

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第二部会 第 17 回会合議事録

1. 日時 平成 19 年 11 月 9 日（金） 15:00～17:18

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（シエノピラフェン及びベンフレセート）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、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)

廣瀬委員

(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 シエノピラフェン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 ベンフレセート農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 17 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、5 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。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、親委員会から廣瀬委員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。本日の議題はシエノピラフェン及びベンフレセートです。時間内に審議ができますよう、御協力お願い申し上げます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議は非公開で行いますのでよろしくをお願いします。

まず、事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H19 年 11 月 8 日現在）」。

資料 2 として、シエノピラフェン農薬評価書（案）。

資料 3 として、ベンフレセート農薬評価書（案）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、柳井専門委員、親委員会の先生にも御出席いただいておりますので、是非審議に御参加いただき、御専門の立場から意見を賜りたいと思います。

まず、シエノピラフェンの食品健康影響評価を審議いたします。経緯を含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 都築課長補佐

それでは、資料 2 のシエノピラフェンの農薬評価書（案）に基づきまして御説明させていただきます。

3 ページで、シエノピラフェンにつきましては、農薬取締法に基づく新規の登録申請がされているものでございまして、今年の 3 月 5 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。適用申請されている作物は、かんきつ及びりんご等です。

第 10 回総合評価第二部会で 1 度審議をいただきまして、本年 8 月に追加資料が提出されております。今回が 2 回目の審議となります。

評価に必要な資料は事前に先生方にお送りしてございまして、担当分野ごとに御確認いた

だいていることと思います。

農薬評価書のたたき台につきましては、それぞれの先生方からいただいた御意見を事前に入れ込んだ形で、見え消しで作成しております。

また、予備の生データのフルセットを、そちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたらお申し付けください。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、シエノピラフェンの審議を始めたいと思います。本剤には追加資料要求事項ということで、全部で7項目ありまして、1項目が動物代謝関連、1項目が植物代謝関連、ほかは毒性関連のものでございます。

まずは動物代謝について審議を行いたいと思いますが、御説明を5~10分程度で簡潔にお願いいたします。迅速な議事進行のために御協力をよろしく申し上げます。

まず、第1項目めの動物代謝関連は私からでございますが、評価書(案)たたき台10ページの一番下にあります。これは組織内の放射能濃度分布を見ていましたところ、当時、全血中濃度と血球中濃度、血漿中濃度というのが出ていましたが、全血中濃度が血球中濃度、血漿中濃度に比べて随分低かったということで、どう考えてもおかしいのではないかとということから追加資料要求をしたものでございます。

「回答」とありますが、生データを検閲したということでした、測定値そのものについて、つまり全血中濃度と血漿中濃度ということなんですが、これは正しいことが確認された。血球中濃度を実測したヘマトクリット値に基づいて算出したということなのですが、そこで血球中濃度を間違ってしまった。計算間違いをしてしまったということであります。

結局は、再計算をして、全血中濃度と血球中濃度及び血漿中濃度に関して整合性を確認してくださったということで、その結果、10ページの表7にありますように、血球というところのデータを書かないということで対応してくれたということであります。私としては回答は了承いたします。

何かございましたら、御意見をよろしく申し上げます。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。

それでは、植物で、これは石井先生からかと思いますが、18ページの下の追加資料要求事項2です。代謝物の関連ですが、石井先生お願いいたします。

○ 石井専門委員

この植物では、主残留物は親化合物で、代謝物としては少量のもの、BとかCとか幾つか出ているんですけども、Cにつきましては、EとかZのシス/トランスの異性体があるのではないかということであったんですが、本文の中には一方しか書いていない。これはどうなんですかということを探ねたわけなんですけど、申請者からの回答では、立体構造から見て、一方しかできないであろう。

シス/トランス体の異性体でしたら、通常のクロマトでもきれいに分かりますので、そういう経験則から見ましても、特に2本のピークが出るようなわけではなさそうなので、申請者の言い分どおり、立体構造として一方が安定で、一方が不安定なので、一方に偏るといようなことになっているんだという説明でして、これはこれでいいだろうと思います。

どちらにしても、代謝物Cというのは生成量もわずかなもので、親化合物に比べては全然レベルが違うものですから、その辺がはっきりしなくても大した話ではなかったんですけども、一応念のために聞いてみたわけなんです。これはこれでよろしいかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

それでは、何か御意見がなければ毒性関連に進ませていただきたいかと思います。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、毒性関連の追加資料要求事項3ということで、28ページ。これは「11. 慢性毒性及び発がん性試験」の「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」であります。

これは吉田先生からよろしくお願ひいたします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。追加資料要求事項の3といたしまして、コレステロールの減少について、どのように考えていますでしょうかということを御質問しました。

その回答によりますと、1つ目は一過性の変化であったということ。コレステロール以外、脂質系に影響がなかったということ。更に、これは90日での試験なのですが、1年間では同様の変化がなかったということから、影響等はしなかったということで、この回答を了承したいと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

今の御説明に関して、何か御質問その他がございましたらお願いいたします。

よろしいですか。

そうすると、これは回答は了承ということで、その直後に事務局から質問がございますが、これはマウスの項で一緒にとということなのですけれども、吉田先生、それでよろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

わかりました。

それでは、その次ですが、追加資料要求事項 4、31 ページになります。これについて、吉田先生、よろしくお願いいたします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。31 ページ、追加資料要求事項 4 といたしましては、まず 3 つございます。

「1) 子宮の腫瘍について、腺腫と腺癌を合わせた発生頻度で、統計検定を行い再評価すること。

2) 同系統のラットの子宮腺腫・腺癌の背景データを示すこと。

3) 10,000 ppm 以上の雌投与群で増加した網膜萎縮について、背景データを示すとともに、機序として考えられるものを文献などから再考察すること」。

こういうことで御質問いたしました。

回答ですが、まず 1) につきましては、合わせた頻度ということで増加しているということですが、前回、廣瀬先生からも御意見があったと思うのですが、元来、子宮というのは異型性過形成から腺癌へと進展していきますので、腺腫というのは病理の立場としてはいかがかなと思うのですが、一応足してくださいましたので、これについては了承したいと思います。

引き続きまして、2) ですが、背景データを示してくださいというもの。31 ページにございますが、これについても示してくださいましたので、これについても了承したいと思います。

3) は、子宮とは質の違う眼の網膜の変化につきましてどうでしょうかということをお質問しました。ある意味では、10,000 ppm 以上というのは、この剤につきましてはいろいろな変化が出ておまして、それにつきましては評価書（案）の 30 ページに記載して

おりますけれども、非常にいろいろな変化が認められております。また、文献も付けてくださいましたが、そういうストレス等で網膜萎縮も起きるといような文献もあるということですが、

まず、網膜萎縮の機序ですが、回答によりますと、照明等の距離。これは今回は除外できるだろう。

2つ目は、ケミカルな直接障害ということですが、これは今回は考えられないだろう。

3つ目に、物質の特徴として、網膜障害を及ぼす可能性はないという回答なんです、これについては、私にはわかりません。

4番目として、最終解剖のみで増加している変化であり、途中殺ではないということもおっしゃっていて、それから、ストレスの可能性があるのではないかということでした。そうは言っても、ストレスだけというのは、可能性としては否定はできないのですが、それだけで本当にこんな高い頻度で起きるのかなというのがありましたが、たしか、ADME試験等で眼への分布というのはなかったですかね。

○ 小澤座長

見るべきものはほとんどないです。1,000 mg/kg 投与しても、雄では4時間、6時間で、ピークでも見られていないんです。雌でちょっとありますけれども、性差がないですね。そこからは特に有用なことは引き出せないと思います。

○ 吉田専門委員

そういたしましたらば、眼へのケミカルな直接障害というのはやはり否定できるだろうということですね。やはり何らかの投与の影響だろうということは思いますので、機序は不明であったということはわかったということで、これ以上の回答を求めるものではありません。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

廣瀬先生、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

特に追加のコメントはございません。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

ほかの先生方、特に毒性の先生方で何かございましたらお願いいたします。

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す。

そうすると、次が追加資料要求事項 5、32 ページです。ラットを用いた 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験ですが、吉田先生お願いいたします。

○ 吉田専門委員

まず、今回ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性試験で、子宮の腫瘍の頻度が増加したのですが、そのメカニズムとして、持続的なエストロゲン状態があるのではないかとすることを一つの要因にしています。といいますのは、ラットではヒトと同様、そういう抗エストロゲン状態の持続というのが子宮腫瘍の増加に関連しているという報告がございますので、そのように考察されたと思います。

しかし、実際、エストロゲンも測定していらっしゃらないし、かつ一番エストロゲンに敏感と思われる膣におきましても、エストロゲン、抗エストロゲン状態で生じると思われる角化を示すような上皮が認められていないので、このような考察は難しいのではないですかと申し上げたところ、回答では削除しましたというので、回答を了承したいと思いません。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

今の御説明に関して、何か御意見・御質問等はございますでしょうか。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

ありがとうございます。

そうすると、ここまで了承ということですが、次がありますね。今から行っていいのでしょうか。次のページに「事務局より」というのがありますが、これはやはり、今、やっておいた方がいいですね。

○ 吉田専門委員

そうですね。

○ 小澤座長

それでは、33 ページ、事務局からの質問として、腎比重量の増加について、マウス発がん性試験では毒性変化としているが、イヌの慢性毒性試験では毒性影響とはしていない。これは廣瀬先生からの御指摘もあり、整合性を図るようということでもあります。しかしながら、前回の調査会で十分検討しなかったということなので、今回、再度確認をいたしましょうということでもあります。

これについて、吉田先生から御意見をいただいておりますので、先ほどの件と併せて、マウスのところで説明いたしますということを書いておりますので、よろしく願います。

○ 吉田専門委員

それでは、申し上げます。

1年間の慢性毒性試験のイヌにおきまして、腎臓の相対重量が 200 mg/kg 体重/日以上で増加しました。増加した値は、200 mg/kg 体重/日で 117%、400 mg/kg 体重/日で 119%です。これが認められたのは雌だけです。

また、この試験におきましては、雌の変化としまして、尿検査で尿量の低下が 400 mg/kg 体重/日であって、pH の変化は認められておりません。比重の増加といっても 101 ですから、増加しているというような範囲ではないと思うのですが、比重の増加はないと思います。あとは、タンパクの減少が 200 mg/kg 体重/日以上で認められたということがあります。

また一方で、マウスの試験でも腎臓の比重量が増加しておりまして、これにつきましては投与の影響として取っているのですが、同じ比重量の増加をイヌでは取らず、マウスでは取るというのは、どうも不整合があるのではないかとということで御指摘をいただきました。

