

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第16回会合議事録

1. 日時 平成19年10月19日（金） 14:37～17:49

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（エスプロカルブ及びメフェナセット）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

小澤座長、石井専門委員、太田専門委員、津田（修）専門委員、西川専門委員、
吉田専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、都築課長補佐、猿田評価調整官、
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 エスプロカルブ農薬評価書（案）（非公表）

資料3 メフェナセット農薬評価書（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 16 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、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おります。

農薬専門調査会幹事会から鈴木座長に、また3名の親委員会の先生方に御出席いただいております。

○ 小澤座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日のこの会議については非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

本日は、親委員会の先生方にも是非審議に御参加いただきたいと思います。

まず、事務局より資料の御確認をよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会総合評価第二部会専門委員名簿の他、

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「エスプロカルブ農薬評価書（案）」、

資料3として「メフェナセット農薬評価書（案）」、

以上の資料を配布させていただいております。

○ 小澤座長

それでは、審議に入らせていただきます。本日は、鈴木農薬専門調査会座長、親委員会の先生方にも御出席いただいておりますので、それぞれの御専門の立場から御意見を賜りたいと思います。

まず、農薬エスプロカルブの食品健康影響評価を審議いたします。経緯を含め、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

資料2、エスプロカルブ農薬評価書の3ページを開いていただけますでしょうか。こちらに審議の経緯が書いてあります。エスプロカルブにつきましては、2003年7月1日に清涼飲料水の関係で食品健康影響評価の依頼がなされているんですけれども、実質的な審議は今回が初めてでございます。今回、魚介類に関する残留農薬基準設定に関連いたしまして、平成19年9月13日付けで厚生労働大臣より意見聴取をされております。

○ 小澤座長

それでは、エスプロカルブの審議を始めたいと思います。まずは、動物代謝についてから審議を行いたいと思います。各分野とも御説明を5～10分程度で簡潔にお願い申し上げます。迅速な議事進行のための御協力を、よろしくお願いいたします。

まず私からエスプロカルブの動物体内運命試験について御説明させていただきます。

評価書たたき台7ページを御覧いただきたいと思います。SDラット(一群雌雄各5匹)に[phe-¹⁴C]エスプロカルブを低用量または高用量で単回経口投与されているものでございます。

低用量は、ラットに影響を与えない濃度ということで10 mg/kg 体重、高用量が単に50倍としたとの設定根拠が書かれてございます。

低用量及び高用量におけます血漿中最高放射能濃度、その他 T_{max}、T_{1/2}については表1にまとめられているとおりでございます。

(2)の排泄試験であります、これはやはりSDラットにこのような[phe-¹⁴C]エスプロカルブを用いて排泄試験が行われ、投与後72時間及び192時間の尿糞中排泄率を表2にまとめて示して下さっております。

本剤は、尿中に主に排泄されるようでございます。投与後192時間における尿中排泄率と各組織残留率の合計から、吸収率も出されておりました、数字等はこれで結構でございます。吸収率は雄で71.4~72.0%、雌で62.8~63.2%ということであります。

投与192時間後の組織中及び消化管内容物への残存が非常に少ないということでもあります。速やかに出てしまうということかと思えます。

ただし、ここで(1)のところに付け加えていただきたいと思うのですが、血中動態のグラフを見ますと、それぞれのラットの血中動態を個別に見ますと、最高血中濃度を呈した後に、第2、第3のピークが観察されるということが書かれております。したがって、親化合物、あるいはその代謝物から消化管における再吸収が示唆されるということが、平均値を見てしまうとわからないのですが、個別のラットを見るとそういうことがわかってくるということなので、消化管における再吸収、腸肝循環とはっきりは抄録にも書かれておりませんが、消化管における再吸収が示唆されたというくだりは、(1)の最後のところに一言加えていただければと思いました。

(3)の体内分布でございますが、これはまさにここに書かれているとおりでございますけれども、低用量24時間後では小腸、大腸に雄雌とも分布が見られる。肝臓よりもちょっと高いです。

高用量になりますと、やはり消化管への分布並びに脂肪、腎臓というところに分布していることが認められるということでもあります。しかし、それが192時間になりますと、いずれの投与群も組織中濃度が血液と同程度か、またはそれ未満に下がるということでもあります。あまり残っていくことは認められないということのようでもあります。

代謝物のプロファイルですけれども、(4)に8~9ページにかけて書かれておりますが、それは尿中から、記号で言うとGとJという代謝物が認められるということのようでもあります。尿中の総排泄量が18.6~43.6%及び28.5~36.3%ということで、かなりしっかり測ってくれているということ

でよろしいかと思えます。

ちなみに、Gというのがベンジルスルホン酸です。Jというのが馬尿酸です。恐らく代謝経路がどこかに出ていたかと思えますが、抄録IX-58、ほとんど一番後ろですが、青いページの2枚ぐらい前に書かれておまして、Gがベンジルスルホン酸、Jが馬尿酸ということで、馬尿酸はベンジルアルコール、安息香酸を経て馬尿酸に行くという経路になっております。

これを見る限り、特段反応性が高そうだということは、一見してはちょっとわかりません。

この代謝のプロファイルの結論として、一次酸化によるC(S酸化)、K(環の水酸化)、D及びE(側鎖の水酸化)の生成、側鎖の開裂、二次酸化によるI、N、Wの生成、グリシン抱合により先ほどの馬尿酸ができるということで、よろしいかと思えます。

代謝のプロファイルは以上です。

事務局から、糞中代謝物について定量値の記載がないということなのですが、これは仕方がないというか、これはさらっとそのまま通るしかないのではないかと思えます。

以上でございます。何か御質問などあれば、よろしいでしょうか。

そうしましたら、植物代謝に移りたいと思えますが、石井先生、よろしく願いいたします。

○ 石井専門委員

これは、水田用の除草剤ですので、植物は水稻の代謝試験をやっております。ベンゼン環のところに標識したものを使いまして、移植後お米ができるまでの時間暴露させております。途中の分析をあまりやってないものですから、結局最終的に収穫した時点での放射能分布と、玄米も含めてですけれども分析をやっておるんですけれども、勿論、玄米には放射能が入っていますけれども、これは非抽出画分に入っていて、その量としてもトータルとして0.3 mg/kgぐらいで、そのものはほとんどは抽出されないような物質だから、多分デンプンの中に取り込まれているんだろうと思うんですけれども、そこまでは細かく分析はしておりません。

あと茎葉部分からは、若干に安息香酸とか4-ヒドロキシ安息香酸というような代謝物が検出されております。途中を分析していれば、もうちょっと細かく代謝物が出てきたんでしょうけれども、最低限可食部には親化合物とか既知の分解物はないという程度のことしかわかりませんが、それでも最低限必要は満たしているんだと思えます。

真ん中辺りの二重線を引っ張ってあるところは、ちょっとコメントを書いたんですけれども、確かに引用してこういう結論を出していること自体は間違いでも何でもないんですけれども、この試験ではあまり細かい分析をやってないものですから、人の論文を引用してこういう結論を書くのもどうかと思おまして、別に残しておいても構わないと思うんですけれども、このこと自体が間違っているわけではありませぬので、そういうことで書いてみました。

10 ページの 2 番目で、水稻とヒエの吸収の比較をやっておるんですけども、どちらもよく吸収されます。水耕栽培でありまして、これは一体何のためにやったのかよくわからないんですが、吸収はさせてよく入っているということまではわかっているんですが、中の放射能の化学形態は何も分析してないものですから、稲とヒエは除草剤の効果が違うものですから、その辺のことを見極めようとしてやったんだろうと思うんですけども、吸収して分布はこうでしたので終わりになっていますので、何を言いたいのかがよくわかりません。

それが植物の代謝の関係です。

土の方は、何本かの試験をやっておりまして、つい最近、2005 年に仕上がったレポートが 1 番なんですけれども、何でやり直したのかよくわからないんですけども、国内の土を使いまして、湛水状態にして放射性のエスプロカルブを滴下した後、時間的な経過を追っています。これによりますと、勿論水に滴下するんですから、最初は水中に漂っているものが、だんだんと土の方へ移行してという現象が見られるんですけども、意外にこの薬は安定で、土の中に最終的に残っているものが 182 日後で、約半分ぐらいです。そのほとんどが親化合物だったということです。

もう一つは、気化して出ていくものの中で、親化合物そのものが気化して飛び出していつている。それが 18% ぐらいありましたと、これは炭酸ガスよりも多かったですね。この薬は、比較的そうやって水のある状態から大気へ移行しやすい性質を持っているということをこれで示していると思います。

分解物は何だったかという、大して出ないんですけども、親化合物が主たる残留物で、B というスルホン、硫黄のところ酸化された形、そういう分解物がわずか 2% ぐらい出てきていたということです。

実は、親化合物そのものが、構造式を見ていただくとわかりますように、窒素の端の方にしっぽが付いていますけれども、これ自体がここの部分に、いわゆる不斉炭素原子が 1 個ありまして、S がちょっと酸化されますと、ここにまた不斉の元素が出現しまして、結局この酸化体は 2 つの不斉元素を持っております。したがって、11 ページの 19 行目のところに「2 つのジアステレオマーを含む」と書いてありますのは、そういう意味でして、そういう異性体が入っているんですが、ここの異性体がどういう化学構造を持っているのかについては、何も書いてありません。

2 つ目が土壌の代謝なんですけれども、これも国内の土を使いまして、好氣的な状態で試験をやっております。この中では、やはり主要分解物としては B というものができてきておりまして、大阪の土壌と茨城の土壌を使っておるんですけども、土壌によって多少 B のでき方は違いますが、いずれにしても、主たる分解物として B というものが見つかっております。

これが滅菌すると親化合物がほとんど分解されないということから、この化合物の分解は、やは

り微生物によって分解されるんだらうということが示されております。

3つ目が、好氣的条件にした土を嫌氣的状態にしたときにどうなるかというのを見ております。最初は好氣的な状態で試験をやっておりますと、それなりに親化合物は分解をしていって B ができておるんですけども、それで二酸化炭素も発生している。再びそれを嫌氣的な状態にしますと、B が元に戻るといふか還元されることによって、B の濃度が下がるという現象が確認されております。

4つ目として、水田を模した嫌氣的な湛水土壤での試験をやっております。この場合も、嫌氣的にしているんだから出ないかと思ったら、少しは二酸化炭素ができてきているのと、あと嫌氣的にしますと分解の速度も非常に長くかかりまして、これはレポートの中に書いてある数値と抄録をまとめた会社で計算し直した数値が書いてあるんですが、レポートは 250 日ぐらいと書いてあって、抄録の方は 517 日と書いてあるんです。何でこんなに違うのかは、レポートの方はどういう計算をしたのかははっきりしないんですけども、抄録の方は一次反応式に当てはめて 517 という数字を出してございまして、多分こちらの方が正しいと思います。

ただし、抄録の式が間違っているんです。せつかく計算して、この数字は合っていると思うんですけども、例えば代謝の 34 ページのところ、これはエスプロカルブの非滅菌、滅菌土壤における消失曲線、あまり点数をたくさん取ってないから、計算はもっと取らなければいけないと思うんですけども、そこに書いてあるのが $y=92.426e^{-0.0019x}$ 、普通一次反応式で計算するとこういうことになるんですけども、それが 517 のところの問題で、43 ページを見ていただきますと、 $y=93.849e^{-0.0013x}$ で、e にかからなければいけないのでマイナスではないんです。これを計算しても 517 なんていう数字は出てきませんので、この後、正しかったり、間違っていたり、幾つかそういう組み合わせがあります。多分、Excel か何かで計算して写すときに間違えたんだらうと思うんですけども、申請者に言って直しておいていただければと思います。何か所もあります。

土壤の吸着試験では、これはあまり水に溶けないものですから、5ppb ぐらいは水に溶けると抄録に書いてありまして、それで吸着試験をやりまして、有機炭素で補正しますと、大体 2000~4000 ぐらいの吸着係数になるということです。

水中運命、加水分解試験、これは加水分解に対して非常に安定でして、pH5~9 の範囲でやっても、分解はほとんど見られなかったということです。

水中の光分解ですが、自然水、緩衝液で使っているランプが違うので、エネルギーのレベルが違います。必ずしも比較はできないんですが、緩衝液中でやりまして半減期 21 日ぐらいで太陽光に換算しますと 14 日ぐらいの半減期で分解して G と V ができるということです。G というのは C、O、S のところが切れてベンゼンスルホン酸ができるのと、もう一つ V というのはアミンの方なん

ですが、真ん中で切れたもの、そういうものが光で生成するということを示してあります。

自然水を使った場合も、これはキセノンランプを使っています、エネルギーが先ほどのよりは弱いと思うんですが、これでやりますと半減期は太陽光で計算すると 400 日ぐらいになります。分解物としても B、要するにフェニル、当然 N の方の標識は使っていないので、B の方のベンゼンスルホン酸が検出されたということです。

土壌残留性、これは容器内試験と圃場試験がやられておりました、圃場試験では 8 日ぐらいで分解しているんですけども、容器内試験では 100 日を超える場合もあるということです。

作物残留試験は、水田の除草剤で、初期にしか使いませんので、玄米中にはまず残留することはないという結果です。ただ、稲わらでは若干残ることがある。先ほどの土壌の代謝試験などを見ますと、土の中には若干残っていますので、そういうものが付着することも考えられますので、稲わらからは多少検出されている例がここに載っております。

