンエステラーゼの活性低下が認められたということで、無毒性量は 50 ppm というようになっております。

この試験では、脳についても測定しておりますが、低下は認められておりません。

「(2) 28 日間亜急性毒性試験－脳、赤血球、血漿 ChE 活性抑制作用検討－(マウス)」ということで、これはマウスを用いまして行われております。マウスにつきましては、カフェンストロールでの用量試験をするのではなくて、カフェンストロールと陽性対照ということで、フィゾスチグミンと殺虫剤のプロポキスルを用いて測定をされています。

その結果ですけれども、項目は脳とプラズマと赤血球ですが、評価書の 26 ページの 23 行から読みます。「本試験において、カフェンストロールの脳と赤血球 ChE 活性に対する阻害強度に違いは見られなかった。脳に対する阻害強度をみると、カフェンストロールはカーバメート系殺虫剤であるプロポキスルの約 20 分の 1、代表的なカーバメート系 ChE 阻害剤であるフィゾスチグミンの 100 分の 1 以下であった」という結果になっております。更に 27 ページ「(3) 90 日間亜急性毒性試験及び 8 週間回復試験－ChE 活性阻害作用の回復性検討－(イヌ)」が行われております。

この試験では、脳については測定されております。

結果につきましては、表 25 に記載されております。270 という高い用量では赤血球のコリンエステラーゼの活性の低下は認められております。

回復性ですが、赤血球のコリンエステラーゼにつきましては、投与を終了して、約 2 週間まで低下が認められ、21 日では対照群との差がないことから、約 3 週間で回復したという結果になっております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

○ 津田（修）専門委員

先ほどのことでいいですか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

これでいいと思います。ここに書いてあることは、病理組織学的な神経系の障害に多分この剤は関係ないだろう。勿論、有機リン剤ですと、**delayed neurotoxicity** とか、そういうことの可能性もあるんですが、今回の剤ではないだろうと言っていて、多分ないだろうということだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

今のことは、吉田先生よろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

柳井先生、どうぞ。

○ 柳井専門委員

すみません。ちょっと質問があるんですが、27ページの表25のところで、血清中のコリンエステラーゼ活性低下とあるのですが、これは血漿とほとんど同じ扱いでよろしいのでしょうか。表の下から2番目です。

○ 小澤座長

27ページです。

○ 柳井専門委員

毒性として扱うべきなのか、この表では毒性所見と一緒に取り上げているんですけれども、よろしいのでしょうか。

○ 吉田専門委員

一応、表のタイトルが毒性所見とあったので、その後に私が「及びChEの変化とその回復性」と入れたんです。

○ 柳井専門委員

わかりました。

○ 小澤座長

これは取らないということですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 津田（修）専門委員

プラズマコリンエステラーゼが全く影響しないというのであれば、入れるんですか。そういう意味ではないんですか。

○ 吉田専門委員

恐らくこの試験は、血清中のコリンエステラーゼの回復性と赤血球のコリンエステラーゼの回復性を比較して見た試験なので、そのためにこれはほかの試験と違いまして、毒性を見るためにつくった表ではなくて、恐らく回復性を見るためにつくった表なので、赤血球のコリンエステラーゼの活性の動きを比較するものとして、セラムのデータが載っていると私はとらえました。

○ 柳井専門委員

指標の一つとしてですね。

○ 吉田専門委員

指標の一つとしてです。

○ 柳井専門委員

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

もっと単純な話で、血漿中のコリンエステラーゼと血清コリンエステラーゼというのが、同じものなのかどうなのかを聞きたかっただけですよ。

○ 柳井専門委員

それもあるんですが、そうすると、血漿のコリンエステラーゼと血清はほぼ同じでなんですか。

○ 鈴木調査会座長

基本的にほぼ同じと考えていいと思います。

○ 柳井専門委員

血清ということに関しては、毒性として、この表で取り上げない方がいいと思ったんですけれども、吉田先生の説明だとパラメーターの1つとして挙げてあるので、特にこの表では削除する必要がないということです。

○ 鈴木調査会座長

削除しなくていい。残していいんです。

○ 津田（修）専門委員

本来、申請者はコリンエステラーゼまで含めて毒性ととっているんですよね。抄録を見ると、そうなっています。回復が非常に早いということを示すために、これを入れているのではないかと思います。抄録での無影響量を見ると、10 というのが入っていますね。これに対して、血漿が入っていますね。ということは、ここで切ったんですね。だから、私はその根拠を聞いたんです。