まずマウスですが、今回、マウスでは肝細胞肥大が認められております。ラットでも同様に認められておりまして、マウスでは測定していないのですが、ラットでは薬物代謝酵素誘導ということが言われていて、これは推測ですが、マウスでも恐らくそうではないかというように私は考えました。

その場合、肝臓だけではなくて、恐らく腎臓でも尿細管に存在する代謝酵素が誘導されることが多いので、この重量の増加というのは、ひょっとしたらそういうものに関連しているのかなと思ひまして、わかりませんが、組織の変化はないけれども確実に否定できないかと思ひまして、マウスについては残しました。

イヌにつきましては、肝臓への影響というのが認められていないので、肝臓と同様な変化としての腎重量の増加というのは難しいかなというように思ったのですけれども、それ



でイヌというのは私としてはわからないということのを思いました。

組織的な変化というのは、マウスもラットも認められておりませんので、重量の増加と尿のわずかな変化で、イヌにつきまして、これを毒性とすべきかどうかというのは私にはわからない。これだけで変化とするだけの十分な議論は、投与の影響かもしれないけれども、毒性とすべきかどうかについては、私としてはどうかと思っていて、はっきりした結論はまだ出ていないという状態です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ということは、イヌでは肝への影響がない。イヌの場合は、腎臓には何が出ているんですか。

○ 吉田専門委員

重量の増加です。

○ 小澤座長

イヌの場合は、比重量の増加ですか。

○ 吉田専門委員

そうですね。比重量の増加が、雌の 200 mg/kg 体重/日以上で認められています。血液系としては、雌では若干、貧血傾向があるというだけです。

○ 小澤座長

雌ですね。今のことは、評価書（案）たたき台に反映されていますでしょうか。

○ 吉田専門委員

反映されていません。

○ 小澤座長

毒性所見は、評価書（案）たたき台では 28 ページですか。

○ 吉田専門委員

そうです。ですから、もし、このイヌの変化を毒性とする場合は、28 ページの表 26 に、200 mg/kg 体重/日以下の雌の「毒性所見なし」というところに「腎比重量の増加」が加わることになります。

○ 小澤座長

200 mg/kg 体重/日でですね。わかりました。

抄録で言うと、36 ページですか。

○ 吉田専門委員

抄録で言うと、VIII-36 ページになります。

○ 小澤座長

VIII-36 ページですね。比重量が 117 と 119 ということですね。

津田先生、どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

前にもこういう話はたくさんあったような気がするんですが、絶対重量と比重量の両方があったら、これは取る。片方の場合は、基本的にいろいろ問題があるので、あまり重要視しないで取らない。だけれども、片方だけがあったとしても、病理組織学的な検査等から毒性と予想されるときは取る。この場合、両方ないので、そちらを抜く。それで、両方とも抜く。こういう感覚ではどうでしょうか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

VIII-36 ページ、イヌの 1 年間のところの尿に関する表が載っていると思います。この評価書では、尿検査に応じて云々というところで、尿タンパクが減少したこととか、その他、そちらの方の話がいろいろ書いてあるんです。pH が変わったとかというような話なんですけれども、どうも、このタンパクの減少は、私は毒性とはとても取れないと思っていまして、尿比重が増加したというようなところからしても、例えば濃縮尿が出てきてというような話のところを考えるのかというと、これも 101% ですから、それも考えられない。

それから、pH のところというのも、正常の動物で 5.8 もしくは 6.8 ぐらいのもの、雄の方は 5.8 なんですけれども、それが用量が増すにつれて 7.1 とか 6.1 とか、その程度の話ですから、これもまた正常範囲の話でして、統計検定をやれば差が出るけれども、イヌの場合、毒性学的にはほとんど意味がないです。そうすると、今、津田先生が言われていたような比重量の話のところだけでしかないし、しかも、病理所見としても見るべきものがないというようなところからすると、イヌの方は取らなくてもいいのではないのかという話になると思います。

振り返ってマウスの方の話になると、79~80 ページに非腫瘍性病変の最終と殺の話が出てくるんですが、雄で間質炎症性細胞浸潤というのが 8,000 ppm で増えていますという話がありまして、薬物代謝酵素亢進というような話というのもないわけではないんでしょうけれども、それ以外の所見でこういう部分が出てきているから、マウスの方は毒性と取っ

でも悪くはなかろうという形で見ると、一応、西川先生からの質問ですか、その辺のところというのは消えるのではないかとは思っております。

ちなみに、もう一つ、評価書（案）たたき台の 30 ページで、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性試験の 2,000 ppm 以上で尿タンパクが減少しているというのを毒性所見で取っているんですけども、これも取れないとは思っているんです。私は、これは削除した方がよいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

いろいろな問題に触れていただきましたが、まずイヌに関しては、評価書（案）たたき台の 28 ページ。ここは、先ほどの津田先生の御意見と鈴木座長の御意見を入れると、ここは評価書（案）たたき台に書かれた以外の所見を毒性所見と取らなくてもいいということになると思いますが、そういう整理でよろしいですね。

（「はい」と声あり）

○ 小澤座長

それに対して、マウスですが、評価書（案）たたき台の 33 ページでございます。それから、抄録では VIII-80 ページの表ですけども、これは非腫瘍性病変の最終と殺でございますが、鈴木先生が触れてくださったのは、雄のマウスの 8,000 ppm の群で、上からずっと下へ行っていただきますと、8,000 ppm で 39% 上昇で、有意差 0.01 となっている腎臓の間質炎症性細胞浸潤をどうするんだという話だと整理されます。

それと、これは評価書（案）たたき台には書かれているのですが、8,000 ppm の更の下へ行っていただくと、肝臓では「小葉中心性肝細胞肥大」と書いてある。それは評価書（案）たたき台にも反映している。

肝臓のことは確かに反映しているのですが、まず、雄に対する毒性、腎臓の間質炎症性細胞浸潤に触れていない。ここをどうとらえるかということをお議論いただきたいと思うのですが、吉田先生、津田先生、あるいは柳井先生、どのように考えればよろしいですか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。この結構、年齢の行ったマウスの腎臓の間質炎症性細胞浸潤で、恐らくは、血管の周囲にリンパ球が集まっているような像というのは、よく認められる像でして、そのことを言っているのだと思います。この変化が、確かに最終計画殺及び全動物でも増加しております。

この剤は、腎臓への影響というのはこのぐらいでして、これが投与とどういう関わりが

あるのか。そのほかの尿細管そのものの変化ということでは記載されておられませんので、わからない。もし、これが尿細管の変化も伴っているならば、それに伴う、例えば何かのタンパクが、尿細管が壊れた結果、間質に出たためとか、いろいろ考えられるのですけれども、これだけをもって、実際、投与の影響かというのは、私自身はちょっとどうかなと思います。

実際、最低用量群の 80 ppm でも 50 分の 42 出て、対照群が 50 分の 32 と一番低いです。ですから、恐らくこの辺りのことで上がってしまっているのではないか。これをあえて腎重量の増加と結び付ける必要もないのではないかなと思います。

○ 小澤座長

津田先生、いかがですか。

○ 津田（修）専門委員

私も、吉田先生の言うとおりで、私はそちらはよくわからないんですが、さっきの本題に戻れば、この場合は絶対と相対、両方上がっていますから、その腎臓は取っておく。そして、片方の雌の比重量だけが增加していると、ここに関してはそういった症状もあまり見られなくて、病理の先生がそうだとおっしゃるのであれば比重量だけなので、こちらは削っておいて整合性を取ったらいかがでしょうということです。

○ 小澤座長

柳井先生、何か御意見はありませんでしょうか。

○ 柳井専門委員

炎症の件につきましては、老齢であれば偶発的に出てくるというので、評価できるかどうかかわからない所見だと思います。

あと、気になるのは、ちょっと話がそれてしまうんですけども、腎臓における鉍物質沈着で、それが投与量が上がるにつれて用量依存的に減っているというのが、ずっと前から出てくるのが気になるんです。

例えば、評価書（案）たたき台の 25 ページの表 24 の雌の方なんですけれども「腎髄質鉍物沈着減少」という、有意差が付くようなものが出て、しかも発がん性試験の方でも、これはマウスかラットかわからないんですが、抄録の VIII-61 ページの個別別表などでも、腎臓のところで鉍物質の沈着が明らかに投与量依存的に減っているというんですけれども、この辺りは毒性かどうかかわからないんですけれども、そういう意味では、むしろこちらの変化の方が気になるということなんです。

その辺り、吉田先生は何かございますか。

○ 小澤座長

いかがですか。

○ 吉田専門委員

すみません、先生がおっしゃった抄録 VIII-61 ページの表 2-3 ですね。対照群で 7 で、10,000 ppm 以上で、0 である。この原因はわからないのです。

○ 小澤座長

それもあつし、その前のページもそうなのではないですか。

○ 柳井専門委員

そうですね。90 日のラットだと思います。

○ 吉田専門委員

雌では、よく皮髓の境界部に鉍物沈着が認められるので、これが体重と関係するのかわかからないのですが、1 つは、この 20,000 ppm というのはかなり用量が高くて「消瘦」になっておりますので、体重と関連しているかどうかということが一つ考えられますけれども、慢性腎症とは必ずしも関連するような変化でもないですし、柳井先生の御質問に対して明確に答えられる情報は持ち合わせておりません。すみません。

○ 柳井専門委員

少なくとも毒性的な変化ではないんですけれども、そういう意味で影響のような感じがするんです。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

確かに難しい変化だと思うんです。より短期間の 90 日間辺りの試験を見ていきますと、例えば VIII-24 ページ辺りに血清中のいろんなものの変化が載っています。それを見ていきますと、雄と雌で若干違うんですけれども、例えば雄の場合には 5,000 ppm、20,000 ppm でクレアチンが若干上がってくることとか、それから、カルシウムが雌の場合に 5,000 ppm、20,000 ppm で若干下がって、それに付随してリンが上がる。雄では無機リンは上がるんだけど、カルシウムは変動がないというようなことから考えますと、腎機能が何らかの形で、高用量の場合には非常に影響を受けているというのはあつて、なおかつ、髓質に鉍質沈着で、これは普通はカルシウムですね。それが減るといふ話なので、今の血中のカルシウムが減るといふような話と多少はパラレルに動いているのかなと思ひます。