今回のテーマの魚介類なんですが、これは特にデータとしてはなかったんです。あとは予想濃度、生物濃縮係数というものを計算した結果から、魚介類の推定濃度がここに出されております。

それに基づきまして、基準値を設定した場合の摂取量が、表 9 ということになっております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。何か御質問等がございましたら、お願いします。

先生、1 つ教えていただきたいんですけども、好氣的湛水土壤中の試験で、これは親化合物がダイレクトに蒸発するという事なんですね。

○ 石井専門委員

水が存在しますと、水の蒸発に伴いまして、親化合物が飛び出すという現象はよく見られます。

○ 小澤座長

これは、物理化学的な性質ということですか。

○ 石井専門委員

そうですね。これは、割合蒸気圧があるのと、それからこの手の化合物、前回やりましたチオベンカルブなどもそうなんですが、あれも大体水とともに飛び出しやすい性質を持っております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それから、1 つ御意見を伺いたいと思うんですが、代謝経路のところなのですが、ベンゼンスルホン酸ができる経路なのですが、代謝マップを見ると、原体から直接行くような形で書かれているんですけども、スルホン酸なので 1 回 S 酸化を経てからいくと考えるのか、どうなんでしょうか。

○ 石井専門委員

例えば土の中の抄録 47 ページのところには、検出はされてないんだけど、多分こうだろうという絵が描いてあるんですけども、大体 S のところがまず酸化されて、そこで切れてできると私も思います。この試験の中では検出はされてないです。

○ 小澤座長

そうすると、矢印はこれでもいいのでしょうか。むしろ C から矢印を引っ張ってもらった方が、一番最後の抄録 IX-58 です。少なくとも、IX-47 のようなスペキュレーションをしているのであれば、ちょっと直してもらった方がいいですか。

○ 石井専門委員

そうですね。いきなり書くのはいかなものかということですね。

○ 小澤座長

何かそんな気がしますね。

○ 石井専門委員

これは、光分解のところでもたまたま見つかったから、途中省略してぼつと書いてあるんだと思うんです。だから、恐らく順番としては C から行っているんだろうと思うんです。

○ 小澤座長

そうですね。その辺りは、どうなのでしょう。あまり大きな問題ではありませんが、ちょっと申請者の方に聞いていただければと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。他に何かなければ、先に進みたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 津田(修)専門委員

それでは、一般薬理からですけども、いつも私、言っているんですが、最初に急性毒性を見ていただいて説明して、それのおよその毒性であるとか、それを見ながら他に入っているのも、もし都合が悪くなければ 7、8 の順番を変えていただくことは無理ですか。

○ 都築課長補佐

急性毒性試験は、後の亜急性毒性試験につながるという意味では、この位置づけになっているので、よろしければ順番は今のままで。御説明が前後するのは先生方、別に問題ございませんが。

○ 津田(修)専門委員

いいですか。あるいはずっと後ろに持って行っても、でもそれはいろんな都合があるでしょうから、急性から説明します。ラット、マウスを用いて、経口でありますと非常に高いところですね、ラットで大体 4000 ぐらい、マウスで大体 8000 ぐらいというリミットを超えているぐらいのところだということです。

観察された症状がいろいろ書いてあるんですが、大体死ぬところで自発運動の低下みたいなものを中心になっているということだと思います。

あと吸入は非常に低い濃度でしか実験していませんけれども、この際は別に評価に関係ないので、それでいいだろうということです。

薬理の方に進んでいきますけれども、Irwin 法でマウスを見てみますと、さっきと同じぐらいの死亡なんですが、1 つだけ書いてあるのが、250 という低いところで握力が低下している。あとは脳波も体温もいろいろ出ていますけれども、ほぼ死ぬところであるということです。

呼吸数に関しては、呼吸興奮と書いてあるんですが、その後に「後、抑制」を入れてもらえますか。抑制が起こってから死亡したということです。

次に今度は代謝物の急性毒性なんですが、これはさっき御説明がありました B です。スルホキシドですから、土や水に行くところが少し強く出ている。あとは原体混合物についてやっても、やはりちょっと強めですが、そんなに強い毒性ではなくて、大体 B が LD₅₀ 1500~1600 mg/kg 体重で、あとはかなり高い。やはりここでも運動抑制が中心ということです。

次が眼に対する刺激作用ですけれども、これは刺激性はなかったということです。事務局より、皮膚刺激性試験の記載がありませんと書いてありますが、どういうことが必要かということは、まだ統一的にきちっと決めていないので、剤ごとに判断するしかないかもしれませんが、この場合は眼に刺激性がないんですから、皮膚にもないだろうということで、これはなくても評価に差し障ることはないと思っています。

ひとつここで、LLNA で皮膚感作性が認められた。一番低い用量から皮膚感作性があるということですので、勿論、皮膚感作としてやっているんですけれども、リンパ球の量の増殖を見ているわけですので、そこでちょっと教えてほしいんですが、この農薬はもう使っていますね。

○ 都築課長補佐

はい。使っています。

○ 津田(修)専門委員

そこで、作業時のアレルギーの報告はどのぐらい出ているんですか。あるいはないんですか。

○ 都築課長補佐

確認しておりませんが、申請者に聞けば、ある程度の情報は集まると思います。

○ 津田(修)専門委員

それはいいですけども、これ以上の試験は国際的にも要求されていませんし、ただ、これだと、今の状態だと類推してどうだというのは難しいんですけども、例えば ADI の設定には関係なくとも、今後アレルギー症状の発生等に注意する必要があるぐらいのことをどこかに入れておいたらどうかと思っています。

あと、神経毒性もということで、ちょっと飛びまして 21 ページの 90 日間の亜急性神経毒性試験について御説明します。

これは、5000 ppm までやってみても、神経毒性を疑わせるものはなかった。記載の中に、やはり投与 4 週に握力の低下が認められたんですけども、これは関係ないと書いてあるんです。Irwin でも 250 mg/kg で握力の低下があって、一見関係すると思ったこともあるんですが、やはり投与 4 週間だけに一過性に認められているので、意味はあまりないということで、ここに書いてあるとおりでいいのではないかと思います。

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、毒性の先生で何か御指摘、御質問ございますでしょうか。よろしいですか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

今の 90 日間の亜急性神経毒性試験のところですが、最後の 21 ページの 16 行目の一般毒性というところは、一般毒性は臓器重量と主な項目を調べてないので、一般毒性がないというには検査項目があまりに少ないだろうということで、削ったのは私です。

○ 小澤座長

たつき台 21 ページの「(3)90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)」の一番最後のところですが「本試験において一般毒性及び神経毒性は認められなかったことから」のところで、一般毒性は認められないと値するような試験はやってないではないかということで、削除でいいのではないかと。それで、よろしいですか。

○ 津田(修)専門委員

はい。私が言ったのは神経毒性はなかったということです。

○ 小澤座長

それでは、そのような修文でよろしいかと思います。

他によろしいでしょうか。先生どうもありがとうございました。

どうぞ。

○ 都築課長補佐

先ほどのアレルギーのことにに関してなんですけれども、申請者がつくっております農薬抄録の 45 ページに、使用時安全上の注意と解毒法等という項目がございまして、これの安全上の注意事項の (4) のところに「かぶれやすい体質の人は取り扱いに十分注意すること」という記載がございまして。これは恐らく農薬の製品のラベルにこういう情報を記載することになっておりますので、そういった意味では注意喚起はされていると思います。

○ 津田(修)専門委員

私がさっき申し上げたのは、ちょっとイメージが違って、私たちがやっているのは食品の健康影響評価をしているわけですね。食品の健康影響評価をしているときに、食品中に残留している農薬によって、アレルギーが発生することが起こったときには注意をする必要があると思うんです。ところが、現在、要求している試験ではそれを評価するような試験がないわけです。それを要求するというのはまた別で、今、国際的にもそうじゃないからそうは言わないんですけども、例えば気道系のアレルギーが起こるようなときでも、LLNA で出るものには起こるということもかなり言われているわけですから、本来だったらセラムの Ig を測るとか、そういうことをもっとすればいいんですけども、それを要求するのは無理かもしれない。だから、せめてこの中に、今後こういうことが人で起こってきたら注意したらどうですかぐらいのことは書いておいたらどうですかということなんです。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 石井専門委員

先生、その場合に、お米には残留しないといても 0.01 ppm というオーダーで残留しないということなので、その辺がどうかという問題もあるんです。

○ 小澤座長

そうなんですけれども、どうですか。魚介類については、データが出ていますね。たたき台の 16 ページに魚介類の残留値が仮に書かれていて、こういう資料があるので、今の議論はどうでしょうか。全く通過ではなくてもいいんじゃないかという気もします。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

懸念としては、今の残留レベルのところを考えると、非常に低いでしょうと、アレルギーの問題については、どちらかといえば使用者のところでの問題、高濃度暴露があるようなとき、しかも経

皮暴露があるようなときは、それなりに注意しなければいけないと思うんですけども、ADI との関係がどうだというのは、今の時点ではなかなか言いにくいと思っています。

○ 津田(修)専門委員

そうです。ですから、今のデータを ADI の設定の根拠にする必要はない。今そのデータがないから、今あるものについてやればいいんですけども、注意をするようなところをどこかに入れておいた方がいいだろうということです。

○ 小澤座長

その辺りはどうしますか。評価書はいずれ公開されるわけですし。

○ 鈴木調査会座長

原則的に、今の可能性の問題を否定するものではないんですけども、データをここに出してあるということで勘弁してもらえないかなというのが正直なところです。

○ 小澤座長

そうですね。食品健康影響評価という観点から、根拠に基づいたことしか言えないという議論になるということで、津田先生、いかがですか。

○ 津田(修)専門委員

私も非常に難しいと思っているんですけども、動物薬なんかですと、そういう評価がされていますね。ベンジルペニシリンとか、医薬品で起こるものは、使った経過がわかるので、世の中に出てくるからその評価をしているんだと思うんです。ただ、農薬というのは一旦入ってしまうと、それが原因かどうかわかりませんので、なかなかやりにくいことがあると思うし、今、これだけの根拠に基づいて、こういうときにはやる、やらないというのは大変難しいので、今の現状では、そういうことであれば今の判断でいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 長尾委員

今の議論はそれでよろしいんですけども、労働衛生上の問題というのは別のところで要求されているんですね。

○ 都築課長補佐

はい。農薬の散布作業者の安全性という観点では、農林水産省において検査が行われております。

○ 小澤座長

そのことに関しては、今の議論のように抄録のレベルでは書かれているわけですね。今までも抄録に作業者の安全性ということで書かれていたと思うんですけども、その議論を今回も適用する

ということで仕方がないということでもよろしいんですか。

つまり今までの抄録上、労働者に対する労働衛生上の問題を評価書に反映させたことはないですね。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

それはないので、今回も感作性の LLNA 法の所見というものがあるということで読める人は読めると、危険性の多い、ポッシブルなというのか、そういうものが読める人は読めるということではないような気もしますが、事務局、そういう理解でどうですか。

○ 都築課長補佐

先生方の結論に従います。

○ 鈴木調査会座長

どこかでまた議論する必要があると思っているんですけども、例えばある種の有機リン剤のように、シロアリ駆除に使う場合、これは農薬の方の話ではありません。だけれども、現実には室内に出てくるのではないかと。健康影響がある、あるいはそれらが蒸発して出てきたのは食べ物を通じて入ることもあるからという話もあるし、国によってはそういうものも実は農薬の扱いで規制している国もあるんです。

その意味で、ここで議論するのは、とりあえず、暴露経路が口から入るもの、食品を通じて入るものという形のところが主体である。ただ、ハザードな問題、それが波及してリスクがあるところについては、我々もなるべく広く認識しましょうという形の話がこの抄録の形式になっていると、とりあえず理解していただきたいんですけども、関わっている法律が結構複雑なものですから、あまり変に割り切るわけにもいかないし、かといって出過ぎるとまた問題があるしという、非常に複雑なところがございます。

○ 津田(修)専門委員

小澤先生のおっしゃったことはそうだと思うんですが、基本的に今あるデータに基づいて、どこまでが危険かということが評価できないものに危険の可能性があっても、あまり言及してしまうことは、かえって混乱を引き起こすだろうから、さっき、先生おっしゃったように、データを読める人は読めるというのか、そのレベルにとどめておこうということであれば、今後も私はそうやって判断しようと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございました。恐らくそういうことで今日は終息させていただきたいと思います。

それでは、次に亜急性、吉田先生、お願いいたします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。まず、評価書 19 ページの 9 行目「10.亜急性毒性試験」について申し上げます。

これから申し上げるラット、イヌの 90 日間亜急性毒性試験ですけれども、今回の剤につきましては、比較的亜急性毒性試験が実施されたのが古く、1980 年の中ごろに行われたものが多いのですけれども、中身としては何ら問題がないというように考えておりますので、申し添えます。

まず(1)に 90 日間のラットですけれども、SD ラットを用いまして、0、100、600、1800、5400 ppm で 90 日間行われております。その結果につきましては、20 ページの表 14 に記載されております。この試験では、この表外のことといたしまして、赤血球中のコリンエステラーゼの活性を調べておりますけれども、これについては今回、むしろ増加ということですので、毒性ということではとらえてないということをまずお伝えいたします。