○ 鈴木調査会座長

血清あるいは血漿中のコリンエステラーゼが低下するというのが、薬物に起因することは明らかなんです。ただ、それを悪性とするかとらないかという、今は悪性の影響ととらない。実質的に影響だとした場合に、回復性のところで、どのくらいで回復しますということを調べてあります。だから、それは指標として残すとよいですというのが吉田先生の意見だと思って聞いていましたけれども、そうですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 津田（修）専門委員

もう一回整理しますと、2000年に出たんです。EPAのものによると毒性と見ないというものですから、毒性と見ないものを回復しますと言わなくても、もともと代謝は非常に早いんです。T_{1/2}が早くて、これはカーバメート系で測定されていると、抑制があることは *in vitro* でもわかっている。あえてここで全部切っておきながら、ほかに低下が書かれていないんです。ないのにここで低下が出て、回復したというのは変ではないか。だから、切るなら全部切ればいいと思います。抑制に意味があるから、回復に意味があるんですよ。

○ 吉田専門委員

恐らくこの表は、ほかのように毒性所見を挙げた表ではなくて、回復性を見た表なんです。それであれば、文章中に全部組み込んでしまって、この表は削除でもいいのかもしれないです。

例えば赤血球コリンエステラーゼは、休薬3週間で回復したというような表現でもいいのかもしれないです。

私はこの表はそういうための表だと見ただけです。

○ 津田（修） 専門委員

わかります。私が心配するのは、私らは中を知っているわけです。今、質問しましたから、削った理由もわかるけれども、これだけ読んだ人には全くコリンエステラーゼのプラズマ中に出てこないんです。ところが、突然回復するんです。それで理由はと聞かれば、意味がないからだ。意味がないものの回復は、意味があるんだ。それは理屈になるのかなと思っただけです。

○ 吉田 専門委員

そうしたら、全部削ってしまった方がいいですね。

○ 津田（修） 専門委員

だから、削るべきです。

○ 鈴木 調査会座長

今の意見ももっともなところがあるので、どこかにこの剤の特性として、血漿中のコリンエステラーゼの阻害作用がある。だけれども、これは悪影響とはとらないということを書き加えておきますか。

○ 津田（修） 専門委員

それが一番いいと思います。全く無視するのではなくてね。それならわかります。それだと、全部生きてくるんです。

○ 鈴木 調査会座長

もう一つ、戻って申し訳ないんだけど、急性毒性のところの代謝物 B の話なんです。これはカルバモイル基が取れてしまっている化合物なんです。そうすると、アセチルコリンエステラーゼ阻害のところ、若干矛盾をきたさないか。要するに、生物作用としては、こういう自律神経系に対する影響等々が見られるよということなんだけれども、あまり機序について踏み込まない方がいいのではないかと思っているんですが、いかがですか。

○ 津田（修） 専門委員

そう思います。私も言い過ぎたかもしれません。症状からそれに近いものが見えていますねというだけであって、測っていませんから、わかりません。

それから、こういうものが非常に毒性の強いところでは出る可能性があるけれども、流涎はちょっと不思議ですね。だから、そう言ったんです。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

コリンエステラーゼの取扱い方については、今の整理がここではないかなと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

ほかによろしゅうございますでしょうか。よろしければ、慢性毒性ですね。お願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。

評価書たたき台は戻っていただきまして、21 ページからです。13 行目「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」。今回はイヌ、ラット及びマウスで行われております。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」は、ビーグル犬を用いて行われております。投与量は 0.1、0.3、10、30 mg/kg 体重/日のカプセル投与です。認められました変化は 22 ページの表 15 に記載されております。こちらの最高用量群は、90 日での神経毒性が認められなかった用量が設定されております。

結果ですけれども、肝臓への影響及び赤血球への影響が認められております。雄の無毒性量は 10 で、雌が 0.3 mg/kg 体重/日になっております。認められた変化といたしましては、同じ変化は亜急性でも認められておりましたが、胆管の上皮に脂肪滴の沈着が認められております。

「(2) 2 年間慢性/発がん性併合試験 (ラット)」が行われております。用量は 12.5、400、800 ppm です。最高用量は亜急性毒性試験、亜急性神経毒性試験と同用量になっております。認められた変化は、表 17 のとおりです。

400 ppm 以上で体重増加抑制、あるいは赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下が認められておまして、無毒性量は 12.5 ppm になっております。発がん性は認められておりません。