ただ、この場合は、甲状腺とか副甲状腺、要するに上皮小体の方の機能とかいろんなこともあるし、骨の方の変化も見なければならぬので、よくわからないんですけども、いずれにしても、20,000 ppm というのは非常に高濃度での変化ではないのか。これがどの程度悪いのかについては、私もわかりません。

○ 柳井専門委員

すみません。単なる質問でした。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしますと、評価書（案）たたき台の 25 ページ、90 日間ラット亜急性毒性試験の雌で腎髄質鉛物沈着減少というのは、委員会として毒性として取れるような根拠がないということになってしまうんですか。

○ 吉田専門委員

毒性ではないです。

○ 小澤座長

そうすると、これは「毒性所見」と書いてある表題の表からは削除しなければいけないということになりますね。

○ 柳井専門委員

そうですね。毒性ではないと思います。

○ 小澤座長

それでよろしいですね。

（「はい」と声あり）

○ 小澤座長

それでは、そういうことでよろしいのかもしれませんが、ただ、鈴木座長の御意見で、90 日で血液の所見がある。カルシウムの変化、電解質の所見などがあるということですか。そういうことが何によるのかということなののでしょうか。どうでしょうか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。この評価書（案）たたき台の 25 ページの表 24 の 5,000 ppm 以上の雌で認められたカルシウム減少については、私はわかりません。

ただ、カルシウムが増加した場合は、例えば高カルシウム血症になりますから、血管等へ全身性の沈着が起きて、腎臓というのは非常に主要な沈着部位ではあるのですけれども、そういう変化ではないので、このカルシウム減少の原因はわかりませんが、それが

直接、この 20,000 ppm に認められた鉍物沈着の減少に結び付いているというのは、なかなか思いにくいので、私は柳井先生がおっしゃるように毒性とは考えられないので、これについては削除してしまった方がよろしいのではないかと思います。

○ 小澤座長

カルシウム減少についてではなくてですか。

○ 吉田専門委員

カルシウム減少はそのまま残って、必ずしも腎髄質の鉍物沈着がカルシウム減少に関わっているというのはなかなか思いにくいのです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうすると、尿の pH 低下というのはいいんですか。これは抄録の VIII-25 ページの表です。確かに、20,000 ppm で pH が 6.6 になっています。雌では 5.4 まで下がっているんですね。

吉田先生、どうしますか。

○ 都築課長補佐

尿タンパクの減少も併せて見ていただければと思います。

○ 小澤座長

そうですね。

○ 吉田専門委員

原因はわかりませんが、いろいろな項目で、例えば動いているということなので、あえて削らなくてもよいのかなというように、それを削り出して、一項目一項目、全部関連が認められないと残せなくなってしまうのですけれども、雄でもありますし、どうなんでしょうか。私は残してもいいのかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

ものすごく決定的な話は出てこないんですけども、尿の pH がずっと下がってきますという話は、どちらかというところとアシドーシスにつながるような変化だろう。つまり、これも腎機能との関係での問題で見るべき話なんだろうとは思いますが、そういうようなところで、先ほどのカルシウムとかリンの問題の話があって、なおかつ甲状腺/上皮小体のところの重量の変化が伴ってというようなことになるから、雌の方の 5.4 まで下がるということについては取っておいたらいかがでしょうか。

○ 小澤座長

わかりました。

それから、尿タンパク減少というのは、それだけとらえると、かえって状態がよくなってしまっているのではないのかという議論もあり得ると思うのですが、これはやせてしまっていて、ものすごく削瘦しているような状態なんですね。

○ 吉田専門委員

「削瘦」と書いてあります。

○ 小澤座長

ですから、その辺りは生データを見ている先生方でないと、この関連は、この5文字あるいは2文字ぐらいでは私には読めないところなんですけれども、残すか残さないというようなことも含めて、コメントをいただければと思います。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

すみません、表では「削瘦」ということで残っているのですが、抄録で拝見する限り、体重の変化は、雄の最高用量群はコントロール100に対しまして88、雌はコントロール100に対して84で、雄で有意差がないものの雌では有意だということで、非常に大幅な体重減少でやせていて、どうしようもないという状態ではなくて、数例で削瘦という程度のものであります。

私は、この表は腎の髄質のみを削除して、あとは大幅に変更する必要はないのではないかと思います、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

わかりました。

「腎髄質鉍物沈着減少」だけ切るということでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

それで、本題はマウスの問題で、イヌは今の評価書(案)たたき台以上の毒性所見を書く必要はない。

それから、先ほどのラットの90日亜急性毒性試験については「腎髄質鉍物沈着減少」を削るということ。

問題は、33ページの表31、マウスの発がん性試験というところかなと思いますけれども、津田先生の御意見では、8,000 ppmの雌の腎比重量増加。これは比重量のみであるし、要らないのではないのかということですね。それでよろしゅうございましょうか。



○ 津田（修）専門委員

はい。整合性を取るということであればです。

ただ、それを今度ほかに持っていくと難しいところも出てくることも事実なので、やはり、あまり整合性にとらわれて、物の性質を失うようなことがあれば、ケース・バイ・ケースで緩やかに、毒性で見るのか、効果で見るのかということも非常に微妙なところがありますので、あまりリジットにはしない方がいいと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

全体としては、今回の事例について言えば、雌の 8,000 ppm の腎比重量の増加は削ってもよいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしますと、マウスでの毒性の話なのですが、これは抄録では VIII-79~80 ページだと思いますが、これについても、腎臓の間質炎症性細胞浸潤は毒性と言えるのかなというお話がございましたし、このマウスの試験で腎毒性で病理所見とはっきり言えるものはないということになってしまうのでしょうか。

○ 吉田専門委員

私も、それでよろしいかと思えます。

ただ、抄録で頻度が上がっているのは確かなので、もし加えたとしたら表外に、間質への炎症性細胞浸潤が増加したが、実質、例えば子宮体あるいは尿細管に関連する病理組織学的変化が認められないことから、投与による影響とは考えなかったという一文を加えることによって、この問題をクリアしたらいかがでしょうか。柳井先生のお考えもお聞きしたいと思えます。

○ 小澤座長

それでは、柳井先生、よろしく申し上げます。

○ 柳井専門委員

同感です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうすると、ここは腎比重量が取れてしまいましたし、イヌの慢性毒性試験では毒性と

していない。マウスでも毒性とは言えないということになってくるかと思いますが、評価書（案）たたき台で、はっきり腎毒性と言ってしまうのでしょうか。そうではないですね。「腎比重量増加等が認められたので」という、33ページの9行目～10行目の記述はあります。これは削除ですね。どうですか。

○ 津田（修）専門委員

すみません、今、吉田先生のおっしゃったことを私なりに解釈しますと、文章の中を含めて、効果のあったものについては基本的に書く。その上で、明確に毒性として認定されたものについては表に書く。それ以外のものについてはここに書きますので「腎比重の増加が8,000 ppmの雌で認められたが」云々、「毒性とは認められなかった」と言い方を変えてそちらに書く。削除でなく、その方がわかりやすい。

そうしますと、柳井先生がおっしゃった、あそこで削りましたけれども、これについても表に書くのではなくて、このようなことが認められたけれども、この経過は云々で、毒性とは認められなかった。そのような書き方をこれからもしていけば、人間の判断ですから、いろいろ違うことがあっても読み切れるといえるか、後でわかるようになるのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

廣瀬先生どうぞ。

○ 廣瀬委員

結局、33ページの雌の8,000 ppmでの腎比重量の増加は取るんですね。

○ 津田（修）専門委員

表から取ります。

○ 廣瀬委員

記述からも外すんですか。記述はしておくんですか。

○ 津田（修）専門委員

逆に「これは毒性と認められなかった」という記述を入れる。

○ 都築課長補佐

廣瀬先生がおっしゃっているのは、9行目に書いてある8,000 ppmで、これが認められたのでNOAELは云々という、ここからは腎比重量増加という部分は切ってしまうということですね。

○ 津田（修）専門委員

削除です。

○ 廣瀬委員

あくまで、この雌の腎比重量の増加は影響と取るということですか。

○ 津田（修）専門委員

それは毒性とみなさない。

○ 廣瀬委員

みなさないんですね。これは了解しました。

それで、雄の腎の絶対及び比重量の増加は、一応、毒性と取る。その根拠としては、吉田先生は肝細胞肥大があったから、その影響ではないかとおっしゃっているわけですね。

○ 吉田専門委員

これは、あくまでスペキュレーションなんですけれどもね。

○ 廣瀬委員

それはあまり書かない方がいいです。

○ 吉田専門委員

それは書きません。

○ 津田（修）専門委員

絶対・相対の方が動いているからね。

○ 廣瀬委員

それで、病理組織学的に間質炎症性細胞浸潤が増えている。

○ 吉田専門委員

これはラットです。

○ 廣瀬委員

これはラットですか。

○ 吉田専門委員

VIII-61 ページではなかったですか。

○ 廣瀬委員

VIII-80 ページです。80 ページはラットですか。

○ 小澤座長

マウスではないですか。80 ページはマウスだと思います。

○ 吉田専門委員

VIII-80 ページはマウスですね。すみません。

マウスの雄だけで増加した間質炎症性細胞浸潤、鈴木座長から御指摘のあった分につきましては確かに増えてはいるのですけれども、もしそうならば、例えば糸球体あるいは尿管に変化があった場合には、これらの記載があってもいいかと思うのですが、2年ですし、非常にこれは頻度の高い、マウスではよく認められる所見です。

○ 廣瀬委員

でも、最高用量でも有意差を持って増えていることは確かなわけですね。それをスペキュレーションで影響ではないと否定するのもちょっと無理があるのではないかと思います。

○ 津田（修）専門委員

先生、教えてほしいんですけれども、これは少なくとも影響として判断されたけれども、そういった、今、吉田先生が言ったこととか。

○ 廣瀬委員

プライマリーに増えてくることだってあり得るわけです。

○ 津田（修）専門委員

そうしますと、先生から御意見を伺いたいんですが、私は病理がわかりませんが、80 ppmでも36あるのですが、こういう表の、3つしか変わらないけれども。

○ 吉田専門委員

VIII-82 ページの全動物です。

○ 津田（修）専門委員

この80 ppmで見ていくんですか。

○ 吉田専門委員

80 ページというのは計画殺です。

○ 津田（修）専門委員

こちらで見るんですね。ごめんなさい、私、こちらを見ていました。

○ 廣瀬委員

そうすると、これは用量相関性がはっきりしないわけですね。

○ 津田（修）専門委員

私はそう考えて、だから、その文章を、そういう専門の先生が見てやるようなことには入れて、こうなので毒性とはしないということで書いたらいかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