認められました変化は、主に肝臓あるいは腎臓に認められておりますが、13 週のラット及び亜急性のイヌにおきましては、それぞれ最高用量群で死亡が認められております。

この死亡の原因といたしましては、ラットでは骨髄の壊死及びリンパ球の減少が認められております。

この死亡例の変化につきまして、申請者の方は感受性の差というような記載を抄録にしているのですけれども、これが感受性の差ということで死亡が考えられるかということですが、そうとも思えない点も多いと思います。したがって、私は、この死亡というのが非常に強い毒性ということを考えますと、この骨髄の変化及びリンパ球の変化につきましても、表中に記載していただきたいと思っておりますが、いかがでしょうか。

あと肝臓の変化といたしましては、共通の肝細胞肥大が認められているのですが、今回は好酸性の細胞質ということなので、恐らくパーオキシゾームの増生等で、これは推測ですけれども、いつもの薬物代謝酵素の誘導ではないと考えております。

表 14 の結果から、100 ppm の雄では腎臓に変化が認められまして、雌では毒性所見がなかったことから、無毒性量は雄では推定できず、雌では 100 ppm というようになっております。

続きまして、ビーグル犬を用いました 90 日間の試験が行われております。認められました結果につきましては、21 ページの表 15 に記載されております。

まず、45 mg/kg 体重以上でいろいろな変化が認められておりますけれども、主な変化といたしましては、肝臓あるいは骨髄に対する影響と思われれます。腎臓にも影響が認められております。

先ほど申し上げましたように、この最高用量群でも、雄 3、雌 2 が死亡しております。ここで黄疸が最高用量群で認められておりますが、抄録にも記載されておられませんので、追加をいたしまし

た。

主に認められた変化が、45 mg/kg 体重以上はあるのですけれども、10 ではないことから、無毒性量は雌雄それぞれに 10 mg/kg 体重/日となっております。このイヌでの 90 日の変化が、一番いろいろな変化が認められているようです。

亜急性毒性試験につきましては、簡単ですが、以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。何か毒性の先生からございますか。どうぞ。

○ 津田(修)専門委員

ちょっと先生にお聞きしたいんですけれども、ラットの試験で、最初の動物代謝でありますように、腎臓というのは濃度が高くて、そして腎臓に変化が出ていて、多分腎臓の排泄機能が悪くなると思われるのが、無機リンとかカリウムが出ていて、それが最後まで出ているんですけれども、これは入れなくていいのでしょうか。私は入れた方がいいと思います。

○ 吉田専門委員

実を申しますと、本文を読みますと、腎臓の雄の 100 mg/kg の過形成及び肥大、あるいは硝子滴沈着というのは、過形成及び肥大につきましては、再生性反応と考えられるといったようなコメントが付いているんです。あとそこに硝子滴沈着という言葉があり、雌では見られてないので、ひょっとしたら雄に特有な α 2U の可能性も否定できないのではないかというように思いまして、特にナトリウムとかカリウムの変化を腎臓と結び付けるということは、今回どうなのかと思いました。

○ 津田(修)専門委員

関係があるかどうかですけれども、雄の方が全体に血漿中で、ちょっと不思議なんですけど、特に T_{max} が遅いのにあまり C_{max} が落ちてない。腎臓で見ると、全部雄の方が雌より少し高めですね。大体腎臓というのは残っていて、腎臓にこういう病理所見があって、そして腎臓で、例えば糸球体の腎症のようなものが起こって、排泄がだめになると思われるような無機リン、カリウム、尿素窒素が、みんな大体出ている、しかも最後のところまでであるということで、除く理由がどうしてあるのかということです。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

津田先生が抄録の VII-27 の生化学の結果から見ておいでで、ただ、糸球体の変化というのは、なかなか初期の変化をマイクロでとらえるというのは、恐らく難しいかなというようには思うのですけれども、腎臓に影響がないということは、少なくとも雄ではないわけですが、雌でも同じような変

化が出ていますね。この雌の変化は、どういうふうにかえるのかというところもあるのですが、いかがでしょうか。

○ 津田(修)専門委員

私は大体データとして用量依存性がある、関連するものが動いていれば、こういうものは見ておいた方がいいということなんです、それが例えば病理所見で出るはずのものが出ていないから削るというのであればきれいだと思います。

○ 鈴木調査会座長

今のところで、カリウムの話については、もう一つこういう書類が付いてきたのは御存じですね。非常に古いところで、昭和 63 年の安評のコメントに対して、その当時の会社の方たちが回答した部分です。

その真ん中辺なんです、5 枚目のところで、要求事項 2 として亜急性の最大無作用量の設定根拠、及び血漿中のカリウム、カルシウム、リンの変化の毒性学的意義についてコメントすることというのがございます。

要約しますと、要するに測定方法が炎光光度法であったということ、それから、そのときに使っていた水がそんなに精度のよいものは使っていなかったということ、日差変動とかそういったものの範囲であるということ、ここでは申し立てているんです。ですから、それほど精密なデータというふうには考えにくいのかなというふうに、カリウムに関していうと思います。

加えると、逆に言うと病的な問題についても、きちんとした影響が見られていないので、カリウムの話というのは逆に毒性影響はわからないという回答になっています。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 西川専門委員

カリウムの変化を見ますと、雄では用量相関性がありません。したがって、これは意味がないと思います。

軽度に用量相関性があるのが雌なんですけれども、一方、雌では腎臓の組織学的変化がないということで、明らかな毒性とするようなものではないと思います。

○ 小澤座長

津田先生、今までの議論、いかがですか。

○ 津田(修)専門委員

そういう判断をされれば、それで結構だと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、今の件はそれでよろしいかと思えます。

あとイヌの方は、これでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

ラット 90 日の所見名ですけれども、19 ページの下から 4 行目に、腎の過形成という名前がありますけれども、これは尿細管のことだと思うんです。尿細管の過形成というのは、腎臓の尿細管腫瘍の前がん的な変化というイメージが強いんです。ですから、もし報告書の方に再生ということが書いてあるのなら、そういう所見名の方が誤解を受けなくていいと思えます。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 西川専門委員

私も用語的に少し問題があると思っていました。今、廣瀬先生のおっしゃった、腎の過形成というのは非常におかしな表現でして、腎臓が増えるような変な印象を与えかねない。抄録を見ますと、やはり尿細管上皮の過形成または肥大となっております。ただし、更にそれが硝子滴沈着を伴うものであるので、恐らく $\alpha 2U$ グロブリン絡みの変化だと思います。

ですから、廣瀬先生がおっしゃるように、過形成又は肥大という言葉が不適當であれば、再生のような言葉の方がむしろ適しているとは思いますが、少なくとも抄録には過形成又は肥大と書いてあります。

○ 鈴木調査会座長

「尿細管の」というのを入れた方がいいと思えます。

○ 西川専門委員

そうですね。

○ 吉田専門委員

先ほど申し上げましたように、本体の報告書には再生という言葉が入ってきます。抄録では抜けていて、更にどんどん言葉が省略されてしまって、最後に過形成が残ってしまったという感じなので、もし必要であれば報告書には再生という言葉が入っているので、尿細管の再生ということにすれば、誤解は少ないのではないかと思えます。

○ 小澤座長

今が一番リーズナブルに聞こえるんですが、それでよろしいでしょうか。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 西川専門委員

続いて言葉の問題で、好酸性細胞質とか好酸性肝細胞という所見があって、統一した方がいいという事務局の御提案ですが、私も吉田先生と同じ意見なんですけれども、用語的には肝細胞の好酸性変化というのが一番適当な言葉だと思いますので、できればそれに統一した方がいいと思います。

○ 小澤座長

吉田先生はいかがですか。それでよろしいですか。

○ 吉田専門委員

賛成します。

○ 小澤座長

それでは、肝細胞の好酸性変化に統一ということで、よろしくお願いします。

イヌに関しては、先生方、よろしゅうございますでしょうか。

どうぞ。

○ 西川専門委員

イヌに関しても、吉田先生の御意見に同意します。ただ、言葉の問題で、雌に脱水という所見があるのですが、これは原因であって所見ではないと思いますので、削除すればいいと思います。

○ 小澤座長

鈴木先生、何かございますか。

○ 鈴木調査会座長

わからないと思って悩んでいるんです。そこの脱水、前後肢の黄色の着色、黄疸、これが切迫と殺例のみという話で、これはどこまでがどうなっているのか。点でつないであるところは、全部切迫と殺例に係るんですか。そうすると、脱水というのは一体何なんだろうというのがよくわからなくて、本当はどうだったんですかね。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

私も脱水というのは、臨床所見というよりは、恐らくと殺するような非常に全身状態が悪化した動物ですから、ここは一番削除が望ましいと思います。残していただきたいのは、黄疸に関わるような症状については残していただきたいと思いますが、脱水は削除した方がいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

あっても悪くはないと思うんですけども、非常に削瘦してきているし、恐らく脱水が起こってしまってます。

○ 西川専門委員

私が申し上げたのは、脱水というのは所見ではないということ。原因かもしれないけれども。

○ 鈴木調査会座長

いや、脱水症状というのはあります。ですから、所見は取れますよ。

○ 西川専門委員

それでしたら、脱水症状と書くべきですね。脱水というのはあくまでも原因でしょう。

○ 鈴木調査会座長

脱水そのものの言葉で言えばね。普通は本当にかさかさになってしまっているし、削瘦してくる話になってくるし、実際は血液検査などをやれば、もう血液が濃縮しているという話になって、脱水症状が起きていますねという話にはなるんです。脱水症状と脱水は違うということですけども、私は脱水症状だと思っていたんです。

ですから、その辺のところ折り合っただけならば、別にどうということではありません。

○ 小澤座長

どうですか。脱水症状で入れますか。

事務局、データはありますか。

○ 都築課長補佐

手元には抄録しかありません。ただ、脱水症状は比較的臨床では見やすいと。つまみ上げると皮膚の戻りが遅いとか、そういうことで症状としてはとらえやすいということです。ただ、それを言っているのかどうかはわかりません。

○ 西川専門委員

例えば脱水症状ですと、臨床的には血液が濃縮してとか、そういう所見が伴わないと診断は下せないと思います。

○ 鈴木調査会座長

そんなことはないですよ。一応、臨床をやっている獣医だったら、まず間違えることはないですね。

○ 津田(修)専門委員

私もそう思うんですが、わかりますよ。特にこれは切迫していますから開腹しているのではないですか。切迫したときは切ってみれば本当にわかりますよ。例えば削瘦はどうやって測ったかとい

うのと一緒に、33%消瘦したとかにはならないですから。だけれども、これは見ればわかるということで、体重を測るとか、いろんなそれ以外の方法はあるけれども、この所見としてとっていたということだと思います。

○ 小澤座長

数値で表すことができてないということですね。それでいいんですか。どうぞ。

○ 西川専門委員

そうじゃないんですよ。脱水というのは、衰弱する一つの要因であって、それを所見に加えるのはおかしいということです。

○ 小澤座長

脱水症状と書くというのではないかという意見もございます。

○ 西川専門委員

ですから、それが確定していればいいです。

○ 鈴木調査会座長

ほぼ確定していると考えて悪くはないと思います。観察所見の中でいろいろな所見としてとっていますからね。

○ 小澤座長

多分、これはここで議論していても結論は出ないかと思います。

どうぞ。

○ 西川専門委員

どちらでもいいんですが、ただ、論理的にもものすごいベテランが見てわかるような症状であるということですね。

○ 鈴木調査会座長

そんなじゃなくて、もっとわかりやすい症状だと思いますよ。

○ 西川専門委員

思い込みかもしれないですよ。

○ 鈴木調査会座長

一応、報告書のところにそういう形で書かれてきている。ですから、これは GLP 試験で行われていることであるということからすると、勝手に除外するのはいけないと思っています。

○ 小澤座長

もう一度たたき台を委員間で考え直す機会はありますか。

○ 都築課長補佐

幹事会ではできます。

○ 小澤座長

それでも同じ議論が繰り返されるような気がしますので、西川先生、どうでしょうか。症状と書くか。

○ 西川専門委員

症状だとしたら、症状を並べればいいんです。血液学的所見とか、他の客観的な指標があれば。脱水というのは総合的な病態でしょう。何をもちて脱水したかわからないのに、診れる人が診たから書いたとか、そういうのはおかしいのではないですか。

○ 廣瀬委員

この点に関しては、ここで議論しても切りがないので、また病理あるいは毒性の先生方で、後でディスカッションしてください。次のもうちょっと重要なポイントに行きましょう。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、次を、よろしく願いいたします。

○ 吉田専門委員

それでは、たたき台の 22 ページの 4 行目「11.慢性毒性試験及び発がん性試験」について申し上げます。

まず、最初に 1 年間の慢性毒性試験がビーグル犬を用いて行われております。カプセル投与で、投与量は 0、1、8、64 mg/kg 体重/日です。認められた変化につきましては、表 17 にまとめていただいております。この用量というのは、先ほど申し上げましたイヌの用量よりもぐっと低くなっておりまして、最高用量も 90 日の変化が認められた 45 mg より少し上ということになっております。

結果ですけれども、変化といたしましてはやはり肝臓に変化が認められております。加えて甲状腺にも変化が認められております。雄につきましては、その下の 8 mg/kg 体重/日で副腎の過形成及び肥大といった所見が認められております。

肝臓の壊死等の強い変化につきましては、どうも 1 年では用量が低いためか、はっきりとしなくなっております。

これらの結果から、雄については無毒性量は 1 mg/kg 体重/日、雌は 8 mg/kg 体重/日となっております。

続きまして、(2) のラットに移ります。SD ラットを用いまして混餌投与が行われております。投与量は、0、25、125、600 及び 1800 ppm です。

こちらは、変化としては表には出ていないのですが、所見は 23 ページの 4～9 行目にまとめられております。主な変化といたしましては、体重及び餌でして、雄では 125 ppm から、雌では 600 ppm