続きまして、23 ページ「(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)」が行われております。投与量は 10、100、1000 ppm です。

この試験におきましては、7 行目からですが、最高用量の 1000 ppm の雌雄で赤血球のコリンエステラーゼの活性低下が認められたので、これを毒性ととり、無毒性量はその下の 100 ppm になっております。発がん性は認められておりません。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

この剤は、発がん性は認められないということですね。

毒性の先生、何かございますか。よろしゅうございますでしょうか。柳井先生、どうぞ。

○ 柳井専門委員

質問なんですけど、空腸の絨毛上皮細胞の空胞化と胆管の上皮脂肪滴増加というのは、同じようなメカニズムなんですか。

○ 吉田専門委員

それについては、空腸の方は考察であったのですが、胆管については特に記載されていないのですが、脂肪だということは確認されているようです。そこについては、記載がなかったと思います。

○ 柳井専門委員

わかりました。

それとお願いなんですけれども、試験によって、胆管上皮細胞の空胞増加（脂肪滴）とした場合とか、別の試験では肝小葉間胆管上皮脂肪滴増加とかとなっていますので、表現を統一した方がわかりやすいのかもしれないと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それについては、毒性病理の先生方同士でのディスカッションで詰めていただければと思います。ありがとうございました。

それでは、よろしければ「12. 生殖発生毒性試験」に進まさせていただきますと思いますが、よろしいですか。では、江馬先生お願いいたします。

○ 江馬専門委員

2世代繁殖試験が5000 ppmまでで行われていまして、1000 ppm以上で生殖結節・膣口間距離の短縮がありました。これは肛門生殖突起間距離も5000 ppmの雌で減少しておりますので、これは体重による補正值を出して比較する方がいいのではないかと思います。そのようなコメントをしています。

下から4行目の「雄肛門生殖突起間距離短縮」のところを消してください。私が報告書を読み違えていまして、雌で尿道下裂があったので、雌の肛門生殖突起間距離あるいは生殖突起と膣口間距離等を測定して、それが縮まっていたという報告です。

農薬安評のときも、これに関して質問を出しているんですが、答えがよくわからない。ここではっきりさせることは、補正值を計算して差があるのかどうか。それから、それに

毒性学的意味があるのかどうか。

もう一つは、雌の尿道下裂の背景データがどの程度あるのか。それと比較して 5000 ppm での発現率がどうかということで、尿道下裂の毒性学的な意味についても、コメントしたいと思います。

それから、コメントのところの「雄 ATD」を削除してください。

表の中の「雄肛門生殖突起間距離短縮」も削除してください。

後で、事務局に直したものをお渡ししておきます。

ほかにも影響が出ていまして、NOAEL が 50 ppm、繁殖には影響が出ていないという結果になっています。

ラットの発生毒性試験は、投与日が妊娠の 6～15 日。現行のガイドラインでは、妊娠の末期まで投与しますので、尿道下裂が起きるかどうかチェックできるんですが、昔のガイドラインは 6 日から器官形成期だけなので、これでは尿道下裂が出るかどうかチェックできていないと思います。

この結果では、母体重の低下が 200 mg/kg 体重/日で見られまして、胎児には影響がないということで、母体への無毒性量が 40 mg/kg 体重/日、胎児では 1000 mg/kg 体重/日。発生毒性試験、器官形成期投与の試験では、催奇形性は認められなかったという結果になると思います。

ウサギも 6～18 日の器官形成期投与の発生毒性試験が行われていまして、500 mg/kg で流産、死亡が認められております。体重増加も出ています。胎児では影響がありません。

無毒性量は母体で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 500 mg/kg 体重/日。催奇形性は認められないという結果になっております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

毒性の先生から、質問その他コメントございませんでしょうか。よろしいですか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今、旧安評のところの話にも触れられたので、その辺のところとの関係で見ておこうと思っている部分があります。

まず教えてもらいたんだけど、24 ページの江馬先生からのところで「雌 TVD」というのを私は知らないんだけど、何なんですか。

○ 江馬専門委員

AGD を測って、肛門生殖突起を測って、肛門生殖突起と膣口の間を測って、膣口と肛門の距離を測っているんです。

ATD というのは、肛門生殖突起間距離です。TVD というのが、肛門 vagina distance。

○ 鈴木調査会座長

それだと AVD になるのではなくて、TVD なんですか。

○ 江馬専門委員

すみません。もう一遍整理します。

ATD というのが、肛門生殖突起間距離。

AVD が肛門膣口間距離。

TVD が生殖突起 vagina 距離。

だから、 $AVD + TVD = ATD$ 。ATD は AGD のことです。そうなりますよね。

○ 鈴木調査会座長

Anal Genital Distance で、とりあえず、代表してやるのが普通だね。

○ 江馬専門委員

この実験では、尿道下裂が 5000 ppm で 3 例見られていて、その個体を調べたところ、TVD が短かったので、全例について測定をしたと記載されています。だから、雄のデータは出ていません。雄の肛門生殖突起間距離のデータはありません。雌だけについて調べています。