これで間質性腎炎とかと言われたら困りますものね。

○ 廣瀬委員

これだったら、毒性と取るというような根拠はなくなると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

そうしますと、表 31 には雄の腎絶対重量・相対重量の増加というのは入れなければならぬことになりますね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

それで、雌の腎比重量増加は消して、これは文章中に入れるんでしょうか。

それから、腎の間質炎症性細胞浸潤は取れないということで、これは書かないということですか。

○ 吉田専門委員

間質炎症性細胞浸潤は、欄外に書くということです。

○ 小澤座長

欄外に文章で書いて、毒性とは判断しなかったということですね。

○ 廣瀬委員

用量相関性がないからということです。

○ 小澤座長

「用量相関性がないことから毒性とは判断しなかった」というふうに書くということですね。

ここまで記述を加えれば、特に整合性という問題とは異質の問題になってきて、個々の事例に即して、きちんと毒性学的に判断したということになるかと思いますが、いかがでしょうか。いいですか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

さっき聞き漏らしたんですけれども、25 ページの表 24 の雌の 20,000 ppm の所見で「尿蛋白減少」というのは、結局取るんですけどか、取らないんですけどか、どちらでしたか。

○ 小澤座長

これはどうしましょうか。

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

削りましょう。文章にしましょう。

○ 廣瀬委員

減少なのでね。

○ 津田（修）専門委員

表からは削って、上に書くという格好にしましょう。

○ 小澤座長

これは判断が分かれるところですね。ですが、文章中でよろしいですか。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

それでは、文章中に書くということです。さっきと違いますか。

○ 都築課長補佐

先ほど「腎髄質鉍物沈着減少」だけ削除して、それ以外はあまりいじらないというお話だったかと思うんですが、これは本文中に書くとしたら、どういうふうに書きましょうか。タンパクが減少したけれども、毒性所見と取らなかった。そういう言い方でよろしいですか。

○ 津田（修）専門委員

一般に、薬物の直接作用によってタンパク減少が認められることは少ないということなので、毒性としては認められなかった。ですけれども、体重減少とかそういうことでは可能性はあるかもしれません。そういう二次的な体重減少と、それと関わるようなものということで書けばいいのではないですか。

○ 小澤座長

これも、やはり二次的変化という書き方に入れるということですか。

○ 津田（修）専門委員

理由はわかりませんが、二次的変化か、あるいは。

○ 都築課長補佐

1回書いてみて、また御相談させてください。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

今のもオーバースペキュレーションかなと思うところがあって、血清中のタンパク量といったようなものが減ってきていない。要するに動いていないので、それからすると、尿のタンパクの話の評価というのはなかなか難しい。恐らく、機能的な問題から考えると、腎臓については、尿中のタンパク減少というのは何の問題もなかったと考える方が普通だろうと思います。

そうすると、マウスのところでもラットのところでも出ている尿タンパクの減少というのは、あまり取らない方がいいのではないかとはいっているんです。

○ 都築課長補佐

先生、これは 20,000 ppm で出ている所見ですので、あまり時間をかけない方がいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

言えていますね。

○ 小澤座長

それでは、20,000 ppm の「尿蛋白減少」は一律に削るということにしますか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

そうですね。それ以外に議論をすべきところがたくさんあるということで。

ありがとうございました。後で事務局からフィードバックがあるでしょうから、そのときに改めて考えるということにしたいと思います。

そうしますと、そのほかに、コメント対応 5 はやりましたね。

35 ページで、これは江馬先生からの追加要求事項に対する回答です。

それでは、これは事務局からでしたね。

○ 都築課長補佐

江馬先生が御欠席ですので、事務局から簡単に御説明して、後で先生方から補足していただければと思います。

江馬先生の御指摘だったんですけれども、抄録の VIII-93 ページ、2 パラにある着床数の減少等が「発情周期障害によると思われる着床数減少のため」と書いてあったので、着床数減少と発情周期障害との関係について、文献等を挙げて説明してくれということでコメントをいただいております。

それから、雄の包皮分離について、1500 ppm 投与群で、包皮分離完了の日齢が 300 ppm 以上で高くなっているというようなことがございまして、それについて、理由を文献や背景データを挙げて詳しく説明してくださいということです。

申請者の回答なんですけれども、36 ページの上の方の表でありますように、対照群に比べて着床数が 7,500 ppm 群で落ちております。併せて、妊娠時の体重もコントロールに比べて低いということで、背景データと比べても低いということがございました。

これらの影響で、当初は「発情周期障害によると思われる着床数減少のため」と言っていたんですが、加えて体重が低いというようなことも併せて、結論といたしましては、着床数、妊娠期間、発情周期における影響は相互に密接に関連しており、これら一連の変化は繁殖性に対する特異的な毒性影響というよりは、むしろ雌ラットの成長及び成熟に対する本剤の一般毒性に関連したものであると考えられたということで、本剤が成長を抑制したというか、体重を落としたために、その二次的な影響として、こういう影響が出たのではないかという回答をいただいております。

包皮分離に関してなんですけれども、37 ページに表をお示しいたしましたが、包皮分離の完了時期というのが、本剤の 1,500 ppm 投与群で 56 日ということで、やや遅れております。それから、包皮分離完了時体重も高くなっております。

これらの理由なんですけれども、本試験では 1,500 ppm 群で包皮分離完了時期がわずかに遅延し、その時点での体重はわずかに高値であった。しかしながら、F1 雄動物の性行動や授精率、また発達に対するホルモン影響を示唆する影響が見られなかったということから、生物学的に意義のない変化と考えられたということで回答をいただいております。

これに対しまして、江馬先生から文献が示されていない等、不満はあるんですが、抄録においても「『繁殖能に関しては、体重等の影響が認められた 7,500 ppm 群雌雄で、これに付随して発情周期の延長、妊娠期間の軽度短縮、着床数及び同腹児数の減少が認められた』と記載されていますので、回答を了承したいと思っております」ということで、最終的には了承をいただいております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

今の御説明に関しまして、何か御意見その他はございませんでしょうか。

鈴木先生、これはよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長



特に追加して説明することはありません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうすると、ちょっとこだわり過ぎたところもございましたけれども、若干の修文・修正がございますけれども、基本的にはこれで ADI を設定することができるかと思いますが、特別な意見がなければ作業に進ませていただきたいと思いますかと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

それでは、評価書(案)たたき台 44~45 ページの表を御覧いただきまして、各試験の無毒性量の最小値は、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の 5.1 mg/kg 体重/日となりました。本剤は特に遺伝毒性もありませんし、安全係数を 100 より上げるという理由はないと思われまので、安全係数 100 で除しまして、0.051 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量といたしたいと思いますが、それに関しまして、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す。

それでは、今の値、0.051 mg/kg 体重/日を ADI 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。

○ 都築課長補佐

本日、ADI の御評価をいただきましたので、これを審議結果の案といたしまして、農業専門調査会幹事に報告させていただきます。評価書の案につきましては、本日、さまざまな御指摘をいただきましたので、修正事項を踏まえまして、もう一度、先生方に内容を確認いただきたいと思います。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 柳井専門委員

すみません。所見のことで 1 点ほど、評価書(案)たたき台の 30 ページに表 28 があるんですけども、下の辺りの「発がん性群」の雌の 20,000 ppm のところですが、乳腺肥厚減少と、あと、10,000 ppm 以上で乳腺嚢胞減少という用語があるんですけども、これにつきましては、先ほど整理していただいた考えからしますと、明らかな毒性ではないので、このテーブルからは削除して、確かにそういう何らかの影響はあったのかもしれない

せんが、毒性とは取らないということでしたら削除すべきかなと思うんですけども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

これはいかがですか。それでよろしいですか。取った方がいいですか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

大変恐縮ながら、この剤は子宮癌の出るメカニズムとして、いろいろ代謝とか、あとは4-ハイドロキシエストロダイオールが出るのではないとかいろいろありますので、通常だと、減るといのは何らかのそういうのがあった結果として出たこととしても、一応、これはケース・バイ・ケースマターということで、これは残しておいてもよいのかなと私は思います。

○ 小澤座長

確かに、これはケース・バイ・ケースの、まさにそのような事例になるかと思えます。

○ 鈴木調査会座長

毒性というふうに明瞭に取れないんだったら、文章にして書いた方がいいのかもしれない。恐らくそういう指摘だったと思うんです。

○ 小澤座長

柳井先生、そういう理解になりますか。

○ 柳井専門委員

そういうことなんですが、要するに何らかの影響はあるのではないかと思われる所見なんですけれども、ただ、先ほどの整理された考え方からすると、毒性所見のテーブルには絞り込んで、本当に毒性のものだけ載せるという御提案があったものですから、そういう意味では、整理をする意味で、影響があるとは考えられますが、明らかな毒性でないものは削除して、本文中でというふうなのがいいのかなと考えました。

○ 小澤座長

これは非常に微妙なところかと思いますが、今日のコメントにも出ていましたように、確かに長いことエストロゲンの問題、それから、子宮腫瘍の問題との絡みがあって、これを残すようなことになっていたのかと思います。

たしか、吉田先生が、この部分に関しては一番よく考えくださっているので、私としてはここは残しておいて、皆さんに還元するときにまた御意見を集約するというこの方がいいのではないかと思うのですが、いかがですか。

○ 津田（修）専門委員

いいと思います。原則として、さっきも言いましたけれども、グレーだったら安全な方に見るという形でいった方がいいと思います。

○ 柳井専門委員

わかりました。

○ 小澤座長

恐縮ですが、これに関してはそのようにさせていただきたいと思いますので、よろしくをお願いします。

ほかによろしければ、次の剤に進ませていただきたいと思いますのですが、よろしいですか。

それでは、次の審議、農薬ベンフレセートの食品健康影響評価について始めたいと思います。

まず、経緯を事務局から説明いただきたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 都築課長補佐

御説明いたします。資料 3 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。

ベンフレセートにつきましては、魚介類に対する残留農薬基準設定に関連して、平成 19 年 10 月 12 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものでございます。

評価資料につきましては、事前に先生方にお送りしてございまして、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、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。

審議に必要な予備の生データをそちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、ベンフレセートの審議を始めたいと思います。

まずは、動物代謝から審議させていただきますが、御説明を簡潔にし、迅速な審議進行のために御協力よろしく願いいたします。

それでは「1. 動物体内運命試験」です。評価書たたき台 6 ページから始めさせていただきます。

この剤の動物体内運命試験は、SD ラットを用いて、ベンフレセートの標識体をエタンスルホニル基の標識体と、一部フェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  標識、ユニバーサルを用いて実施