から体重増加抑制あるいは摂餌量の低下といった変化が認められております。

あと若干高用量群でトータルビリルビンあるいはグルコースの変動が 600 あるいは 1800 で認められております。

病理的な変化は、ミクロでは認められておりません。腫瘍性の変化の増加も認められておりません。

これらの結果から、雄の無毒性量は 25 ppm、雌では 125 ppm となっております。

3つ目はマウスです。マウスは 23 ページの 15 行目から記載されております。こちらにつきましても、主に認められた変化は 21~24 行目に記載されております。最高用量の雄で肝及び腎臓の変色等が認められておりますが、このマクロの変化が認められているのですけれども、これに対応するような病理所見といたしましては、腎乳頭石灰沈着、これは雌でしかないので、これは記載はされておりますけれども、本当に投与の変化かなと思っております。また、脾臓のアミロイドーシスが最高用量の雄で増えておりますけれども、これにつきましても、投与との関連というのは、今までの動きとは違いますので、ちょっと難しいかなとは思っております。

ただ、症状におきまして、250 ppm で一過性の着色鼻漏が認められたということを根拠に、雄では 25 ppm で雌では腎の石灰沈着を影響ととらえて、あと肝臓重量が雌で上がっておりまして、それをとらえまして、雌では最高用量に影響が出ていると考えて、250 ppm となっております。腫瘍性の変化は認められておりません。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。今のことに関して、毒性の先生を中心に用語その他を含め何かございますでしょうか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

また、つまらない用語の問題ですけれども、22 ページの表 17 の雄の 64 mg の一番下、甲状腺の過形成、これも恐らく濾胞上皮だろうと思っておりますので、それを確認してから書いておいた方がいいと思います。

○ 小澤座長

今のところは、吉田先生、よろしいですか。

○ 吉田専門委員

確認して、また御報告します。

○ 小澤座長

西川先生、何かございます。

○ 西川専門委員

もったもな御意見だと思います。ただ、濾胞上皮かC細胞か、両方ありますので。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それから、吉田先生、(3)のマウスの件ですが、アミロイドーシスと腎乳頭石灰化は、結論としてはどうしますか。

○ 吉田専門委員

恐らく、今まで主に肝臓あるいは腎臓の変性といった毒性だけでしたので、石灰沈着と脾臓のアミロイドーシスがどう関係しているかわからないのですけれども、頻度として有意差を持って上がったということで、マウスの試験は今まで行われていないんです。わからないところもありますので、背景データがあれば否定できるようなものなのかもしれないと思っております。

ちなみにアミロイドーシスについて、なぜ変化でない可能性が高いかと思ったこととして、全身性のアミロイドーシスとしては増えてないんです。ですから、アミロイドーシスについては、私としては投与との関連性は薄いかなと考えます。

○ 小澤座長

他の先生方、いかがですか。もし投与との関連を議論するのが難しいということになれば、ここは削除しなければいけないということになりますか。脾のアミロイド症というのは、削ってもいいですか。

○ 吉田専門委員

削ってもいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

他の先生方がそれでよろしければ、そのように修文するということによろしいかと思います。

腎乳頭石灰化の発生頻度増加、これはいかがですか。

○ 吉田専門委員

90日での結果がありませんので、何とも言えないのですけれども、他の所見との関連もわかりません。ただ、雌におきまして、腎の表面が粗造だったというようなマクロの所見としては増えてはいますので、これは関連しているということだけで、投与との原因は何かと言われると、それ以上のことはわかりません。

○ 小澤座長

ただ、投与との関連が示唆されるのであれば書くということでもいいのではないのでしょうか。

○ 吉田専門委員

そうですね。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、慢性毒性／発がん性に関しては、他に先生方から何かございますか。よろしければ生殖発生毒性試験に移りたいと思います。それでは、お願いします。

○ 都築課長補佐

本日、江馬先生がお休みですので、事務局から簡単に御説明させていただいて、後で鈴木先生の方から補足いただければと思います。

24 ページの 2 世代繁殖試験がラットを用いて行われております。検体の摂取量ですけれども、表 20 に書いてあるとおりで、5～600 ppm までの投与群を設定しております。

得られた所見ですけれども、表 21 に書いてあるんですけれども、雄の方では体重増加抑制ですとか、腎臓への影響が主に見られております。

600 ppm の親動物、雌でも腎臓比重量の増加が認められたんですが、雄で認められたような腎臓の組織学的な変化が認められなかったということから、体重低下に伴う二次的な変化と考えまして、ここの表には記載しておりません。

江馬先生から修文の指示が出ておまして、児動物の剖検において、125 ppm 以上投与群の F₂ 児動物で尿管の異常が増加したが、これは対照群の発生率が通常より低いことによると考えられたということで、これはもう書くまでもないだろうということで削るという指示が出ております。

最終的にこの試験の NOAEL ですけれども、無毒性量は親動物の雄で 25 ppm、雌で 125 ppm、児動物は低体重という影響が出ておまして、NOAEL は 125 ppm であると考えられました。繁殖能に対する影響は認められなかったということです。

25 ページに移りまして「(2) 発生毒性試験(ラット)」でございます。こちらは、5 mg から 500 mg まで投与群を設定しております。

こちら江馬先生から、誤投与によって死亡が見られたところについては、もう書かなくてもいいのではないかとということで、これは削除の指示をいただいております。

毒性所見なんですけれども、表 22 に書いてあります。先ほどマウスで見られたような着色鼻漏というのが出ております。高用量では、母動物では腎比重量の増加、肝絶対重量・比重量の増加、それから体重増加抑制等が見られております。

胎児について低体重が見られております。

NOAEL ですけれども、母動物は 5 mg/kg 体重/日、胎児では 50 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

ウサギについて、発生毒性試験が行われております。投与量は、0、20、100、200 mg/kg でございます。こちらはごちゃごちゃ書いていたんですが、江馬先生に直していただきまして、非常にすっきりした文章になっております。一部流産が認められております。これは検体投与に起因すると考えられております。

胎児では、200 mg 投与群で、後期吸収胚数、着色数に対する死亡胚、胎児及び奇形胎児数の割合に有意な増加が認められたということです。外表、内臓及び骨格検査では、検体投与による影響は認められておりません。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められませんでした。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、鈴木先生、何か補足があればお願いします。

○ 鈴木調査会座長

特に付け加えることはありません。非常にわかりやすい話だと思います。2 世代繁殖試験では、一般毒性とよく似たような話になっておりまして、雌の方で見られた腎盂の拡張の話のところがかかれていたんですけれども、これは影響とは考えられないので、この分を書いても仕方がないという江馬先生の指摘ですが、それでよいと思います。

発生毒性試験のところも、誤投与による話は抜いてよいし、最終的にラットの場合には 500 mg/kg 体重/日で胎児の体重が有意に低いというところが問題になるという話ですから、それ以上のところはないし、實際上、奇形に分類されるような胎児の異常は見つかっておりません。

ウサギについては、先ほど話がありましたように、流産の問題があるんですけれども、そのことを除けば、出血があったと思われるような話などについて、ここはそんなに詳しく書いても仕方がないでしょうということだと思います。

全体として、これも催奇形性はありません。胎児のところ微妙な書き方がしてありますが、着床数に対する死亡胚、胎児及び奇形胎児数の割合に有意な増加が見られた。この辺は、言うなれば胎児毒性があった、催奇形性はないというふうになるんだと思いますが、この書き方でよいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。今の御説明、江馬先生の御指摘含めて何かございましたら、よろしいでしょうか。

そうしましたら、遺伝毒性、太田先生、お待たせいたしました。よろしくお願いいたします。

○ 太田専門委員

遺伝毒性は表 23 にまとめてあります。特に *in vitro* の試験は、1984 年という 22 年ほど前の古い試験なので、そういった目で見ないといけないと思っております。

大半はいいんですけれども、抄録の 107 ページに復帰突然変異の試験のまとめがございます。右から 2 番目のカラムで、TA1537 というカラムがありますけれども、検体投与の途中のところでは 22 というちょっと高い値が出ております。対照の 3 倍を超しておりますけれども、現代ですとこういう試験がデータで出た場合には、再試験と確認試験をやるんですけれども、当時はドーズレスポンスがなければそれでよいということで、これも再現性を見てはおりません。全くドーズレスポンスがないということで、これは偶発的なものだろうと思えます。あえて再試験をするまでもないと思っておりますので、これは陰性と判断してよろしいかと思えます。

その他の試験に関しましては、すべて陰性で、最高用量等にも特に問題はありません。

また、概要の方に戻りますけれども、表 24 の方に代謝物と混在物を合計 5 種類試験しております。いずれも調べた範囲内では変異原性はなくて、総合的に判断しまして、遺伝毒性はないと判断し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。総合的に遺伝毒性はないということであります。毒性の先生方、何かよろしゅうございますでしょうか。

よろしければ、27 ページの 14、その他の試験ということで、ChE 活性に対する影響をお願いします。

○ 津田(修)専門委員

ラットを用いて、ChE に対する影響を調べているんですけれども、基本的には何も差がないんですが、1 ヶ所だけ血漿で 25~24% ぐらいの抑制があった。偶発ということなんですが、データを見るとコントロールが少し高かったんじゃないかということで、そのとおりだと思って抑制はないということで、このとおりでいいと思えます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。チオカーバメート系ということで調べてあるということだと思えますが、ChE の阻害活性はないということでよろしいかと思えます。

そうしますと、これで一通り見てきたわけなんですけれども、用語の問題その他いろいろございましたけれども、特に追加資料要求はなかったと思えます。そうなりますと、ADI 設定ということで、

無毒性量の整理に入らせていただくこととなりますが、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

ちょっと前に戻るんですが、23 ページの(3)のマウスの発がん性試験で、24 行目あるいは 26 行目に着色鼻漏というのがあって、これが無毒性量の根拠になっていますが、この毒性学的な意義はどういうことなんでしょうか。私はちょっと理解できません。症状としてもこれは一過性ということが書いてあるんですね。ただ、農薬抄録のⅧの 69 ページの下の方に一過性とは書いてあるのですが、詳しい内容が出てなくて、どうも毒性学的な意義がよくわからないんです。

○ 小澤座長

そうですね。着色鼻漏が、確かにマウスの発がん性試験では NOAEL の根拠になっているわけですね。これは、毒性の先生方いかがですか。

○ 吉田専門委員

調べさせていただきます。

○ 小澤座長

わかりました。よろしくお願いします。

○ 鈴木調査会座長

何色だったのかということもあって、赤褐色のものなのかという気がするんですけども、鼻漏と私が思うほどのものではないから、もし赤いので、鼻の周りが血が出たようになっているかどうかという話はよくわからない。

○ 小澤座長

そうしますと、今、吉田先生に調べていただいています、次の 31 ページに事務局からということで、農薬安全性評価委員会の話が出ておりますが、この経緯を御説明いただけませんか。

○ 都築課長補佐

この剤は、昭和 63 年と平成 4 年と平成 12 年にそれぞれ厚生労働省において審議がなされております。

この安全係数 200 で 0.005 mg/kg 体重/日の ADI を設定したのが、平成 4 年 8 月の結論でございまして、その当時の経緯が農薬検査所にメモとして残っておりまして伺いましたところ、ADI の設定根拠として、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験を採用しているんですけども、実はイヌでも 1 mg/kg 体重/日というのがあって、その LOAEL の所見に、副腎における過形成が観察されている。その過形成が起きているということを重く見て、安全係数を 200 にしたと。ただし、

ADI の設定根拠はラットを使っているという、ちょっと今の目で見ると、違う結論があってもいいのかなという気はいたしました。

○ 小澤座長

御説明ありがとうございました。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

更に若干補足しますと、平成 12 年のときは、食品衛生調査会に諮問があって、この剤の ADI が妥当かどうか、変更すべきかどうかという諮問だったんです。それは、変更しなくてよいということできっと通ってしまっているものだから、12 年にどんな議論があったのか全然わからないんです。今、言ったような話で、平成 4 年のときの議論がやっと薬検の方から出てきたということです。

○ 小澤座長

ということは、平成 4 年の議論で 200 で除すことにしたんですね。それを平成 12 年の食品衛生調査会では、そのまま通しているということですか。

○ 鈴木調査会座長

はい。

○ 小澤座長

しかしながら、それから 5 年経って、現在の目で見ると、この 200 で除すという根拠は妥当ではないのではないかと議論が出ているということですね。

○ 鈴木調査会座長

恐らく副腎の話のところ、DDT とかその辺のところの副腎の過形成が頭にあったのかと思うんですけども、それだとイヌだけではなくて、ラットの方でも当然出てくる話のことなので、ちょっと違うように見える。副腎の過形成というのは、実はこの抄録を読んできますと、束状帯の細胞巣が肥大する。しかも、小さい脂肪滴がたまっているように見えるという変化で、腫瘍性の変化とかそういうものではないということは明瞭に書かれてはいるんです。

ですから、もしあるとしても、そういったようなことを DDT、DDD のところでの副腎皮質に対する影響のようなもの、クッシング症候群に類するような変化があるところが心配になった人がいたのかなと。ただし、それは全然根拠がありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。この手元に配られているコメント回答資料、これは 63 年の段階なんです。これにはそういうことは若干ありますか。