○ 鈴木調査会座長

それはいいんだけど、そういう違いのところを出してきて比較をする。特に体重の立方根で補正しなさいということの意味なんだけど、これは全体的に高用量の方で胎児の体重が低下しているから、5000 と 1000 のところで見られている有意差がもしかしたら消えていく、あるいはその辺のところを考えてのことですか。

○ 江馬専門委員

そうです。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。

○ 江馬専門委員

5000 ppm のところは差が大きくて、尿道下裂の関係もあると思うんですが、1000 のところはひょっとしたら消えるかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

意図はわかりました。

もう一つは、安評では、多分、副腎性器症候群のところを想定して、代謝のデータとの関連で考察しなさいというコメントを出したが、それはちょっと当たらないだろう。どちらかといえば、トリアゾール系の話でエストロゲン作用があるのではないかということを経験してきて、可能性が否定できないという話で、どうやら終わっているんです。それでよしとした部分というのは、もしそういうことであれば、閾値がある話だろうということで、恐らくこれは認めた話になっていると思います。

雌の肛門生殖突起間距離が更に短縮をしてくる、あるいは状況によって尿道下裂が生ずるといったところは、5 α リダクターゼ阻害といったような話で出てくるものとは違いますか。

○ 江馬専門委員

わかりません。雌の AGD が短縮するというのは、私はあまり見たことがない。

○ 鈴木調査会座長

普通ではないですね。

○ 江馬専門委員

ダイオキシンでは、こういう現象が出ると思います。データがあったと思います。

○ 鈴木調査会座長

それも投与の状況によりますけれどもね。

○ 江馬専門委員

事例としてあります。

○ 鈴木調査会座長

そのところで、細かいメカニズムとかそういうものを解明しないと、ADI が決められないぐらい重要な問題だと考えらおられるか、それともどうかというところです。

○ 江馬専門委員

考えていません。ここではっきりさせたいのは、尿道下裂を毒性所見とするのかどうか。報告書にもはっきり書いてなくて、TVD の低下は有意差をもってどこまで起こるのか。それが毒性学的に意義があるものかどうかということを知りたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。トータルで判断した場合に、ここのは 1000 と 50 で用量が飛んでいるのですが、1000 のところが消えずに残って、50 は大丈夫かもしれないという予測に

なるかと思うんですが、それを全体でながめ渡したときに、これよりも更に低い用量のところ、恐らく ADI の根拠になる NOAEL が出てくると思います。

その意味では、今の問題は何を毒性と見るかというのは非常に重要なことなので、やらせるにしても、その返答が返ってくるまで仕事が進まないのかということ、そうではなくて、宿題のような形でやってもらって、なるべく早くということであれば、幹事会までには間に合うようにという話で対応させてもらっていいですか。

○ 江馬専門委員

それで結構だと思います。現実には尿道下裂は有意差をもって出ているのかどうかわかりませんが、5000 ppm でしか出ていないので、あとは影響としても、尿道下裂ほどのことではないだろうと思います。5000 と 1000 は離れて、その下がどっと離れていますので、鈴木先生のおっしゃるとおりでよろしいかと思います。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。関連して、実は旧安評でやった試験が抄録の中に全部載録されているわけではないので、これはやはり抄録に入れた方がいい。

先ほどの急性のところは、一部マウスの話が入っているんですけども、その他の問題については、入っていない。

それから、イヌの神経の病理のところについても、かなり重要なポイントになる部分があるんですが、抄録に収められていないので、これは抄録に入れた方がいいんだろうと思います。

急にということにはなるかもしれないけれども、我々も評価すべきはした方がいいのではないかと考えています。

○ 小澤座長

今の江馬先生との意見交換については、ADI をとる作業を優先するということがよくわかりますが、旧安評の試験、つまり、今回の調査会においては、要望事項に対する回答書を組み入れることになったときに、どうでしょう。もう一度、見直した方がいいのかどうか。その問題については、どうしますか。事務局としては、どう考えますか。