されてございます。これは低用量 10、高用量 1,000 mg/kg 体重ということになっておりまして、低用量は無毒性量、高用量はその 100 倍という設定となっているようでございます。

結果でございますが「表 1 血漿中放射能濃度推移」というものが載せられております。低用量で単回経口、反復経口、単回静脈投与、高用量で単回経口投与が行われてございます。

100 倍の濃度比でございますけれども、高用量では、例えば  $C_{max}$  の 6.9 が 690 という単純な比例計算ではなくて、むしろ下がっているということで、高用量ですと吸収されずに糞中に排出されていった部分があることを示しているのかと思われまます。

「②排泄」でございますが、やはり同じ位置の標識体、エタンスルホニル基の標識体のベンフレートをを用いて同じ用量で行っております。排泄が速やかであるというのが重要なポイントかと思いますが、主要排泄経路は尿中ではございました。量的には尿中が多い。65.5～89.8% でございました。

7 ページに行きまして「表 2 投与後 48 時間の尿及び糞中の排泄率 (%TAR)」というものを表としてまとめております。

「③体内分布」でございますけれども、これは SD ラットにフェニル標識体を使って実験が行われております。これは主要組織における残留放射能濃度が表 3 に示されておりますが、消化管を除きますと、低用量では腎、肝。高用量では腎と腎周囲脂肪、カーカス、肝、副腎、卵巣で高かったということでございますが、残留という傾向は認められませんので、速やかに減少して、投与 144 時間後では血漿中濃度未満あるいは検出限界未満になったということでございます。組織蓄積性という問題は少ないということでありまます。

「④代謝物同定・定量」は、エタンスルホニル基の標識体を使って行われております。今まで申し上げた投与経路で行ってございます。

代謝物は B とか C という書き方しかされておられませんけれども、評価書たたき台 8 ページの 18 行目から、ベンフレートはラット体内において、ベンゾフラン基、構造式が 5 ページに書かれておりますので、それを参考にさせていただければよろしいのですが、これはベンゾフラン基の 2 位の水酸化によって B ができて、B の一部が抱合化を受け、更に酸化を受けて、主要代謝物かつ遊離酸である B に変換される。

これだけではなかなか全貌が明らかにならないと思うので、抄録を見ていただきたいと思うのですが、抄録の運命-19 を御覧になっていただきたいと思ひます。抄録に誤りがあるので訂正をしていただきたいと思ひます。

運命-19 のところに推定代謝経路ということで、ラットの体内運命試験の一環の代謝物の同定のところですが、ベンゾフラン環の 2 位の水酸化で B が出ている。その水酸基が抱合を受けるということと、更に酸化を受けて C になる。

そこまではいいんですが、D は主要代謝物かつ遊離酸になっていないんです。C と D は同じなので、開裂生成物なんです。ですから、環開裂 NC20696[D]と書いてあるのは、構造が違うんです。正しい構造は、運命-6 に書かれています D のところでございます。

確かに、環開裂が起こっている。酸化されてちょうどいいんですが、親化合物 A から酸化がアルコール、ケトンとなって、更に恐らくカルボキシエステラーゼで加水分解が起こって、D ができるということによろしいかと思います。抄録の訂正をお願いしてください。

評価書 9 ページに進んでいただいて、マウスの体内運命試験でございます。これは ICR マウスと書かれていますけれども、本当にそれでよかったですかね。ちょっとお待ちください。抄録の 26 ページに、CD1 系となっていますね。これはいいですね。

○ 津田（修）専門委員

これはいいと思います。

○ 小澤座長

すみません。

「①排泄」もラットと同様に速やかでありました。尿中に 90.3~101%排泄されたということでもあります。

「②代謝物の同定・定量」がされておりますが、ラットと同様に親化合物がなく、主要代謝物は D であったということです。ラットと同様に抱合代謝物ができるということで、ほぼ同じようなパターンになっていると考えてよろしいかと思います。

動物代謝は以上であります。

何かございますか。どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

教えてください。私には異常に思えるのですが、単回静脈内の  $T_{max}$  が 0.5 で、経口が 0.25 とはどういうことでしょうか。

○ 小澤座長

単回の  $T_{max}$  ですか。

○ 津田（修）専門委員

はい。

○ 小澤座長

なるほど。ちょっとお待ちください。

抄録で血中濃度時間推移のグラフでも書いておいてくれると、非常にわかりやすいなと思ったのですが、確かにおっしゃるとおりですね。

○ 津田（修）専門委員

しかも、5分、15分で測っているんです。それで測っていながら、30分があるんです。

○ 小澤座長

そうですね。これは間違っているんですかね。

○ 津田（修）専門委員

何かおかしいね。

○ 小澤座長

齟齬がある可能性はありますね。御指摘のとおりです。すみません。

これは申請者に確認していただきましょうか。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

追加資料要求というほどのことでもないです。

○ 津田（修）専門委員

これは5分かもしれませぬ。

○ 小澤座長

そうですね。単位が時間で書かれていますので、ここはちょっと齟齬があるのかもしれませんが、確認をしていただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。確認いたします。

○ 小澤座長

よろしくお願ひします。C<sub>max</sub>も、もしかしたらおかしいかもしれません。

ありがとうございました。

ほかにございませぬようでしたら、植物体内運命試験に進みたいと思います。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

私が多分間違っているのではないかとってはいるんだけど、気になることがあります。

ます。

例えばエタンスルホンのところで、標識しているでしょう。實際上、代謝物としては、スルホンがくっ付いたものしか出てきていない形になっているんだけど、植物の代謝などだと、スルホンのところが切れている代謝物に使っているんだね。多分こちらを標識してしまうと、切れたものについては追いかけることができないから、わかっていないのではないかな。

逆にエタンスルホンのところは、高分子をアルキル化するという話はないのかということを考えていたものだから、もし私の妄想でなければいいんだけど、わかることがあったら教えてもらえませんか。

○ 小澤座長

標識体の作成方法について何か書いてあると思うのですが、普通は標識化合物の標識位置設定理由を書かれるのですが、あまりしっかり書かれていません。運命-7の安定なフェニル基というのはわかるんですけど、フェニル基置換基であるところは確かにそうですが、フェニル標識体で代謝物をやっていたかかなということで、ちょっとお時間をいただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

フェニル標識やっているのは、運命-11 ページ、動物体内運命試験です。単回経口投与で分布を見るときにはあります。

○ 小澤座長

そうですね。分布を見るときにはやっています。そのほかにないかということなのですが、ないんですか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

これは聞いた方がいいかもしれません。そういうバックグラウンドがある上で、これを言ってくれているのならよろしいのですが、植物ではどういう代謝が出ているか。植物のマップですと、運命 73 が一番いいかもしれません。

○ 石井専門委員

植物は、運命の 36-2 に稲の代謝だけが載っています。

○ 鈴木調査会座長

随分、切れていますね。

○ 小澤座長

そうですね。Eが出てきているわけです。これが最後の73ページのマップになると、全く断りなくEにいく経路は、植物のみということが書かれてしまっています。スルホン基のこういうものを切る肝臓の酵素があるかどうかという問題ですけれども、実はあまり聞いたことがないのですが、切れないとは限らないと思うので、体内で本当にできないのか聞きますか。

○ 都築課長補佐

本当に切れたんですか。標識してあったら、わかるはずないんですけどもね。

○ 鈴木調査会座長

そうだと思います。

○ 都築課長補佐

それがないんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

それが切れて、くっついてしまって出てこないということがあるかもしれません。

○ 小澤座長

これはメタンスルホン基のラベルでやっていますので、何かで取り込まれてしまって出てこなかったら、どこかに出るのではないですか。MAS バランスとして、排泄が早くてなくなっているわけですからね。

○ 鈴木調査会座長

バランスとかいろんなものを考えたときに、不釣り合いに出てくるはずです。

○ 小澤座長

高分子に結合するとか取り込まれるという問題は、少なくとも動物体内に関してはないのではないかという気はしますが、標識位置と植物体内、稲の中でこのようなEができるということを考えますと、フェニル標識体での代謝物の検索をやってもいいのではないかという趣旨でコメントは出してもいいかもしれません。

これは毒性との関連で、ADI 設定と直接関わる問題ではないので、恐縮ですが、とりあえず先送りにさせていただいて、最後にもし毒性で非常にシグニフィカントなコメントが出たら考えることにしませんか。

それでは「2. 植物体内運命試験」で、石井先生よろしくお願いします。

○ 石井専門委員

「2. 植物体内運命試験」は、水稻を使った試験をやっております。これは除草剤です



ので、比較的初期の段階です。でも、初期と言いながら、植えてから 45 日経ってから処理したとか、この薬の対象であります雑草がこの頃までに問題になるから、遅い時期での処理をしております。この薬自身は、茎葉部によく吸収されておまして、8 ppm とか 7 ppm ぐらいわらの方に入ります。玄米の中にも比較的多く 0.28 mg/kg ぐらい入っているということで、以前の評価で 0.28 の放射能の化学形態をもうちょっと説明しろという宿題がついています。

このもの自身は、普通の有機溶媒抽出でやりますと、稲わらの方はよく抽出されるんですけども、玄米ではあまり抽出されなくて、結局 0.28 mg/kg の放射能の化学形態をはっきりさせるために、抽出した後、塩酸で加水分解したり、残ったかすの方はアルカリで加水分解しております。

つまり、抽出液から塩酸で加水分解しますと C という代謝物が出てくる。親化合物自身は抱合体になりませんので、加水分解をしてもしなくても量は変わらないんですけども、C がかなり増えるということは、この除草剤は稲の中では親化合物から B を経て C という形で主に残っているだろう。C は抱合体で残っている。

もう一つ、アルカリで加水分解しますと、F とか E が出てくるんです。勿論 E は、稲わら、玄米ともに量は多くないんですけども、出てくるんです。アルカリで加水分解しますと F がたくさん出てきて、その次にやはり E も出てきているんです。F が出てきた理由は、多分アルカリで見たために、スルホン酸のところは切れて F が出てきたんだらう。実験者はそういうコメントをしているので、多分そういうことなのでしょう。E も出てきているということは、E 自身が抱合体で存在して、アルカリでやって切れて出てきているのか。親化合物を抽出した後ですので、親化合物自身をアルカリでやりますと、E が出てくるように思います。というのは、C が F に移る反応と同じ反応ですので、親が残っておれば、当然 E も出てくるだろうと思います。