○ 鈴木調査会座長

副腎の話が若干ありますね。

○ 小澤座長

雌の副腎は 64 mg/kg 体重/日、雄の副腎は 1 mg/kg 体重/日 を無作用量とするのが適当と考えられる。

副腎の病理組織像において、進行性あるいは退行性の変化が認められていないと書いてありますね。更に副腎の機能の変化を知らせるような臨床病理学的な各測定項目において、何ら変動が見られていないことも注目すべきと考えるということが書かれているわけですね。

○ 鈴木調査会座長

農薬抄録の VIII-41 というところに、イヌの 1 年の慢毒での副腎とか肝臓の今の所見が載っています。雌の方は、そこに書いてあるように、対照群でも 1 例あって、その後、1、8、64 mg/kg 体重/日といくにつれて、2 例、1 例、1 例ということで、対照群とは差がないですと。雄の場合は、対照群は 0 のはずで、その後 8、64 といくに従って、64 では全例、8 では 5 分の 4 という形のところで差がありますという話になっているんです。

○ 小澤座長

ただ、これを先ほどおっしゃられたような DDT による副腎過形成などと結び付けるような根拠は、全くここからは読めませんし、恐らく。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

特にそういうことではなくて、ただ、エフェクトではあろうということで、報告書には東状帯の多発性の空胞化というように書かれています。ただ、考察のところには機能的な影響はないと考えられると申し添えられていて、エフェクトではあるけれども、この辺をもってセーフティーファクターを上げなければいけないという根拠はないのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。大体そういうことで、コンセンサスをいただいたように思われますが、先ほどの着色鼻漏の件は、吉田先生、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。報告書を見ますと、対照群 3% に対して上の 2 ドーズでは 250 で 13%、2400 で 17% の増加が統計学的に有意を持って増加したということなんですが、この見られた期間というのは、投与開始 3 ヶ月から見られた鼻漏は 2 ヶ月以内に消失し、それ以降では観察されなかったと記載されております。

関連するような変化は抄録等から見ましても、気管及び肺には認められておりません。

ちなみに雌ですが、雌は対照群が高くて、対照群が 18%で 2400 ppm 群は 30%ということで、特に何か特性を示唆するのは難しいというのが、この報告書で読んだ結果です。

○ 鈴木調査会座長

それは日本語ですね。多分、基は外国でやった試験なので、それが付いてきていたんだと思うんですけども、鼻漏という話が英語で何だったんでしょうかね。単純に nasal discharge ぐらいの話だと、話が全然違うんじゃないのという気はしますけれども、鼻漏というともっとひどい青っ鼻をたらしめているような印象なんだけれども、言葉が不適切ではないかという気はします。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 津田(修)専門委員

これは、直接 ADI のところとか重要なところではなくて、基本的にはがんがないという実験だと思うんですが、やはり他で見ているときには、急性で血尿物があったということで、これはあるんですが、この原体は勿論無色であって、他のときは出てなくて、このときに出たという症状を取って、統計的にちゃんとやっているのであるから、一応ここを申請者がそのようにしているのを、あえて削らなくても、違うことが出たんだと、投与によってであって、確実に増加したんだということでここで書いておくしかないと思います。

どうなのでしょう。nasal discharge があるということは、コントロールにあるということがちょっと気にはなるんですが。

○ 鈴木調査会座長

この当時の試験水準なので、はっきりわからないところが結構あると思うんです。80年代半ば過ぎでしょう。しかも大体が外国でやられた試験で、その報告書を大学の方がつくって提出しているという経過のようです。そこら辺で、必ずしも十分な議論が行われたかとか、いろんな話もわからない部分があるし、今これを問い合わせたから何かわかるかという、それも難しいんじゃないかという気がするんです。

ADIをつくる場所の問題で、実用的な問題を考えたときという津田先生の提案でいくしかないのかなと。一応、GLP でやっているよと言っているわけですから、ちょっと私自身は着色鼻漏という言葉自体が変だと思っているところもあって、一番可能性があるのは、眼下内のハーデリアングランドの分泌物が鼻を通じて出てきているというのが一番考えやすい。ストレスのときにそういうことが起こりますというのがあるんですけども、そうははっきりしてないので推測の域を出ませんから、これは GLP だったということに免じて、報告書でそうであったから、申請者の方もそれを否定するだけの考えがなかった、コメントがなかったということで、取っておくしかないのか

なと思っています。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

英名としても、クロモライノレアという横文字になっています。

○ 鈴木調査会座長

比較的鼻汁が多いということですね。ちょっと私が言っていたのと違いますね。

これは基本的に混餌投与ですからね。強制経口投与か何かしていれば、戻したとか、いろんな話も考えられるんだけど、そうじゃないからわかりにくいですね。

○ 都築課長補佐

わからないということで、先ほど津田先生の方から御提案があった方向で進めていくというのが現実的かなと思います。

○ 小澤座長

私もそのように思います。今、基の英語も調べていただいたので、これに対する訳語はまた毒性、病理の先生方で考えていただくということで、この表 25 に基づいて ADI を設定する作業に移ってよろしいかと思います。

30 ページ、表 25 を見ていただいて、各試験の無毒性量の最小値が、イヌの 1 年間慢性毒性試験の 1 mg/kg 体重/日であったということで、これを根拠にする。また、安全係数は先ほどの議論でありましたように 100 としまして、それで除して 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定することを本部会の審議結果といたしたいと思いますが、それでよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

特段の御意見がありませんようでしたら、今後の進め方について、事務局から御説明を願いたいと思います。

○ 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幹事会、食品安全委員会に報告する予定です。

農薬評価書の案につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえて修文をさせていただいて、また後ほど御覧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。それでは、そのようにお願いいたします。

次にメフェナセットですが、5分休憩を挟みたいと思います。よろしくお願いいたします。4時30分から再開します。

(休憩)

○ 小澤座長

おそろいのごさいますので、次のメフェナセットの審議に入らせていただきます。

メフェナセットの食品健康影響評価について、経緯も含め、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

それでは、資料3の3ページを開いていただけますでしょうか。メフェナセットにつきましては、清涼飲料水の関係で2003年7月に食品健康影響評価の要請を受けているんですけれども、実質的な審議は今回が第1回目になります。

魚介類に対する残留農薬基準の設定に関しまして、平成19年9月25日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものがございます。

評価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、各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

それでは、メフェナセットの審議を始めたいと思います。

まず動物代謝から審議を行いたいと思いますが、各分野とも迅速な議事進行に御協力よろしくお願いいたします。

それでは、評価書たたき台の7ページ「1. 動物体内運命試験」について、説明させていただきます。

「(1) 薬物動態」でございますが、SPRA系ラットという系はあるのか。SDではないかという気もするのですが、それはともかく1群雄5匹にメフェナセットを高用量20 mg/kg体重で単回経口投与して、薬物動態試験を行っております。

これは表1を御覧いただくと、非常に明確にわかる場所がありまして、血漿中と赤血球中の半

減期を比べてございますが、赤血球中の β 相の半減期が非常に長いことが特徴的な剤でございます。これが毒性所見にもかなり絡んでいると理解しております。

「(2) 排泄①」であります。これは低用量 2 mg/kg 体重並びに 20 mg/kg 体重で単回経口及び静脈内投与をやっている。また、2 mg/kg 体重で単回十二指腸内投与をやっています。

いずれの投与方法でも、投与後 48 時間以内に総投与量の 98%以上が排泄されたということであり、これは主に尿中に排泄される剤であります。呼気中にはほとんど排出されないということです。

あと、単回十二指腸投与群があるんですが、その 24 時間の糞中排泄率は 1.1%、尿中排泄率は 66.2%、胆汁中排泄率が 32.1%ということで、非常によく吸収される剤だと思います。

「(3) 排泄②」ですが、これは他の標識体を 20 mg/kg 体重の用量で単回経口投与しているということで、前の排泄①と同様の結果が出ている。尿中が主な排泄経路であります。

「(4) 分布」であります。これも 20 mg/kg 体重の用量で、結果が表 2 に示されております。これは抄録のつくり方がよろしくないと言えよろしくないのですが、抄録が各組織の相対濃度という書き方をしておるわけでありまして、その数字をそのまま評価書たたき台に転記していただいております。ただ、それでは恐らく適当ではないと思われまので、後でここを組織内濃度に直すとともに、抄録を少し書き換えて、相対濃度はそれはそれで結構なのですが「 μ g/g 組織内濃度」という表記の表もつけ加えていただく作業が必要かと思っております。

端的に申し上げれば、腎臓 170% TAR はあり得ないわけで、つくり変えていただきたいと思いません。本質的な問題ではありません。

「(5) 代謝物同定・定量①」であります。これは尿中の代謝物の同定と定量を行っております。原体とⅢとⅥの代謝物を合わせて 6% TAR ぐらい。単離された代謝物として、Ⅱと BTA 抱合体とⅤという抱合体が認められたということでありまして。この試験は 1982 年の試験で、代謝物の同定がクリアーカットにはいっていないようですが、やむを得ないかなと思っております。

主要代謝経路として、N-脱メチル化によってⅥが生成するということです。続く脱アニリンによるⅡの生成とⅡの抱合。他にⅢの生成がございます。これは C-O 結合が切れる。それとⅢの水酸化によりⅤが生成すると書かれておりますが、それが 1 つの試験であります。

「(6) 代謝物同定・定量②」として、先ほどと別の標識体を用いて、糞と尿の投与後 24 時間までの代謝物の同定・定量試験を行っております。

主要代謝物が X X IV の抱合体ということで、それが 79.4% 認められたとあります。

わかりやすい経路は、抄録の一番最後のページに載っております。それを見ていただければ、代謝マップが一目瞭然で、動物代謝の場合は A を見ていただくということでありまして、この場合は

主要代謝物 XXIV ですので、一番右上です。(N-アセチル) -4-アミノフェノールが出てきたということであり、この剤は、芳香族一級アミンが出る可能性がありまして、後に出てくると思いますが、ハインツ小体の生成と大いに関係があるわけであり、

「(7) 慢性毒性試験供試ラットにおける血液及び臓器中の残留」ということで試験が行われておりますが、本剤は排泄も非常に効率がよいということで、いずれの組織もメフェナセットの残留量が低かったということが書かれております。0.02 mg/kg を超える量の残留が見られたのは雄の脾臓、脂肪、雌の脾臓。高用量ですと、雄の脾臓、脂肪、雌の脾臓、脂肪であります。

「(8) 各種臓器 S-9 及び肝ミクロソーム *in vitro* 系における代謝試験」でございます。先ほどの代謝マップで、両端がアミダーゼで切れると思われる代謝物が出てくるわけですけれども、それを証明しております。

評価書たたき台 9 ページの 25 行目の「NADPH 添加」とは、つまり、P450 による依存的な代謝反応を見ている系であります。

そこに TOCP と書いてありますが、これはアミダーゼ阻害剤。これは TOCP としか書かれておりませんが、tris(*o*-tolyl)phosphate だと思われ、これはいろんな名前がありますけれども、tris(*o*-cresyl) phosphate とも言います。そうなりますと、TOCP ということになりませんが、それを添加して、確かに添加量に比例して代謝が阻害されたので、環の開裂にはアミダーゼが関与していると考えていいだろうということであり、

ポイントは、赤血球に残留することと、芳香族一級アミンの代謝物が出るために、血液に対して影響を及ぼすことが想定されるという 2 点でございます。

以上です。

何かございますか。よろしゅうございますでしょうか。

そうしましたら「2. 植物体内運命試験」について、石井先生、よろしく願いいたします。

○ 石井専門委員

これも先ほどの剤と同じように、水田用の除草剤として使用されております。したがって、植物の代謝試験は、稲でやられています。

具体的には粒剤の形でポットに散布して、その結果、あまり水に溶けませんので、一旦は水に出ますけれども、ほとんどが土壌中に吸着される。結局それがこの除草剤の作用の 1 つの機構になっているんですけれども、土壌層の表面に層ができますと、それに接触して、この場合はヒエにいくわけなんです、ヒエを枯死させる。稲とヒエとの差は、根の張り方の深さが違うということも 1 つの作用の違いを示しております。

このものが最終的には、処理した放射能の 12% ぐらいが稲の中に入っておりまして、ほぼ均等に、

大体、こちらの方は分布しております。

親化合物そのものは、最終的には処理量の 0.1~0.2% ぐらいでほとんど残っていない。主たる代謝物としましては、たまたまベンゾチアゾール環の標識の場合をやっておりますので、III というベンゾチアゾールの切れてしまったものが主として残っておるんですけども、葉っぱや茎の場合はそうなんです。

だけれども、お米の中には処理放射能の 0.1% ぐらいが入っています。わずかに代謝物も検出されておるんですけども、ほとんどがデンプンのような、いわゆる非抽出成分として残留しております。検出された代謝物から見ますと、メフェナセットそのものは、すぐにアミドの結合が切られまして、ベンゾチアゾール環が水酸化されていく。あるいはエステル結合が切れるということで、植物の体内に取り込まれていくという経路をとります。

11 ページですが、アニリンを標識した場合はどうなるかという、この場合、アニリン化合物は速やかに取り込まれてしまうらしくて、他にはっきりしたものが出てこないんですけども、親化合物以外では、ここでいうと、アニリンの切れまして X X VIII という代謝物が認められています。よけいなことを私は書いているんですけども、自分でわかりやすくするために PAP などと書きましたが、これは他に合わせるために番号だけにしてもらっても結構です。こういうものが見つかるだけです。この場合も玄米中の放射能というのは、ほとんど抽出されない画分に入っておりまして、多分、デンプンであろうということです。