○ 都築課長補佐

この回答にある知見を踏まえた場合、ADI が変わってしまうということであれば、そこは慎重にやり直す必要があると思います。そうでないのであれば、とりあえず、今回は結論を出していただくということをお願いしたいと思います。

○ 小澤座長

わかりました。

そうしますと、今のところ ADI に影響するようなところはないのかもしれませんが、遺伝毒性まで終わらせてから、もう一度考えることにしますか。

では、遺伝毒性について、御専門の立場から御意見をいただくということで、太田先生、よろしく申し上げます。

○ 太田専門委員

遺伝毒性は 25 ページの 13 のところに書いてあります。

私が関与した試験というのは、表 22 にあります代謝物 G のところだけでございます。

表 21 には、原体につきまして、標準的な試験が 4 種類行われております。

in vitro の試験で細菌を用いた DNA 修復試験と突然変異試験。

培養細胞を用いまして、染色体異常試験とマウスを用いた小核試験です。標準的な手法によって行われて、結果はいずれも陰性になっております。

表 22 には、代謝物、原体混在物の結果がありますが、これは微生物の復帰突然変異試験でいずれも陰性であります。

全体を見まして、本剤に遺伝毒性はないと考えてよろしいかと思えます。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

本剤の遺伝毒性はないと考えていいということであります。

その先のところのコリンエステラーズに関しては、既に吉田先生から御説明いただいたということなので、これで一通り終えているかと思えますが、先ほどのカフェンストロールの要望事項は、旧安評の問題ですが、回答書を御持参いただいた専門委員におかれては参照していただきたいと思えます。

要望事項としては、3 つございます。

1 つ目がマウスを用いた亜急性毒性試験において、2000 ppm 投与群で認められる血漿及び赤血球のコリンエステラーズ活性の低値についてコメントしなさいということ。

本剤のコリンエステラーズ活性阻害のメカニズムを検討してください。

更に、ジエチルカルバモイル基のコリンエステラーズ活性の阻害強度について、考察してくださいというものであります。

したがって、マウスを用いた亜急性毒性試験の 2000 ppm 投与群で認められる現象について、コメントを求めている。

津田先生、どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

ですから、関係ないんです。

○ 小澤座長

そうなんです。そのように整理をされているということでもあります。

2 番目がビーグル犬を用いた亜急性毒性試験において認められる神経線維の変性について、回復性を含め検討すること。これは回復性の試験が今回行われているわけです。ここはよろしいかと思うのですが、病理学的な問題については、まだ残っているかと思いますが、吉田先生、いかがですか。ごめんなさい。ここはいいんですかね。いかがですか。一応、意見ををお願いします。

○ 吉田専門委員

実を申しますと、回復性について私が先ほど申し上げたのは、コリンエステラーゼだけであって、神経のことは申し上げていないんです。恐らく 1 つの試験で 2 つのことをしてしまって、1 つはコリンエステラーゼの回復性を見て、これは 8 週で打ち切っているんです。でも、実際に神経の回復性を見たのは 31 週なんです。だから、その間で 31 週に関することは抄録には出てこなくて、回答書だけです。

ですから、31 週の回復性について、もし云々あるのならば、抄録にも載せ、かつそれを反映した形で評価書にも載せていただかないといけないのですが、内容的には回復しているということでもよろしいんだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

更に ADI の設定に対して影響を及ぼすものではないので、ここもそれを確認したということでもよろしいかと考えます。

3 つ目が繁殖試験で認められた胎児の生殖器発生に及ぼす影響について、特に副腎の機能との関連について、検討してくださいということですが、これも今の議論にあったように、ただし、副腎の機能との関連ということに関しては、本回答書において考察がされておりますので、ADI 設定には影響を及ぼさないかもしれないけれども、これも抄録に取り込んでいただきたいという整理になるかと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

全体として、今かなり古い剤が、ある意味で言えば、再評価されているような状況がありまして、抄録が古いまま出されてきている例が結構目立ちます。今回のものもそうなん

ですが、中には安評でコメントが出されて、それに対して実験をやっているものが結構見られますから、それらがガイドラインから外れているとしても、メカニズムを知る上でやったものであるから、せつくなので、抄録を更新する意味も含めて、こういったものは抄録の中に加えてほしいという形で言った方がいいのではないかと思います。

全体としては、先ほどのマウスの血漿のコリンエステラーゼの話については、既に抄録に一部載っています。そのほかのものが載っていないので、その辺の載っていないところを載せてくださいという形でよいと思います。