E が点線で書いてあるのは、そこがいまいちはっきりしないせいなのか。文章の中には、何も書いてないんですけども、E が出てくる原因は、親が加水分解されたために出てきたのか、抱合体であったものが出てきたのか。抱合体の可能性が大いにありまして、E そのものは、稲わらでも玄米でも通常の抽出で微量ですが検出されています。ということは、やはり植物体内では A から E に移る経路が多分あるんだらう。

36 ページは点線で書いて、後ろは実線で書いてあるので、この辺は整合性を持たせてもらわないと困るんですが、この文章で私が抜けたなと思ったのは、E のことが書いてなかったんです。アルカリの加水分解によっては、E も出てくることを知っておいてもらいた

いです。

これは抄録にも載っておりまして、抄録の 35 ページに繊維結合型の放射能の加水分解したときの様子が載っております。F が 8.6% に対して、E が 6.7% ぐらい出てきております。勿論こんなアルカリであれば、多分、親として存在しないと思います。その部分が抜けているところがあります。

私が不満なのは、残渣をいきなりアルカリでやるのは少し乱暴かなと思います。結合残留性のものをどう評価するか。これはなかなか難しい。普通でしたら、酵素で分解してみても、残ったものを更に薄い塩酸で分解してみても、最後にアルカリで分解するという丁寧なやり方をすればそういうことなんですけれども、そこら辺りは、別にどうしなければいけないということが決められているわけではありませんが、これは 15 年も前の試験の除草剤ですので、親化合物そのものは本当に 10% もないぐらい入っていることは入っています。

そのほかに C や E などお米の中には入っていることがわかった段階で、どうするかなので、抱合体の考え方というのは、どこの国も多分あまりはっきりした考えがないのではないかと思います。

ここではないんですけれども、以前の安評で要求されている 0.28 ppm の放射能の化学形態なんですけど、これは別途処理していないものをそばに置いてやると、土壤に処理しているものですから、土の中で分解されて炭酸ガスが発生しまして、炭酸ガスを吸っていることも明らかです。

ただ、抄録にはどういうわけか、そのことが抜けているんです。ということは、前回試験のデータを出さなかったのではないかと思います。だから、抄録に入っていないんです。前回の質問者もそういうものが付いていれば、こんな質問も出なかったのかなというように思います。

先ほどの稲の場合も、親化合物は B、C、その先ははっきりしないんですが、5 員環のところは切れるものははっきりしていません。ここでは多分水稲の方の分析はされていない。検出されていないんです。だから、水酸基ができてしまえば、稲の場合は抱合体として取り込まれてしまうということだろうと思います。

植物は以上です。

「3. 土壤中運命試験」では、畑でも使う薬のようであり、日本では水田用に使っているんですけれども、いわゆる好氣的な湛水状態、普通の畑の状態での分解試験をやっております。いわゆる水を張った状態でやりますと、非常に分解されにくくて、この状態での推定半減期は 300 日ぐらいだったと言われております。

12 ページの一番上の行に線が引っ張ってありますけれども、これは生かしておいた方がわかりやすいかなと思いますので、元に戻してください。

この試験は「参考」のところに書いていますように、やり方が普通のやり方と違います。普通、堪水状態の試験というのは、水を張って1週間か2週間置いて、いわゆる嫌気的な層ができた状態で薬を添加するようなやり方をするんですけども、これは薬を先に加えて、後から水を入れるという変則的な実験をやっております。その辺が堪水状態といっても違うのかなと思います。

(2) ですが、最初は好気的な状態でやっていて、後で水を加えた実験で、そうすれば当然好気的な状態で分解が進みますので、半減期は50日である。(1)も(2)も、次の(3)もそうなんですけれども、分解物として何が出てくるのかというところは、炭酸ガス以外は、あまり目立って出てくるものがないようです。

(3)の好気的な状態で試験をやりますと、分解が早くて、13ページのところなんですけど、20日ぐらいで半減する。やはり炭酸ガスがかなりの量が出てくる。分解物として、未同定なんですけど、やっと1つだけAと書いてあります。そういうものがわずかに出てくるだけで、主たる分解物は炭酸ガスだということが言えると思います。

その試験を更に、いわゆる微生物による分解を確認する意味もありまして、滅菌状態と非滅菌を比較した実験をやっておりまして、滅菌状態ではほとんど分解されません。非滅菌の場合は、炭酸ガスが発生しまして、速やかに分解されております。

14ページになりますが「(5) 土壌吸着試験」に移ります。吸着係数は小さい数字が示されておりますが、有機炭素で補正すると、普通の農薬はこんなものかなと思います。120~490とか、その下は土が違いますので、多少吸着係数は違いますが、やはり有機炭素に補正すると140~260ぐらいの数字です。

ここでは脱着試験もやっております。当然吸着よりも脱着、一旦吸着されますと、土からなかなか脱着されにくいということです。でも、数字としては、あまり高い方ではないです。移動性は多少はあるかもしれないという程度です。

「4. 水中運命試験」の「(1) 加水分解試験」ですが、加水分解に対しては、非常に安定で、やってみただけでも分解しなかったから、それ以上の試験をやらなかったということが書いてありました。

11ページに戻りますけれども「事務局より」と書いてあるところで、処理時が15日なのか14日なのかというところなんですけど、これは数え方の違いで、いわゆる満年齢で数えたか、そうでないかというだけのことでして、処理した日を1日とすれば15日になる

し、それを省けば 14 日になるという意味です。

「(2) 水中光分解(緩衝液および合成自然水)」につきましても、光では分解します。光分解をしやすいするためにフミンとって、試薬としても売っているんですけども、そういうものを添加しまして、光を当てています。その方が当然分解しやすいわけです。

緩衝液と自然水の試験でやってみますと、ランプでは 1 週間前後で分解なんですけど、これを換算しますと、北緯 35 度の春という日本の状態を想定しているんですけど、これは結構長いんです。140 日ぐらいの半減期になっております。

「5. 土壌残留試験」ですが、これは上の圃場試験を見ていただきますと、先ほど水田状態で 300 日というものがありましたけれども、実際のほ場では、そんなに長くは残らないということがここで示されています。

ただ、同じように容器の中で試験をやりますと、非常に分解しにくい状態が示されております。

「6. 作物等残留試験」ですが、これは水稲用の除草剤で初期にしか処理しませんので、わらでは多少検出されています。C もここで分析されていまして、やはり C が出てくるようです。

ただ、玄米の中では、出てもわずか 0.01 という数字が示されておりますけれども、こういう状態で、親は出なくても、C は多少出るのかなということが言えると思います。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」は、計算でやっておられると思いますが、トータルの摂取量は 17 ページの表に載っているとおりになります。これは事務局で計算していただいております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

動物代謝と稲は、大分代謝のプロファイルも違うようですし、微生物によって二酸化炭素まで分解されるという理解です。

移動については、若干だけけれどもあるということです。

加水分解は、pH4~9 のところでは安定であるということ。

魚介類は、シジミの問題で考慮されているということですね。

○ 石井専門委員

そうです。水田用の除草剤です。

○ 小澤座長

これはほとんど残らないわけですね。残留値については、魚介類のみ考えればいいという理解でよろしいわけですね。

○ 石井専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

何かございましたら、お願いします。よろしいでしょうか。

よろしければ「7. 一般薬理試験」について、津田先生お願いいたします。

○ 津田（修）専門委員

まず「8. 急性毒性試験」ですけれども、ラット、マウスともに経口で見たときには、ほぼ 4,000 mg/kg 以上ということで、非常に毒性が少ない。死ぬところで、ここに書いてあるようないろいろな症状が出ています。

経皮は死ななくて、吸入はリミットテストが 1 回ですが、死亡例がないという毒性の低いものです。

今、御説明いただいたような代謝物 D、E は、ともに 5,000 のリミットで何もありません。

あと、原体の混合物についても、毒性が 5,000 までで認められないという、非常に毒性の少ないものです。

そういう状況で、一般薬理試験の中枢を見ますと、Irwin でマウス経口、作用量 62.5 と書いてあるんですが、非常に微妙な、運動性が上がって下がったとか、呼吸がちょっと変化したという程度で、1,000 ぐらいで、ちょうど急毒が出始めるころで、少し中枢興奮性、その他があったという程度です。

呼吸・循環器系は、静脈内投与ですけれども、10 mg/kg で、これも非常に軽微な変化があったということ。

これは *in vitro* ですが、回腸では各収縮作用というんですが、アセチルコリン、ヒスタミン、バリウムなどをやって、それぞれ同じように抑制した。

横隔膜の神経筋では、骨格筋の刺激には関係なく、神経刺激でわずかに増強があったという程度です。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」については、いずれもなかったということです。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

強い毒性はないということですが、ちょっとスペルだけ、19ページの10行目「Bueher法」は「1」が入りますね。

○ 津田（修）専門委員

そうです。ごめんなさい。

○ 小澤座長

よろしくをお願いします。

それでは、毒性の先生方よろしゅうございますでしょうか。

○ 柳井専門委員

単なる用語の問題なんですけど、18ページの表12の「吸入」の一番右の「観察された症状」のところで「鼻水分泌」という用語があるんですけども、今までは「鼻汁分泌」を使ってきました。「鼻水」というのはわかりやすいんですが「鼻汁」の方がいいかなと思います。

○ 小澤座長

そうですね。それでは、そういうことにします。ありがとうございました。

ほかによろしいでしょうか。

よろしければ「10. 亜急性毒性試験」について、よろしく願いいたします。

○ 吉田専門委員

19ページの14行目からの「10. 亜急性毒性試験」について、申し上げます。

亜急性毒性試験は、ラット、マウス、イヌの3種類の動物を使って行われております。

まずラットからですが、SDラット一群10匹を用いまして、0、200、500、1,250及び3130 ppmの混餌投与が行われております。この剤はいろいろな毒性は出ていないんですけども、今回は腎臓に認められ、若干増えているようです。

その結果が20ページ、表15に記載されております。頻度といたしましては「計」を御覧になりますと、硝子滴沈着、好酸性封入体につきましても、そう変わりはないんですけども、程度を見ますと、用量が増えるにつれ、程度が重くなっております。この認められた変化は、雄のみです。

好酸性封入体ということですが、原本を読みますと、その上の硝子滴よりも大型なものだという記載ですので、ほぼ同じような変化としてとらえているようです。しかし、この試験におきましては、 $\alpha 2u$ グロブリンの免疫染色は行っておりません。