3 番目に水稻の両標識化合物を用いまして、水耕栽培をやっております。水耕栽培をやって、どのぐらい吸収されるかということを書いておるんですけども、どちらの標識でも同じなんですけど、要するに切れてアニリン部分とベンゾチアゾール環の 2 つに分かれるわけなんですけど、その後、ベンゾチアゾール環は水酸化されて、抱合化される経路をたどっていきます。切れた方のものは、最終的には植物の体内に取り込まれていきまして、反応としまして、12 ページのところに吸収されたものがどうなるかの結論が書いてあるんですけど、結局、アミノ結合がすぐに両方の成分に切られて、これで除草剤の活性がなくなるわけなんですけど、あとは植物体内に取り込まれていく。

8 行目のところを二重線で消したのは、②の代謝の試験の中で、この時点で未同定だったものも、後ろの方に同定した結果が書いてあって、このページに載ってしまったので、前に書いてあるのでここを消しました。

だから、水稻では親化合物もわずかには残ることがあるけれども、ほとんどが非抽出の成分の中に取り込まれてしまっているということです。

12 ページの「3. 土壤中運命試験」ですが、好気的な湛水状態で試験をやっております。これも粒剤という形で処理をして、最初は水に出て、あとは土の中に分布していくんですけど、最終的に、

事務局案では半減期 14 日未満と書いてあって、そのとおりなんです。14 日未満に半分以下になってしまっているから、14 日未満でいいんですが、特に基の資料そのものには、半減期がどうのこうのという表現をしていないものですから、あえて、それは触れていないんです。土壌中では、確かに 14 日以内に 28% ぐらいに親化合物が減ってしまいます。

これが最終的には、168 日後にはわずかになってしまうので、ここでは 0.26% ぐらいに減ってしまいます。他に代謝物としては、Ⅲ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷなどが出てくるんですが、いずれも最初は表層にとどまっていたんですが、だんだんと下層に移行していく状況が観察されます。168 日後には、処理した放射能の 7 割ぐらいは抽出されない画分に入ってしまったっております。ただ、もうちょっと過酷な条件で抽出しますと、Ⅲがはがれて出てくるようなことはあるようです。

土壌の②なんですが、好氣的な堪水状態試験をもう一つやっております、これはアニリン標識でやっております。

この中では、158 日間の試験で 75% が非抽出画分に入っていて、フルボ酸という画分があるんですが、特にその中に 20% 存在したということは、アニリンが酸のところへ吸着されているというか、取り込まれているというか、そういう形で存在している。見つかった分解物としては、Ⅵという化合物です。これはアニリン部分なんですが、それだけです。

(3) としましては、国内の土を使いまして、好氣的な条件などいろんな条件で、これがどうなるかというテストをやっているんですが、まず放射能がどのぐらい土から出てくるかということで、炭酸ガスまでには 50% が分解するということとか、37 行目はメフェナセットの半減期が 18 日ぐらいであったとか、細かい試験を幾つかまとめてここに書いてありまして、好氣的条件ではⅡとかⅢという分解物ができてくるということが述べられております。

「(4) 土壌吸着試験」としましては、あまり水に溶けない剤なんですが、この試験でやりますと、意外に 5 という吸着係数が出てきているんですけども、これを有機炭素含有率で補正しますと、数百から 2000 弱という吸着係数が得られております。

「(5) 土壌カラムリーチング試験」は、水にあまり溶けませんので、結果としましては、ほとんどが表層にとどまっていて、下層移行は少ないということがここで述べられております。

「(6) 後作物への吸収移行試験」は、水稻栽培をして、そこでこの除草剤を散布した後の土にだいこん、なす、トマト、水稻を植えまして、吸収性を見たわけなんです、いずれも吸収されていないということで、後作物への影響はないという結論になっております。

「(1) 加水分解試験①」は、中性付近では非常に安定です。酸性あるいはアルカリ性のどちらかへ偏るほど分解は早くなって、むしろ、アルカリ性の方が分解が早かったとなっておりますけれども、いずれにしても、中性付近から外れるほど加水分解が起きやすくなるということが述べられておりま

す。

できるものとしては、加水分解されますので、ⅢやXⅣというものが、要するに、アミド結合が切れることによって生成します。

「(2) 加水分解試験②」は、前ほどは細かくはやっていないんですけれども、ガイドラインどおりにPH4 や 7、9 で試験をやっております。中性では pH7 で 1 年以上と書いてありますように、非常に長いです。ほとんどこの条件では分解していないということが言えます。

光に対しましては、結論は 16 ページになりますが、光によって炭酸ガスにまで分解します。特にアセトンのような光のエネルギーを吸収して、それを伝達するような物質が入っておりますと、二酸化炭素のような分解が非常に多いということが示されております。

蒸留水の中では、一応半減期が 80 日、自然水では 20 日、自然水が短いのは、先ほどの光増感物質が入っていたためであろうと思われれます。

「5. 土壌残留試験」としましては、容器内では非常に長いんですが、普通の圃場の試験でやりますと、長くても 16 日ぐらいで分解しておる。

作物残留試験なんですけど、これは水稲用の除草剤で初期に使うものですから、残留量としましては、定量限界未満という結果になっております。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」につきましては、PEC は推定値です。BCF は計算値です。0.75 という結構大きな数字になっています。水稲では出てこないです。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

先生、1 つだけ教えていただきたいんですけれども、アミド部分が切れる代謝物が出てきていますけれども、植物にはそういうアミダーゼみたいな酵素はあるんですか。

○ 石井専門委員

そうみたいですね。稲に対して除草作用を示さないのは、多分、分解が切られてしまうんだらうと思います。作用機構がよくわかっていないらしいんですが、ヒエの場合でも、稲の場合でも、一応吸収はされるみたいです。

あとは、接触する割合です。ヒエは土壌の表面に根が張っていて、そこでこの除草剤の一番濃いところに接触している。水稲の場合は、もっと深いところに根を張っているのだから、吸収率が少ないという辺りです。

それ以上の分解速度の差などは、抄録の範囲ではわからないんですけれども、アミド結合が切られることによって、多分、稲の場合は完全に除草活性を失っていると思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

非常にわかりやすいストーリーになっているかと思います。

他になれば「8. 急性毒性試験」からお願いいたします。

○ 津田（修）専門委員

それでは、19 ページ「8. 急性毒性試験」から説明します。

急性毒性は弱いということです。ラットの経口でも 5000、腹腔内で 1000 です。それでも死亡がないということなのですが、症状としては、その半分ぐらいの濃度のところで脾臓の腫大と暗赤色化が出ています。

マウスについても似たような結果です。

今度は代謝物ですが、先ほど石井先生から説明があったⅡ、Ⅲを見ましても、2 g というリミットテストをやってみてもほとんど症状がない。運動の低下がある程度です。

17 ページに戻ってもらいまして「7. 一般薬理試験」を見ますと、さまざまな試験がされています。

ここに書いてあるもので影響があるのは、血液ガスです。単回投与して、3、5、7、14 日で測りまして、7 日だけ「酸素運搬能の低下」とあるのですが、これは直していただきたい。「静脈血酸素分圧溶存の低下」にしてください。これは動脈血を測らないとわからないのに、静脈血を測っているということで、こういう結果にはならない。

ただ、関連したことを言っていていいですか。全く同じ種類の実験が 32 ページ「(1) 単回経口投与後のラットにおける血液学的所見」ということで、赤血球系と血液に対してどう影響するか。ほとんど今の一般薬理と同じことが行われているんですが、ここで同じ用量をやりますと、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンは変化して、3 日から 7 日ぐらいで減少していくんです。何で減るかというところ、ここにあるように壊れやすくなる。同じように脾臓も暗赤色化があって、この用量で合っていますけれども、言葉としては変なのでそちらに直していただけたらいいと思います。お願いします。

腎臓は同じ用量でビリルビンとウロビリノーゲンが出ている。非常にわかりやすい話になります。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」ですが、眼一次刺激性及び皮膚一次刺激性試験をしましたら、軽度な刺激性です。

虹彩まで多少あるんですが、可逆性があるので問題になりそうもないということです。

皮膚も非常に軽微な刺激作用がありました。皮膚感作性は、陰性でした。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

毒性の先生から何かございますか。短期の毒性試験に関して、よろしいですか。

それでは、吉田先生「10. 亜急性毒性試験」について、お願いいたします。

○ 吉田専門委員

それでは、20 ページから「10. 亜急性毒性試験」について、申し上げます。いっぱい試験が行われていまして、まずラットですが、20 ページから 28 日間の試験が F344 で、21 ページの 90 日も F344、22 ページも F344 で 6 か月という 3 つの試験が行われております。

20 ページの 28 日間の試験ですが、投与量は 0、300、1000、3000、10000 ppm の混餌投与です。認められた変化は、21 ページの表 10 に記載されております。

これは以下のラットの試験で共通なのですが、先ほど小澤先生、津田先生がおっしゃっていたように、今回は共通の項目、特に赤血球の溶血性貧血あるいはメトヘモグロビン、スルフヘモグロビンができることによる変化が主なものです。

認められた変化としましては、これからも共通いたしますので、最初だけ申し上げますが、尿のウロビリノーゲンの陽性、貧血傾向、肝、脾、腎臓などの重量増加、網状赤血球の増加、脾臓のうっ血、ヘモジデリンの沈着。反応性変化といたしまして、髄外造血の亢進が脾臓、骨髓に認められています。

これらの変化は、表 10 によりますと 300 の雄では認められ、雌でも認められることから、無毒性量は、雄では 300 で、雌では 300 以下になっております。

続いて、90 日につきましては、投与量が 0、50、200、800、3200 ppm の混餌投与です。認められた変化は、21 ページ表 12 に記載されておりますが、ほぼ 28 日と同様の変化が認められております。

異なる変化としては、同じ系列の変化なのですが、幼若赤血球などが 800 ppm 以上では認められております。被膜の中皮増生という変化が脾臓に認められておりますが、これは反応性だと思いません。今まで認められなかった変化は、そのぐらいです。

50 ppm では、雌雄とも毒性所見がなかったことから、無毒性量は 50 ppm となっております。

更にラットの 6 ヶ月の試験ですが、これは 22 ページ表 14 にまとめられております。投与量は 50、200、800、3200 で、3 ヶ月と同じ投与量となっております。

認められた変化ですが、これにつきましても、3 ヶ月あるいは 28 日と同様の結果で、質的にはほぼ同じ結果です。

無毒性量ですが、200 ppm 以上には、今まで申し上げたような変化が認められておまして、50 ppm には雌雄とも認められないことから、無毒性量は 50 ppm となっております。

非常にすっきりとした毒性になっております。

続きまして、マウスです。マウスは 23 ページから (4) (5) (6) です。マウスにつきましても、ラットと同様 28 日、90 日、6 ヶ月という設定で行われております。

まず 28 日ですが、23 ページからです。ICR マウスを用いて行われております。投与量は、300、1000、3000、10000 ppm です。

認められた結果が表 16 に記載されています。ラットではほぼ同じような変化だったのですが、マウスでも赤血球の毒性に関する変化が、脾臓あるいは骨髄に反応性の変化として認められております。

300 ppm の雄では、それらの変化が認められておりません。雌では、肉眼的には脾の暗赤色化という変化があるのですが、私がコメントいたしたのですが、肉眼で認められることは、恐らくこれに対応するミクロの所見あるいは血液学的変化が認められるはずなのですが、今回は一切ないことから、果たしてこの暗赤色化が影響であるかということが非常に疑問でしたので、私はこれを削除し、雌雄とも 300 ppm は毒性所見なしととりまして、雄の無毒性量は 300、雌も私は 300 ととらさせていただきました。

続きまして、90 日のマウスですが、これも ICR 系で投与量は 50、200、800、3200 と 28 日より少し低い用量まで調べております。

認められた結果は、表 18 にまとめられております。これもほぼ同様の血液系の変化が認められておまして、50 ppm では雌雄とも認められなかったことから、無毒性量は 50 ppm です。

6 ヶ月のマウスの投与量は、3 ヶ月と同様です。

認められた変化は、表 20 にまとめられておりますが、雄の 200 ppm 以下では毒性所見は認められず、雌では 50 ppm であったことから、無毒性量は雄で 200 ppm、雌では 50 ppm となっております。

イヌでは 90 日の試験がビーグル犬で行われております。投与量は、25、250、2500 ppm の混餌投与です。

認められました変化は、26 ページ表 22 にまとめられております。イヌにおきましても、やはり赤血球の毒性から同様の変化が認められております。雄では一番高い 2500 ppm のみにこれらの変化が認められ、250 ppm では認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 250 ppm となっております。

ウサギを用いた経皮毒性試験が行われております。ウサギにつきましても、0、50、250 mg/kg

体重/日でニュージーランド白色ウサギを用いて行われておりますが、皮膚に検体による影響は認められておりません。したがって、無毒性量は雌雄とも最高用量の 250 mg/kg 体重/日となっております。

非常に簡単ですが、亜急性毒性については以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

毒性の先生から何かございますか。

○ 西川専門委員

内容的にはいいんですが、ラット、マウスとも 6 ヶ月の試験を亜急性に書き入れるのは非常にまずいと思いますので、慢性のところに移した方がいいと思います。

○ 小澤座長

そうですね。これはそのとおりですね。

○ 都築課長補佐

そう思います。

○ 小澤座長

吉田先生から 1 つ挙げられた問題点は、23 ページの (4) のところです。「(4) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス)」の無毒性量の設定の仕方ですけれども、これは 300 ppm の脾臓の暗赤色化は、ミクロの変化を伴っていないということで、毒性としなくてもよいのではないかと。この御意見に対しては、何かございますでしょうか。西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