全体としては、ADI の判定のところの影響を及ぼすものではありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

今、鈴木調査会座長が整理してくださいましたことでよろしいかと思うのですが、それによろしければ、改めて抄録の整理をし直していただきながら、本調査会としてはADI の設定の作業に進まさせていただくことにしたいと思います。

それでは、評価書たたき台の29～30ページの「表26 各試験における無毒性量及び最小毒性量」を御覧いただきたいと思います。

2ページにわたっておりますけれども、各試験の無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の雌で見られておる0.3 mg/kg 体重/日でございます。これが最小値となっております。このドーズ刻みはかなり広いものなのですが、最小値はこれをとって根拠とする。

また、安全係数に関して、本剤の場合に100以外のものをとる理由はないと考えて、100で除しまして、0.003 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定したいかと思いますが、御意見をいただければと思います。いかがでございましょうか。よろしいでしょうか。

それでは、本委員会において、0.003 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量として、本調査会の審議結果とさせていただきたいと思います。よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

柳井先生、どうぞ。

○ 柳井専門委員

すみません。用語なんですけど、表26で30ページの上のマウスの90日の一番右のとこ

ろに「血漿 ChE 活性低下等」とあるんですけれども、これは「赤血球」の方がいいのではないですか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これはそうですね。ちょっと確認しますか。確認するまでもないですね。

○ 柳井専門委員

先ほどの議論です。

○ 小澤座長

先ほどの議論ですものね。そのとおりだと思います。ありがとうございます。

ほかによろしければ、今の値 0.003 mg/kg 体重/日を ADI と設定させていただきたいと思います。

それでは、今後の進め方について、事務局より御説明願います。

○ 都築課長補佐

今後の進め方の前に、ちょっとお断りしておきたいことがあるんですけれども、事務局でつくらせていただいたたたき台には、評価対象化合物はカフェンストロールは親化合物のみということで書かさせていただいているんですが、農林水産省から事前にこの会議が始まるちょっと前に情報提供がございまして、魚介類中における代謝物を含めた残留について、幾つか知見を提供できるので、それを是非参考にさせていただきたいということでございました。

どういうものなのかははっきりわからないんですけれども、どうも植物では出ていないような代謝物が魚介類から見られているので、場合によっては、それを規制対象化合物にする必要が出てくるかもしれないということがございます。ただ、詳しくどんなものかというのを受け取って、先生方に御覧いただいてからでないとは判断できないと思いますので、ADI はこの数字でお決めいただいたんですけれども、それをどれと比較するかというところは、また情報提供があったものを見てから検討させていただきたいと思います。それを先生方に見ていただいた後、幹事会上げて、幹事会で御判断いただくような形で進めさせていただければと思います。

今後の進め方がもしそれでよろしければ、本日お決めいただいた 0.003 mg/kg 体重/日を ADI とするというので、農薬専門調査会幹事会に報告させていただきたいと思います。また、本日たくさんの修正事項、宿題もいただきましたので、その点については、後日しっかり対応させ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。

すみません。今、まだはっきりしていないので言ってもしようがないのかもしれませんが、植物に見られない代謝物が魚介類からということなんですか。

○ 都築課長補佐

すみません。実は、脱カルバモイル体が魚介類から検出されていると口頭で伺っただけなんですけれども、ただ、脱カルバモイル体だと動物実験でも植物実験でも出ているんです。いわゆる代謝物 B なんです。代謝物 B は水の分解でも出ていますし、そうであれば、別に改めて規制対象化合物に加えなくてもいいかなという気はするので、いずれにせよ、データを見てから、先生方に御判断いただきたいと思います。

○ 小澤座長

わかりました。どうもありがとうございました。

それでは、そのようによろしく願いいたします。

以上でよろしゅうございますでしょうか。

専門委員の方から何もなければ、事務局から連絡事項をよろしく願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、今後の開催予定を御紹介させていただきます。

今月はあと 1 回、来週火曜日に第 9 回確認評価第一部会を開催。

10 月に入りまして、10 月 3 日に第 16 回総合評価第一部会。併せて、第 28 回幹事会を開催します。

10 月 12 日に第 8 回確認評価第三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、10 月 19 日の開催を予定しておりますので、よろしく願いいたします。また、関連する先生には電子メール等で御連絡させていただきます。

○ 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ようでしたら、本日の会議を終了とさせていただきたいと思えます。

どうもありがとうございました。