原体の換算の最高用量が3,130ということをおし上げておりませんでした、最高用量

に腎臓の変化が認められたので、無毒性量は雄でその下の 1,250、雌は最高用量の 3,130 ppm になります。

続きまして、マウスです。マウスは ICR マウスを用いまして、一群 20 匹ずつ、雌雄それぞれで、用量は 0、1,000、3,000、9,000 及び 18,000 ppm の混餌投与を行っております。

これにつきましても、結果は 20 ページの表 17 にまとめられております。主な変化といたしましては、体重増加抑制が 3,000 ppm 以上の雌雄で認められております。そのほか、9,000 ppm 以上で腎臓への影響が認められております。

ここで特記すべきことといたしまして、これからも出てくるのですが、腎乳頭壊死といったような変化が認められてきております。また、死亡動物も 9,000 ppm 以上の雄で 2 匹、最高用量で雄 3 匹が死亡しております。3,000 ppm 以上で変化が認められたので、ここを影響量とし、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm となっております。

引き続きまして、イヌです。イヌにつきましては、ビーグル犬雌雄各 4 匹を用いまして、強制経口されております。0.5% CMC を溶媒といたしまして、0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日のカテーテルで強制経口投与を行っております。

認められた変化は、21 ページの表 18 に記載されております。この試験におきましては、死亡動物が 100 mg/kg 以上で認められておりますが、100 mg の雌で 1 匹、1,000 mg の雄 1 匹で認められた変化というのは、肺が真っ赤でして、恐らく誤投与であろうということです。しかし、死亡が最高用量で雄 1、雌 1 に認められております。

認められた変化というのは、主には腎臓です。こちらでもやはり腎乳頭壊死という変化が認められているのですが、原本を見ますと、そう強い壊死ではないんです。それについては、後ほど申し上げますが、1,000 で変化が認められて、100 では認められなかったことから、無毒性量は 100 mg/kg 体重/日となっております。

1 点質問なのですが、最高用量群での死因なのですが、原本を当たりますと、どうも腎乳頭壊死が認められまして、私はこれが死因かなとも思ったのですがけれども、腎乳頭壊死が認められたのは、雄の最高用量の 1 例のみです。雌では、腎の癒痕化といったような変化になっており、程度もよくわからないので、それぞれの死因が本当に腎臓だったのかどうかということです。これについて若干回答をいただければと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

今の御説明に関して、何か御意見あるいは質問などございましたら、お願いします。  
ほかの毒性でも今の腎乳頭壊死という所見は、いろんところで見られてきますね。

○ 吉田専門委員

マウスとイヌです。

○ 小澤座長

それから、評価書たたき台の表 18 の中で、一重取り消し線で、雄では「癍痕化」が消されていて、雌は「壊死」が消されている。これはこれでいいんですね。

○ 吉田専門委員

はい。原本を確認いたしましたところ、雄の腎乳頭壊死というのは、雄 1 例が死亡していますが、それに認められた変化で、雌の死亡した動物にはこれらの変化はなくて、雌では癍痕化しか認められていなくて、これは計画殺した動物でした。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

ほかに何かございますでしょうか。よろしいですか。

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」に進んでいただけますでしょうか。

○ 吉田専門委員

「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、ビーグル犬一群各 6 匹を用いまして、慢性毒性試験が行われております。投与用量は 0、4、40、400 mg/kg 体重/日の 1% MC 溶液で行っております。

認められた変化は、22 ページの表 19 に記載されております。認められた変化というのは、ほぼ表 18 の亜急性で認められた変化が激しくなっているようなものでして、腎臓の変化が認められております。

また 1 年のイヌでは、400 というのは非常に用量が高かったのか、動物の状態が 400 を 1 回で投与すると、状態が悪くなるものですから、評価書に書かれているように、2 回に分けたり、300 で 1 回に落としたりということで、1 年の強制経口投与をしております。

しかし、その下の 40 には変化が認められなかったことから、雌雄とも 40 mg/kg 体重/日を無毒性量としております。非常に用量が高かったということで、死亡動物も認められております。

引き続きまして、22 ページ (2) SD ラットを用いまして、2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験が行われております。投与量は 0、60、600、6,000 ppm の混餌投与です。

認められました変化は、23 ページの表 21 にまとめられております。600 ppm 以上で雌



雄で体重増加抑制が認められています。若干、雌で腎比重量が出ているのですが、ラットではマウスやイヌに比べて、この剤は腎臓への影響が非常に低いようです。

23 ページの発がん性試験のラットについては、認められておりません。

マウスの 18 ヶ月の発がん性試験が、ICR マウスで行われております。投与量は 0、300、3,000、10,000 ppm です。

これで認められた変化が、23 ページの表 23 にまとめられております。まず死亡率が最高用量で増加しております。死亡原因は報告書の中にもありますが、非常に重篤な死に至るような腎乳頭壊死が増加したために、死亡率が増加したと記載されております。

雄の 3,000 ppm 以下では投与群に影響はないのですが、雌では、もう一段低い 3,000 ppm まで腎の影響が認められておまして、体重増加も抑制しております。雌では 300 ppm には影響が認められなかったことから、無毒性量は雄で 3,000、雌では 300 となっております。発がん性は認められておりません。

すべてをまとめますと、腎への影響が強いということで、これも恐らく腎から排泄されるとか、腎に分布することに関連しているのではないかと考えておりました。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

確におっしゃるとおりのことを私も考えましたが、短い時間の単回経口投与など体内動態試験では、早い時間での分布が腎臓は高い濃度になっているのが、この剤の特色なんです。

長期投与でどうなっていくのかというのは、複数回投与で 14 日間程度しかやっていないので、それ以上だとどうなるのかという問題が確かにあるかと思われまます。

繰り返しになりますけれども、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性試験では、腎臓の乳頭壊死はないわけですね。

○ 吉田専門委員

90 日でもラットはありません。

○ 小澤座長

90 日はあるんですか。

○ 吉田専門委員

90 日でもありません。

○ 小澤座長

ラットには見られなくて、イヌとマウスで見られる。しかも、イヌでは相当重篤です。マウスもそうですか。

○ 吉田専門委員

マウスも重篤です。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

ラットの場合は、マウス等に比べると、若干低い濃度で実験しているようです。確かに感受性としてはマウスの方が高いようで、慢毒の方でラットの 6,000 までやっていて影響が出ない。マウスだと 3,000 でも出てきますということにはなるんですが、10,000 ppm とか、そういう高い用量で腎臓に対する影響が認められていることからすると、ラットでもうちょっと高いところをやれば、腎臓に対しての影響はないとは言えない。この辺のところは、確認できていないだけなのではないかと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

こちら辺は ADI 設定とも関係があるところなので、結局、ADI は 2 年間のラット慢性毒性／発がん性併合試験の最低用量 60 ppm、つまり、雄の 2.63 mg/kg 体重/日が根拠になっているんですね。ですので、確認をさせていただいたということです。

確かにラットでないとは言い切れない。鈴木先生のおっしゃるとおりかと思います。すみません。ありがとうございました。

ほかに毒性の先生方から、御意見などございますか。

○ 鈴木調査会座長

死に至るような腎乳頭壊死の話のところは、確かにハザードの問題なので、そう問題にしなくてもいいのかもしれないんですけども、どうしてこうなってしまうのか。腎乳頭だから集合管のところですね。そのところで、何で壊死が起こってしまうのかというところが非常に気になります。

○ 津田（修）専門委員

NSAID があります。NSAID は有名です。あそこは収縮するんです。非常に有名です。

○ 小澤座長

抗炎症剤ですか。

○ 津田（修）専門委員

そうです。NSAID は収縮するので、壊死が起こります。

○ 小澤座長

なるほどね。

○ 津田（修）専門委員

それは代表的です。

○ 鈴木調査会座長

それと同じような機序なんですか。

○ 津田（修）専門委員

そこは分かりません。あるかと聞かれたので、ありますと言っただけです。

○ 鈴木調査会座長

そういう意味だけですね。この剤ではどうもわからないんですね。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

それは死亡率にも関連しておりますし、イヌでは腎臓の変化で、機序として考えられるものを聞きたいということ。

あと、イヌでは確かに起きているのですけれども、死亡がどうもそこだけかどうかというのは、わからないところもあるので、1回そこは伺いたいなと思っております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

いずれにしても、先ほど座長が言われたように、ADIを決める上では特に問題にならないんですが、気にしています。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 柳井専門委員

なぜマウスに腎乳頭壊死が出て、ラットにないのかというのは、不思議に思っているんですけども、通常の抗炎症剤のときに出てくる腎乳頭壊死はラットにも出てくることが多いんですけども、その辺は興味があるところなので、是非知りたいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

単純に投与量だけを比較すると、2年間の慢毒でラットの最高用量 6,000 ppm の雄が 270 mg/kg 体重/日。

マウスですと 1,000 ppm で出ているのですが、確かに鈴木先生がおっしゃるように、ラットでももっと高い 10,000 ppm などであれば話は変わってくるのかもれません。

難しいところで、どうやってメーカーに対応するかというところですが、ADI は設定したいしというところでは。

ほかによろしければ「12. 生殖発生毒性試験」のところを、事務局からお願いします。

○ 都築課長補佐

江馬先生がいらっしゃらないので、江馬先生に御指摘というか修文いただいたことを踏まえて、御説明させていただきたいと思います。

「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」でございます。SD ラット一群雌雄各 30 匹を用いまして、6,000 ppm までの濃度で試験が行われております。

結果につきましては、表 25 にお示しさせていただいております。まず親動物につきましては、最高用量群の 6,000 ppm で体重増加抑制、腎比重量増加、腎尿細管上皮の硝子滴蓄積等が観察されております。

2 世代目の雄親の 600 ppm 以上で、体重増加抑制が認められております。

児動物に関しましては、1 世代目のところで、当初「体重増加抑制」と書かせていただいたんですが、江馬先生から「低体重」というふう書き直しをいただいております。

2 世代目のところでは、最高用量 6,000 ppm で低体重、同腹児数減少が認められております。

「(2) 発生毒性試験(ラット)」でございます。SD ラット一群雌 25 匹に、1,000 mg までの用量で、強制経口投与で実験が行われております。溶媒には 1%MC 水溶液が用いられております。

母動物のところでは、摂水量の有意な増加が見られました。それから、55 mg/kg 体重/日投与群で一過性の唾液の分泌亢進が認められました。

児動物では、影響は認められておりません。

本試験では、母動物の無毒性量は 3 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 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。

「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」でございます。チンチラウサギー群雌 16 匹を用いまして、800 mg/kg 体重/日までの用量で行われております。溶媒は 1%CMC 水溶液を用いております。