いいとは思いますが、そうしますと「(5) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」の雄の 200 ppm 以上の群も削除ということでしょうか。

○ 小澤座長

吉田先生、いかがですか。それでよろしいですか。

○ 吉田専門委員

マウスにつきましては、6 ヶ月でも 200 ppm では影響がないので、恐らく 3 ヶ月でも出てないと思うのでよろしいのではないかと。思うのですが、マクロの所見のみからというのはよろしいですね。

○ 小澤座長

他の先生方から何かございますか。

よろしければ (5) のところも雄は 800 になるんですね。ごめんなさい。無毒性量は 200 です。雄が 200 で、雌が 50 ですか。これは雌の脾暗赤色化も削りますが、メトヘモグロビンがあります

から、雌は 50 でよろしいですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

他に何かございますか。よろしゅうございますでしょうか。

それでは、引き続き「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」に移っていただきたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 吉田専門委員

申し上げます。

27 ページから「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」ですが、ビーグル犬を用いまして、0、50、400、1000 ppm の慢性毒性試験が行われております。

認められた変化は、28 ページ表 25 に記載されております。この用量が先ほど申し上げました亜急性よりもかなり低い用量だったせいか、1000 ppm の雌でわずかに血液の貧血傾向が認められただけで、先ほどと同様の明らかな血液毒性は認められておりません。雄では 1000 ppm の体重増加抑制のみです。400 ppm で雌雄とも影響がなかったことから、無毒性量は 400 ppm となっております。

また、この試験では、各種薬物代謝酵素の誘導が認められているのですが、かつ肝臓重量も上がっているのですけれども、何ら血液生化学的及び組織学的に変化がないことから、これにつきましては、毒性としなくていいのではないかと思います。しかし、変化が認められたことから、説明を加えた方がよいと思って加えました。

続きまして、ラットです。

28 ページですが「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」が Fischer ラットを用いて行われております。投与量は 0、10、100、1000 ppm です。

認められた変化は、表 27 に記載しているとおりです。こちらも投与量が低いので、変化としては同質ですが、一番上の 1000 ppm のみに、今までの亜急性あるいは 6 ヶ月と同じ変化が認められております。

100 ppm では影響がなかったことから、雌雄とも無毒性量は 100 ppm となっております。

こちらで 1 点ですが、100 ppm の雄 78 週でメトヘモグロビンが有意に増加しております。報告書によりますと、これが一過性だからということなのですが、1000 ppm のメトヘモグロビンの増加も 26、78、最終の 104 週では認められておりません。これにつきまして、1 ポイントだから、あるいはそんなに上がり幅が大幅ではないことをもって否定するのは、今までこれだけ変化が出てき

たものですので、いかがかなと思ひましてコメントいたしました。

続きまして、マウスについて申し上げます。29 ページです。

ICR 系のマウスを用ひまして、発がん性試験が行われております。投与量は 30、300、3000 ppm です。

認められた変化は、表 29 に記載されております。こちらも用量が低いせいか、血液毒性に関する変化は認められておりません。3000 ppm の雄で腎臓の変化、雌では体重増加抑制が認められました。300 では雌雄とも認められてないことから、無毒性量は 300 です。

加えますと、ラット、マウスともに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。

今の吉田先生の御説明に関しまして、御追加や御質問等がおありであればお願いします。その他、用語の問題等もあるかと思ひますが、よろしいでしょうか。鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

亜急性の方に戻りたい部分があるんですが、それは後にして、慢毒の 2 年のラットの部分が悩ましいなと思ひています。100 ppm のメトヘモグロビンは、後ろに作用機序をいろいろやっているところがあって、メトヘモグロビンの生成はこの剤の影響であると明瞭に言っているんです。ですから、ここの部分が影響であるということはちゃんとしておいた方がよいだろうと思ひます。

そうすると、100 のところがどうなるのかという話になるんですけれども、これは理由の書き方に問題があるので、その他の脾臓などに見られるような病理的な所見であるとか、血液学的な所見であるとか、そういったものも伴っていないので、100 ppm に関しては悪影響まで至っていないといったような書き方にした方がいいのではないかと。メトヘモグロビン生成は影響である。けれども、全体から見たときに健康被害が起こるまでの悪影響はないとした方が、すっきりするのかなと思ひています。

○ 小澤座長

書きぶりは、勿論、悪影響ではないという書き方になるわけですが、NOEL のとり方としては、この表でということですね。

○ 鈴木調査会座長

そうです。書きぶりのところで、メトヘモグロビン生成が本剤に起因することを書かなければいけないです。

○ 小澤座長

そうですね。現時点で影響とは考えなかったと書かれているので、ここは変えなくてはいけません。ただし、悪影響とは言えないということです。

今の御意見に対して、何かございますか。

ここを変えますと、ADIにも影響してくるところですので、慎重に議論をしていった方がよいかなと思います。

吉田先生のコメントを読まさせていただくと、ここは明らかに影響である。問題は悪影響として、アドバイスとしてとるかどうかという問題です。

今の鈴木座長の御意見ですと、これは悪影響ではないということですが、それに関しては、いかがでしょうか。西川先生、どうぞ。

○ 西川専門委員

同意します。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

他の先生もよろしければ、ここがアドバイスでなければ、雌雄ともに 100 ppm では毒性所見なしということで、先に進んでもよいかなと思います。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

28 ページの 11 行目から 13 行目は、修文をするということですね。

○ 小澤座長

更に修文をするということです。

○ 吉田専門委員

わかりました。

○ 小澤座長

それでよろしければ、鈴木先生、先ほど亜急性でとおっしゃられたことは、よろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

もしよろしければと思っているんですが、先ほど脾臓の暗赤色化について、マクロの所見でミクロの影響がないからという話のところと関連するんですが、90 日間の亜急性毒性試験のマウスのところで、教えてもらいたいと思っているんですが、何ページでしたかね。

○ 都築課長補佐

抄録の 46 ページです。

○ 鈴木調査会座長

表があって、そこに血液変化とかいろんなものを書いてある部分があります。そのメトヘモグロビンの変化を見ていきますと、投与後3カ月のところで、雄は50 ppmで214、200がなくて、その後800から上出てくる。800は50よりも低い形になっていまして、雌は800以上なんです。50をとらないでいいのかというところが、ちょっと疑問なんです。

ここでは恐らく200が出ていないので800以上ですが、それは雄雌ともとっているように思うんですけども、それでいいのか。つまり、200の変化がどのくらいだったのか。有意差がなく、書いてないからわからないけれども、本当はどうだったのか。連続的な変化なのではないかという思いがして、この辺を教えてほしいなと思いました。

○ 小澤座長

お願いします。

○ 吉田専門委員

同じ投与量で6カ月も行われているんです。これは1ポイントしか測っていないから、わからないんですね。でも、更に長期にわたる6カ月でも上がっていませんので、私も200で上がってなくて、50で上がったのは投与の影響とはとらなくてよいのではないかと思います。

○ 鈴木調査会座長

よくわからないんです。更に長期になると、毒性はより高濃度でないと出てこない形になっているんです。だから、その辺のところでどうとるのかという話なんだけれども、短期間のところではより低いところで影響が見られていて、長期になると影響が消えてきますという話をちゃんと見ないといけないと思います。何らかの形で代謝分解系などが亢進するのか。何か考えないと、わけがわからなくなってくるところがある。

○ 吉田専門委員

私の勘違いかもしれないのですが、マウスの発がん性試験では、メトヘモグロビンは測っていないんです。測っていますか。

○ 鈴木調査会座長

6カ月では測っているね。

○ 吉田専門委員

ラットは測っています。

○ 鈴木調査会座長

マウスでは測っていないんですか。そこは用量の問題もあるんだね。トップドーズは同じなんだけれども、低いところが300になってしまっているから、800とかそういう部分が見えないから、正確にはわからないんだね。項目としても、メトヘモグロビンを測っていない。そうすると、わか

らない。

より長期の問題で担保できるという話であれば、それはそれでいいんです。

○ 小澤座長

肝ミクロソームの酵素誘導試験というのは、ラットなんです。だから、わからないんです。マウスで薬物代謝酵素誘導を見えていますか。

○ 吉田専門委員

見ていないと思います。

○ 小澤座長

だから、そこは何ともわからないです。

○ 鈴木調査会座長

私の話は、多分オーバースペキュレーションなところがありますから、撤回しても構いません。ただ、今のマウスの3カ月の50 ppmのメトヘモグロビンの話は、とらなくてもいいということになるんですか。それはもう一度確認していただければいいです。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

確かに鈴木先生のおっしゃるように、非常に悩ましいところだと思います。私はデータを見ていないのですが、200 ppmの実際のメトヘモグロビンの有意差がなくても、どのくらい上がっているかというのが、非常に上がっていて際どければ連続性があるとは思いますが。今、私はデータを見ていませんが、これだけを見ると、その上の4倍のドーズで全くない。1カ月、2カ月、3カ月はないわけですね。同じ50でも3カ月の1点であるということで、そういう面で考えたら、少なくとも明確な用量依存性はないので、ここはとらなくてもいいのではないかとは思いますが。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 西川専門委員

ちょっと議論が見えないのですけれども、50のところメトヘモグロビンだけが仮に上がったとして、先ほどそれだけでは毒性ととらないとおっしゃったのではないですか。他のパラメーターの変化を伴っていないかということでしたね。

○ 鈴木調査会座長

だから、実際上は、状況によって、先ほどの脾臓の暗赤色化とか、そういう話との関連で大丈夫ですねということを知っているんです。

○ 西川専門委員

それはないんです。ですから、問題ないと思います。

○ 鈴木調査会座長

わかりました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、その結論でよろしいでしょうか。どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

今のところをよく読んでいたら、メトヘモグロビンが上がるということは、単独でも毒性ですかね。

○ 西川専門委員

先ほどそれについては影響ではあるけれども、毒性とはとらないという合意がなされたのではないのでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

上がり方によるわけですね。メトヘモグロビンが増えて、例えば酸素の運搬能が侵されるとか、いろいろな話が出てくるんだけど、更にそれがもっと進行して、壊されたものがヘモジデリンみたいな形になったりいろいろして、臓器に蓄積するとか、そこらまでいけば、恐らく悪い変化だろうけれども、メトヘモグロビンだけぐらいの変化であれば、他のところに影響がなければ、恐らく正常に生活できているのであろうから大丈夫だろうという判断をしたんです。その辺は悩ましいところですよ。

實際上、データがあってないような感じですから、その辺はややこしいんですが、証拠としてあるものを調べていくと、脾臓が腫れた、肝臓が腫れた、色素の沈着があるといったようなことと併せたらいかがかということ、先ほどの長期のところでは言ったんです。

○ 小澤座長

ですから、ここはあくまでも投与による影響ではあるんですが、アドバースとして見るかどうかという問題です。今の214ということに関してですが、先ほどアドバースとはとらない。投与による影響ではあるけれども、アドバースとはとらないという議論がラットの2年間の慢性毒性のところであって、そこでコンセンサスを得ましたので、それでいかないと一貫性がなくなってしまうと思います。

○ 津田（修）専門委員

わかりました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

他によろしければ「11. 生殖発生毒性試験」について、よろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

御説明申し上げます。

「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」でございます。投与は0、10、100、1000という用量設定で行われております。

見られた毒性所見は表31にまとめられておりまして、やはり一般の毒性試験と同じように、脾臓の絶対重量等が動いております。児動物については、出生時体重の低値等が観察されておりまして、NOAELといたしましては、親動物に対しては10 ppm。これが最終的なADI設定根拠になるかと思いますが、雄で0.7 mg/kg 体重/日、雌で1 mg/kg 体重/日ということです。

児動物に対しては、100 ppmということで考えられております。

繁殖能に対する影響は、認められませんでした。

「(2) 発生毒性試験(ラット)」と「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」が行われておりまして、ラットにつきましては、母動物の1000 mg 投与群で、投与期間中摂餌量の低下、体重増加抑制傾向等が見られました。それから、200 mg/kg 体重/日で脾臓重量の増加等が観察されております。

胎児につきましては、1000 mg/kg 投与群で体重死亡率の上昇等が認められております。200 mg/kg では、仙尾椎骨化数の低下、内臓変異の尿管拡張の頻度上昇等が見られております。

以上から、無毒性量は母動物、胎児ともに40 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

ウサギにつきましては、母動物、胎児ともに、投与に関連した影響は認められておりません、NOAELは最高用量の800 mg/kg 体重/日、催奇形性は認められないという結論になっております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

今の御説明に関しまして、何かございますか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

つけ加えることはありませんが、この3つの生殖に関する問題は、いずれもNonGLPで行われております。2世代の繁殖試験に関しましては、大分前のプロトコールになっているものですから、2産までとってつなぐ。F1a、F1b、F2a、F2bという形の繁殖試験になっております。それらを通じて、繁殖に関する影響はなくて、一般毒性のところで見られたような血液系の毒性の問題が指標

にさせていただきます。

発生毒性試験のところも奇形はないということで、変異として分類されるような部分が中間用量以上のところで増えておりますけれども、問題はございません。

ウサギでは、全く問題がないという結果でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは「12. 遺伝毒性試験」に進まさせていただきますと思いますが、よろしいでしょうか。太田先生、お願いいたします。