結果でございますが、母動物では 800 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められました。

以上を踏まえまして、無毒性量は母動物で 200 mg/kg 体重/日、胎児で 800 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。

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、御追加あるいは御質問ございますか。どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

溶媒は、最初にメチルセルロースと抄録に書いてあるんですが、カルボキシメチルセルロースではないですか。全部 CMC に見えます。抄録は MC となっています。

○ 都築課長補佐

抄録に書いてあったものをそのまま書いたんですが、もう一度、確認しましょうか。

○ 津田（修）専門委員

確認しましょう。そんなものがあるのかなと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 小澤座長

それはよろしく申し上げます。

ほかによろしければ「13. 遺伝毒性試験」に進ませていただきたいと思いますと思いますが、よろしいですか。それでは、お待たせいたしました。

○ 太田専門委員

「13. 遺伝毒性試験」は、たたき台 25 ページに書いてあります。

細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としまして、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施されております。比較的古い試験ではありますが、最高用量でも問題ないと思います。結果はすべて陰性で、これらのことから遺伝毒性はないと考えていいかと思えます。

26 ページには、代謝物 D と代謝物 E、混在物 G について、細菌を用いた復帰突然変異試験が行われております。いずれも結果は陰性でありました。原体及び代謝物とも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

ありがとうございました。

遺伝毒性はないということで、閾値が設定できないことはない。この点でそういうことではないということです。ありがとうございました。

一応、一通り進ませていただいたのですが、非常に気になるところは、マウス及び高用量でのラットではどうなのかという問題もありますし、イヌでも見られた重篤な腎乳頭壊死が確かにありますが、NOAELとして一番低いところは、ラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験の雄の2.63 mg/kg 体重/日。この試験では、腎臓の乳頭壊死は見られておりませんが、ここに10,000 ppmというカラムがあって、そういう毒性が出ていたとすれば、そこも併せて聞くことになってしまうわけです。

さて、そこでどうしましょうかということですが、毒性の先生方から御意見ございますか。これはADIの設定作業に進まないで、コメントを出して、それを聞いてからの方がいいということにすべきかどうか。

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

私はこのまま進められると思います。聞くのはいいと思うんですが、一応、機序として、参考に聞いておくということはあるんですが、我々が飲んでいる普通のNSAIDにそういうことが起こっていますので、低い量で十分に安全性をとれば、特別これが決定できないものではないだろう。あるいは安全係数に特別影響を与えるようなものでもないだろうと思っています。

○ 小澤座長

貴重な御意見をありがとうございます。

鈴木先生、いかがですか。

○ 鈴木調査会座長

ハザードのアイデンティフィケーションの点では、若干、不足があるのかもしれないけれども、今、津田先生が言われるように、どの試験で見ても閾値があることは明瞭に示されていることでもあるので、ADIの設定はできるのではないか。このまま放っておくわけにもいかないような気がするので、何か聞かないといけないとは思っています。

○ 小澤座長

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

伺いたい最大のものは、腎乳頭壊死の発現機序です。それはいろいろな種に認められておりますし、恐らくラットで認められなかったのは、先ほど鈴木先生がおっしゃったように、確かにラットの用量だけなぜか低いということがあると思いますので、それについて、ラットの可能性も含めてお聞きしたいのが1点。

もう一つは、イヌの試験は用量が高いこともあるのですが、死亡が出ております。特に亜急性試験の死因として考えられるものが、どうも腎乳頭壊死だけではないように思いますので、90日のイヌの死因として考えられるものについて、腎乳頭壊死との関連性を含めながら、考察していただきたいということが2点目としてあるのですけれども、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○ 石井専門委員

今の皆さんの議論とは違うんですけれども、これを読んでいて、この剤の残留は親よりも代謝物Cの方が残っているんです。ほとんどが検出限界以下なんですけれども、わずかに0.01を検出したものもある。

ところが、分析法を見ますと、アセトニトリルで抽出したものを塩酸で加水分解して、分析をしているんです。わらの方は、結構残っています。本当は抽出する前に塩酸で加水分解してからジクロロメタンで転用するやり方をすると、抱合体で、例えばグルコース1個ぐらいだったら抽出されるでしょうけれども、糖の数が多くなるとだんだん抽出されにくくなりますので、分析法がこれではまずかったのかなと、今、思っているのですけれども、ただ、レベルはそんなに高いものではない。ADIにからむ話ではないので、ADIはADIでやっていただいて、ただ、その分析法の妥当性が気になるなと思っています。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

これも貴重な御意見だと思いますし、そういう観点から言えば、今まで審議中にいろいろな資料をくくらせていただきましたけれども、もしかして、静脈に入っていないのではないかということすら考えられるようなデータの気もするというので、ちょっと聞いてみたいという気もいたします。

実際問題として、ADIの設定という作業をする傍ら、申請者側に質問を出すことになる

と、手続的にどういうふうになりますか。

○ 都築課長補佐

もし幹事会までの間で間に合うのであれば、幹事会に質問の答えを併せて御報告させていただきたいと思います。

それが間に合わなかった場合なんですけれども、ADIは決まって、作物残留基準値を設定する作業を進めていただいて、併せて回答が上がってきた段階で、こちらの部会でまた御報告をさせていただくことができるかと思います。

その場合、評価書に盛り込むのが少し難しくなってしまう。

○ 小澤座長

そうなんです。

○ 鈴木調査会座長

実は似たようなケースが既にあって、その場合は、宿題という形で、外国の評価書のデータのギャップの指摘みたいな話のことにして出してあります。

ただ、ここの審議が完璧に終わったわけではないけれども、ADIを出しました。なるべく早くにそのデータを補完してくださいという形で、若干、解説をすれば、農薬登録が3年ごとに行われますから、そのときに抄録をこちらでもう一遍見させてもらう。最長でそこまでの猶予は見ましようかという話になっております。

ただ、これは法律で決まっていることではないので、なかなか難しいんですけれども、今の我々のここの審議は、ADIは決めたけれども、やはりデータにギャップがあって、それは埋めてもらわないと具合が悪い。引き続き、継続で見ますけれどもという内容になるんだと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

私の頭の中では、例えば標識体の違いがあって、実は毒性代謝物があるんだということになったらどうなるのかということも考えていたんですが、代謝物の急性毒性などを見ると、弱そうだということもあるし、そういうところでひっくり返ったりすることがなければ、今、鈴木先生がおっしゃられたように、ADIの設定作業だけ進めておく傍ら、調査会としては、吉田先生始め先生方から出ました、腎乳頭壊死の発現メカニズムについてはどうか。

ラットについては、投与量が低用量の試験であるので、高用量にした場合にはどうなるのか。



イヌは腎臓乳頭壊死だけが死因ではないと思われるが、死因について考察してくださいという3点です。

場合によっては、NSAIDの関連は書かなくもいいのかもしれませんが、そのほかにも動物代謝の静脈内投与の問題、植物代謝の分析方法の問題の5つぐらいの指摘事項があるわけです。

これを出した上でADI設定の作業だけは進めて、あとは事務局にお任せするということでよろしいですか。先生方いかがですか。どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

私は代謝のことはあれなので、1回だけ確認させてください。

今、測定方法が云々とおっしゃいましたが、危険そうなものが植物や土壌など、生体以外でできて悪さをするのがつかまれていることはないですね。

○ 石井専門委員

それはないんです。植物の代謝の実験を見ると、わかっている代謝物CやEなどが新たに量が増えて出てきたということはわかっているんですけども、それ以外のこと、新たなものがあるのか。未同定ですから、それ以上のことはわからないんです。

○ 津田（修）専門委員

通常常識からいくと、そうであれば、それだけの試験は、動物の体の中で変化すれば、それは実験としても担保されているし、ある程度の代謝物、その他もやられているということでもいいということですね。

○ 石井専門委員

そうですね。Cについては、動物と共通です。

○ 津田（修）専門委員

わかりました。そうであれば、いいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

吉田先生、何かございますか。

○ 吉田専門委員

今回、私もADIの設定は可能だと思うのですが、恐らく今まで拝見した中で、このタイプの毒性は出てきたことがなかったので、是非このメンバーに回答についてはお知らせいただきたいということをお願いしたいと思います。

○ 小澤座長

そういうことで、よろしいかと思いますが、柳井先生もよろしゅうございますね。

○ 柳井専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、ADIの設定の作業に進ませていただいて、表28を御覧になっていただきたいと思います。

先ほど私が申し上げてしまいましたけれども、表28の中でラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験、雄ラットの無毒性量2.63が最も低いと思います。

それから、安全係数でございますけれども、すべて閾値が設定されておりますし、これを100より大きくする理由もないことから、100で割りまして、ADIは0.026 mg/kg 体重/日と設定することを本部会の審議結果にしたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。確認をしていただきたいと思います。

審議途中でNOAELが変わってしまったところはなかったと思いますけれども、よろしいですね。

ありがとうございます。

そういうことで、今の0.026 mg/kg 体重/日を本部会の審議結果にしたいと思います。

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いたします。

○ 都築課長補佐

本日、ADIの御評価をいただきましたので、これを審議結果の案といたしまして、幹事会に報告する予定です。

農薬評価書案につきましては、指摘があった事項を踏まえて修正させていただきたいと思います。

それから、御指摘いただいた確認事項なんですけれども、なるべく早く御報告できるように申請者の側に伝えたいと思います。

○ 小澤座長

そのようをお願いいたします。特にフィードバックをきっちりさせていただきたいと思います。

それでは、今後の予定などの説明をよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

今後の予定でございますけれども、来週11月12日月曜日に、第9回確認評価第三部会

を開催。

11月26日に、第9回確認評価第二部会を開催。

11月30日に、第11回確認評価第一部会を開催。

12月5日に、第18回総合評価第一部会の開催を予定しております。

なお、次回の総合評価第二部会については、今のところ12月21日を予定しているんですけども、年末も近いので、ひょっとしたらお休みいただくかもしれません。

あと、御紹介しておきますけれども、来週月曜日から吉田緑先生とうちの事務局の渡邊がOECDの農薬作業部会登録ステアリング会合に出席するために、メキシコシティに出張してまいります。

○ 小澤座長

恐縮ですが、年度末にもかかることですので、今年度末までの予定がわかっていたら教えていただけますか。

○ 都築課長補佐

今、日程を調整している途中でございますので、まとめ次第、御連絡したいと思います。

○ 小澤座長

よろしく申し上げます。というのは、金曜日で引かかるものがありますので、すみません。

ほかに何もないうでしたら、本日の会議はこれで終了とさせていただきます。ありがとうございました。