○ 太田専門委員

表 32 にまとめがあります。

用量のところを少し修正しておきました。

小核試験のところ、15 匹となっておりますけれども、これは元どおり 5 匹で構いません。

「事務局より」のコメントで、報告のところ雌雄各 15 匹と記載されておりますがとあるんですけれども、これは 10000 mg/kg を 3 群つくっておりますので、1 群は各 5 匹でいいということで、合計 15 匹投与したということです。

結果のところ、評価不能というのを 2 つ入れてあります。ここについて、御説明いたします。抄録は 113 ページになります。いずれも変異原性試験の 20 年から 25 年前という非常に古い試験で NonGLP です。

抄録 113 ページに、Rec アッセイで検体の濃度が 20 とありますが、報告書では表の方が 200 になっていて、これは生データから確認してほしいと言ったんですが、問い合わせたところ、生データは NonGLP でないということで確認できないということでした。

115 ページの試験は Ames 試験ですけれども、一番右側のカラムで空白がありますので、これは記載漏れです。これは基からちゃんと入れればそれで済むことです。

左から 2 つ目のカラムの TH1535 ですけれども、やはりメフェナセットの処理群で高い値が少し散見されるんですけれども、ここも生データを基にしてとっているかどうか確認したいんですけれども、わからないということでした。

*がかかっているところは、結晶析出のため算定せずとなっておりますけれども、報告書ではキリングが起こって菌が死んでしまっていたり、その辺の整合性がなかったということ。この辺りの確認がなかなかとれないということで、NonGLP ではしょうがないということを考えまして、この試験に関しては、評価できないとするしかないかなと思いました。

ただ、同じ試験が抄録 110 ページから 112 ページにあります。違う試験機関ですけれども、こち

らの方で評価が可能だと思いますので、こちらが陰性で遺伝毒性はないということで判断してよろしいかと思います。

表 33 には、代謝物について試験がなされておりますけれども、こちらも変異原性はございません。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

評価不能もありますけれども、カバーする試験もあって、総合的に遺伝毒性は陰性と考えてよろしいということです。どうもありがとうございます。

何かございますか。よろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

先生、評価不能というのは、この表から削ってしまってもよろしいですか。

○ 太田専門委員

削ってよろしいと思います。

○ 小澤座長

削りましょう。削らないのであれば説明が必要ではないかと思います。

○ 太田専門委員

以前は、林先生が評価不能と書いて削除していなかったもので、基本的に削除しなかったんです。提出されているものは、どちらかというと認めるようにしていました。

○ 鈴木調査会座長

参考扱いみたいな形ですね。

○ 小澤座長

どうしますか。それでは、脚注にしますか。

○ 都築課長補佐

参考になるのであれば参考にして残していいんですけれども、これは参考になるんですか。

○ 小澤座長

ならないのではないですか。

○ 太田専門委員

データの信頼性を確認します。多分、回答は間違いではないとは思いますが、確認ができない以上、参考にするのもどうかと思います。

○ 小澤座長

やはり削除したいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

その他、何かございますか。よろしいですか。

そうしましたら「13. その他の毒性試験」で、血液学的所見を幾つかやっておりますが、これはどうしますか。お願いします。

○ 津田（修）専門委員

先ほど説明した関係もありますけれども、0、1000、5000 mg/kg を単回投与でラットに投与して、1、3、7、14 日で測っている。そうすると、大体 3~7 日ぐらいのところでは赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビンがずっと下がっていくけれども、また回復していく。こんな形です。そのころに、赤血球にも少し異常が見れて、それから浸透圧試験でもって脆弱性の亢進が見られた。

1000 では影響がなかったんです。

同じ出たところの尿検査では、変化が出た。ビリルビンだとウロビリノーゲンが変化していて、1000 ではなくて、同じ出たところで脾臓の黒赤色化が見られたということです。

同じ用量のところでは、脾臓や骨髄に造血機能亢進を示す所見が見られたということで、5000 でこのような症状が見られて、1000 ではないということです。

「(2) メトヘモグロビン及びスルフヘモグロビンの形成作用」を見ていて、種類としては、ラット、マウス、ウサギを用いているんですけども、これも 1 回経口投与して、0、50、500、5000 mg/kg 体重でやっております。メトヘモグロビンの形成が一番強く出るのがラットで 150 mg/kg 体重、マウスが 500、ウサギは出なかったということです。

スルフヘモグロビンは、雄で 5000 くらいだった。あとは形成がなかった。

ハイツ小体は、高いところでラット、マウスで見られた。ウサギではなかったということで、大体アニリン系化合物と同様にメトヘモグロビンやスルフヘモグロビンの形成作用があるのではないかとということです。

次にこれと似たような剤と比較して、プロパニル、ナプロアニリド、ブタクロール、アセトアニリド、アニリンを使ってやっています、その強さを比較しましたら、メトヘモグロビンの形成ではアニリン、アセトアニリド、プロパニルの順に、メフェナセトが一番下でそんなに強くなかったとある。だけれども、ブタクロールにはなかった。こんなことです。

「(4) 肝ミクロソーム酵素誘導試験」を Wistar のラットで経口で 0、10、50、250 mg/kg までやって、1 回投与して 14 日間あきまして、そして、4 週間見えています。見たのは肝臓への *N*-デメ

チラーゼと *O*-デメチラーゼです。これに対しては、影響がなかったということです。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

今の御説明に関して、何かございますか。

先生、1つ教えていただきたいんですけども(3)の35行目以下の記述なのですが「メトヘモグロビン形成濃度は」といって順序が書いてありますけれども、これはメフェナセットが一番強いという意味ですか。そうではなくて、逆ですか。

○ 津田(修)専門委員

逆だと思います。

○ 小澤座長

アニリンが強いということによろしいですね。

○ 津田(修)専門委員

はい。

○ 小澤座長

形成濃度という意味は、できたヘモグロビンのことですね。

○ 津田(修)専門委員

ちょっと待ってください。

○ 都築課長補佐

これは抄録の138ページです。

○ 津田(修)専門委員

私が勘違いして読んでいたかもしれない。

○ 都築課長補佐

アニリンとメフェナセットの黒丸が同じように見えてしまうので、このグラフもすごくわかりづらいんです。

○ 津田(修)専門委員

これはもしかしたら、逆かもしれない。強いんですね。ちょっと待ってください。

○ 都築課長補佐

ピークが一番高いのは、恐らくアニリンだと思います。

○ 鈴木調査会座長

アニリンですね。ただ、アセトアニリドとメフェナセットのどちらを高いと見るかというのは、ちょっとややこしい。

○ 小澤座長

これは 139 ページに文章で書かれているので、これを見るしかないのではありませんか。

○ 都築課長補佐

そうですね。

○ 津田（修）専門委員

最大形成メトヘモグロビンですね。ヘモグロビンですから、やはりこちらが弱いですね。

○ 小澤座長

やはり弱いでいいんですね。そうです。恐らくそれでいいのでしょう。

○ 津田（修）専門委員

そうですね。

○ 小澤座長

アニリンが一番よくできたということですね。

○ 津田（修）専門委員

そうですね。

○ 鈴木調査会座長

同じドーズに関して時間を追っかけて調べたところ、メトヘモグロビンの濃度を縦軸にとつてあります。

○ 津田（修）専門委員

だから、いいですね。上に上がっています。弱いんです。

○ 小澤座長

血中のメトヘモグロビンの濃度を測定していると書いてあります。

しかし「形成濃度」という言い方が誤解を招くような気がして「形成能力」の方がいいような気がします。そうしませんか。

○ 都築課長補佐

そうですね。

○ 津田（修）専門委員

そうですね。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

そうしましたら、総合的に更に御議論いただく問題がなければ、特別に追加資料要求はないのでよろしいかと思えます。

ただし、無毒性量の算定の根拠などが少し変わっているのですが、それに若干注意はしなければいけないと思うのですが、表 34 を見るという作業に進んでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○ 都築課長補佐

先生、ここで NOAEL が明らかに変わったのが、36 ページのマウスの 90 日間亜急性毒性試験の雄の 6.25 が 25 に変わりました。

○ 小澤座長

それから、その上のマウスの 28 日間亜急性の雌で「-」だったのが、53 になったのではないですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

その他は変わっていないと思います。確認をしていただければと思います。

たたき台の 20 ページから、亜急性毒性のラット 28 日間があります。雄が 27 で、雌がとれないということです。

90 日間の亜急性のラットが 2.89 と 3.27 でよろしいと思います。

6 ヶ月の亜急性のラットの雄が 2.44、雌の 2.95、ここは変わっていないです。

表で飛びますが、28 日間の亜急性のマウスは吉田先生の修文ということで、雄が 39.4、雌が 53.0。

マウスの 90 日が変わっているんです。雄が 200 になりますから 25.0 になって、雌が 8.13。

次のページの 6 ヶ月は、亜急性ではなくて慢性にならなくてはいけないわけですが、ここはよろしいわけで、雄が 23.2 と雌が 6.87。

2 年間慢性毒性／発がん性のマウスは、29.7 と 28.3 でよろしいですね。

ラットの 2 年間は変わらないです。

2 世代繁殖でここは変わらないわけです。

イヌの 90 日間亜急性は 26 ページでございますが、雄が 9.88、雌が 10.3。

イヌの慢性毒性／発がん性が 11.0 と 11.3 でよろしいかと思います。

ウサギが雄雌ともに 800 です。

そうしますと、この中で一番低い値は 2 世代繁殖試験の 0.7 mg/kg 体重/日でございます。これを根拠としまして、安全係数は 100 以外をとる理由はないということで、100 で除して 0.007 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定したいかと思いますが、先生方、それでよろしゅうございますでし

ようか。

ちょっと時間をとらせていただきたいと思います。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

先ほど鈴木先生がおっしゃった亜急性の方が血液に対する影響は強いということをもっても、この専門調査会としては、安全係数は100でいいという考えでよろしいですね。私はそれでいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

私もいいと思います。具体的なレベルです。

例えばマウスの28日亜急性から90日、6ヵ月、2年という流れで、雄のところは順番に39.4、25.0、23.2、29.7という話なんですけど、具体的には数字だけで見ると、若干、私が最初に言ったように短い方が強いと見えるんですけども、経験的に私たちが考えるときは、このレベルというのは、実はそんなに差がないと言えますから、あまり考え過ぎる必要はない。100倍でいいのではないかと思います。

○ 小澤座長

吉田先生、それでよろしいでしょうか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

そうしますと、今の0.007 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量として、これを本部会の審議結果にしたいと存じます。

今後の進め方について、事務局より御説明をよろしくお願いします。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

「Ⅲ. 食品健康影響評価」について、議論をしておいた方がいいのではないかと思います。前の剤に比べると、メフェナセットの場合、35ページの部分は非常に簡略に書かれておりまして、これはこれで非常にわかりがよい。この剤が代謝のところから一貫して血液に対しての問題がありまして、毒性に関しても、ほとんどそのことで説明がついてしまうことがあるので、こういう書き方で非常にすっきりするんですけども、私が思うにはこれで本筋はいいんですけども、書き方はもう少し工夫が要るかなと思います。

例えば4行目の「ラットに投与されたメフェナセットは速やかに吸収され」という形になってい

ますけれども、ここに吸収の速度みたいなものに関連するようなことを数字で入れるとか、排泄のところも「主に尿を介して速やかに」だけしかないので、この辺りについても数値を入れるように工夫して、客観性を持たせる形にすればいいと思います。

この剤の大筋はこのくらいの話で済むのかなと思うのですが、その辺のところは、皆さんで議論していただいた方がいいのではないかと考えています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

今の具体的に数値をという件ですが、一番最初に思いつくのは、やはり「赤血球への蓄積が」というところなのですが、これは赤血球でのβ相の半減期が血漿に比べて長い。血漿が 59.9 時間であるのに対し、赤血球では 503 時間であったことから、赤血球への蓄積が認められておりというような修文をするということで、いかがかと思えます。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

あと 1 点、小澤先生が代謝のところ、主要代謝物の *N*-アセチル-4-アミノフェノールの赤血球への関与も重要ですとおっしゃったので、それも入れるようにした方がいいと思います。

○ 小澤座長

そうですね。ありがとうございます。血液毒性と関連が想定される代謝物の名前を書いておく。それはよろしいかと思えます。ありがとうございました。

他に御意見はございますか。よろしいでしょうか。

そうしたら、事務局よりお願いします。

○ 都築課長補佐

ありがとうございました。本日この剤につきまして ADI の評価をいただきましたので、これを結論といたしまして、幹事に諮らせていただきます。

評価書の案につきましては、最後の「Ⅲ. 食品健康影響評価」の部分も含めまして、御指摘いただいた点を踏まえて事務局で修正させていただいた上で、また先生方に御覧いただきたいと思えます。

以上です。

○ 小澤座長

それでは、そのようなことでよろしく願いいたします。

事務局から、今後の予定等についてよろしく申し上げます。

○ 都築課長補佐

今後の農業専門調査会の開催予定でございますけれども、今月はあと2回です。10月26日に第10回確認評価第一部会を開催。

10月29日に第8回確認評価第二部会を開催。

11月に移りまして、11月7日に総合評価第一部会を開催。

11月9日に本部会でございます、総合評価第二部会を予定しております。

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

どうもありがとうございました。

他に何もございませんようでしたら、本日の会議はこれで終了とさせていただきます。どうもありがとうございました。